

LIMFOIDNE IN MIELOIDNE NEOPLAZME V OTROŠKEM OBDOBJU

Janez Jazbec, Lidija Kitanovski

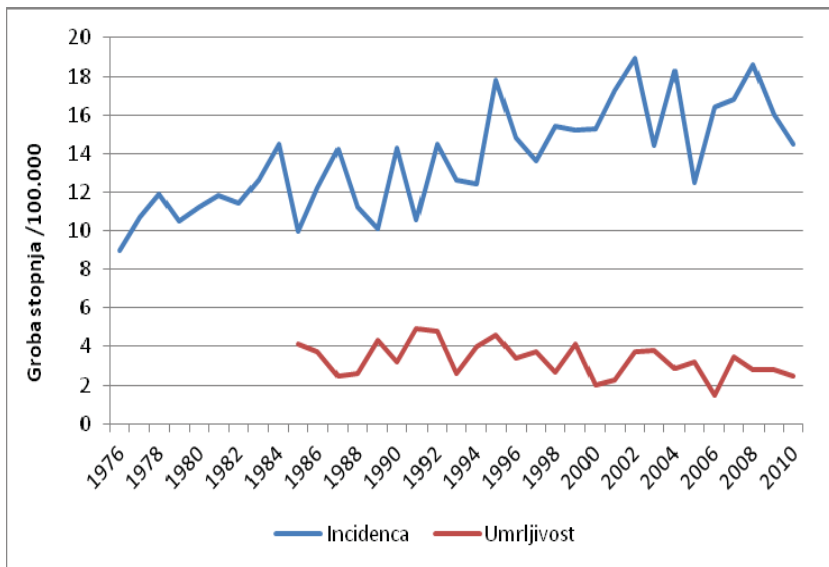
Povzetek. Rak pri otrocih je redka bolezen. Najpogostejše maligne neoplazme pri otrocih so akutne levkemije, ki obsegajo četrtno vseh novih primerov raka. V zdravljenju otroških levkemij je bil dosežen velik napredek, ki je predvsem posledica sistematičnega sodelovanja vrste centrov pri optimizaciji diagnostičnih in terapevtskih pristopov. V prispevku predstavljamo rezultate zdravljenja otroških akutnih levkemij v Sloveniji.

UVOD

Rak je v otroškem obdobju redka bolezen, saj je letno le manj kot 1 % vseh novih bolnikov z rakom mlajših od 15 let. Kljub redkosti in napredku v zdravljenju pa je rak še vedno eden najpogostejših vzrokov smrti pri otrocih po neonatalnem obdobju. V razvitem svetu letno umre več otrok zaradi raka kot zaradi cistične fibroze, sladkorne bolezni, astme in prirojenih nepravilnosti skupaj. Ocenjujejo, da je incidenca raka pri osebah, mlajših od 19 let, v razvitem svetu okrog 165/1.000.000. V Sloveniji je bilo v letih 2006–2010 odkritih med 60 in 70 novih primerov letno. V zadnjih 30 letih je bilo v svetu zaznati zmerno zvečanje incidenčne stopnje – v ZDA z 129/1.000.000 v letu 1975 na 175/1.000.000 v letu 2009, hkrati pa se je umrljivost zmanjšala z 51 na 27/1.000.000 (1). Tudi v Sloveniji se je incidenčna stopnja v obdobju 1975–2010 zvečala s 97 na 145/1.000.000, umrljivostna pa padla z 41 leta 1985 na 25/1.000.000 leta 2010 (Slika 1) (2).

Ker je bolezen redka, diagnostični in terapevtski postopki pa zahtevni in – ne nazadnje – zaradi specifične obravnave po zaključenem zdravljenju, poteka v Sloveniji obravnava otrok z rakom že več desetletij v enem samem otroškem onkološkem centru, v katerem pa sodelujejo strokovnjaki iz različnih ustanov (Pediatrična klinika v Ljubljani, UKC Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, inštituti Medicinske fakultete v Ljubljani, Univerzitetni inštitut RS za rehabilitacijo idr.).

