

PAEDIATRIA CROATICA



Izdavač



Klinika za dječje bolesti Zagreb, 10000 Zagreb, Klaićeva 16

UREDNIŠTVO – EDITORIAL

Glavni urednik / Editor-In-Chief

Dr. sc. Slaven Abdović, dr. med.

Urednici / Editors

Doc. dr. sc. Izabela Kranjčec, dr. med.
Doc. dr. sc. Monika Kukuruzović, dr. med.
Mario Mašić, dr. med.
Merima Čolić, mag. med. biochem.

Urednički odbor – Editorial board

Prof. dr. sc. Vojko Berce, dr. med., Maribor; prof. dr. sc. Iva Bilić-Čače, dr. med., Rijeka; prof. dr. sc. Daniel Dilber, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Katarina Dodig-Čurković, dr. med., Osijek; doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Iva Hojsak, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Željka Karin, dr. med., Split; dr. med. Mirjana Kolarek-Karakaš, dr. med., Varaždin; prof. dr. sc. Ivana Kolčić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Lavinia La Grasta Sabolić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med., Rijeka; prof. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med., Split; prof. dr. sc. Joško Markić, dr. med., Split; prim. dr. Marko Mesić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Tena Niseteo, dr. med., Zagreb; izv. prof. dr. sc. Suzana Ožanić Bulić, dr. med., Zagreb; doc. dr. sc. Ivan Pavić, dr. med., Zagreb; dr. sc. Daniela Petković-Ramadža, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Zenon Pogorelić, dr. med., Split; prim. dr. med. Marija Posavec, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med., Rijeka; izv. prof. dr. sc. Jasna Pucarín-Cvetković, dr. med., Zagreb; Rebeka Ribičić, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Goran Roić, dr. med., Zagreb; prim. dr. sc. Đurđica Šešo-Šimić, dr. med., Zagreb; dr. med. Marijana Šimić Jovičić, dr. med., Zagreb; Martina Slukan, mag. sestr., Zagreb; dr. sc. Ana Tripalo Batoš, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Stjepan Višnjić, dr. med., Zagreb; prof. dr. sc. Gorka Vuletić, Osijek; dr. sc. Tamara Žigman, dr. med., Zagreb

Tajnica / Secretary

Martina Nigović

Izdavač / Publisher

KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB, KLAJČEVA 16, ZAGREB

Indeksiranost / Indexing

• Embase/ExcerptaMedica, Amsterdam; • Index Copernicus; • Abstracts Journal, All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI); • Scopus; • ScientificCommons; • EBSCO host; • Hrčak; • Electornic Journals Online Library (EJOL); • Geneva Foundation for Medical Education and Research; • Google Scholar; • CrossRef; • ResearchGate; • CiteFactor; • DRJI (Directory of Research Journals Indexing)

Časopis izlazi četiri puta na godinu.

Časopis je namijenjen općim pedijatrima, subspecijalistima različitih grana pedijatrije, neonatolozima, obiteljskim liječnicima i ostalim zdravstvenim djelatnicima koji brinu o djeci.

Časopis je [open-access](#).



PAEDIATRIA CROATICA

Vol. 68 • Travanj-Lipanj/April-June 2024. • Broj/No 2

SADRŽAJ / CONTENT

UVODNIK / EDITORIAL	III
---------------------	-----

IZVORNI ZNANSTVENI RAD / ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

<i>Izabela Kranjčec, Arnes Rešić, Domagoj Buljan, Nada Rajačić, Maja Pavlović, Nuša Matijašić Stjepović, Filip Jadrijević Cvrlje, Aleksandra Bonevski, Gordana Jakovljević, Jasminka Stepan Giljević</i>	
Pharmacogenetic profiling of paediatric oncology patients: a single-centre experience	
<i>Farmakogenetsko profiliranje pedijatrijskih onkoloških bolesnika: iskustvo jednog centra</i>	55

PREGLEDI / REVIEWS

<i>Ernest Bilić, Matej Jelić</i>	
Mjesto zbrinjavanja djeteta sa solidnim malignim tumorom u Hrvatskoj	
<i>Place of treatment of a child with a solid malignant tumor in Croatia</i>	65
<i>Jelena Roganović</i>	
Kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije	
<i>Late effects of the treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia</i>	70
<i>Jasminka Stepan Giljević</i>	
Neuroblastom i Wilmsov tumor - standard liječenja	
<i>Neuroblastoma and Wilms tumor – standard of treatment</i>	76
<i>Dorotea Keretić, Andrija Car, Marko Mesić, Rok Kralj, Ivan Petračić, Veronika Miljanović Vrđuka, Stjepan Višnjić</i>	
Uloga kirurgije u liječenju solidnih tumora dječje dobi	
<i>The role of surgery in the treatment of childhood solid tumors</i>	83
<i>Zrinjka Mišak, Sara Sila</i>	
Nutritivne intervencije u zbrinjavanju djeteta s dijagnozom malignog tumora	
<i>Nutritional interventions in children treated for malignant diseases</i>	89
<i>Danko Mikulić</i>	
Kirurški pristup malignim tumorima abdomena dječje dobi	
<i>Surgical approaches to paediatric abdominal malignancies</i>	96

PRIKAZI BOLESNIKA / CASE REPORTS

<i>Maja Pavlović, Domagoj Buljan, Aleksandra Bonevski</i>	
Targeted therapy with entrectinib in children with NTRK rearranged mesenchymal neoplasms	
<i>Ciljana terapija entrektinibom u djece s mezenhimalnim neoplazmama s NTRK rearanžmanom</i>	103
<i>Vedrana Gladić Nenadić, Nada Rajačić</i>	
Metode nuklearne medicine u dijagnostici i liječenju neuroblastoma visokog rizika – prikaz slučaja	
<i>Nuclear medicine methods in the diagnosis and treatment of high-risk neuroblastoma - case report</i>	107

KRATKA PRIOPĆENJA / SHORT ANNOUNCEMENTS

Aleksandra Bonevski, Marija Milavić, Sven Seiwert

Insights to biology and immunotherapy of osteosarcoma 112

Sunčana Divošević

PET/CT u dijagnostici i praćenju učinka liječenja u djece s malignim tumorima 114

Gordana Jakovljević

Određivanje prognostičkog rizika tumorske bolesti u djece sa solidnim tumorima 116

Slaven Abdović

Bubrežna funkcija tijekom i nakon onkološkog liječenja 120

Povodom poslijediplomskog tečaja "Dijete sa solidnim malignim tumorom", održanog 16. veljače 2024., predavači su svoja predavanja pretvorili u stručne i znanstvene radove koje prikazujemo u tematskom broju. Ovo izdanje obuhvaća važne teme iz područja pedijatrijske onkologije, poput farmakogenetskog profiliranja pedijatrijskih onkoloških bolesnika, standarde liječenja neuroblastoma i Wilmsovog tumora, mjesta zbrinjavanja djece sa solidnim malignim tumorima u Hrvatskoj, kao i kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije.

Predstavljena je uloga kirurgije i nutricije u liječenju solidnih tumora dječje dobi, prikazani su slučajevi ciljanog liječenja entrektinibom u djece s mezenhimalnim neoplazmama s NTRK rearanžmanom te metode nuklearne medicine u dijagnostici i liječenju visokorizičnog neuroblastoma. Kratka priopćenja obuhvaćaju novosti iz biologije i imunoterapije osteosarkoma, određivanje prognostičkog rizika tumorske bolesti te utjecaj onkološke bolesti na bubrežnu funkciju.

Ove godine obilježavamo i 50. obljetnicu osnutka Zavoda za onkologiju i hematologiju „Mladen Čepulić“, Referentnog centra Ministarstva zdravstva RH za solidne tumore dječje dobi. Zahvaljujemo svim djelatnicima i suradnicima koji su pridonijeli razvoju i sadašnjem radu Zavoda te se nadamo daljnjem napretku za dobrobit djece i obitelji koje se suočavaju s problemom malignih tumora dječje dobi.

Pročelnica Zavoda za onkologiju i hematologiju „Mladen Čepulić“
Izv. prof. dr. sc. Jasminka Stepan Giljević, dr. med.

Glavni urednik časopisa „Paediatrica Croatica“
Dr. sc. Slaven Abdović, dr. med.

Pharmacogenetic profiling of paediatric oncology patients: a single-centre experience

Izabela Kranjčec^{1,2}, Arnes Rešić^{3,4}, Domagoj Buljan¹, Nada Rajačić¹, Maja Pavlović¹,
Nuša Matijašić Stjepović¹, Filip Jadrijević Cvrle¹, Aleksandra Bonevski^{1,5},
Gordana Jakovljević^{1,6}, Jasminka Stepan Giljević^{1,5}

Aim: As the results of pharmacogenetic studies are increasingly translated into clinical practice, the ultimate goal of personalising treatment for children with cancer seems achievable in the future. Our survey aimed to establish to what extent pharmacogenetics has already been utilised in everyday work.

Methods: A retrospective survey on pharmacogenetic testing in children treated for malignancies at the Department of Oncology and Haematology, Children's Hospital Zagreb, from 2021 to 2023 was carried out.

Results: Pharmacogenetic testing was performed in 17.2% of the 180 children (53.3% female, median age 7.0 years), the greatest number of tests obtained in 2023. Preemptive testing included thiopurine S-methyltransferase polymorphisms (in 94.4% of children with acute lymphoblastic leukaemia and 33.3% with eosinophilic granuloma) and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms assaying (in 55.6% of acute lymphoblastic leukaemia and 23.1% of osteosarcoma patients). In 8 children, pharmacogenetic testing was made due to adverse events (25% lung and 75% liver injury, all grade 4), in the majority of cases presumably related to vincristine. Pharmacogenetic testing results were pathological in all reactively tested patients, requiring dose modification/chemotherapeutics omission in 87.5% of cases.

Conclusion: The number of pharmacogenetic assays performed due to high-grade adverse events in children with cancer has been continuously rising, steering otherwise standardised treatment towards a more individualised approach. Preemptive thiopurine Methyltransferase Polymorphism testing has been routinely done in almost all patients planned to receive thiopurines. However, more research is needed on drug-gene pairs in the field of paediatric oncology to minimise treatment-related toxicity and optimise treatment outcomes.

Keywords: PHARMACOGENETICS; PRECISION MEDICINE; MALIGNANCY; CHILDREN

¹ Department of Oncology and Haematology, Children's Hospital Zagreb, Zagreb, Croatia

² University North, Varaždin, Croatia

³ Department of Paediatric Clinical Pharmacology and Toxicology, Children's Hospital Zagreb, Zagreb, Croatia

⁴ University Department of Health Studies, University of Split, Croatia

⁵ School of Medicine, University Zagreb, Zagreb, Croatia

⁶ Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia

The survey was conducted at the Department of Oncology and Haematology, Children's Hospital Zagreb, Ilica 197.

Correspondence to:

Domagoj Buljan, MD; Department of Oncology and Haematology; Children's Hospital Zagreb; Klaićeva 16; 10000 Zagreb;
e-mail: domagoj.buljan23@gmail.com

INTRODUCTION

Pharmacogenetics (PGx) studies variability in drug response determined by heredity. It includes predicting a patient's response to a particular therapy and susceptibility to toxicity and side effects (1). Therefore, PGx data can help select a specific drug and calculate individualised dosage for treating a particular condition. The main goal of PGx testing is to improve the safety and effectiveness of pharmacological therapy (2). Identifying genetic factors that influence the drug's absorption, metabolism, and action at the receptor level should enable individualised therapy. The results of a PGx test can reveal an individual's genetic predisposition to adverse drug reactions and differentiate those who respond to drugs from those who do not. It may also indicate the need for a different dosage of medication and, in some cases, the need to change to a completely different class of drugs. All this leads to the optimisation of therapy and better treatment efficiency to minimise toxicity, which is especially important when using cytostatics and other medications in paediatric haemato-oncology.

PGx testing can be reactive or preventive. Reactive testing occurs when a drug is prescribed paired with a known pharmacogene (i.e., a gene relevant to the clinical pharmacology of that particular compound). In contrast, preventive testing involves testing before prescribing the appropriate drug (3).

Drugs with narrow therapeutic ranges, drugs where drug concentration is monitored, drugs with variable efficacy and dose-limiting toxicity, and drugs with relatively common PGx side effects are of most significant interest for PGx trials. The results of PGx testing may not be directly helpful for every child or every drug. However, this does not mean it should not be available as part of routine care for children needing such testing. The limited availability of PGx testing and the absence of clear guidelines for testing in paediatrics represent an obstacle and impose the need to find better evidence of the usefulness of these tests in paediatric patients.

A particular problem is the extrapolation of the results of PGx tests from adults to paediatric patients and differences in the maturing of organ systems, enzymes, and transport functions concerning age, especially in the youngest age groups (4). Moreover, the test cost implies creating clear guidelines and criteria for selecting paediatric patients for PGx testing. On the other hand, adequate implementation of these tests enables the increased effectiveness of treatment and improved therapeutic outcomes, resulting in reduced morbidity and mortality. Specific PGx tests, such as thiopurine S-methyltransferase (TPMT) testing, are already routinely performed in paediatric haemato-oncology for patients scheduled for 6-mercaptopurine therapy (5).

In this retrospective study, we presented the results of PGx tests that are not part of specific protocols. Based on these results, therapeutic interventions were performed in paediatric patients suffering from malignant haematological diseases and malignant solid tumours.

METHODS

We conducted an observational, retrospective study on PGx testing in paediatric patients, aged 0-17, of both sexes, treated for haematologic malignancy and solid tumours at the Department of Oncology and Haematology in the Children's Hospital Zagreb, Croatia, from January 1st, 2021, to December 31st, 2023. Epidemiological and clinical data were taken from electronic medical records and included in appropriate tables. Clinical data included diagnosis, chemotherapy protocol, and adverse events of treatment, while epidemiological data comprised the age of patients at diagnosis, sex, and year of referral. Highlighted were the patients in whom PGx profiling was performed, either preemptively or reactively. Regarding preemptive testing in our study, we searched for specific pharmacogenes, the number of their pathological findings, and their impact on treatment. On the other hand, reactive testing in our research was performed after patients experienced adverse events during the treatment. A specific side effect of the treatment was recorded and evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 5). The pathological findings of a certain pharmacogene in reactive profiling and the need for consultation with a paediatric pharmacologist were noted. Furthermore, the necessity for omitting, delaying or modifying therapy was documented. Potentially new adverse events after cessation or modification of dosage were recorded. Descriptive statistics was carried out. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethical Board.

RESULTS

Epidemiology

One hundred eighty patients participated in the study in a 3-year period, with a slight predominance of female patients (N = 96; 53.3%) and a mean age of 8.2 years (median 7.0 years, range 0.1-17 years). There were a total of 37 patients with haematologic malignancies (F = 21, 56.8%; M = 16, 43.2%) with a mean of 8.9 years (median 7.5 years, range 1-17 years) and 143 patients with solid tumours (F = 76, 53.1%; M = 67, 46.9), eight years of age in average. The distribution of patients according to diagnoses is shown in Figure 1.

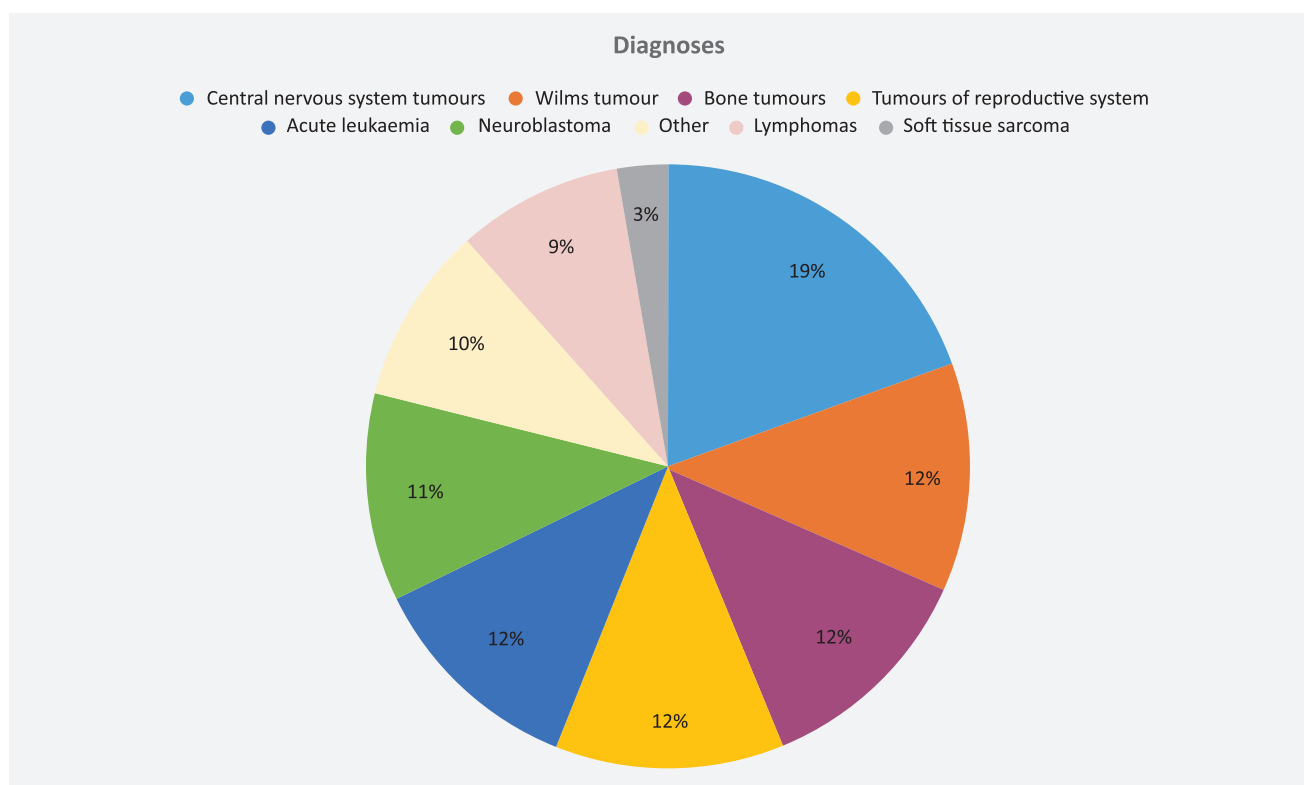


FIGURE 1. Distribution of patients according to diagnoses. In a three years, the majority of children were treated for tumours of the central nervous system (19%), followed by equal percentages of children (12%) treated for nephroblastoma, bone tumours, tumours of the reproductive system, and acute leukaemias. Other diagnoses are shown in the picture.

Overall pharmacogenomic profiling

A PGx profile was performed in 17.2% of patients (N = 31), preemptively in 12.8% (N = 23), and reactively in 4.4% (N = 8). Among all PGx profiles, 74.2% (N = 23) were carried out preemptively and 25.8% (N = 8) reactively. In two-thirds of patients with reactive PGx profiling, the assessment was performed at the beginning of treatment (induction or neo-adjuvant chemotherapy regimen). Table 1 shows the characteristics of patients in whom the PGx profiling was performed reactively.

Preemptive pharmacogenomic profiling

C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene were performed in 55.6% (N = 10) of patients diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia (ALL), while 90% of them (N = 9) had pathological findings. Three patients with abnormal MTHFR metabolism showed slower methotrexate elimination. On the other hand, TPMT*2,*3A, and *3C alleles of the TPMT gene were performed in almost every patient (N = 17, 94.4%) with ALL but were pathological in only one patient. Regardless of normal TPMT metabolism, four patients had treatment adverse events (transaminitis, hypoglycemia and leukopenia) during maintenance therapy and required dosage modification. In one patient whose

intermediate metabolism of TPMT was recorded, dosage modification was not required, and the patient did not experience adverse events during treatment. MTHFR testing was done solely in three out of 13 osteosarcoma patients (23.1%), and pathological findings were found in two patients (N = 2). In only one out of three patients with eosinophilic granuloma, TPMT testing was performed, which showed normal TPMT metabolism.

Pharmacogenomic profiling by patient groups and year

In patients with haematologic malignancies, PGx was performed in 56.8% of patients (N = 21), preemptively in 48.6% (N = 18), and reactively in 8.1% (N = 3). In comparison, PGx testing was performed in only 7% of solid tumour patients (N = 10), with an identical number of reactive and preemptive models (N = 5, 3.5%). In 2021, PGx testing was carried out preemptively in 11.9% (N = 7/59), while none of the patients required reactive profiling. Next year, a total of eight PGx tests were performed, of which two (25%) were reactive. The year with the most significant number of PGx performed was 2023, preemptively in 14.7% (N = 10/68) and reactively in 8.8% (N = 6/68) of patients, respectively. Figures 2 and 3 show the number of patients by their group (haematologic malignancies or solid tumours), as well as the number and model of PGx profiling performed (reactive or preemptive).

TABLE 1. Characteristics of patients with reactively performed pharmacogenomic profiling.

Patient number		
1	Age (years)	3.5
	Sex	Female
	Diagnosis	Acute lymphoblastic leukaemia
	Protocol	ALL-IC BFM 2009
	Adverse event	Liver injury
	CTCAE (grade)	4
	PGx profile	ABCB1 (MDR1) c.1236C>T; ABCB1 (MDR1) c.3435C>T; ABCG2 c.421C>A; MRP2 (ABCC2) c.-24C>T; MRP2 (ABCC2) c.1249G>A; CYP3A4 *1B, *22; CYP3A5 *3; SLCO1B1 *5 (c.521T>C); TPMT *2, *3A, *3C; UGT1A1 *28; UGT2B7 -161C>T; PNPLA3 (I148M, rs738409, C>G)
	PGx (pathological findings)	ABCB1 and CYP3A5*3 intermediate activity; PNPLA3 heterozygous carrier
	Consultation of paediatric pharmacologists	No
	Incriminated drug	Vincristine
	Modification/omission of chemotherapy	Short-term delay of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug	No
2	Age (years)	3.5
	Sex	Female
	Diagnosis	Acute lymphoblastic leukaemia
	Protocol	ALL-IC BFM 2009
	Adverse event	Liver injury
	CTCAE	4
	PGx profile	CYP2C9 *2, *3; CYP2C19 *2, *17; CYP3A4 *1B, *22; CYP3A5 *3; UGT1A1 *28; ABCG2 c.421C>A; ABCB1 (MDR1) c.2677G>T/A; ABCB1 (MDR1) c.3435C>T; MRP2 (ABCC2) c.-24C>T; MRP2 (ABCC2) c.1249G>A
	PGx (pathological findings)	CYP2C9*2,*3, CYP3A4*1B,*22, MRP2 (ABCC2) and MRP2 (ABCC2) intermediate metabolism; CYP2C19*2,*17 rapid metabolism; CYP3A5*3 no activity
	Consultation of paediatric pharmacologists	No
	Incriminated drug	Pegaspargase
	Modification/omission of chemotherapy	Chemotherapy delay for three weeks
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug	No
3	Age (years)	17
	Sex	Female
	Diagnosis	Hodgkin's lymphoma
	Protocol	EuroNet-PHL-C2
	Adverse event	Lung injury
	CTCAE	4
	PGx profile	CYP1A2 *1F (-163C>A, rs762551); CYP2D6 dupl, *3, *4, *6, *9, *10, *41; CYP3A4 *22; CYP3A5 *3; ABCB1 (MDR1) c.3435C>T; ABCG2 c.421C>A; SLCO1B1 *5 (c.521T>C)
	PGx (pathological findings)	CYP1A2*1F rapid activity; CYP2D6*3,*4,*6,*9,*10,*41 very rapid activity; CYP3A5*3 no activity; ABCB1 intermediate activity
	Consultation of paediatric pharmacologists	Yes
	Incriminated drug	Vincristine
	Modification/omission of chemotherapy	Omission of chemotherapy and conversion of vincristine to vinblastine
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug	No

► **TABLE 1.** Continued

Patient number	
4	Age (years)
	Sex
	Diagnosis
	Protocol
	Adverse event
	CTCAE
	PGx profile
	PGx (pathological findings)
	Consultation of paediatric pharmacologists
	Incriminated drug
	Modification/omission of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug
5	Age (years)
	Sex
	Diagnosis
	Protocol
	Adverse event
	CTCAE
	PGx profile
	PGx (pathological findings)
	Consultation of paediatric pharmacologists
	Incriminated drug
	Modification/omission of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug
6	Age (year)
	Sex
	Diagnosis
	Protocol
	Adverse event
	CTCAE
	PGx profile
	PGx (pathological findings)
	Consultation of paediatric pharmacologists
	Incriminated drug
	Modification/omission of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug

► **TABLE 1.** Continued

Patient number		
7	Age (months)	4
	Sex	Female
	Diagnosis	Neuroblastoma
	Protocol	NB 2004 GPOH protocol
	Adverse event	Liver failure
	CTCAE	4
	PGx profile	TPMT *2, *3A, *3C; ABCB1 (MDR1) c.3435C>T; ABCG2 c.421C>A; MRP2 (ABCC2) c.-24C>T; MRP2 (ABCC2) c.1249G>A; SLCO1B1 *5 (c.521T>C)
	PGx (pathological findings)	TPMT**2, *3A, *3C, MRP2 (ABCC2) intermediate activity; ABCB1 (MDR1) no activity
	Consultation of paediatric pharmacologists	No
	Incriminated drug	Vincristine
	Modification/omission of chemotherapy	Omission of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug	No
8	Age (years)	2
	Sex	Male
	Diagnosis	Pleuropulmonary blastoma type II
	Protocol	COG protocol (for Ewing sarcoma)
	Adverse event	Acute respiratory distress syndrome
	CTCAE	4
	PGx profile	CYP2C9 *2, *3; CYP2C19 *2, *17; CYP3A4 *1B, *22; CYP3A5 *3; ABCB1 (MDR1) c.1236C>T; ABCB1 (MDR1) c.3435C>T; ABCG2 c.421C>A; MRP2 (ABCC2) c.-24C>T; MRP2 (ABCC2) c.1249G>A; SLCO1B1 *5 (c.521T>C)
	PGx (pathological findings)	CYP2C19*2, *17 rapid metabolism; CYP3A5*3 no activity; ABCB1 (MDR1), ABCG2, SLCO1B1*5 low activity; MRP2 (ABCC2) intermediate activity
	Consultation of paediatric pharmacologists	Yes
	Incriminated drug	Vincristine
	Modification/omission of chemotherapy	Omission of chemotherapy
	New adverse event related to repeated use of the incriminated drug	No

DISCUSSION

Relatively favourable overall outcomes in children and adolescents with malignant diseases over the past few decades have been mainly attributed to risk-adapted chemotherapy protocols and supportive therapy improvements. However, as molecular testing has increasingly been utilised in adults with cancer as part of precision medicine trials, efforts have been made to integrate genome sequencing into standard clinical practice in paediatric oncology (6).

Namely, PGx offers an opportunity to minimise toxicity and optimise the effectiveness of chemotherapy regimens since the diversity in inter-individual drug response can be explained to a great extent by genetic variations and epigenetic signatures acquired during the process of oncogenesis, affecting drug pharmacodynamics and pharmacokinetics (7). Nevertheless, specific medicine response profiles result

from the complicated interaction between pharmacogenes and the environment and need to be interpreted with caution in the context of this complex interplay (8).

Our survey results indicate the rising trend of PGx testing over the three-year period. The extent of the preemptive PGx approach, predominantly based on TPMT polymorphism assays, has remained relatively the same in time and has become the standard part of diagnostic algorithms in children with ALL. The reactive PGx approach, also with direct implications regarding further chemotherapy administration, has been applied more frequently, mostly in children with solid tumours and those who have experienced high-grade AEs, predominantly liver injury.

The decision on PGx testing applying a preemptive approach was made solely by the paediatric oncologist. It was based principally on the Clinical Pharmacogenetics Imple-

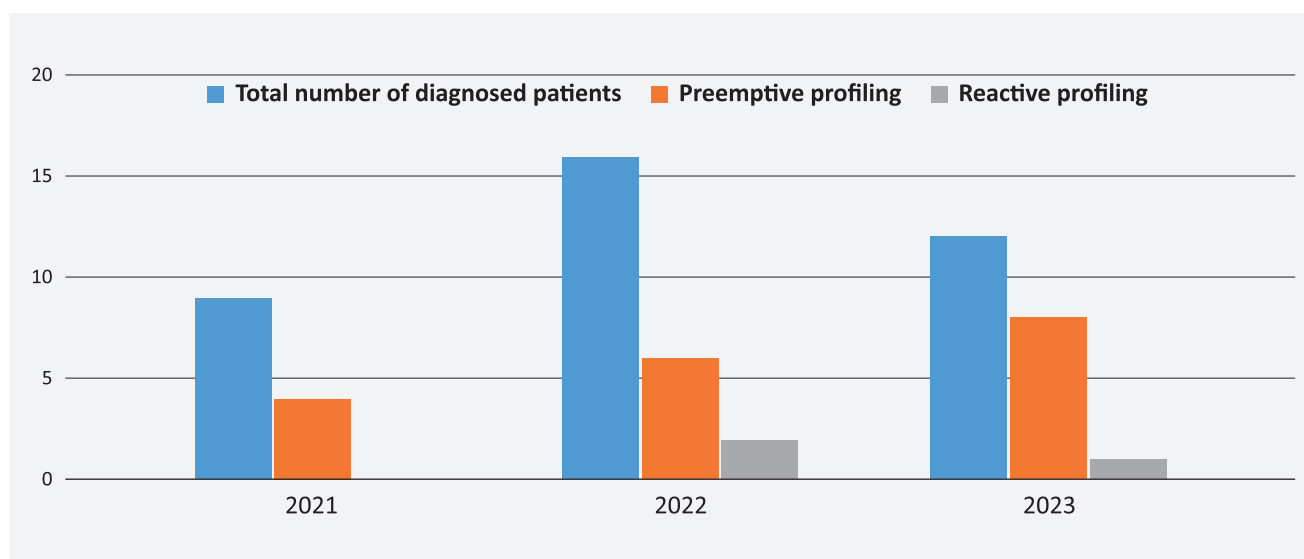


FIGURE 2. Pharmacogenomic profiling in paediatric patients with haematologic malignancies. In the group of patients diagnosed with leukaemia or lymphoma (N = 37), the most significant number of preemptive pharmacogenomic profiling was performed in 2023 (N = 8), while the largest proportion of reactively performed tests in this group of patients (N = 2) were conducted in 2022.

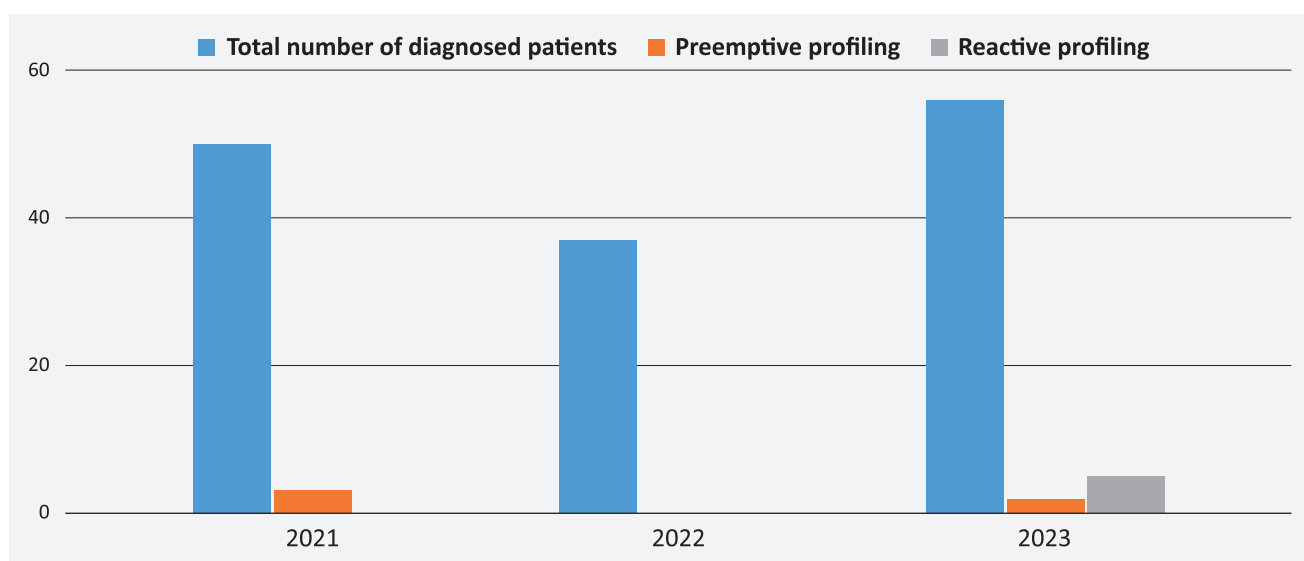


FIGURE 3. Pharmacogenomic profiling in paediatric patients with solid tumours. The year with the greatest number of patients diagnosed with solid tumour was 2023 (N = 56), when the greatest number of reactive pharmacogenetic tests in this group of patients were performed (N = 5).

mentation Consortium guideline (CPIC) (9), barely influenced by the physician's personal attitudes and practice. Conversely, which pharmacogenes should be tested in cases of severe AEs was discussed thoroughly among the attending physician and the pharmacogenetics laboratory personnel, taking into account recently administered cytostatics and the nature of the side-effect. Supportive therapeutics were not considered possible causative agents. Therefore, pharmacogenes responsible for their metabolism were not purposely included in the PGx panel.

TPMT polymorphism testing has been available in Croatia for almost twenty years. Although not a mandatory part of the initial diagnostics according to the ALL-IC BFM 2009

study, a protocol used to treat children with ALL in our country, it was routinely performed in almost all our ALL patients. Since CPIC guidelines from 2018 offer straightforward instructions on thiopurine dose adjustments, more contemporary European protocols, such as ALLtogether and ALL-IC BFM 2022, have included TPMT polymorphism assaying in baseline work-up algorithms. Myelosuppression and mild to moderate liver toxicity were still occasionally encountered during the maintenance therapy in our patients with adequate thiopurine metabolism according to the TPMT genotypes; the need to introduce additional pharmacogenetic investigations, such as NUDT15 in our national pharmacogenetics panel should possibly be ad-

dressed. Namely, although pathological alleles of NUDT15 genes are commonly discovered in people of Asian or Hispanic origin, they could also be responsible for thiopurine toxicity in patients of European descent (9, 10).

MTHFR C677T polymorphism was associated with methotrexate (MTX) toxicity, mostly haematological and gastrointestinal, in adults with haematological malignancies (11), which was also recently confirmed in children with ALL receiving high-dose MTX (12). In half of our ALL patients, MTHFR polymorphism assays were performed, often as a part of a thrombophilia panel. Although in the vast majority of cases, findings were pathological, the results of our survey failed to establish the link to MTX serum elimination. At the same time, the association with hepatic and haematological toxicity was not studied. The current CPIC level MTHFR-MTX pharmacogene-drug pair carries level C, so no prescribing actions are recommended (13).

Over the last decades, vincristine (VCR) has been implemented in most of the paediatric solid tumour and haematologic malignancies protocols, its main AE manifesting as pain, tingling sensation and loss of muscle strength, or in general, sensory, motor and autonomic symptoms of well-studied vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) (14, 15). Polyneuropathy related to VCR use might be due, among many others, to polymorphisms in ACTG1, CAPG, ABCB1 and especially CEP72 genes (16, 17, 18). At the same time, a recent meta-analysis failed to provide enough evidence on the previously established causative link between CYP3A5 expression and VIPN (14). Apart from the peripheral and central nervous system toxicity, the most commonly described VCR side effects, seldomly encountered toxicities include gastrointestinal symptoms, cardiovascular abnormalities and hepatic disorders (15). Based on the Food and Drugs Administration (FDA) AEs reporting system, VCR has been discerned as the third most common medication known to cause liver injury in children, with paracetamol and MTX placed first and second, respectively (19).

In all eight of our patients, VCR was an incriminated drug, causing hepatic injury in two-thirds of cases, half meeting the criteria for veno-occlusive disease (VOD), necessitating defibrotide administration that resulted in complete recovery. VOD or sinusoidal obstruction syndrome (SOS) occurs in one-third of children undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant (alloHSCT), especially in infants and patients with pre-existing liver disease. It presents within three weeks from transplant with unexplained weight gain, ascites, jaundice and hepatomegaly, as well as thrombocytopenia (20). Along with alkylating agents used in preparative regimens, SOS is associated with actinomycin D and VCR (15, 20), cytostatics that are the mainstay of treat-

ment in nephroblastoma. All three of our patients with Wilms tumour that experienced SOS showed intermediate or no CYP3A5*3 activity, guiding the attending physician's decision towards dosage modification or chemotherapy regimen substitution.

Drug-induced acute lung injury (DALI) typically develops within three days of drug exposure (21); therefore, in one adolescent patient, sudden onset of respiratory symptoms with interstitial lung involvement was also attributed to VCR administration. Since pulmototoxicity in a small proportion of cases occurs sub-acutely, even four weeks after the medicine application, a potentially harmful agent in this patient might have been etoposide, also reported to cause DALI (21). Nevertheless, due to the CYP3A5*3 result showing no activity, DALI was ascribed to VCR, as was in a preschooler with rare pleuropulmonary blastoma, examples of PGx testing being a valuable tool for a clinical practitioner regarding therapeutic decision making.

As CPIC guidelines offer straightforward instructions on dose modifications related to TPMT polymorphisms assay results, paediatric oncologists at our centre often feel confident interpreting PGx findings and seldom seek additional advice regarding thiopurine therapy dosage in children with ALL. However, in cases of severe drug toxicity, as in half of our patients in whom the reactive PGx approach was applied, counsel from the institutional clinical pharmacologist was requested. Namely, as literature data on pharmacogene-drug relations other than TPMT-thiopurines is not as unambiguous, healthcare providers feel uncomfortable interpreting and applying PGx results, as reported by Mowbray et al (22).

Nevertheless, according to a recent study from China, 60% of clinical pharmacists feel insecure about providing PGx testing and accompanying services, and about 90% require a thorough literature search to provide answers for clinical practitioners (23). However, pharmacists have played a pivotal role in the implementation of pharmacogenomics and pharmacogenetics into everyday practice and remain crucial parts of the PGx chain, continuously affirming, evaluating and consulting (24). Nonetheless, a report from the Working Group of the Royal College of Physicians and British Pharmacological Society clearly stated the necessity of a collective and multidisciplinary approach in pharmacogenetics clinical implementation. It highlighted the joint involvement of pharmacists, doctors and other healthcare providers, such as biochemists and clinical geneticists, engineers and informatics experts, and patients (25).