Pomembno mesto v otroški onkologiji imajo prav hematološke oziroma limfoidne neoplazme. Akutna levkemija je najpogostejši malignom otroške dobe, sledijo ji možganski tumorji, tem pa po pogostosti sledijo limfomi z 10–13 % novo odkritih rakavih bolezni v tem starostnem obdobju.



Slika 1. Incidenca raka in umrljivost zaradi raka pri otrocih in mladostnikih do 20. leta starosti; Slovenija, 1976–2010 (2).

AKUTNA LIMFOBLASTNA LEVKEMIJA

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) ima svoj vrh med drugim in šestim letom starosti, v najstniškem obdobju pa se večja delež bolnikov z akutno mielo-blastno levkemijo. V Sloveniji je v zadnjih 20 letih za akutno limfoblastno obliko levkemije zbolelo povprečno 13 otrok letno.

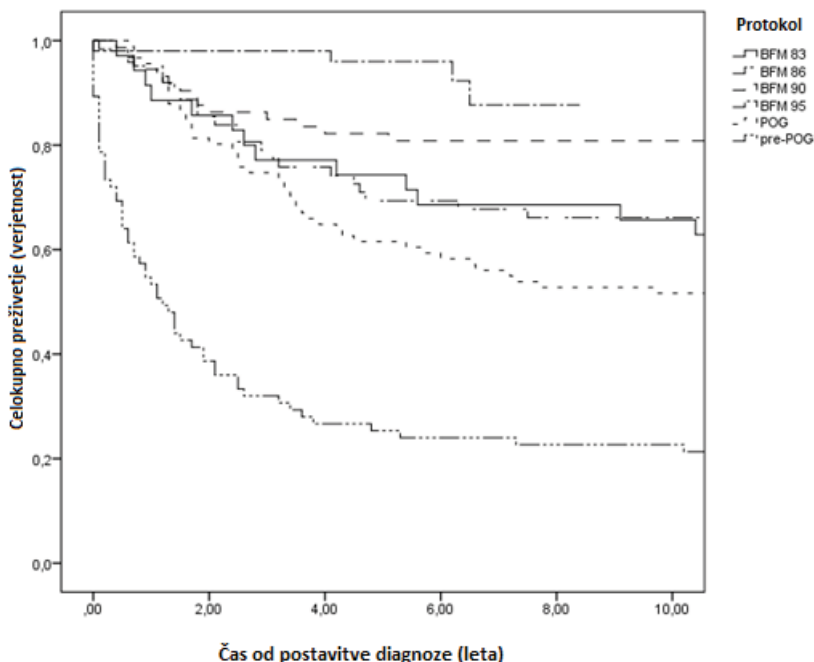
Zdravljenje otrok z ALL po mednarodnih terapevtskih shemah se je v Slo-veniji začelo v letu 1973, ko je bila privzeta ameriška shema POG (*Pediatric Oncology Group*). Od leta 1983, ko smo prešli na sheme, ki jih je oblikovala skupina BFM (Berlin, Frankfurt, Münster), v Sloveniji sledimo smernicam, ki jih je za zdravljenje otroške ALL prevzel večji del srednjeevropskih držav. Od leta 2002 Slovenija tudi aktivno sodeluje v razvoju protokolov zdravlje-nja otroške ALL. V tabeli 1 in na sliki 2 prikazujemo analizo uspešnosti zdravljenja ALL pri otrocih v Sloveniji po posameznih časovnih obdobjih.

Celokupno preživetje otrok, zdravljenih zaradi ALL, se je pomembno izboljšalo. Rezultati zdravljenja v Sloveniji so primerljivi z rezultati v podobnih centrih v Evropi, pri čemer je zanimivo dejstvo, da bazira praktično celotno zdravljenje ALL na starih citostatikih, med katerimi je bil kot zadnji za uporabo v humani medicini odobren adriamicin leta 1964 (2). Bistvo napredka v

primeru otroške ALL torej ni v uporabi novejših zdravil, ampak v optimizaciji uporabe že znanih citostatikov, boljšemu obvladovanju stranskih učinkov in zapletov zdravljenja ter boljšem poznavanju biologije bolezni, ki je podlaga za razvrščanje bolnikov v skupine tveganja, katerim je prilagojena intenzivnost zdravljenja.