The authors are aware of the possible limitations of this survey. Retrospective, single-centre design offers an inferior level of evidence and lacks scientific vigour. Additionally, attribut-

ing causality is an unavoidable obstacle in drug-related studies. However, that was not the goal of our investigation. Namely, this is the first study to explore PGx testing implementation in clinical routines in paediatrics in Croatia and the demanding and complex field of paediatric oncology.

CONCLUSION

Although pharmacogenomics of chemotherapeutics is a challenging yet steadily evolving field in paediatric oncology, PGx testing is increasingly more often integrated into contemporary clinical diagnostic-therapeutic approaches. While, according to the international guidelines, TPMT polymorphism testing has routinely been done in children with ALL receiving thiopurines as part of the initial work-up, recommendations regarding other pharmacogene-drug pairs investigations still lack sufficient evidence to be implemented in everyday clinical practice. Nevertheless, in cases of high-grade toxicities, PGx presents a valuable tool that provides possible side effects explanations as well as guidance for further management.

Abbreviations:

ALL	– Acute lymphoblastic leukaemia
AEs	– Adverse events
AlloHSCT	– Allogeneic haematopoietic stem cell transplant
CPIC	– Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline
DALI	– Drug-induced acute lung injury
FDA	– Food and Drugs Administration
MTX	– Methotrexate
MTHFR	– Methylene tetrahydrofolate reductase
PGx	– Pharmacogenetics
TPMT	– Thiopurine S-methyltransferase
VCR	– Vincristine
VIPIN	– Vincristine-induced peripheral neuropathy
VOD	– Veno-occlusive disease
SOS	– Sinusoidal obstruction syndrome

REFERENCES

- Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet.* 1999;56(4):247–58. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560401.x.
- Rollinson V, Turner RM, Pirmohamed M. Pharmacogenomics: an overview. *Clin Pharm.* 2017;9(10).
- Roden DM, van Driest SL, Mosley JD, et al. Benefit of preemptive pharmacogenetic information on clinical outcome. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):787–794. doi: 10.1002/cpt.1035.
- Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, et al. Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1242–e1249. doi: 10.1542/peds.2010-3487
- Lennard L. Implementation of TPMT testing. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(4):704–714. doi: 10.1111/bcp.12226.
- Vo KT, Parsons DW, Seibel NL. Precision medicine in pediatric oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(1):63–72. doi:10.1016/j.soc.2019.08.005.
- Bernsen EC, Hagleitner MM, Kouwenberg TW, Hanff LM. Pharmacogenomics as a tool to limit acute and long-term adverse effects of chemotherapeutics: An update in pediatric oncology. *Front Pharmacol.* 2020;11:1184. doi: 10.3389/fphar.2020.01184.
- Ramos KN, Gregorik D, Ramos KS. Pharmacogenomics insights into precision pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2021;33(6):564–9. doi:10.1097/MOP.0000000000001065.
- Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095–105. doi: 10.1002/cpt.1304.
- Coenen MJH. NUDT15 genotyping in Caucasian patients can help to optimise thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:81–81. doi: 10.21037/tgh.2019.11.09.
- Zhao M, Liang L, Ji L, et al. MTHFR gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: A meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2016;17(9):1005–17. doi: 10.2217/pgs-2016-0004.
- Tan Y, Kong Q, Li X, et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and methotrexate drug metabolism and toxicity. *Transl Pediatr.* 2023;12(1):31–45. doi: 10.21037/tp-22-671.
- CPIC. *Cpicpgx.org*. [cited 2024 Jun 3]. Available from: <http://cpicpgx.org>.
- Uittenboogaard A, Neutel CLG, Ket JCF, et al. Pharmacogenomics of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):612. doi: 10.3390/cancers14030612.
- Arora RD, Chen RJ, Menezes RG. *Vinca Alkaloid Toxicity*. StatPearls Publishing; 2024.
- Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, et al. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics.* 2014;15(8):1105–16. doi: 10.2217/pgs.14.68.
- Berg SL, Parsons DW. The pharmacogenomics of vincristine-induced neuropathy: On pins and needles. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):975. doi:10.1001/jamaoncol.2015.1173.
- Wright GEB, Amstutz U, Drögemöller BI, et al. Pharmacogenomics of vincristine-induced peripheral neuropathy implicates pharmacokinetic and inherited neuropathy genes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):402–10. doi: 10.1002/cpt.1179.
- Liu Y, Li H, Huang L, et al. Liver injury in children: signal analysis of suspected drugs based on the food and drug administration adverse event reporting system. *BMC Pediatr.* 2023;23(1). doi: 10.1186/s12887-023-04097-9.
- Corbacioglu S. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in children. UpToDate. [cited 2024 Jun 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatic-sinusoidal-obstruction-syndrome-veno-occlusive-disease-in-children?search=sinusoidal%20&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2.
- Dhokar R, Li G, Schmickl CN, et al. Drug-associated acute lung injury. *Chest.* 2012;142(4):845–50. doi:10.1378/chest.11-2103.
- Mowbray C, Turner J, Gai J, Jacobs S. Comfort with pharmacogenetic testing amongst pediatric oncology providers and their patients. *J Pediatr Hematol Oncol Nurs.* 2022;39(3):168–77. doi: 10.1177/10434542211055999.
- Hu X, Jia T, Zhang X, et al. Clinical pharmacists' involvement in pharmacogenomics testing and related services in China. *J Pers Med.* 2022;12(8):1267. doi: 10.3390/jpm12081267.
- Haga SB. The critical role of pharmacists in the clinical delivery of pharmacogenetics in the U.S. *Pharmacy (Basel).* 2023;11(5):144. doi: 10.3390/pharmacy11050144.
- Turner RM, Magavern EF, Pirmohamed M. Pharmacogenomics: Relevance and opportunities for clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(9):3943–6. doi: 10.1111/bcp.15329.

SAŽETAK

Farmakogenetsko profiliranje pedijatrijskih onkoloških bolesnika: iskustvo jednog centra

Izabela Kranjčec, Arnes Rešić, Domagoj Buljan, Nada Rajačić, Maja Pavlović, Nuša Matijašić Stjepović, Filip Jadrijević Cvrlje, Aleksandra Bonevski, Gordana Jakovljević, Jasminka Stepan Giljević

Cilj: Kako se rezultati farmakogenetskih studija sve više prevode u kliničku praksu, krajnji cilj, personalizacija liječenja djece s rakom, čini se dostižnim u bliskoj budućnosti. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi u kojoj se mjeri farmakogenetika već koristi u svakodnevnom radu.

Metode: Provedeno je retrospektivno istraživanje o farmakogenetskom testiranju u djece liječene zbog zloćudnih bolesti u Zavodu za onkologiju i hematologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb od 2021. do 2023. godine.

Rezultati: Farmakogenetsko testiranje je učinjeno u 17,2% od ukupno 180 djece (53,3% ženskog spola, medijan dobi 7,0 godina), najveći broj testiranja učinjen je 2023. Preemptivno testiranje uključivalo je polimorfizme gena tiopurinmetiltransferaze (u 94,4% djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom) i 33,3% s eozinofilnim granulomom) i ispitivanje polimorfizama gena metilentetrahidrofolat-reduktaze (u 55,6% pacijenata s akutnom limfoblastičnom leukemijom i 23,1% pacijenata s osteosarkomom). U 8 djece farmakogenetsko testiranje je učinjeno zbog nuspojava lijeka (25% plućna i 75% hepatotoksičnost, sve 4. stupnja), u većini slučajeva vjerojatno povezanih s vinkristinom. Rezultati farmakogenetskog testiranja bili su patološki u svih reaktivno testiranih bolesnika, zahtijevajući prilagodbu doze/izostavljanje kemoterapije u 87,5% slučajeva.

Zaključak: Broj farmakogenetskih testova koji se izvode zbog toksičnosti visokog stupnja kod djece oboljele od malignih bolesti kontinuirano raste, usmjeravajući inače standardizirano liječenje prema individualiziranijem pristupu. Preemptivno testiranje polimorfizma gena tiopurinmetiltransferaze rutinski se provodi u gotovo svih pacijenata u kojih je planirana primjena tiopurina. Međutim, potrebno je više istraživanja o parovima lijek-gen u području pedijatrijske onkologije kako bi se smanjila toksičnost povezana s liječenjem i optimizirali ishodi liječenja.

Ključne riječi: FARMAKOGENETIKA; PERSONALIZIRANA MEDICINA; MALIGNA OBOLJENJA; DJECA

Mjesto zbrinjavanja djeteta sa solidnim malignim tumorom u Hrvatskoj

Ernest Bilić^{1,2}, Matej Jelić²

Maligne bolesti u populacije mlađe od 18 godina su rijetke i čine svega 0,5% svih novooboljelih od malignih bolesti. U Republici Hrvatskoj od malignih bolesti oboli 105 do 125 djece godišnje. Kao i u većini zemalja Europske unije, nalaze se na drugom mjestu kao uzrok mortaliteta te dobne skupine, odmah nakon nesreća. Uspješnost liječenja djece oboljele od malignih bolesti u Republici Hrvatskoj vrlo je slična kao i u ostalim zemljama Europske unije. Zbog malog broja bolesnika, svega nešto više od stotinu novooboljelih godišnje, bilo bi neophodno centralizirati liječenje svih visokorizičnih bolesnika. Takva maligno oboljela djeca bi se trebala liječiti u najviše dva centra i to jedan koji bi bio središte za solidne tumore, i drugi koji bi bio središte za hematološke neoplazme. Takvim pristupom bi se vjerojatno omogućilo i dodatno poboljšanje ishoda liječenja s praktički istim resursima.

Ključne riječi: NEOPLAZMA; DIJETE; INCIDENCIJA; CENTRALIZACIJA BOLNIČKIH USLUGA; REGIONALNO ZDRAVSTVENO PLANIRANJE

UVOD

Republika Hrvatska prema zadnjem popisu stanovništva održanom 2021. godine ima 703 815 stanovnika mlađih od 18 godina. U odnosu na popis stanovništva 2011. godine, kada je broj stanovnika mlađih od 18 godina bio 845 815, uočavamo znatan pad broja populacije mlađe od 18 godina. U navedenom razdoblju incidencija malignih bolesti nije se puno promijenila. U Republici Hrvatskoj od malignih bolesti oboli 105 do 125 djece s prosječnim preživljenjem 75-80%. Maligne bolesti se, kao i u većini zemalja Europske unije, nalaze na drugom mjestu kao uzrok mortaliteta te dobne skupine, odmah nakon nesreća (1).

Prema podacima koje vodi Sekcija za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Hrvatskog pedijatrijskog društva, učestalost solidnih malignih tumora odgovara incidenciji drugih europskih zemalja. Solidni tumori čine nešto više od polovice svih malignih bolesti kod djece. U Tablici 1. prikazan je broj novooboljele djece od solidnih malignih tumora u svim centrima u Republici Hrvatskoj od 2013. do 2023. godine, koji iznosi između 31 i 78 pacijenata godišnje, prosječno 46 novootkrivenih bolesnika mlađih od 18 godina godišnje.

PREDUVJETI ZA USPJEŠNO LIJEČENJE

Liječenje malignih bolesti u posljednjih tridesetak godina doživjelo je veliki napredak, prvenstveno zahvaljujući me-

đunarodnoj suradnji pedijatrijskih hematologa i onkologa. Osnivanje stručnih društava, povezivanje i razmjena iskustava pri izradi protokola liječenja te standardizacija potpornog liječenja doprinijeli su navedenom napretku. Broj maligno oboljele djece čini svega 0,5% svih maligno oboljelih pacijenata pa je nužno povezivanje centara koji liječe takvu djecu kako bi se donijeli kvalitetni zaključci i smjernice za liječenje.

Hrvatska je punopravni član SIOPE organizacije (engl. "The European Society for Paediatric Oncology") čiji je jedan od zadataka osigurati ujednačenu skrb diljem cijele Europe. S tim ciljem, suradnjom brojnih stručnjaka, donešen je dokument „Europski standardi skrbi za djecu s malignom bolešću“ (engl. *Standards of Care for Children with Cancer*) koji je preveden na 22 jezika, uključujući i hrvatski. Dokument obuhvaća i sažima najvažnije segmente koji moraju biti pokriveni kako bi skrb za oboljele bila adekvatna i sveobuhvatna. Postoji i 23 protokola koji daju osnovu za standard dijagnostike i liječenja pojedinih bolesti (European Standard Clinical Practice- ESCP) (1).

Kroz ovaj tekst pokušat ćemo obuhvatiti preduvjete za uspješno liječenje, s posebnim naglaskom na one koji su relevantni za naš zdravstveni sustav.

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, Zagreb

² Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Kispaticeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Matej Jelić, dr. med.; Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Kispaticeva 12, 10000 Zagreb; e-mail: matejjelic1@gmail.com

TABLICA 1. Broj novooboljele djece od solidnih malignih tumora u svim centrima u Republici Hrvatskoj od 2013. do 2023. godine

Dijagnoza	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Ukupno (po bolesti)
Tumori mozga	13	16	12	12	7	14	13	20	12	10	14	143
Neuroblastom	5	8	6	10	5	6	7	6	8	7	15	83
Tumori bubrega	8	13	5	6	4	7	5	5	7	7	13	80
Tumori zametnih stanica	4	5	6	5	4	5	7	12	4	3	6	61
Osteosarkomi	3	9	6	9	2	3	6	2	6	4	6	56
Meduloblastom	4	4	6	4	5	4	5	5	3	3	3	46
Rabdomiosarkom	7	8	1	5	4	4	2	8	1	1	2	43
Ewing Sarkomi	3	4	9	3	5	1	2	2	3	5	4	41
Ostali sarkomi	0	6	5	4	0	3	4	1	4	1	2	30
Retinoblastomi	0	2	0	1	3	3	3	1	3	7	0	23
PNET/Neuroektodermalni tumori	0	3	2	1	3	0	2	0	4	0	4	19
Hepatoblastomi	2	0	0	2	1	3	1	0	0	0	1	10
Ukupno (po godini)	49	78	58	62	43	33	37	36	35	31	41	503

Brojna istraživanja pokazuju da su rezultati liječenja bolji ako se liječenje „centralizira“ te da veći broj pacijenata s istom ili sličnom dijagnozom u jednom centru doprinosi boljim ishodima liječenja. Pokušaji uspostavljanja centara izvrsnosti pokazuju djelomičan uspjeh zbog mnogih razloga koji se mogu svesti na dva najvažnija: teškoće u postavljanju jasne definicije centra izvrsnosti i teškoće u implementiranju unutar zdravstvenog sustava. U zemljama s privatiziranim zdravstvenim sustavima postoji veliki interes osiguravajućih kuća u tom području kako bi smanjili troškove liječenja svojih osiguranika birajući bolnice s najboljim ishodima, najmanjim postotkom komplikacija liječenja i ponovnih hospitalizacija.

Sustavno i kvalitetno upisivanje podataka u registar na nacionalnom nivou je od neizmjerne važnosti u planiranju zdravstvenog sustava, a u konačnici i određivanju referentnih centara za određene vrste malignoma. Za razliku od velikih europskih i svjetskih zemalja kojima dodatan problem stvara kako „prezentirati“ rezultate liječenja u pojedinim centrima široj javnosti i na taj način ih privući u ustanovu s najboljim ishodima liječenja, u Republici Hrvatskoj bi taj proces trebao biti jednostavniji (1, 2, 3).

Geografija zemlje i prometna povezanost bitni su parametri u organizaciji zdravstvenog sustava. Nizozemska je primjer zemlje koja je 2018. godine „centralizirala“ liječenje pedijatrijskih pacijenata s malignom bolesti u Utrechtu. Bolnica se zove „Princess Máxima Center for Pediatric Oncology“ te se smatra jednom od najboljih bolnica u Europi s velikim brojem zaposlenika koji su aktivni u liječenju, znanosti, edukaciji... Organiziranje takvog sustava zahtijeva suradnju s onima koji planiraju, financiraju i donose političke odluke o zdravstvu, ali primjer Nizozemske nam svakako pokazuje da je takav pothvat moguće provesti i da su rezultati odlični (1, 4, 5).

Medicinski tim stručnjaka koji se brine o djeci sastoji se od liječnika, medicinskih sestara i tehničara, psihologa, socijalnih radnika, pedagoga i drugih stručnjaka. Multidisciplinarna suradnja i uvažavanje međusobnih mišljenja je nužno za kvalitetnu skrb i održavanje entuzijazma za stalnim profesionalnim usavršavanjem bez kojega je nemoguće pratiti veliku količinu novih saznanja u ovom području.

U Republici Hrvatskoj se unutar Sekcije za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Hrvatskog pedijatrijskog društva održavaju sastanci na kojima se izvještava o edukacijama koje su članovi pohađali, aktivnim sudjelovanjima na kongresima i radovima koji su objavljeni u protekloj godini.

Sudjelovanje u međunarodnim akademskim studijama zahtijeva dosta vremena zbog čega je važno imati dovoljan broj kvalificiranog osoblja. Uključivanje u akademske studije se ponekad komplicira zbog malog broja pacijenata, osiguranja pacijenata i nedostupnosti pojedinih dijagnostičkih ili terapijskih mogućnosti.

Prema europskim smjernicama, centar koji želi održati efikasnost i kompetentnost trebao bi liječiti barem 30 novih pacijenata godišnje (1).

Kontinuirana edukacija o novim vrstama terapije, rezultati kliničkih studija koje su još u tijeku, kao i liječenje komplikacija intenzivnih i/ili novih vrsta liječenja svakodnevica je pedijatrijskih hematologa i onkologa te svakako jedan od kriterija koji centar mora ispunjavati ako želi postati referentni centar.

S obzirom na intenzitet kemoterapijskih protokola, ali i primjenu sve većeg broja novih lijekova i novih modaliteta liječenja koji sa sobom donose nedovoljno poznate i definirane nuspojave liječenja, dostupnost jedinice intenzivnog lije-

čenja i liječnika educiranih o mogućim nuspojavama je od velike važnosti. Preporuča se da jedinica intenzivnog liječenja bude u istoj ustanovi te da je u svakom trenutku dostupna strojna ventilacija, uređaji za hemodijalizu i uređaj za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO), te sve druge mjere intenzivnog liječenja.

Dijagnostika malignih bolesti je zadnjih desetljeća uvelike napredovala te je neophodno da mjesto zbrinjavanja malignih tumora kod djece ima dostupan laboratorij koji je prošao proces akreditacije i ima mogućnosti koje zahtijevaju europski protokoli za određenu bolest.

Treba spomenuti i cijenu novih lijekova koje su vrlo visoke i potrebna je suradnja s osiguranjem, a često i opširna dodatna objašnjenja, kako bismo pacijentu omogućili optimalan pristup liječenju.

Obzirom na velike troškove hospitalizacije pacijenata, manjak osoblja, a prije svega kao olakšanje pacijentu, za jednostavnije kemoterapije ili primjene krvnih pripravaka trebalo bi osigurati Dnevnu bolnicu kao posebnu jedinicu u kojoj postoji mogućnost izolacije pacijenata.

24-satni pristup svim citostaticima i suportivnoj skrbi, prije svega transfuzijskoj medicini, neophodan je čimbenik za ispunjavanje kriterija.

Od velike je pomoći dostupnost specijalista za dječju kirurgiju, neurokirurgiju i drugih suradnih struka (otorinolaringologiji, infektolozi, oftalmolozi, radiolozi, specijalisti nuklearne medicine, radioterapeuti...).

Bolnica bi trebala osigurati kvalitetnu i dugotrajnu skrb za te pacijente, mogućnost ambulantnog praćenja, bezbolno razdoblje prijelaza od pedijatra prema adultnim specijalistima te preporuke za daljnje praćenje ovisno o vrsti i količini liječenja koju je pacijent primio. Navedeno je posebice bitno imajući u vidu brojne kasne komplikacije kemoterapije.

Kao posljednju, ali nikako manje važnu stavku, navodimo emocionalnu podršku djetetu i njegovoj obitelji. Pacijenta je nužno promatrati u cjelini te od trenutka postavljanja dijagnoze obratiti pozornost kako pacijent prihvaća bolest. U tome su nam neophodne suradne struke – psiholozi, socijalni radnici, pedagozi, defektolozi, radni terapeuti, psihijatri... (1-5).

Zanimljiv rad objavili su *Gatta i sur.* 2019. godine u kojemu su skupili podatke o 6 europskih zemalja i pokušali usporediti ishode liječenja djece u velikim centrima (više od 30 novooboljelih godišnje) u odnosu na male centre (manje od 30 novooboljelih godišnje) u razdoblju od 8 godina (2000.-2007.g.) s praćenjem pacijenata minimalno 7 godina. U istraživanju su sudjelovale Finska, Belgija, Irska, Nizozemska, Slovenija, Bugarska, s ukupno 4415 pacijenata. Rezultati su pokazali da je 17% manji rizik od smrtnog ishoda ako je pri-

marno liječenje provedeno u velikom centru, a najveća razlika je bila prisutna u liječenju hematoloških neoplazmi (26%) i tumora središnjeg živčanog sustava (29%). Također, treba napomenuti da nisu prikupljeni podaci o stadiju tumora i biološkim značajkama što može doprinijeti nepotpunim, a djelomično i pogrešnim zaključcima, jer nije poznato gdje su se liječili pacijenti s težim oblicima bolesti. Iako je vidljiva razlika u preživljenju, većina rezultata se nije pokazala statistički značajnom radi malog broja pacijenata liječenih u malim bolnicama što smanjuje jačinu statističku analize. Također, zabilježen je i manji broj nekih malignih bolesti u određenim zemljama (npr. Burkittovih limfoma u Bugarskoj, Finskoj i Irskoj) ali povećan broj nespecifičnih limfoma što upućuje da je mogući problem nastao prilikom upisivanja u registar, što još jednom naglašava važnost kvalitetnog upisivanja i praćenja pacijenata s ciljem donošenja ispravnih odluka oko određivanja referentnih centara (4).

RIJETKI TUMORI DJEČJE DOBI

Unutar malignih tumora dječje dobi izdvaja se skupina rijetkih tumora koji zajedno čine do 10% svih malignih bolesti. Po definiciji, rijetki tumori imaju incidenciju manju od 2 /1 000 000 stanovnika mlađih od 18 godina. U rijetke tumore pedijatrijske dobi se ubrajaju npr. pankreatoblastom, pleuropulmonalni blastom, kolorektalni karcinom, melanomi, a koji se prema kliničkim i biološkim značajkama razlikuju od istih bolesti kod odrasle populacije. Razvidno je da je liječenje takvih bolesnika posebno izazovno jer se nerijetko prvi put susrećemo s takvom vrstom bolesti, što doprinosi kasnijoj dijagnozi, nedostatku znanstvenog interesa, manjku inovativnih lijekova i standardiziranih protokola. Prepoznavanje ove skupine tumora kao predmet interesa prepoznat je početkom ovog tisućljeća te je 2008. godine osnovana Europska kooperativna studijska grupa za rijetke tumore (*EXPeRT*, engl. *European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors*) koja u suradnji s stručnjacima iz Europske referentne mreže (*ERN*, engl. *Paed Can European Reference Network*) ima za cilj istraživanje, izradu registra i protokola za svaku pojedinu bolest (6, 7).

SPECIFIČNOSTI LIJEČENJA ADOLESCENATA I MLADIH ODRASLIH

Posebna pozornost treba biti na skupini adolescenata i mladih odraslih (15-30 godine) jer se čini da pojava bolesti u toj dobi dodatno dovodi do simptoma emocionalnog stresa, poremećaja raspoloženja, povećane anksioznosti i stope samoubojstava u usporedbi s osobama koje nisu oboljele. U literaturi se navode poteškoće u društvenom i socijalnom funkcioniranju nakon izlječenja (8-13). Također, usprkos ukupnom poboljšanju preživljenja, *Keegan i sur.* (10) u radu

objavljenom 2023. godine izdvajaju malignitete kod kojih je izostao napredak u preživljenju (osteosarkom i karcinom dojke kod mladića) ili je došlo do smanjenja preživljenja (karcinom vrata maternice i mjehura kod djevojaka) kada se ishodi usporede s mlađim ili starijim pacijentima. S ciljem podizanja svijesti i napretka u zbrinjavanju tih pacijenata, 2015. godine Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology - ESMO*) i Europsko društvo za pedijatrijsku onkologiju (*SIOPE*) osnovali su zajedničku radnu skupinu. U radu objavljenom 2021. godine, *Ferrari i sur.* (8) izdvojili su glavne točke kao put prema boljoj skrbi:

1. Epidemiologija i biologija

- Zbog specifičnosti tumora u ovoj dobi, nužna je suradnja pedijatrijskih i adultnih onkologa u liječenju
- Genetska predispozicija za tumor je značajna u ovoj populaciji i pacijentima treba biti dostupno genetsko savjetovanje i testiranje

2. Dijagnoza i liječenje

- Važno je podići svijest da su maligniteti mogući i u toj dobi s ciljem izbjegavanja prekasnog postavljanja dijagnoze
- Do koje dobi je opravdano pacijente liječiti pedijatrijskim protokolima, npr. kod akutne limfoblastične leukemije jer su rezultati pedijatrijskih protokola bolji nego adultnih, i bismo li postigli napredak u preživljenju adolescenata i mladih odraslih
- Uključivanje u klinička istraživanja (prema podacima iz literature, trenutno se uključuje 5-34% pacijenata)

3. Fertilitet

- Omogućiti pacijentima savjetovanje oko ovog područja o kome uveliko ovisi kvaliteta kasnijeg života

4. Psihosocijalna skrb

- Neophodna zbog promjena koje se događaju u toj dobi

5. Tranzicija koja je ponekad otežana

- Adultni hematolozi nisu upoznati sa specifičnostima pedijatrijskih protokola zbog čega dolazi do propusta u praćenju ranih, a posebno kasnih nuspojava liječenja
- Postoji i problem oko samostalnog preuzimanja brige za vlastito zdravlje, što uz ponekad otežano dobivanje termina za preglede rezultira da se dio pacijenata u toj tranziciji „izgubi“

ZAKLJUČAK

Uspješnost liječenja djece oboljele od malignih bolesti u Republici Hrvatskoj ne razlikuje se od rezultata u ostalim zemljama Europske unije. Zbog malog broja bolesnika, svega

nešto više od stotinu novooboljelih godišnje, bilo bi neophodno centralizirati liječenje svih visokorizičnih bolesnika, u najviše dva centra i to jedan koji bi bio središte za solidne tumore i drugi koji bi bio središte za hematološke neoplazme. Takvim pristupom bi se vjerojatno omogućilo i dodatno poboljšanje ishoda liječenja s praktički istim resursima.

Skraćenice:

SIOPE – The European Society for Paediatric Oncology

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija

EXPERT – European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors

ERN – Paed Can European Reference Network

ESMO – European Society for Medical Oncology

LITERATURA

1. Europski standardi skrbi za djecu s malignom bolešću. Available at: <https://siope.eu/media/wp-content/uploads/2013/06/Croatian.pdf>. Accessed April 10, 2024.
2. Li J, Burson RC, Clapp JT, Fleisher LA. Centers of excellence: Are there standards? *Healthc (Amst)*. 2020;8(1):100388.
3. Vivian E, Brooks MR, Longoria R, Ratcliffe MB, Hayanga HK. Improving the standard of care for all-a practical guide to developing a center of excellence. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):777.
4. Gatta G, Botta L, Comber H, Bouchardy C, Grosclaude P, Hackl M, Zielonke N, van der Zwan JM, Marcos-Gragera R, Sánchez Pérez MJ, Santaquilani M, Mallone S, Tavilla A, Peris-Bonet R, Stiller CA. The European study on centralisation of childhood cancer treatment. *Eur J Cancer*. 2019;115:120-127.
5. Reedijk AMJ, van der Heiden-van der Loo M, Visser O, Coebergh JWW, Loonen J, de Haas V, Kaspers GJL, Kremer LCM, Merks JHM, Neggers SJ, Tissing WJE, Veening MA, Versluys B, Zwaan CM, van Dalen EC. Site of childhood cancer care in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2017;87:38-46.
6. Ferrari A, Schneider DT, Bisogno G, Trama A. Joining forces for pediatric very rare tumors. *Oncotarget*. 2019;10(33):3084-3085.
7. Roganovic J, Bien E, Ferrari A, Vassal G, Bisogno G, Brecht I, Godzinski J, Hernandez C, Kassab C, Ladenstein R, Matallanas MA, Trahair T, Vora A, Bergeron C. Solutions for optimal care and research for children and adolescents with extremely rare cancers developed within the Joint Action for Rare Cancers (JARC). *EJC Paediatric Oncology*. 2023;2:100130.8.
9. Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, Fern LA, Laurence V, Gaspar N, Smith O, Terenziani M, Van Der Graaf WT, Albritton K, Blay JY. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE). *ESMO Open*. 2021;6(2):100096.
10. Hudson MM, Bhatia S. Mind the gap: a multiprong approach to minimizing the gap in outcomes among adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(6):617-620.
11. Keegan THM, Abrahao R, Alvarez EM, Harlan LC, Pollock BH, Ward KC, Bleyer WA, Zebrack B, Liu L, Schymura MJ, Moke DJ, Van Loon K, Parsons HM. Survival trends among adolescents and young adults diagnosed with cancer in the United States: comparisons with children and older adults. *J Clin Oncol*. 2024;42:630-641.
12. Newman H, Hunger SP. Future of treatment of adolescents and young adults with ALL: a vision for collaboration and equity. *J Clin Oncol*. 2024;42(6):665-674.
13. McGrady ME, Willard VW, Williams AM, Brinkman TM. Psychological outcomes in adolescent and young adult cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2024;42(6):707-716.
14. Ehrhardt MJ, Friedman DN, Hudson MM. Health care transitions among adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(6):743-754.

SUMMARY

Place of treatment of a child with a solid malignant tumor in Croatia

Ernest Bilić, Matej Jelić

Malignant diseases in the paediatric population are rare and account for only 0.5% of all newly diagnosed malignant diseases. In Croatia, 105 to 125 children are diagnosed with malignant diseases every year. As in most countries of the European Union, they are the second most common cause of death in this age group, after accidents. Treatment outcomes for children with malignant diseases in Croatia are comparable to those in other countries of the European Union. Due to the small number of patients, only slightly more than one hundred new patients per year, it would be necessary to centralize the treatment of all high-risk patients. Such children should be treated in two centers, one of which would be a center for solid tumors and the other a center for haematological neoplasms. Such an approach would probably allow an additional improvement in treatment outcomes with practically same resources.

Key words: NEOPLASM; CHILD; INCIDENCE; CENTRALIZED HOSPITAL SERVICES; REGIONAL HEALTH PLANNING

Kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije

Jelena Roganović^{1,2}

Suvremenom terapijom postiže se izlječenje u više od 90% djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL). Istovremeno s ovim izvrsnim rezultatima, sve veću važnost ima prepoznavanje mogućih kasnih posljedica antileukemijske terapije. Najčešći kasni neželjeni učinci liječenja pedijatrijske ALL uključuju endokrinološke poremećaje, poremećaje rasta, neurokognitivna oštećenja, psihosocijalne poremećaje, kardiotoksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta, neurotoksičnost, koštanu toksičnost, sekundarne maligne tumore i prijevremenu smrtnost. Bolje prepoznavanje kasnih posljedica rezultiralo je preinakama terapijskih protokola za pedijatrijsku ALL, te izradama međunarodnih smjernica za doživotno praćenje preživjelih.

Ključne riječi: AKUTNA LIMFOBLASTIČNA LEUKEMIJA; DIJETE; KASNE POSLJEDICE; PREŽIVJELI

UVOD

Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je najčešća maligna bolest u djece. Izvrsni rezultati liječenja pedijatrijske ALL, sa stopom izlječenja većom od 90%, prvenstveno su rezultat intenzivne antileukemijske terapije, stratifikacije pacijenata u grupe rizika i primjene terapije prilagođene grupama rizika. Antileukemijska terapija provedena u ranoj životnoj dobi može uzrokovati komplikacije godinama nakon završenog liječenja. Kasne posljedice obuhvaćaju sve kasne ili kronične, tjelesne i psihosocijalne negativne učinke, koji perzistiraju ili se pojavljuju 5 godina nakon dijagnoze primarne maligne bolesti (1).

Dvadeset posto osoba koje su preživjele liječenje ALL u djetinjstvu (CLS; engl. *childhood leukemia survivors*) ima najmanje jednu kasnu posljedicu (2). Najčešće kasne posljedice su poremećaji rasta, endokrinopatije, pretilost, neurokognitivna oštećenja, psihosocijalni poremećaji, kardiotoksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta, neurotoksičnost, koštana toksičnost i sekundarni maligni tumori. Ukupno kumulativno opterećenje (izraženo kao prosječan broj događaja po pojedincu) je 4,10, 7,96 i 16,71 za CLS s navršених 25, 35 i 50 godina (3). U usporedbi s općom populacijom i zdravim srodnicima, CLS imaju smanjenu kvalitetu života (4).

U radu su opisani čimbenici rizika, učestalost i kliničke značajke najčešćih kasnih posljedica u CLS.

ENDOKRINOPATIJE I POREMEĆAJI RASTA

Endokrine komplikacije su česte u CLS i oko 50% CLS ima najmanje jedan hormonalni poremećaj tijekom života (5). Kumulativno opterećenje za kasne endokrinopatije u CLS je 1,09 u dobi od 30 godina i 2,62 u dobi od 50 godina (3). Najčešće su hipotalamičko-hipofizarna disfunkcija, poremećaji štitnjače, gonadalna disfunkcija, pretilost, metabolički sindrom (MetS) i dijabetes melitus tip 2 (6).

Glavni čimbenici rizika su radioterapija koja uključuje ključne endokrine organe (hipotalamus / hipofiza, štitnjača, gušterača i gonade) i / ili alkilirajući agensi. Rizik se povećava s vremenom proteklom od liječenja te s ukupnom dozom, veličinom i brojem frakcija zračenja. Hipotalamus je osjetljiviji na zračenje od prednje hipofize pa je deficit hormona rasta obično prva endokrinopatija. CLS koji su primili doze zračenja veće od 18 Gy imaju najveći rizik, a dodatni čimbenici rizika su ženski spol i mlađa životna dob pri dijagnozi (6, 7). Opažen je i prijevremeni pubertet i brza progresija puberteta, a nakon duljeg praćenja i insuficijencija prolaktina i

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

² Fakultet biotehnologije i razvoja lijekova Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. prim. Jelena Roganović, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Hrvatska,
e-mail: jelena.roganovic@kdb.hr

tireotropnog hormona (7, 8). Rizik za endokrinopatije je značajno smanjen nakon ukidanja kranijalne radioterapije (KRT) za svu djecu s ALL; trenutno manje od 5% djece s ALL prima KRT (5).

Osim alkilirajućih agenasa (gonadotoksičnost), citostatici udruženi s kasnim negativnim endokrinim učincima uključuju derivate platine (gonadotoksičnost), glukokortikoide (pretilost, smanjena mineralna gustoća kostiju [BMD, engl. bone mineral density]) i inhibitore tirozin kinaze (poremećaj linearnog rasta, primarna hipotireoza) (5).

METABOLIČKI SINDROM I DEBLJINA

MetS je prisutan u više od trećine odraslih CLS i udružen je s povišenim rizikom za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tip II (9). Čimbenici rizika su radioterapija (posebice KRT i zračenje cijelog tijela, starija dob kod postavljanja dijagnoze, nezdrava prehrana i nedovoljna tjelesna aktivnost. Uloga hiperglikemije i/ili pankreatitisa udruženih s toksikošću asparaginaze nije dovoljno ispitana. Hiperinzulinemija, intolerancija glukoze, hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL (lipoproteina velike gustoće) - kolesterola i abdominalna pretilost su češći kod transplantiranih CSL (9).

Pretilost je opisana u 11 do 56% CLS (10). Čimbenici rizika za pretilost su dulja primjena kortikosteroida, KRT, ženski spol, mlađa dob pri dijagnozi, dugotrajna imobilizacija tijekom liječenja, mišićna slabost i osteonekroza (10, 11).

GONADOTOKSIČNOST I POREMEĆAJI FERTILITETA

Poremećaji fertiliteta su najčešće udruženi s primjenom alkilirajućih agenasa i rizik raste s većim kumulativnim dozama. Za procjenu kumulativne izloženosti alkilirajućim agensima preporuča se izračun tzv. ekvivalentne doze ciklofosfamida (CED) (12).

Muškarci. Sertolijeve stanice (spermatogeneza) su osjetljivije na radioterapiju i kemoterapiju od Leydigovih stanica (proizvodnja androgena). Citostatici koji su najčešće udruženi s oštećenom spermatogenezom su ciklofosfamid, ifosfamid, busulfan i melfalan (13). Azoospermija je obično trajna, a prepubertetski status pri dijagnozi ne štiti od oštećenja.

Testikularni germinativni epitel je izuzetno osjetljiv na radioterapiju. Već doze zračenja od 0,1 greja (Gy) akutno oštećuju spermatogenezu, a oporavak je malo vjerojatan nakon pojedinačne doze zračenja veće od 4 do 6 Gy. Nedostatak testosterona je prisutan nakon doza od >20 Gy kod prepubertetskih dječaka i nakon >30 Gy kod starijih (13).

Žene. Doze zračenja od 5 Gy mogu oštetiti funkciju jajnika kod djevojčica nakon puberteta (10 Gy u prepubertetskoj dobi). Doze ≥ 10 Gy (≥ 15 Gy u prepubertetskoj dobi) su če-

šće udružene s prijevremenom ovarijskom insuficijencijom (POI) (14). Rizik radioterapijskog oštećenja se povećava s primjenom alkilirajućih agenasa (15). POI uzrokovana alkilirajućim agensima izravno korelira s kumulativnom dozom i dobi kod liječenja (16). Glavni čimbenik rizika za POI je zračenje cijelog tijela. KRT u dozi >30 Gy ima visok rizik za oštećenje plodnosti zbog hipogonadotropnog hipogonadizma (14, 17).

KARDIJALNA TOKSIČNOST

Više od polovice CLS ima subkliničke znakove oštećenja srca 5 do 10 godina nakon završenog liječenja. U CSL kardijalna toksičnost je vodeći uzrok smrtnosti koja nije povezana s neoplazmom (18).

Kardiotoksičnost je najčešće posljedica primjene antraciklina i radioterapije nad područjem prsnog koša. Ostali čimbenici rizika su mlađa životna dob pri dijagnozi, ženski spol, vrijeme proteklo od završetka liječenja, prethodne kardiovaskularne bolesti i komorbiditeti, hiperlipidemija, pretilost, dijabetes, pušenje i genetski čimbenici (19, 20). Najčešća oštećenja su kardiomiopatija/zatajenje srca, koronarna bolest, moždani udar, aritmije, valvularne abnormalnosti, arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija i perikarditis (21).