Tabela 1. Analiza uspešnosti zdravljenja akutne limfoblastne levkemije pri otrocih v Sloveniji po obdobjih posameznih protokolov zdravljenja (POG – protokol Pediatric Oncology Group, BFM – protokol Berlin, Frankfurt, Münster)

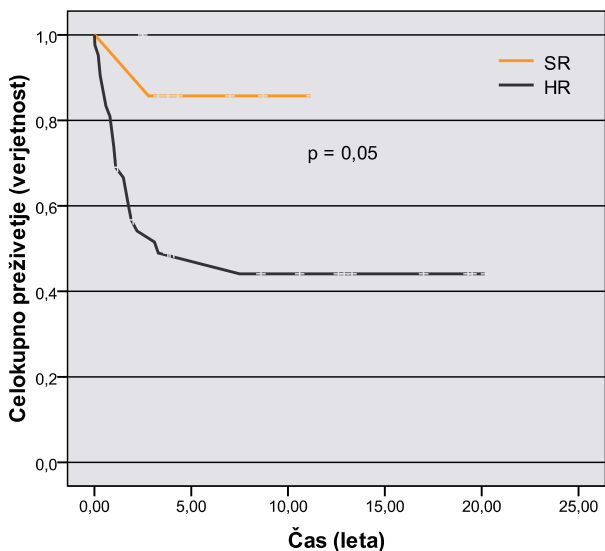
Protokol zdravljenja	Pred POG	POG	BFM 83	BFM 86	BFM 90	BFM 95
Število bolnikov [n]	75	91	35	62	73	50
Živi [n]	15	47	21	40	59	46
Preživetje [%]	20	52	60	65	81	92
Tveganje		Število				
majhno	/	1	16	30	25	18
srednje	/	7	/	/	42	26
veliko	/	7	15	32	6	6
Tveganje		Preživetje [število in odstotni delež]				
majhno	/	1 (100)	9 (56)	19 (63)	24 (96)	17 (94)
srednje	/	4 (57)	/	/	33 (79)	25 (96)
veliko	/	3 (42)	8 (53)	21 (66)	2 (33)	4 (67)
Starost [let] ob diagnozi		Število				
< 1	7	4	2	1	3	0
1–9	56	79	24	50	47	39
> 10	12	8	9	11	23	10
		Preživetje [število in (odstotni delež)]				
< 1	1 (14)	2 (50)	2 (100)	0 (0)	2 (67)	0 (0)
1–9	11 (20)	42 (53)	15 (63)	32 (64)	42 (89)	38 (97)
> 10	3 (25)	3 (38)	4 (44)	8 (73)	15 (65)	8 (80)
		Relapsi [število in (odstotni delež)]				
	/	58 (64)	13 (37)	20 (32)	11 (15)	8 (16)
		Sekundarni tumor [število]				
	/	6	3	2	1	1



Slika 2. Celokupno preživetje otrok, zdravljenih zaradi akutne limfoblastne levkemije v Sloveniji od leta 1967 do 2004, glede na uporabljeni protokol zdravljenja.

AKUTNA MIELOBLASTNA LEVKEMIJA

Akutna mieloblastna levkemija (AML) je druga najpogostejša oblika levkemij pri otrocih, ki se pojavlja predvsem pri starejših otrocih, pri nas v 14 % primerov levkemij (oziroma v nekaj več kot dveh primerih letno). Čeprav je AML predvsem bolezen odraslih z mediano starosti 65 let, je v otroški populaciji druga najpogostejša oblika levkemije (15–20 % vseh levkemij). Seveda gre za heterogeno skupino akutnih mieloidnih neoplazem, katerih klasifikacija je temeljila na morfoloških značilnostih, v zadnjih letih pa tako v klasifikaciji kot tudi po napovedni vrednosti vse večjo vrednost dobivajo citogenetski označevalci. Relativna pogostost AML je v starostni skupini do 10 let 13–14 %, v obdobju od 15–19 let pa 36 %. Izid zdravljenja otrok z AML se je znatno izboljšal v zadnjih treh desetletjih. Izboljšanje smo dosegli z vključevanjem pediatričnih bolnikov v klinične raziskave, z intenzivnejšim zdravljenjem (vključno s presaditvijo krvotvornih matičnih celic) ter z izboljšanjem podpornega zdravljenja. Stopnja ozdravitve otrok z AML še vedno zaostaja za stopnjo ozdravitve otrok z ALL.