U usporedbi sa zdravim srodnicima, CLS imaju 4,2 puta veći rizik za zatajenje srca, 3,3 puta veći rizik za infarkt miokarda te 2,6 puta veći rizik za perikardijalnu bolest i za valvularne abnormalnosti (22). U usporedbi s općom populacijom, CLS imaju 8x veći rizik za srčanu smrt (23).

NEUROTOKSIČNOST

Toksičnost središnjega živčanoga sustava. CLS imaju povišen rizik za dugotrajne neurološke posljedice. Neurokognitivna oštećenja se ubrajaju u najozbiljniju neurotoksičnost. Najčešća su u CLS nakon primjene KRT, ovisna o dozi, češća s dužim vremenom proteklom od zračenja, u ženskog spola i u zračenih u mlađoj dobi. Kognitivni deficiti uključuju poremećaje pažnje, pamćenja i izvršnih funkcija (24, 25). Doze zračenja od 24 Gy udružene su s prosječnim smanjenjem kvocijenta inteligencije za 10 bodova (26). Rizik za cerebrovaskularne incidente je 6,4 puta viši u usporedbi sa zdravim srodnicima (27).

Najteža kasna neurotoksičnost zapažena je u pacijenata liječenih kombinacijom KRT te sistemske i intratekalne kemoterapije, što je najvjerojatnije posljedica zračenjem inducirane povećane propusnosti krvno-moždane barijere za neurotoksičnu kemoterapiju (28). Posljednjih desetljeća, KRT je zamijenjena sistemskom i intratekalnom primjenom metotreksata u većine djece s ALL.

Toksičnost perifernoga živčanoga sustava. Kliničke manifestacije kemoterapijom uzrokovane periferne neuropatije prisutne su u do 35% djece liječene od ALL, a glavni uzročni agens je vinkristin (29). Kronična neurotoksičnost uključuje aksonalnu senzornu neuropatiju koja je često ireverzibilna i s negativnim učinkom na kvalitetu života (30).

PSIHOSOCIJALNE KASNE POSLJEDICE

Liječenje ALL u ranoj životnoj dobi može imati dugotrajni utjecaj na mentalno zdravlje i socijalne aspekte života. Česti problemi u CLS su depresija, anksioznost i simptomi posttraumatskog stresa, uključujući intruzije (pojave nametnutih misli ili slika), izbjegavanje situacija povezanih s traumom (npr. bolnice), pojačanu razdražljivost i poteškoće u koncentraciji (31–33). Dulji izostanak iz škole tijekom liječenja često zahtijeva naknadnu individualiziranu obrazovnu podršku. CSL imaju veći rizik za dosegnutu nižu razinu obrazovanja u usporedbi s vršnjacima i češće probleme sa zapošljavanjem (34, 35).

Velika ovisnost o roditeljima i zdravstvenim djelatnicima tijekom liječenja predstavlja dodatni stres za CSL prilikom osamostaljivanja i uključivanja u partnerske odnose. U usporedbi s općom populacijom, manje CSL sklapa brakove, a mnogi CSL imaju psihoseksualne smetnje (34).

SEKUNDARNI MALIGNI TUMORI

Učestalost sekundarnih malignih tumora (SMT) u CSL varira između 1,8 i 18% u različitim istraživanjima (36–38). Najčešći SMT su karcinom štitnjače (18,3%), sarkom (15,1%), astrocitom (10,4%), limfom (9,6%), karcinom žlijezde slinovnice (7,2%), melanom (4,4%) i karcinom dojke (4%) (38). CLS u kojih je provedena KRT imaju povišen rizik za tumore mozga. Alkilirajući agensi i antraciklini povećavaju rizik za sekundarne akutne leukemije / mijelodisplazije i neke solidne tumore. Prosječno vrijeme od dijagnoze ALL do SMT je oko 5 godina, a više od 76% se pojavljuje unutar 20 godina od dijagnoze (38). Novija istraživanja su dokazala ulogu germinativnih patogenih varijanti u genima koji predisponiraju nastanak raka. Također su opisani slučajevi ALL i sekundarnih tumora u okviru nasljednih neoplastičnih sindroma, kao Li Fraumeni sindrom i *ETV6* deficit (39).

KOŠTANA TOKSIČNOST

Najčešće koštane komplikacije u CSL su osteonekroza (avaskularna nekroza) i smanjena BMD, a mogu značajno narušiti kvalitetu života (40, 41). Osteonekroza se opaža tijekom i nakon liječenja visokim kumulativnim dozama steroida i metotreksatom, te nakon transplantacije i radioterapije. CSL

postizu nižu vršnu koštanu masu zbog osnovne bolesti, antileukemijske terapije, smanjene mišićne mase, neadekvatne tjelesne aktivnosti i prehrane, te udruženih endokrinopatija (40, 42). Prevalencija osteopenije / osteoporoze i fraktura u CLS još uvijek nije dobro dokumentirana (43).

OSTALE KASNE POSLJEDICE

U CLS su opisana brojna druga kasna oštećenja, kao ubrzano starenje, kronični umor, bolovi, dentalni i oralni problemi, očne komplikacije (katarakta, glaukom, kseroftalmija), splenična disfunkcija, hepatalna, renalna i plućna toksičnost (44, 45).

Kasna smrtnost (engl. *late mortality*) označava smrt koja je nastupila više od pet godina nakon postavljene dijagnoze i odražava prijevremenu smrtnost koja može biti udružena s liječenjem. Unatoč izvrsnim rezultatima liječenja, CSL imaju nešto veći rizik za prijevremenu smrtnost i do 20 godina nakon primarne dijagnoze (46, 47).

KASNE POSLJEDICE TRANSPLANTACIJE KOŠTANE SRŽI / KRVOTVORNIH MATIČNIH STANICA

Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) u djetinjstvu udružena je s visokim rizikom kasnih neželjenih učinaka, s više od 90% transplantiranih koji imaju najmanje jednu posljedicu i više od 70% s najmanje tri kasne posljedice (48). Uzroci su multifaktorijski, a rizik je najveći u osoba u kojih je provedeno zračenje cijelog tijela.

Petnaest godina nakon transplantacije učestalost sekundarnih malignih tumora je 10 do 15%. Najčešći su tumori kože, usne šupljine, štitnjače i središnjega živčanoga sustava (49). Endokrinopatije, kardijalna i plućna toksičnost, gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta značajno utječu na kvalitetu života preživjelih (50).

U do 30% alogenih TKMS razvija se kronična bolest presatka protiv primatelja (engl. cGvHD, chronic graft versus host disease), s potencijalnim zahvaćanjem svakog organa. Raspon oštećenja je širok, a najčešće uključuje kožu (lihenoidne lezije, sklerodermija), mišićni i koštani sustav (kontrakture zglobova), pluća (opstruktivna bolest pluća), probavni trakt (oralne lezije, striktura crijeva, malapsorpcija) i jetru (kolestaza). Rjeđa su oštećenja bubrega (proteinurija), središnjeg (demijelinizacija, vaskulitis) i perifernog (miastenija, neuropatija) živčanoga sustava, te seroznih membrana (pleuralni, perikardijalni i peritonealni izljevi). Osim toga, cGvHD može uzrokovati imunološki deficit (prolongirana imunosupresija i povećan rizik kasnih infekcija) i/ili imunološku disfunkciju (imunološki posredovane citopenije) i sekundarne maligne tumore. Intenzivna i produljena imunosupresivna terapija kod težih cGvHD dodatno doprinosi kasnoj toksičnosti (ste-

TABLICA 1. Češće kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije i najčešći udruženi čimbenici rizika

Kasna posljedica	Čimbenik rizika
Endokrinopatije i poremećaj rasta	Zračenje nad područjem ključnih endokrinih organa (hipotalamičko-pituitarna regija, štitnjača, gonade), uključujući TBI
Gonadotoksičnost i poremećaji fertiliteta	Alkilirajući agensi Radioterapija nad područjem ovarija/testisa, uključujući TBI
Kardiotoksičnost	Antraciklini Radioterapija nad područjem prsnog koša, uključujući TBI
Koštana toksičnost	Kranijalna radioterapija TBI Prolongirana primjena kortikosteroida
Metabolički sindrom i debljina	Kranijalna radioterapija TBI TKMS Kortikosteroidi
Neurotoksičnost središnjega živčanoga sustava	Radioterapija nad područjem mozga TBI Metotreksat i citozin-arabinozid u visokim dozama Intratekalna kemoterapija
Periferna neurotoksičnost	Vinkristin
Sekundarni maligni tumori	Radioterapija nad područjem mozga, uključujući TBI TKMS Alkilirajući agensi

TBI = zračenje cijelog tijela;

TKMS = transplantacija krvotvornih matičnih stanica

roidi / osteonekroza i katarakta, inhibitori kalcineurina / bubrežna toksičnost) (51, 52).

Na Tablici 1 prikazane su češće kasne posljedice liječenja pedijatrijske akutne limfoblastične leukemije i najčešći udruženi čimbenici rizika.

ZAKLJUČAK

Sve brojnija populacija CLS suočena je s visokim rizikom za kasna oštećenja zdravlja. Važno je podizanje svijesti o postojanju i ozbiljnosti kasnih posljedica pedijatrijske ALL među CLS, roditeljima, zdravstvenim radnicima i zdravstvenim vlastima. Preporuke za doživotno praćenje temeljene na dokazima, strukturirani sustav multidisciplinarnog praćenja koji započinje najkasnije 5 godina nakon završene terapije ALL i razvoj preventivnih strategija značajno će poboljšati zdravstvenu skrb te smanjiti morbiditet i mortalitet CSL.

LITERATURA

- Armenian SH, Meadows A, Bhatia A. Late Effects of Childhood Cancer and its Treatment. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;15(111(12):5515–23. doi: 10.1182/blood-2007-10-117150
- Bhakta N, Liu Q, Ness KK, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10112):2569–82. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
- Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, et al. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2018;27(6):1431–43. doi: 10.1530/EJE-17-0054
- Chemaitilly W, Cohen LE. Diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(4):R183–203. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3268
- Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(21):2153–9. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3268
- Mulder RL, Kremer LCM, van Santen HM, et al. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):616–32. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.06.004
- Follin C, Erfurth EM. Long-Term Effect of Cranial Radiotherapy on Pituitary-Hypothalamus Area in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(9):50. doi: 10.1007/s11864-016-0426-0
- Bielorai B, Pinhas-Hamiel O. Type 2 Diabetes Mellitus, the Metabolic Syndrome, and Its Components in Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantations. *Curr Diab Rep*. 2018;18(6):32. doi: 10.1007/s11892-018-0998-0
- Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(4):17. doi: 10.1007/s11864-016-0393-5
- Belle FN, Schindera C, Ansari M, et al. Risk factors for overweight and obesity after childhood acute lymphoblastic leukemia in North America and Switzerland: A comparison of two cohort studies. *Cancer Med*. 2023;12(20):20423–36. doi: 10.1002/cam4.6588
- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):53–67. doi: 10.1002/psc.24679
- Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):e75–90. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30026-8
- Van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al. Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3440–50. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3288
- van den Berg MH, van Dijk M, Byrne J, Berger C, et al. Treatment-related fertility impairment in long-term female childhood, adolescent and young adult cancer survivors: investigating dose-effect relationships in a European case-control study (PanCareLIFE). *Hum Reprod*. 2021;36(6):1561–73. doi: 10.1093/humrep/deab035
- Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(16):2677–85. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1541
- Panasik A, Nussey S, Veys P, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity

- conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. *Br J Haematol*. 2015;170(5):719–26. doi: 10.1111/bjh.13497
18. Ohlsen TJD, Chen Y, Baldwin LM, et al. Primary Care Utilization and Cardiovascular Screening in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2347449
 19. Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young*. 2015;25 Suppl 2:107–16. doi: 10.1017/S1047951115000906
 20. Bansal N, Amdani SM, Hutchins KK, Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):628–38. doi: 10.1097/MOP.0000000000000675
 21. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(21):2135–44. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3920
 22. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339(dec08 1):b4606–b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606
 23. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(13):3163–72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163
 24. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28(2):324–31. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5060
 25. Phillips NS, Stratton KL, Williams AM, et al. Late-onset Cognitive Impairment and Modifiable Risk Factors in Adult Childhood Cancer Survivors. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2316077. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.16077
 26. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 1988;29(6):839–52. doi: 10.1111/j.1469-7610.1988.tb00757.x
 27. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006;24(33):5277–82. doi: 10.1200/JCO.2006.07.2884
 28. Copeland DR, Moore BD, Francis DJ, Jaffe N, Culbert SJ. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(10):2826–35. doi: 10.1200/JCO.1996.14.10.2826
 29. Anghelescu DL, Tesney JM, Jeha S, et al. Prospective randomized trial of interventions for vincristine-related neuropathic pain. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28539. doi: 10.1002/pbc.28539
 30. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapinar TH, Oymak Y, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neuro Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2021;42(9):3681–6. doi: 10.1007/s10072-020-04970-w
 31. Berkman AM, Robert RS, Roth M, Askins MA. A review of psychological symptoms and post-traumatic growth among adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *J Health Psychol*. 2022;27(4):990–1005. doi: 10.1177/1359105320971706
 32. Michel G, Brinkman TM, Wakefield CE, Grootenhuys M. Psychological Outcomes, Health-Related Quality of Life, and Neurocognitive Functioning in Survivors of Childhood Cancer and Their Parents. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67(6):1103–34. doi: 10.1016/j.pcl.2020.07.005
 33. Kosir U, Wiedemann M, Wild J, Bowes L. Psychiatric disorders in adolescent cancer survivors: A systematic review of prevalence and predictors. *Cancer Rep*. 2019;2(3):e1168. doi: 10.1002/cnr.2.1168
 34. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuys MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(21):2190–7. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5552
 35. Mader L, Michel G, Roser K. Unemployment Following Childhood Cancer. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2017;114(47):805–12. doi: 10.3238/arztebl.2017.0805
 36. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e306–16. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X
 37. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):531–45. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30903-3
 38. Yavvari S, Makena Y, Sukhavasi S, Makena MR. Large Population Analysis of Secondary Cancers in Pediatric Leukemia Survivors. *Children*. 2019;6(12):130. doi: 10.3390/children6120130
 39. Junk SV, Förster A, Schmidt G, et al. Germline variants in patients developing second malignant neoplasms after therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia—a case-control study. *Leukemia*. 2024;38(4):887–92. doi: 10.1038/s41375-024-02173-2
 40. Marcucci G, Beltrami G, Tamburini A, et al. Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(6):908–20. doi: 10.1093/annonc/mdz120
 41. Nadeau G, Samoilenko M, Fiscoletti M, et al. Predictors of low and very low bone mineral density in long-term childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: Toward personalized risk prediction. *Pediatr Blood Cancer*. 2024;71(8):e31047. doi: 10.1002/pbc.31047
 42. Muszynska-Roslan K, Latoch E, Konstantynowicz J, Panasiuk A, Stewart A, Krawczuk-Rybak M. Bone mineral density in pediatric survivors of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Adv Med Sci*. 2014;59(2):200–5. doi: 10.1016/j.advms.2014.02.004
 43. Han JW, Kim HS, Hahn SM, et al. Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1838–43. doi: 10.1002/pbc.25581
 44. van Kalsbeek RJ, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1990. 2021;154:316–28. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.004
 45. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):622–37. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00173-X
 46. Gatta G, Rossi S, Foschi R, et al. Survival and cure trends for European children, adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia from 1982 to 2002. *Haematologica*. 2013;98(5):744–52. doi: 10.3324/haematol.2012.071597
 47. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):421–435. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30800-9
 48. Bresters D, van Gils ICM, Kollen WJW, et al. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-centre study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):79–85. doi: 10.1038/bmt.2009.92
 49. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Child Basel Switz*. 2015;2(2):146–73. doi: 10.3390/children2020146

50. Leiper A, Houwing M, Davies EG, et al. Anti-Müllerian hormone and Inhibin B after stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan-based chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(10):1985–95. doi: 10.1038/s41409-020-0866-9
51. Hamilton BK, Storer BE, Wood WA, et al. Disability Related to Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):772–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.019
52. Lee CJ, Wang T, Chen K, et al. Association of Chronic Graft-versus-Host Disease with Late Effects following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Children with Hematologic Malignancy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(10):712.e1-712.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2022.07.014

SUMMARY

Late effects of the treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia

Jelena Roganović

With current treatment protocols, over 90% of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are cured. Simultaneously with these excellent results, there is an increasing importance of the recognition of possible late effects of antileukemic treatment. The most frequent late effects of therapy for childhood ALL include endocrine abnormalities, obesity, growth disturbances, neurocognitive deficits, psychosocial adverse effects, cardiotoxicity, gonadotoxicity and reproductive changes, neurotoxicity, bone toxicity, secondary malignancies, and premature late mortality. Better recognition of late effects has resulted in the modifications of treatment regimens and development of guidelines for lifelong follow-up of survivors.

Key words: ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA; CHILD; LATE EFFECTS; SURVIVORS

Neuroblastom i Wilmsov tumor - standard liječenja

Jasminka Stepan Giljević*

U radu se prikazuju osnovne karakteristike i standard liječenja neuroblastoma i Wilmsovog tumora. Dob javljanja ovih tumora je vezan za raniju životnu dob. Neuroblastom se nešto češće javlja kod dječaka, dok se nefroblastom nešto češće javlja kod djevojčica. Klinička prezentacija definirana je lokalizacijom i stadijem bolesti. Neuroblastom se češće pojavljuje kao metastatska bolest s mogućnošću razvoja paraneoplastičkog sindroma dok se Wilmsov tumor češće javlja kao lokalizirana bolest. Nakon inicijalne dijagnostike kojom se utvrđuje stadij i rizik bolesti započinje se neoadjuvantnom kemoterapijom. Po reevaluaciji slijedi operativni zahvat, a potom postoperativna kemoterapija. I dalje se u operativnom liječenju jednostranog Wilmsovog tumora primjenjuje nefrektomija. Kod bilateralnog Wilmsovog tumora nastoji se očuvati rezidualno tkivo bubrega te se provodi individualni pristup. U zbrinjavanju niskorizičnog neuroblastoma je moguća opservacija, kemoterapija i kirurški zahvat. U liječenju visokorizičnog neuroblastoma primjenjuje se i megaterapija i autologna transplantacija matičnih stanica te kasnije imunoterapija i terapija retinoidima. Radioterapija se primjenjuje kod viših stadija Wilmsovog tumora i kod visokorizičnog neuroblastoma. U liječenju neuroblastoma moguća je i primjena radioaktivnog izotopa meta-iodbenzilguanidina. Brza dijagnostika i intenzitet liječenja definiran rizikom tumorske bolesti uz primjenu primjerene potporne terapije predstavljaju osnovu zbrinjavanja neuroblastoma i Wilmsovog tumora.

Ključne riječi: NEUROBLASTOM; NEFROBLASTOM; LIJEČENJE

UVOD

Neuroblastom i Wilmsov tumor predstavljaju dva najčešća abdominalna solidna maligna tumora. Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni maligni tumor, a nefroblastom je najčešći tumor bubrega. Oba tumora se javljaju u ranijoj životnoj dobi, najčešće oko 3-4 godine.

Neuroblastom se nešto češće javlja kod dječaka u omjeru prema djevojčicama 1,2:1. Unilateralni Wilmsov tumor se češće javlja u djevojčica te je omjer dječaka prema djevojčicama 0,92:1 kod unilateralnog tumora, a 0,6:1 kod bilateralnog tumora (1, 2).

NASLJEĐIVANJE

Neuroblastom se javlja najčešće sporadično. Ipak u 1% bolesnika se može naći familijarni neuroblastom koji može biti povezan s Phox2B genom te razvojem centralnog hipoventilacijskog sindroma i Hirshprungove bolesti (2).

90% Wilmsovih tumora se javlja kao posljedica somatske mutacije i u tom slučaju ne postoji nasljednost. U ostalih 10

% (tzv. germline varijante) postoji mogućnost autosomno dominantnog nasljeđivanja u smislu predispozicije za Wilmsov tumor ili za udružene anomalije. Spolno vezano dominantno nasljeđivanje se nalazi slučaju prisutnosti AMER1 gena. Onkogenetski profil se radi kod bolesnika s bilateralnim Wilmsovim tumorom ili nefroblastomatozom (3) (Tablica 1).

KLINIČKA PREZENTACIJA

Neuroblastom je najčešće lokaliziran u nadbubrežnoj žlijezdi i tipično se prezentira kao palpabilna abdominalna masa koja uzrokuje bol i distenziju. Može biti i udružen s paraneoplastičkim sindromom tj. opsoklonusom - mioklonusom ili hipertenzijom, znojenjem i proljevom koji nastaje uslijed

* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Klaićeva 16

Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jasminka Stepan Giljević, dr. med.,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, 10000 Zagreb, Klaićeva 16,
e-mail: jasminka.stepan@kdb.hr

TABLICA 1. Stanja s povećanim rizikom razvoja Wilmsovog tumora

Visoki rizik razvoja WT (>20%)

- WT1 delecija (uključuje WAGR sindrom)
- Točkasta WT1 mutacija (Denys Drash sindrom)
- Familijarni Wilmsov tumor
- Perlmanov sindrom
- Mozaična varijabilna aneuploidija
- Fanconi anemija D1 (bialelična BRCA mutacija)

Umjereni rizik (5-20%)

- WT 1 intron 9 splice mutacija (Frasier sindrom)
- Beckwith Wiedmann sindrom
- Simpson- Golobi- Behmel sindrom

Niski rizik <5%

- Izolirana hemihipertrofija
- Bloomov sindrom
- Li Fraumeni sindrom
- Hereditarni hiperparatiroidizam
- Mulibrey nanizam
- Trisomija 18
- Trisomija 13
- 2q37 delecija

ekscesivne produkcije vazoaktivnog proteina. Često se na početku dijagnosticira kao metastatska bolest (4, 5).

Wilmsov tumor se prezentira kao velika bezbolna masa u trbušnoj šupljini koja može biti udružena s nekim konstitucionalnim simptomima (3, 6).

DIJAGNOSTIKA

U osnovnim hematološkim laboratorijskim pretragama kod oba tumora može se naći povišena sedimentacija i anemija. U biokemijskim nalazima kod neuroblastoma se u serumu se nađu više vrijednosti feritina, neuron specifične enolaze i laktat dehidrogenaze. U urinu se nađu povišene vrijednosti kateholamina (adrenalin, noradrenalin) i njihovih metabolita (vanilmandelična kiselina i homovanilinska kiselina). Kod Wilmsovog tumora moguća je pojava patološkog urina, posebno eritrociturija i granične vrijednosti uree i kreatinina. U koagulaciji su moguće i niže vrijednosti vWF (*engl.von Willebrand factor*).

Na ultrazvučnom pregledu neuroblastom se prikazuje kao solidna heteroehogena masa s kalcifikacijama ili rjeđe cističnim formacijama nejasnih rubova i sklonošću „obzidavanja“ velikih krvnih žila i dislokacijom okolnih struktura.

Kod Wilmsovog tumora nalazi se oštro ocrtana heteroehogena tumorska tvorba koja može biti lokalizirana unutar ili van bubrega i s mogućom vaskularnom invazijom ili prisutnošću tromboze.

Magnetna rezonanca ima prednost u dijagnostici neuroblastoma zbog prikaza metastaza koje potječu iz koštane srži, invazije torakalne stijenke ili proširenosti u područje spinalnog kanala. Kalcifikacije imaju različitu pojavnost. U 90% neuroblastoma postoji akumulacija MIBG-a. Kod bolesnika

TABLICA 2. Međunarodna klasifikacija rizičnih grupa neuroblastoma (The international neuroblastoma risk group- INRG)

Stadij	Opis
L1	Lokaliziran tumor koji ne uključuje vitalne strukture definirane IDRF
L2	Lokoregionalan tumor sa prisutnošću jednog ili više rizičnih faktora definiranih slikovnom dijagnostikom
M	Udaljene metastaze
Ms	Metastatska bolest u djece mlađe od 12 mjeseci sa metastatskim promjenama u koži, jetri i/ili koštanoj srži

kod kojih ne postoji akumulacija MIBG-a potrebno je napraviti PET CT. Preporuka je da se kod djece s metastatskom bolešću napravi bar scintigrafija skeleta Tehnecijem kako bi se točnije utvrdio stadij bolesti.

Magnetna rezonanca je važna i u dijagnostici Wilmsovog tumora: uz primjenu kontrasta ostatno tkivo bubrega se prikazuje kao „kandža“ oko tumora.

U dijagnostici metastatskih promjena kod Wilmsovog tumora nužan je CT pluća.

U slučaju ev. neuroloških odstupanja kod Wilmsovog tumora i neuroblastoma potrebno je ovisno o vrsti promjene napraviti i MR mozga i kralježnice (1, 4, 5, 6).

STAGING NEUROBLASTOMA

Definiranje stadija tumorske bolesti je tijekom vremena više puta revidirano. Zadnja aktualna međunarodna klasifikacija definira lokalni status bolesti i diseminaciju. Izdvaja se Ms stadij bolesti u djece mlađe od 12 mjeseci s metastatskim promjenama u koži, jetri i/ili koštanoj srži (4, 5, 7, 8) (Tablica 2).

STAGING WILMSOVOG TUMORA

Za započinjanje preoperativne kemoterapije važno je utvrditi da li se radi o lokalnom stadiju, bilateralnom tumoru ili metastatskoj bolesti. Postoperativni staging se bazira na osnovu volumena tumora, patohistološkog nalaza i nalaza limfnih čvorova. Potrebno je uzorkovanje 7 limfnih čvorova.

U stadiju I tumor je ograničen na bubrege i kompletno je odstranjen, stadij II tumor je proširen van bubrega, ali je kompletno resektiran, stadij III označava nekompletnu resekciju tumora (zahvaćenost intraabdominalnog limfnog čvora, ruptura tumora pred operativni zahvat ili za vrijeme zahvata, infiltracija peritoneuma, trombi na resekcijском rubu, tumor koji je biopsiran klinastom biopsijom).

Stadij IV se odnosi na hematogene metastaze ili metastaze u limfnim čvorovima van trbušne šupljine i zdjelice, a stadij V se odnosi na bilateralni tumor (9).

TABLICA 3. SIOP-ova klasifikacija renalnih tumora dječje dobi

	Kemoterapija prije nefrektomije	Primarna nefrektomija
Niski rizik	Mezoblastični nefrom Cistični dijelom diferencirani nefroblastom Kompletno nekrotični nefroblastom	Mezoblastični nefrom Cistični dijelom diferencirani nefroblastom
Srednji rizik	Nefroblastom- epitelni tip Nefroblastom- stromalni tip Nefroblastom- mješani tip Nefroblastom-regresivni tip Nefroblastom-fokalna anaplazija	Nefroblastom bez anaplazije Nefroblastom s fokalnom anaplazijom
Visoki rizik	Nefroblastom- blastemski tip Nefroblastom- difuzna anaplazija Clear cell sarkom bubrega Rabdoidni tumor bubrega	Nefroblastom sa difuznom anaplazijom Clear cell sarkom bubrega Rabdoidni tumor bubrega

PATOLOGIJA

Stanice neuroblastoma proizlaze od neuroektodermalnog tkiva tj. vegetativnih živčanih stanica, a stanice Wilmsovog tumora proizlaze od mezodermalnih stanica.

Patologija neuroblastoma

Tumor se klasificira prema međunarodnoj klasifikaciji za neuroblastome (INPC-International Neuroblastoma Pathology Classification). Opisuje se mitotska aktivnost tumora i kalcifikacije, a rubovi se ne opisuju. U opisu treba navesti postotak pojedinih komponenti tumora.

Postoje 4 osnovne kategorije tumora: neuroblastom (siromašan Schwanomskim stromalnim stanicama), ganglioneuroblastom (bogat Schwanomskim stromalnim stanicama), ganglioneurom (Schwanomske stromalne stanice su dominantne) i nodularni ganglioneuroblastom (kompozitni neuroblastom u kojem postoje dijelovi bogati Schwanomskim stanicama i dijelovi koji su siromašni stromalnim stanicama).

U reseciranom tumoru nakon provedene kemoterapije važno je utvrditi postotak vijabilnih stanica i analizirati količinu nekroze i kalcifikacija.

U biološkoj analizi tumora potrebno je utvrditi broj kopija MYC-a te numeričke i segmentalne kromosomske analize. Heterogenost neuroblastoma tj. različitost bioloških karakteristika neuroblastoma uz stadij bolesti i dob djeteta određuju prognozu bolesti (7, 8, 10).

Patologija Wilmsovog tumora

Postoje 3 osnovna modela patohistologije Wilmsovog tumora: nisko rizični tumor, srednje rizični tumor i visokorizični tumor. Mezoblastični nefrom, clear cell sarkom (engl. *clear cell sarcoma*) i rabdoidni tumor bubrega su zasebni entiteti koji su tipični tumori bubrega i time ulaze u SIOP-ovu klasifikaciju (engl. *SIOP- International Society of Pediatric Oncology*) (11) (Tablica 3).

Za kliničara je važno razlikovati kompletno nekrotični tumor (tumor niskog rizika), blastemski tumor (visokorizični tumor) i ostale varijante koje predstavljaju tumore intermedijarnog rizika.

Smatra se da se 5% Wilmsovih prezentiraju multifokalno. Kod multifokalnih tumora patolog procjenjuje zbirno postotak vijabilnih i nevijabilnih komponenti u volumenu tumorskog tkiva što predstavlja osnovu za nastavak liječenja (9, 11).

PROGNOZA

Preživljenje kod neuroblastoma je definirano rizikom tumorske bolesti. Kod nisko rizičnog neuroblastoma petogodišnje preživljenje je veće od 90%, kod intermedijarnog rizika petogodišnje preživljenje je između 50 do 75%, a kod bolesnika visokog rizika ono iznosi do 50%.

Ukupno preživljenje svih stadija Wilmsovog tumora je 93%. Lokalizirana bolest ima 5 godišnje preživljenje do 98%.

STANDARD LIJEČENJA NEUROBLASTOMA

Liječenje neuroblastoma niskog rizika

U skupini nisko rizičnih neuroblastoma nalaze se bolesnici sa ganglioneuromom i miješanim neuroblastomom kao neonatalni neuroblastom, L1 ograničeni tumor bez MYCN amplifikacije, L2 regionalno prošireni tumor bez MYCN amplifikacije i dobi do 18 mjeseci života i M s stadij bolesti u dobi do 12 mj s tumorom bez MYCN amplifikacije. Ovi tumori se mogu prezentirati s životno ugrožavajućim simptomima ili bez njih (5, 12).

Pod pojmom kongenitalnog neuroblastoma se podrazumijeva tumor s tendencijom spontane regresije tj. tumor benignog kliničkog tijeka usprkos postojanju maligne histološke slike.

U molekularnoj analizi ovih tumora se mogu naći numeričke i strukturalne kromosomalne promjene.

U liječenju ovih tumora postoje 3 osnovna modela zbrinjavanja: opservacija do progresije tumora, primjena niskih doza kemoterapije i kirurški zahvat (5).

Među životno ugrožavajućim situacijama se nalazi intraspijalni neuroblastom i stanja uslijed kompresije tumora: gastrointestinalna opstrukcija, stanja akutne respiratorne insuficijencije i akutna renalna insuficijencija. Ugrozu čini i hipertenzija, infiltracija donje šuplje vene, insuficijencija jetre, diseminirana intravaskularna koagulacija i klinička stanja koja zahtijevaju primjenu opioida. U slučaju svih velikih tumora dolazi do „mass“ efekta koji kompromitira okolne vitalne organe (5, 12, 13).

Protokol LINES (*engl. Low and Intermediate Risk Neuroblastoma European Study*) predstavlja protokol za liječenje svih bolesnika s ne visokorizičnim neuroblastomima, a stratificira se u dvije grupe: grupa niskog rizika i grupa intermedijarnog rizika.

Opservacija se prekida u slučaju porasta volumena tumora tijekom vremena praćenja (40% i više) te porasta vrijednosti kateholamina.

Primarni kirurški zahvat je indiciran u slučaju postojanja ganglioneuroma ili miješanog ganglioneuroblastoma. Prethodno je potrebno na osnovu slikovne dijagnostike definirati rizične faktore za strukture prilježne tumoru (IDRF- *engl. Image Defined Risk Factor*).

Kemoterapija se provodi u blokovima tj. u razmaku od 21 dan i to VP-Carbo blok: Carboplatin- Etoposid i CADO blok: Cyclophosphamid-Vincristin- Doxorubicin. Nakon primjene svakih 2 bloka kemoterapije slijedi reevaluacija sa slikovnom i laboratorijskom dijagnostikom. Važna je provjera sluha, a kod bolesnika koji primaju Doxorubicin i ultrazvučna provjera funkcije srca (5).

Liječenje neuroblastoma visokog rizika

Osnovni elementi u liječenju visokorizičnog neuroblastoma su indukcijska kemoterapija, lokalno liječenje koje uključuje kirurški zahvat i radioterapiju, visokodozažno liječenje sa autolognom transplantacijom matičnih stanica i terapija održavanja koja uključuje imunoterapiju i terapiju retinoidima.

U indukcijskoj terapiji prema visokorizičnom protokolu SIO-PEN grupe (međunarodna grupa za neuroblastome) primjenjuju se cis Platin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid i Vincristin (rapid COJEC) svakih deset dana bez obzira na hematološki oporavak. Između pojedinih elemenata se primjenjuje G-CSF. U slučaju lošijeg odgovora u terapiju se uključuje i Topotecan. Kod bolesnika kod kojih je postignut odgovor na indukcijsku terapiju tj. postignut je remisijski nalaz u koštanoj srži slijedi prikupljanje matičnih stanica tj. leukofereza, operativni zahvat i megaterapija.

Kemoterapijski protokol njemačke grupe GPOH u indukciji koristi šest blokova kemoterapije alternirajući N5 blok (cyclophosphamid-etoposid-vindesin) i N6 (vincristin-dacarbazin-iphosphamid-doxorubicin). Dodatno se može primijeniti i N8 blok tj. Topotecan-Cyclophosphamid- Etoposid. Kod remisijskog statusa koštane srži slijedi leukofereza, kirurški zahvat i megaterapija (2, 4).

Nakon slikovne reevaluacije slijedi planirani operativni zahvat s ciljem maksimalne redukcije tumora. Važno je definirati odnos tumora s krvnim žilama i prilježnim organima kako bi se pokušala izbjeći mutilacija.

U visokodozažnoj kemoterapiji se najčešće koristi Busulfan i Melphalan iako se može primijeniti i Cyclophosphamid-Etoposid-Melphalan. U slučaju tandem transplantacije uz Busulfan- Melphalan primjenjuju se i visoke doze Thiotepa. Minimalni broj matičnih stanica za reinfuziju je 3 x 10⁶/kg CD 34 koje moraju biti pohranjene kao dva transplantata. Sam postupak je potrebno provesti uz maksimalnu brigu za kontrolu infektivnih stanja i potpurnu terapiju tijekom oporavka.

Nakon hematološkog oporavka od reinfuzije matičnih stanica tijekom najmanje 60 dana slijedi lokalna radioterapija koja je definirana primarnim nalazom tumora i postojanjem ev. ostatnog tumora. Primjenjuje se 21,6 Gy-a na lokalno sjelo tumora.

U terapiji održavanja koristi se imunoterapija usmjerena prema receptorima neuroblastomskih stanica (anti GD-2 protutijela) i terapija retinoidima. Primjenjuje se šest ciklusa terapije retinoidima i pet ciklusa imunoterapije dinutuksimab beta antitijelom. Imunoterapija zahtjeva u prva dva ciklusa strogi monitoring zbog moguće alergijske reakcije, febriliteta, pojave bolova, neuroloških komplikacija, pada saturacije i ostalih nuspojava koje su vezane uz oslobađanje citokina. U slučaju alergijskih reakcija nije moguća primjena kortikosteroida (2, 4).

KIRURGIJA NEUROBLASTOMA

Povoljni rezultat kirurškog zahvata neuroblastoma je kompletno odstranjenje tumora čime se postiže lokalna kontrola bolesti s minimalnim morbiditetom u odnosu na organe prilježne tumoru. Prije indukcijske kemoterapije je indicirana jedino biopsija. Tada postoji veća rizičnost operacije, a uz to ishod nije bolji. Kirurški zahvat se prema protokolu provodi nakon završetka indukcije, a u idealnim uvjetima nakon prikupljanja matičnih stanica (4, 5, 12, 13).

Kirurški zahvat se može odgoditi u slučaju kompromitiranog truncusa celiakusa, gornje mezenterične arterije ili krvnih žila bubrega. U tom slučaju je moguće primijeniti megaterapiju uz održanu funkciju bubrega.

TABLICA 4. Preoperativna kemoterapija (I-III stadij tumorske bolesti)

		Volumen tumora nakon preoperativne kemoterapije	Stadij I	Stadij II	Stadij III
Niski rizik (samo CN)		svi	Bez nastavka terapije	AV2	AV2
Intermedijarni rizik		≤ 500 ml	AV1	AV2	AV2 + RT
Intermedijarni rizik		> 500 ml	AV1	AVD	AVD + RT
Visoki rizik	BT	svi	AVD	HR-1	HR-1 + RT
	DA	svi	AVD	HR-1 + RT	HR-1 + RT

Biopsijom je potrebno uzeti dostatni materijal iz dva mjesta kako bi se postavila patohistološka dijagnoza i dodatno molekularna analiza tumora. Najmanje četiri iglene biopsije s iglom 14 G mogu osigurati dostatni materijal za dijagnostičke studije. U slučaju nedostupnosti tumora ili nedostatnog materijala za analizu indicirana je otvorena biopsija.

Kompletnom ekscizijom podrazumijevamo odstranjenje vidljivog tumora i pripadajućih limfnih čvorova.

Minimalna rezidualna bolest se definira kao zaostali rezidualni tumor manji od 5 cm³ što se potvrđuje na postoperativnoj slikovnoj dijagnostici, a makroskopski rezidualni tumor predstavlja ostatnu bolest veću od 5 mm³ (4, 5, 12, 13).

STANDARD LIJEČENJA WILMSOVOG TUMORA

Liječenje Wilmsovog tumora se sastoji od neoadjuvantne kemoterapije, kirurškog zahvata i postoperativne kemoterapije koja se definira na osnovu stadija bolesti i patohistološke analize tumora.

U djece do 6 mjeseca života planira se operativni zahvat bez uvođenja kemoterapije zbog mogućnosti pojave drugih vrsta tumora kao što su kongenitalni mezoblastični nefrom i rabdoidni tumor bubrega.