Slika 3. Ocena celokupnega preživetja otrok z akutno mieloblastno levkemijo glede na skupino tveganja (Kaplan Meierjeva analiza; $p = 0,05$).
 SR – skupina z majhnim tveganjem; HR – skupina z velikim tveganjem

V Sloveniji smo v obdobju 1991–2010 na Oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani zdravili 50 otrok in mladostnikov z AML, 18 dečkov (36 %) in 32 deklic (64 %). V njihovi starostni razporeditvi sta dva vrhova, prvi v starosti 2,5 let, drugi pa v starosti 15 let. AML se je pojavila kot sekundarna neoplazma pri 4 bolnikih (8 %). Bolnike smo zdravili po protokolih BFM 83 (6 bolnikov), BFM 93 (11 bolnikov), BFM 98 (26 bolnikov) in BFM 04 (5 bolnikov). Dva smo zdravili po prilagojenem protokolu BFM, prvega zaradi osnovne bolezni (Fanconijev sindrom), drugega zaradi poprejšnjega zdravljenja zaradi germinoma centralnega živčnega sistema. V skupini z majhnim tveganjem je bilo 8 bolnikov (16 %), 42 bolnikov (84 %) je bilo v skupini z velikim tveganjem. S presaditvijo krvotvornih matičnih celic smo zdravili skupaj 17 bolnikov (34 %), 9 od njih v 1. remisiji, 8 pa v 2. remisiji. Pojav sekundarne neoplazme smo ugotovili pri enem bolniku, ki je 1,7 let po postavljeni diagnozi zbolel za Hodgkinovim limfomom. V času sledenja je umrlo 23 bolnikov (64 %), 14 (61 %) od njih zaradi napredovanja bolezni, 4 zaradi okužbe med zdravljenjem (17,4 %), 3 zaradi okužbe med PKMC (13 %); 1 bolnik je umrl kmalu po začetem zdravljenju zaradi intrakranialne krvavitve, 1 bolnica pa zaradi bolezni presadka proti gostitelju. Rezultati zdravljenja otrok z AML našega centra so primerljivi z rezultati drugih evropskih centrov, ki uporabljajo iste protokole (3).

ZAKLJUČEK

Načeloma je v otroški onkologiji uveljavljeno dejstvo, da so najboljši rezultati zdravljenja otrok z rakom pri tistih, ki so zdravljeni v okviru mednarodnih kliničnih raziskav. V ta namen poteka na ravni Evropske unije usklajena akcija, katere cilj je harmonizacija obravnave otroških rakov (4). Glavno gibalno akcije je mednarodno združenje otroških onkologov SIOPE. V letu 2014 je bila ustanovljena *Sekcija za otroško onkologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu*, ki je istega leta postala polnopravna članica *Evropskega združenja za otroško onkologijo* SIOPE, s čimer so bili doseženi tudi formalni pogoji za aktivno sodelovanje v mednarodnih kliničnih raziskavah za optimizacijo otrok z rakom.

LITERATURA

1. http://www.epa.gov/envirohealth/children/health/childhood_cancer.html
2. www.slora.si
3. Avčin S, Prelog T, Kavčič M, Kitanovski L, Anžič J, Benedik-Dolničar M, et al. History of treatment and long-term outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Slovenia. MEMO 2011; 4 (3); 178–83.
4. Velikonja O, Stefanović M, Rajić V, Jazbec J. Zdravljenje in preživetje otrok z AML v Sloveniji v obdobju od leta 1991 do 2010. Zdrav Vestn 2012; 81 (Suppl 2): 224–23.
5. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S, Vassal G, Ladenstein R, Benoit Y, et al. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. Ecancer 2011; 5: 210.