Kod lokalizirane bolesti u stadiju I-III primjenjuje se kemoterapija Actinomycinom D i Vincristinom 1x tjedno tijekom 4 tjedna. Bolesnici sa metastatskom bolešću primaju kemoterapiju uz Actinomycin i Vincristin i Doxorubicin, a terapija se odvija 1 x tjedno tijekom šest tjedana (Tablica 4).

Po završenoj preoperativnoj kemoterapiji slijedi slikovna reevaluacija i planiranje operativnog zahvata.

Volumen tumora, različiti histološki subtipovi i stadij nefroblastoma definiraju postoperativnu kemoterapiju. Radioterapija se primjenjuje kod viših stadija bolesti i visokorizičnih tumora (9, 14, 15).

Postoperativna kemoterapija u stadiju IV tumorske bolesti se planira na osnovu metastatskog klirensa tj. odgovora na preoperativnu kemoterapiju i ev. patohistološke provjere kod nepotpunog odgovora na kemoterapiju.

Ako postoji kompletna regresija metastaza pred nefrektomiju bolesnici sa niskom tj. intermedijarnom histologijom post-

operativno primaju smanjenu kumulativnu dozu doksorubicina. Liječenje sa primjenom radioterapije traje 27 tjedana.

Kod visokorizične patohistologije terapija se sastoji od blokova Carboplatine i Etoposida te Cyclophosphamida u Doksorubicina. Liječenje traje s radioterapijom 34 tjedna (9, 14, 15).

KIRURGIJA NEFROBLASTOMA

Za utvrđivanje stadija bolesti uz nefrektomiju je važno i uzorkovanje limfnih čvorova.

Prije odstranjenja tumora je potrebna inspekcija trbušne šupljine i otkrivanje ev. metastatskih promjena. Svaka metastatska promjena se treba odstraniti ili bar biopsirati i markirati.

Cilj postupka je radikalna nefroureterektomija s uključivanjem perirealnog masnog tkiva. Kolon se mobilizira kako bi se prikazao retroperitoneum.

Kod lijevostranih tumora ponekad je potrebna mobilizacija slezene. Na desnoj strani važan je prikaz donje šuplje vene.

Važno je prikazivanje renalne vene i arterije te je prvo potrebna ligacija arterije u svrhu sprečavanja venske kongestije i moguće rupture tumora.

Ležište tumora se markira s Titanijskim klipsama radi buduće radioterapije. U slučaju prisutnosti tromboze preporuka je za odstranjenje tromba (16, 17).

Kod bilateralnog tumora tj. stadija V tumorske bolesti nastoji se očuvati preostali bubrežni parenhim. U tu svrhu se provodi parcijalna nefrektomija tj. nephron sparing surgery. Primjenjuje se standardna preoperativna kemoterapija, a u slučaju slabijeg odgovora i dodatna 2 bloka Carboplatine i Etoposida.

Pitanje očuvanja bubrežnog parenhima treba postaviti i kod bilateralne nefroblastomatoze, unilateralnog Wilmsovog tumora s nefroblastomatozom drugog bubrega, kod bilateralne nefroblastomatoze sa razvojem Wilmsovog tumora u jednom bubregu i kod potkovastog bubrega (18).

ZAKLJUČAK

Uspoređujući rezultate studija liječenja neuroblastoma i Wilmsovog tumora nalazi se poboljšanje stope preživljenja u oba tumora.

U liječenju neuroblastoma tijekom vremena postoji bolja stratifikacija bolesti obzirom na poznavanje biologije bolesti. Prognoza neuroblastoma niskog rizika ide do 90%. U kemoterapiji visokorizičnih tumora primjenjuje se viši intenzitet liječenja u megaterapijama (tandem transplantacija). U terapiji održavanja koristi se imunoterapija što sveukupno poboljšava prognozu bolesti do više od 50% (4, 5).

Kod Wilmsovog tumora ovaj rezultat je najviše uzrokovan ranijom dijagnozom tumorske bolesti i poboljšanjem kirurških tehnika. Danas peto godišnje preživljenje ide do 93% (6).

U budućnosti se očekuju daljnje promjene standarda liječenja ova dva tumora i primjene inovativnih terapija kao što su ciljne terapije i razne vrste imunoterapija (19, 20).

Kratice:

Anti-GD2 – antitijelo na gangliozid stanice neuroblastoma
 AV – Actinomycin- Vincristin
 AVD – Actinomycin-Vincristin-Doxorubicin
 BT – blastemski tip
 CADO – Cyclophosphamide-Vincristine- Doxorubicin
 CN – cistični nefroblastom
 DA – difuzna anaplazija
 G-CSF – Growth- Colony Stimulating Factor
 HR – high risk
 IDRF – image defined risk factor
 INPC – International neuroblastoma pathology classification
 LINES – Low and intermediate risk neuroblastoma european study
 L1 – lokalno ograničen tumor
 L2 – lokoregionalni tumor
 MIBG – Meta-iodobenzilguanidine
 Ms stadij – metastatska bolest u djece mlađe od 12 mjeseci
 MYCN – protonkogen za visokorizični neuroblastom
 PET-CT – Pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija
 rapid COJEC: cis-Platin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamide, Vincristin
 RT – radioterapija
 SIOP – International Society for Pediatric Oncology
 SIOPEN – međunarodna grupa za neuroblastome
 VP-Carbo – Carboplatin – Etoposide
 Vwf – von Willebrand faktor

LITERATURA

- Dumba M, Noorulhuda J, Mc Hugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: an overview and comparison. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):015. doi: 10.1186/1470-7330-14-S1-O15
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Sohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106-20. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60983-0
- Janna A, Hol, et al. Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer*. 2021;153:51-63 doi:10.1016/j.ejca.2021.05.014
- Pasqualini C, Valteau-Couanet D, Ladenstein R (2020). European Standard Clinical Practice Protocol - High risk neuroblastoma. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>>
- Cañete A, Martinez B. (2021) European Standard Clinical Practice Protocol - Low risk neuroblastoma. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/low-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>>
- Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, et al. Position paper on the treatment of Wilms tumour according to the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature Reviews Urology*. 2017;14:743-52. doi.org/10.1038/nrurol.2017.163
- Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report from the International neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3169-76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621
- Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009;10;27(2):289-97. doi.org/10.1200/jco.2008.16.6876
- Brok J, Ramírez-Villar GL (2020) European Standard Clinical Practice Protocol – Treatment of renal tumor. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-treatment-of-renal-tumours.pdf>; 2022.>
- Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri O et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1026-33. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0630.
- Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Medical and pediatric oncology* 2002;38:79-82. doi.org/10.1002/mpo.1276
- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB et al. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243-57. doi: 10.1148/radiol.111101352.
- Kraal K, Blom T, van Noesel M, et al. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26451 doi: 10.1002/pbc.26451
- Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. The Urologic clinics of North America*. 2000;27:443-54. doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70092-6.
- De Kraker J, Lemerle J, Voute PA et al. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. *International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Journal of clinical oncology*. 1990;8:1187-90. doi: 10.1200/JCO.1990.8.7.1187.
- Fuchs J, Kienecker K, Furtwängler R, Warmann SW, Burger D, Thurhoff JW, et al. Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Annals of surgery*. 2009;249(4):666-71. doi.org/10.1097/sla.0b013e31819ed92b
- Godzinski J, Graf N, Audry G: Current concepts in surgery for Wilms tumor--the risk and functionadapted strategy. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24:457-60. doi.org/10.1055/s-0034-1396425
- Cozzi F, Schiavetti A, Cozzi DA, Morini F, et al. Conservative management of hyperplastic andbmulticentric nephroblastomatosis. *J Urol*. 2004;172:106670./doi.org/10.1097/01.ju.0000134883.12993.82
- Zheng M, Kumar A, Sharma V, Behl T et al. Revolutionizing pediatric neuroblastoma treatment: unraveling new molecular targets for precision interventions. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1353860. doi: 10.3389/fcell.2024.1353860
- Hong B, Dong R. Research advances in the targeted therapy and immunotherapy of Wilms tumor: a narrative review. *Transl Cancer Res* 2021;10(3):1559-1567. doi:10.21037/tcr-20-3302

SUMMARY

Neuroblastoma and Wilms tumor – standard of treatment

Jasminka Stepan Giljević

The paper presents the basic characteristics and standard of treatment for neuroblastoma and Wilms tumor. The age at which these tumors appear is related to an earlier age. Neuroblastoma occurs slightly more often in boys, while nephroblastoma occurs slightly more often in girls. The localization and stage of the disease define the clinical presentation. Neuroblastoma occurs more often as a metastatic disease with the possibility of developing a paraneoplastic syndrome, while Wilms tumor occurs more often as a localized disease. After the initial diagnosis, which determines the stage and risk of the disease, neoadjuvant chemotherapy is started. After the reevaluation, an operation follows, followed by postoperative chemotherapy. Nephrectomy is still used in the operative treatment of unilateral Wilms tumor. The residual kidney tissue is preserved in the bilateral Wilms tumor and an individual approach is implemented. Low-risk neuroblastoma can be treated with observation, chemotherapy, and surgery. Megatherapy and autologous stem cell transplantation are used in the treatment of high-risk neuroblastoma, followed later by immunotherapy and retinoid therapy. Radiotherapy is used in advanced stages of Wilms tumor and in high-risk neuroblastoma. The use of the radioactive isotope meta-iodobenzylguanidine (MIBG) is also possible in the treatment of neuroblastoma. Rapid diagnosis and intensity of treatment defined by the risk of tumor disease with the use of appropriate supportive therapy are the basis of care for neuroblastoma and Wilms tumor.

Key words: NEUROBLASTOMA; NEPHROBLASTOMA; TREATMENT

Uloga kirurgije u liječenju solidnih tumora dječje dobi

Dorotea Keretić¹, Andrija Car¹, Marko Mesić¹, Rok Kralj¹, Ivan Petračić¹,
Veronika Miljanović Vrđuka², Stjepan Višnjić¹

Cilj: Cilj ovog rada je prikazati spektar kirurških zahvata koje provodimo u svrhu liječenja onkoloških bolesnika te ulogu kirurga u onkološkom liječenju.

Metode: Pretraživala se medicinska baza PubMed uz osnovnu literaturu iz dječje kirurgije na temu kirurškog liječenja solidnih tumora u dječjoj dobi. Nije bilo isključujućih parametara.

Rezultati: Pretragom i isključivanjem u obzir se uzelo 18 novijih radova uz 2 knjige iz dječje kirurgije.

Zaključak: Uloga kirurgije u dječjoj onkologiji tijekom 20. stoljeća mijenjala je svoju poziciju počevši od prve i jedine opcije za male pacijente sve do svog mjesta u svjetski prihvaćenim protokolima liječenja. Kirurške tehnike koje upotrebljavamo u dijagnostici i liječenju tumora dječje dobi kontinuirano evoluiraju za pojedini tip tumora. Metode koje su i ranije bile prihvatljive sada postaju sve minucioznije kako bi se što bolje sačuvala kvaliteta života pacijenta i njegova fertilitet. Kirurške tehnike obuhvaćaju metode biopsije tumora, kirurgiju primarnog sijela tumora (ekstirpacije tvorbi, resekcije organa ili organskih sustava), stupnjevanja tumora prema proširenosti, operacije recidiva bolesti i metastaza te palijativne i suportivne zahvate. Uloga kirurgije u profilaksi onkološke bolesti također je dobro definirana za različite predisponirajuće sindrome i bolesti. Najbitnija stavka kirurškog onkološkog liječenja striktno je pridržavanje i poznavanje protokola za određenu vrstu tumora te multidisciplinarni i individualni pristup pedijatrijskom onkološkom pacijentu.

Ključne riječi: DIJETE; KVALITETA ŽIVOTA; NEOPLAZME; KLINIČKI PROTOKOLI; KIRURZI; RECIDIVI; BIOPSIJA

UVOD

Maligni tumori dječje dobi drugi su uzrok smrtnosti u dječjoj dobi iza trauma te ukupno čine oko 2% svih malignih stanja u cijeloj populaciji. (1, 2) Najčešći maligni procesi s kojima se susrećemo kod djece su leukemije, dok su solidni tumori na drugom mjestu. Tumori središnjeg živčanog sustava najčešći su solidni tumori dječje dobi. Po učestalosti zatim slijede limfomi, Wilmsov tumor, neuroblastom, sarkomi te retinoblastom kao učestaliji tumori. Incidencija tumora pokazuje bimodalnu distribuciju i najčešća je u dobi od prve do treće godine života te kasnije u adolescenciji. (1)

Liječenje solidnih tumora u djece se kroz povijest značajno mijenjalo od prvotnih isključivo kirurških tehnika koje su imale glavnu ulogu prije razvoja kemoterapije i radioterapije sve do razvoja multidisciplinarnih onkoloških skupina

koje su razvile protokole liječenja, uključujući različite modalitete liječenja. Danas se u sklopu dječje kirurgije provodi čitav dijapazon zahvata sve od procedura preventivne kirurgije i dijagnostičkih biopsija, ekstirpacija tumorskih tvorbi i udaljenih sijela bolesti (metastaza) do palijativnih i suportivnih zahvata.

Opseg i vrijeme kirurškog zahvata definirani su postojećim međunarodnim protokolima za liječenje pedijatrijskih onkoloških bolesnika.

¹ Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za dječju kirurgiju, Ulica Vjekoslava Klaića 16, Zagreb

² Škola za medicinske sestre Vrapče, Bolnička cesta 32, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dorotea Keretić, dr. med.; Ulica Vjekoslava Klaića 16; 10000 Zagreb;
e-mail: dorotea.keretic@kdb.hr

RASPRAVA

Povijesno gledajući, za liječenje solidnih tumora u djece prije ere razvoja kemoterapije tijekom Prvog i Drugog svjetskog rata te radioterapije, kirurgija je bila jedina metoda izbora. Takvim liječenjem samo je mali broj bolesnika koji je imao ograničenu i lokaliziranu bolest zapravo bio izliječen te je smrtnost bila visoka.

Nakon razvoja kemoterapijskih agenasa te uvođenjem radioterapije smrtnost je pala, međutim tek se formiranjem nacionalnih i internacionalnih onkoloških skupina poput američke grupe za dječju onkologiju (*Children Oncology Group - COG*) i Europskog društva za dječju onkologiju (*Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique - SIOP*) u Europi mortalitet značajno smanjio (3). Uspješnost liječenja djece sa malignom bolesti po međunarodno definiranim protokolima najbolje se vidi po preživljenju koje je s 20-50% šezdesetih godina prošlog stoljeća poraslo do 75-84% što imamo danas (2, 4).

Kirurške tehnike za liječenje i dijagnostiku tumora kontinuirano se razvijaju za pojedini tip tumora.

Danas, kada je dostupna genetska i molekularna analiza pojedinog tumora, individualni pristup svakom pacijentu postaje srž liječenja (2). Kirurgija ima svoju ulogu u dijagnostici, liječenju i palijativnoj potpori malom pacijentu.

Biopsije

Kirurgija se koristi kod biopsija tumorskih tvorbi kao dijagnostički alat, a sama biopsija se može koristiti i kao dokaz metastatske ili rezidualne bolesti. Biopsije su za neke vrste tumora poput neuroblastoma dio protokola liječenja i otvaraju put neoadjuvantnoj kemoterapiji, međutim kod nekih vrsta tumora poput Wilmsovog tumora one su kontraindicirane te ga svrstavaju u veći (treći) stupanj proširenosti prema COG stupnjevanju, a time izlažu pacijenta i agresivnijem kemoterapijskom režimu. Sličan je primjer biopsija testikularnog tumora trans-skrotalnim pristupom koja otvara put širenja tumora prema ingvinalnim limfnim čvorovima. Iz navedenog je vidljivo koliko je važno da kirurg bude upoznat sa protokolima liječenja i dijagnostike svakog pojedinog tumora. Kao metode biopsije koriste se perkutane biopsije, minimalno invazivne kirurške biopsije i otvorene biopsije tumora (1, 3, 4). Perkutane biopsije mogu izvoditi liječnici različitih specijalnosti (najčešće kirurg ili interventni radiolog), no minimalno invazivne i invazivne otvorene biopsije usko su vezane uz kiruršku struku.

Perkutana iglena biopsija prvi je puta prezentirana 1904. godine. Izvodi se u općoj anesteziji ili kratkotrajnoj sedaciji pacijenta, a može biti vođena palpatorno za, na primjer, površne limfne čvorove te vođena ultrazvukom (UZV) ili

komputeriziranom tomografijom (CT) za dublje tvorbe. Najmanje invazivna je FNAB („*Fine needle aspiration biopsy*“) metoda koja koristi vrlo tanke igle od (veličine od 22-25 gauge), a može se koristiti za više prolaza kroz biopsirano tkivo. Materijali dobiveni tom metodom moraju biti odmah pregledani od strane patologa da se utvrdi adekvatnost uzorka. Nedostatak FNAB metode u djece jest mala količina tkiva koja nije dovoljna za adekvatnu histološku tipizaciju tumora koja je bitna za multimodalnu terapiju definiranu patohistologijom, imunohistokemijom, molekularnom analizom i stadijem bolesti. Međutim, izvrsna je za biopsiju tiroidnih čvorova te suspektne rekurentne bolesti kada je dovoljno potvrditi samo prisustvo malignih stanica u uzorku. (1)

„Core needle“ biopsija, za razliku od aspiracijske biopsije, daje nam uzorak koji je pogodan za histopatološku analizu. Takve su igle veće (veličine od 14-18 gauge) te je uzorak koji se uzme zaštićen unutar same igle kako se ne bi kompromitirao put izvlačenja igle. Za primarno mjesto tumora „core“ biopsiju može se napraviti na više mjesta u tumorskoj tvorbi (medijan je 6 mjesta), a uvijek je važno vizualno provjeriti ima li dovoljno tkivnog materijala. U slučaju metastaza pluća, kada imamo primarnu dijagnozu dovoljan je jedan uzorak. U djece se može koristiti za biopsije tvorbi vrata, medijastinuma, pluća, peritoneuma, retroperitoneuma, jetre, bubrega, nadbubrežnih žlijezdi, zdjelice te ekstremiteta. Također može biti vođena UZV-om ili CT-om (najčešće za plućne nodule), a koristi se i za lezije koje su manje od jednog centimetra. Komplikacija koja najčešće nastane je pneumotoraks (10%) koji zahtijeva torakalnu drenažu. Rizik za rasap tumora ovom metodom duž puta igle u odrasloj je dobi oko 3.4% za hepatocelularni karcinom i vrlo mali za torakalne tumore. Za dječju dob nema podataka, no što se koristi veća igla veći je i rizik. (1)

Minimalno invazivna kirurgija koristi laparoskopske i torakoskopske tehnike da bi se prikupila tkiva za analizu. Laparoskopskim pristupom može se inspekcijom provjeriti cijeli parijetalni i visceralni peritoneum, cijela dužina crijeva i svi mezenterijski limfni čvorovi te se prema potrebi mogu uzeti multiple biopsije i aspirat ascitesa za citološku analizu. Mogu se uzimati veće količine tkiva za molekularne studije tumora. Pogodna je za kritično bolesnu djecu koja nisu kardiopulmonalno dekompenzirana što je jedina kontraindikacija za takav pristup. Dokazano je da je laparoskopija superiornija CT-u u dokazivanju sjela tumora (osobito kod definiranja sjela u maloj zdjelici - npr. ovarij ili mokraćni mjehur). Međutim, postoje i nedostaci te metode, a to je ukoliko postoji potreba za retroperitonealnim pristupom (za sakupljanje limfnih čvorova) te nedostatak taktilnog osjeta. Svi uzorci koji se uzimaju moraju biti u vrećicama za uzorke da se prevenira rasap tumora. Recidivi mjesta ulaska troakara („Port-site“) ili metastaze do sada su rijetko opisani, odnosno

nema ih u slučaju neuroblastoma, no opisana je u slučaju Burkittovog limfoma. Torakoskopskim pristupom može se prikazati cijela parijetalna i visceralna pleura što je superiornije otvorenoj torakotomiji. Kod djece, pošto u medijastinu nema puno masnog tkiva torakoskopija se može koristiti i za biopsije medijastinalnih tvorbi. Prvi je izbor kod biopsija pulmonalnih tvorbi te ima vrlo važnu ulogu u tome jer se prema dobivenom tkivu može razlikovati metastaza od oportunističke infekcije što je važno za daljnji tijek onkološkog liječenja. Zapravo se točna dijagnoza tvorbe ovakvim pristupom dobije u gotovo svim slučajevima. Za uzorke se također koriste plastične vrećice, a jedina je kontraindikacija obliterirani pleuralni prostor ili nemogućnost toleriranja kolapsa istostranog plućnog krila tijekom zahvata. (1)

Otvorena kirurška biopsija bila je i ostaje zlatni standard u dijagnostici tumora. Takvom je metodom moguće i kod narušene anatomije imati dobru kontrolu nad zahvatom te uzimati veće količine tkiva za molekularnu dijagnostiku, stanične banke i stanične linije. Tijekom zahvata kirurg se mora služiti dobro definiranim tehnikama, paziti na hemostazu te koristiti široke ekscizije kod manjih tvorbi. Uzorci se moraju uzimati vrlo oprezno da ne bi došlo do rasapa tumora. Incizije na koži moraju biti prilagođene, npr. ako će se biopsirati abdominalni tumor potrebno je pristupiti putem kojim će se kasnije pristupati kod ektirpacije tumora i lokalne kontrole bolesti, a na ekstremitetima je važno koristiti aksijalne incizije. (1) Na tumore testisa pristupa se ingvinalnim pristupom jer trans-skrotalni pristup zahtijeva moguću kasniju hemiskrotektomiju, uslijed potencijalnog jatrogenog rasapa bolesti (5).

Kirurgija primarnog sijela maligne bolesti

Onkološka kirurgija primarnog sijela tumora je otvorena kirurgija. Minimalno invazivni pristupi koji se mogu koristiti kod biopsija, ovdje za sada kod djece nisu našli svoju primjenu. Rizici koji se najčešće navode jesu substandardne operativne onkološke tehnike te veći rizik od rasapa tumora (2). Za takve je tehnike potrebna napredna minimalno invazivna tehnika koja se nije prepoznala kao superiornija ni u velikim studijama (2). U manjim zemljama poput naše, s malim godišnjim brojem slučajeva takvi bi pristupi podrazumijevali veći rizik za pacijente.

Kirurgija primarnog sijela tumorske bolesti ključ je onkološke kirurgije te obuhvaća ektirpacije tumorskih tvorbi ili resekcije dijela organa ili organskih sustava kao prvi korak u liječenju ili se ona uključuje nakon neoadjuvantne kemoterapije (rjeđe radioterapije), a ovisno o histološkom tipu i stadiju tumora. Resekcija tumora u bloku (fran. „*en bloc*“), za razliku od klasičnih metoda resekcije, omogućuje nam agresivnije uklanjanje cijelog tumora bez oštećenja njegove

kapsule. Idealno je da se tumor resekira u potpunosti sa čistim marginama zajedno sa adekvatnim materijalom za stupnjevanje tumora (limfni čvorovi, ascites, peritonealne presadnice itd.) kako bi se definirala daljnja adjuvantna lokalna i sistemska terapija (2). Kirurška tehnika mora biti minuciozna i nježna kako ne bi došlo do rupture tumora i rasapa tumorskih stanica što prevenira agresivniju adjuvantnu terapiju. Jedan od takvih primjera jest ruptura nefroblastoma što ga, kao i prethodno navedena biopsija, svrstava u stadij tri bolesti (1, 2). Ponekad je nemoguće čak i nakon neoadjuvantne terapije ukloniti cijelu tumorsku tvorbu radi mogućeg gubitka normalnih anatomskih odnosa ili kada tumor zahvaća vitalne strukture. Tada je važno procijeniti do koje mjere resekirati. Kod uznapredovalog neuroblastoma COG i SIOP grupe preporučuju agresivnu resekciju s kojom se može odstraniti više od 90% u više od 70% pacijenata nakon neoadjuvantne terapije, no velika njemačka studija ipak preporuča manje agresivan kirurški pristup da se izbjegnu potencijalne kirurške komplikacije (2). Važno je pacijentima s proširenim malignom bolešću pristupiti multidisciplinarno te individualno procijeniti koja opsežnost zahvata bi bila pogodna i najbolja za pacijenta.

Razvojem kirurških tehnika kod nekih se tumora opsežnost resekcije uspjela smanjiti. To se najbolje može prikazati u slučajevima onkoloških ortopedskih procedura kod npr. osteosarkoma ili Ewingovog sarkoma gdje se razvojem kirurških tehnika amputacijska kirurgija razvila u smjeru vrlo kreativnih procedura koje spašavaju oboljeli ekstremitet („*limb salvage surgery*“) (6). Ponekad se velike tumorske mase mogu stupnjevito uklanjati, prvotno kirurgijom pa adjuvantnim onkološkim liječenjem, dok se rezidualne tvorbe mogu ukloniti po završenom protokolu.

Jedne od bitnih stavki u onkološkom liječenju postale su izbjegavanje mutilacije te prezervacija fertiliteta. Trend je kao i ka smanjenju kasnih toksičnih efekata kemoterapije i radioterapije na fertilitet tako i k prezervaciji organa ili dijela organa koji je zahvaćen tumorom. Studije koje su istraživale veće kohorte pacijenata pokazale su da čak 60% liječene djece ima kasne negativne efekte liječenja - probleme s fertilitetom i sekundarne tumore (7, 8). Prezervacija fertiliteta najjasnije se može prikazati u slučaju ovarijskih tumora u dječjoj dobi gdje incidenciju od 85-90% čine benigni tumori (teratomi, epitelijalni tumori). Kada klinički i dijagnostički tumor imponira benigno obavezna je kirurgija s poštedom jajnika (7). Osobito je to važno znajući da su teratomi do u 13% slučajeva bilateralni bilo to sinkronom ili metakronom prezentacijom (7). U slučaju torzije adneksa s rupturom jajnika ovariektomija jest metoda izbora, ali ukoliko nema rupture i nekroze jajnika s tumorom tada ima prostora da se definira točna biologija tumora nakon detorzije (tumorski markeri, slikovne metode) (7). Kod tumora genitalnog susta-

va poput rabdomiosarkom (RMS) ili tumora zametnih stanica (GCT) prognoza ovisi o lokalnoj kontroli bolesti. Kod RMS vagine dobra kontrola bolesti može se postići bez kirurgije i mutilirajućih zahvata zahvaljujući kemoterapijskim agensima i brahiterapiji (9-11). Kod GCT primarna je resekcija obavezna, dok neoadjuvantna terapija dozvoljava parcijalne resekcije vagine (parcijalna kolpektomija) (7). Isto tako kod dječaka je preporučena kirurgija s poštedom testisa. Najčešći tumori ovdje su teratomi i tumori žumanjčane vreće (12). Poštedna kirurgija je moguća za benigne tumore poput teratoma, no za tumore žumanjčane vreće izbor je radikalna orhidektomija. U novije vrijeme zapravo bi se za sve testikularne tumore mogla raditi parcijalna resekcija testisa (*"testis sparing"*) ako oni zahvaćaju manje od 1/3 testisa, ako su dobro ograničeni na ultrazvuku, ako dijete nema povišen alfa-fetoprotein i beta-korionski gonadotropin te ukoliko smrznute intraoperativne biopsije pokažu da se ne radi o malignom tumoru zametnih stanica (13). Svaki napor tima za liječenja mora biti u cilju očuvanja fertiliteta a danas postoje i metode krioprezervacije spolnih stanica, iako još uvijek ne postoje definirani protokoli (7).

Kirurgija za stupnjevanje tumora

Kirurgija za stupnjevanje (*"staging"*) tumora ima svoju primjenu u dječjoj onkologiji sukladnu protokolu specifičnu za određeni tumor. Vrlo je važno da se kirurško liječenje provede prema striktnom protokolu. Jedna od najčešćih grešaka u svijetu je u liječenju nefroblastoma gdje se često ne ekstirpiraju lokalni limfni čvorovi što rezultira manjim stupnjevanjem proširenosti bolesti i time mogućom ugrozom pacijenta (1). Vrlo je važno pratiti i protokole ovisno o dobi pacijenta. Kada, na primjer, imamo pacijenta u preadolescentnoj dobi s tumorom testisa nije potrebno ekstirpirati retroperitonealne limfne čvorove već se oni procjenjuju putem CT stupnjevanja. No, kada imamo adolescenta tada se radi o drugim histološkim tipovima tumora koji zahtijevaju adultni protokol te je biopsija retroperitonealnih limfnih čvorova obavezna. (1, 5)

Kirurgija metastaza i relapsa maligne bolesti

Oko 25% djece sa solidnim tumorom imati će metastasku bolest kod primarne prezentacije, a još će je oko 20% razviti kasnije i to najčešće u plućima. S obzirom da se radi o proširenoj bolesti, uloga kirurgije ovdje nije primarna, no u nekim slučajevima može biti potencijalno kurativna. Pravilo jest da što je manje tumor, odnosno metastaza, osjetljiv na adjuvantnu terapiju, to je veća šansa da će metastazektomija biti dobrobitna za pacijenta. Za neke je tumore kirurgija sekundarnih sijela uz kirurgiju primarnog sijela pokazala bolje ishode liječenja kao npr. u slučajevima osteosarkoma sa plućnim metastazama kada se torakotomija i metastazektomija trebaju po-

kušati svaki puta kada je izgledna kompletna resekcija i primarnog i sekundarnog sijela tumora. Metastazektomija u slučaju plućnih metastaza Wilmsovog tumora koje ne regresiraju u šest tjedana intenzivne kemoterapije je u porastu čime se pokušava izbjeći iradijacija pluća. Za neke je tumore pak kirurgija metastaza rezervirana kako bi se potvrdila dijagnoza biopsijom kao npr. kod neuroblastoma (14).

Kada govorimo o relapsu bolesti moramo definirati radi li se lokalnom relapsu, metakronom relapsu ili metastatskom relapsu. Kod npr. Wilmsovog tumora stopa relapsa je otprilike 5-10 djece godišnje u velikim zemljama poput Velike Britanije, a u prve dvije godine nastupa 80% svih relapsa. Liječenje se tada definira prema mjestu relapsa i procjeni rizika primarnog tumora. Kod tumora standardnog rizika relaps se može tretirati kemoterapijski, a kod tumora visokog rizika uz kemoterapiju i radioterapiju moguće je uključiti lokalnu kontrolu bolesti kirurgijom (reoperacija). Kod tumora vrlo visokog rizika dijete se može uključiti u eventualna postojeca klinička ispitivanja. (15-17) Dakle, ponovno vidimo koliko je važna histotipizacija tumora.

Preventivna kirurgija

Ne smijemo zaboraviti ulogu kirurgije u prevenciji malignih bolesti. Prema dosadašnjim istraživanjima i smjernicama preventivna kirurgija u djece s predisponirajućim sindromima preporučena je u sklopu MEN 2 sindroma (multiple endokrine neoplazije) za prevenciju medularnog karcinoma štitnjače kada se preporuča učiniti tireoidektomija, kod familijarne adenomatozne polipoze i hereditarnog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma kada se preporuča kolektomija te kod hereditarnog difuznog karcinoma želuca kada je preporučena gastrektomija (18). Razvoj maligne bolesti moguć je tijekom života i kod različitih razvojnih anomalija. U slučaju kongenitalne cistične malformacije pluća lobektomijom se smanjuje rizik za pleuropulmonarni blastom, rabdomiosarkom ili u kasnijoj dobi za bronhioalveolarni karcinom (19). Također, takva prevencija tumora, iako je rizik općenito nizak, značajna je u slučajevima koledokalnih cista, cista tireoglosalnog kanala i duplikacija alimentarnog trakta (18).

Palijativna kirurgija

Na kraju trebamo spomenuti palijativnu kirurgiju koja omogućava moguće poboljšanje života djeteta u uznapredovaloj bolesti. Općenito je cjelokupna palijativna skrb djece s onkološkom bolešću još u razvoju u većini zemalja. Kod palijativne kirurgije u obzir moramo uzeti i biti dovoljno kritični prema indikacijama za operaciju i prognozi bolesti, dobro procijeniti hoće li dobrobit zahvata biti veća od rizika operacije te DNR (*do not resuscitate*) status pacijenta (20). Palijativni zahvati uključuju kontrolu boli te ostalih simptoma

bolesti i metode suportivne kirurgije (20). Kontrolu boli možemo postići na više načina, npr. kordektomijom (koja nije istražena u djece), blokadama živaca te postavljanjem katetera poput epiduralnog katetera za aplikaciju analgetske terapije. Simptomi poput dispneje mogu se kupirati torakalnom drenažom, tekuće kolekcije mogu se evakuirati iglenom punkcijom ili drenažom (torakalna ili abdominalna drenaža, ventrikuloperitonejski kateteri), opstrukcije mokraćnog ili probavnog sustava mogu se tretirati postavljanjem stentova ili stoma. Veliki defekti kože ili duboke rane onkoloških bolesnika mogu se rekonstruirati metodama plastično-rekonstrukcijske kirurgije. Suportivne kirurške metode uključuju i vaskularne pristupe za kemoterapijske agense (Broviac i Port kateteri), uvođenje hemodijaliznih katetera te postavljanja mjesta za hranjenje pacijenta poput jejunostome ili gastrostome.

Prema navedenom vidimo zapravo koliki spektar kirurških metoda postoji i koliko je kirurgija važna u onkološkom liječenju, međutim ključ dobrog uspjeha leži u timskom radu i multidisciplinarnom pristupu pacijentu sa striktnim slijedećim definiranih protokola.

ZAKLJUČAK

Napredak medicinskih znanosti nakon svjetskih ratova uvelike je promijenio pristup onkološkom liječenju. Kirurgija je kao jedina i prvotna metoda liječenja onkoloških bolesnika postala dio protokola zajedno s drugim modalitetima liječenja. Takvim pristupom uvelike se smanjila smrtnost djece. Daljnjim napretkom postupno se sve više povećava i kvaliteta kirurških zahvata te se sada izvode poštenije operacije s ciljem poboljšanja kvalitete života djeteta i očuvanja fertiliteta. Još uvijek je otvorena kirurgija zlatni standard onkoloških zahvata u djece, a minimalno invazivne metode razvijaju se da bi postale adekvatnije za takve vrste operacije. Najbitnija stavka kirurškog onkološkog liječenja je striktno držanje protokola te multidisciplinarni i individualni pristup svakom pacijentu. Rezultati su godinama sve bolji, međutim još ima mjesta za napredak kod tumora visokog rizika za koje se provode još brojna istraživanja kirurških pristupa i vremena (*"timing"*-a) operacije te učinaka određenih doza i vrsta kemoterapije i radioterapije.

Kratice:

COG – Children Oncology Group
 SIOP – Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique
 UZV – ultrazvuk
 CT – kompjuterizirana tomografija
 FNAB – Fine needle aspiration biopsy
 RMS – rabdomiosarkom
 GCT – tumor zametnih stanica
 DNR – do not reanimate

LITERATURA

- Geiger JD, Barnhart DC. Biopsy techniques for children with cancer, in Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA (eds): *Pediatric Surgery*, Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2012, pp:417-422.
- Von Allmen D. Pediatric surgical oncology: A brief overview of where we have been and the challenges we face. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(6):150864. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2019.150864
- Shamberger RC. Cooperative group trials in pediatric oncology: The surgeon's role. *J Pediatr Surg.* 2013;48(1):1-3. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.10.068
- Fuchs J. The role of minimally invasive surgery in pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int.* 2015;31:213-28. doi: 10.1007/s00383-015-3660-9
- Dicken BJ, Billmire DF. Testicular Tumors. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA, editors. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012:549.
- Williams AK, Crawford B, Federman NC, Bernthal N, Arkader A. What's New in Pediatric Orthopaedic Tumor Surgery. *J Pediatr Orthop.* 2021;41(2):174-180. doi:10.1097/BPO.0000000000001689
- Raffoul L, Capito C, Sarnacki S. Fertility considerations and the pediatric oncology patient. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):318-322. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.006
- Burns KC, Hoefgen H, Strine A, Dasgupta R. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer.* 2018;124(9):1867-76. doi: 10.1002/cncr.31255
- Martelli H, Oberlin O, Rey A et al. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: a report from the Study Committee of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2117. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2117
- Spicer RD. Neonatal sarcoma. *Early Hum Dev.* 2010;86(10):633-6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.020
- Magné N, Oberlin O, Martelli H, Gerbaulet A, Chassagne D, Haie-Meder C. Vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children: update and reappraisal of Institut Gustave Roussy brachytherapy experience. *J JROBP.* 2008;72(3):878-83. doi: 10.1016/j.jjrobp.2008.01.034
- Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *Urol J.* 2006;176(3):875-81. doi: 10.1016/j.juro.2006.04.021
- Fresneau B, Orbach D, Faure-Contier C et al. Sex-cord stromal tumors in children and teenagers: results of the TGM-95 study. *PBC.* 2015;62(12):2114-9. doi: 10.1002/pbc.25614
- Heaton TE, Davidoff AM. Surgical treatment of pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):311-7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.001
- Spreefico F, Pritchard Jones K, Malogolowkin MH et al. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(12):1807-15. doi: 10.1586/era.09.159
- Pritchard-Jones K, Moroz V, Vujanic G et al. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Renal Tumours Group. Treatment and outcome of Wilms' tumour patients: an analysis of all cases registered in the UKW3 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(9):2457-63. doi: 10.1093/annonc/mds025
- Moroz V, Hale J, Pavasovic V et al. 10-Year results of UK childhood cancer and leukaemia group's (CCLG) UK relapsed Wilms tumour (UKWR) trial. *PBC.* 2019;66:18-9.
- Sandoval JA, Fernandez-Pineda I, Malkan AD. Risk-reduction surgery in pediatric surgical oncology: A perspective. *J Pediatr Surg.* 2016;51(4):675-87. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.01.004
- Wong KK, Flake AW, Tibboel D, Rottier RJ, Tam PK. Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(4):290-7. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30035-X
- Insera A, Narciso A, Paolantonio G, Messina R, Crocoli A. Palliative care and pediatric surgical oncology. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(5):323-332. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.08.001

SUMMARY

The role of surgery in the treatment of childhood solid tumors

Dorotea Keretić, Andrija Car, Marko Mesić, Rok Kralj, Ivan Petračić, Veronika Miljanović Vrđuka, Stjepan Višnjić

Objective: The objective of this paper is to present the spectrum of surgical procedures that we perform for the purpose of treating oncological patients and the role of surgeons in oncological treatment.

Methods: The PubMed medical database was searched with reference to the basic literature in pediatric surgery.

Results: By searching and excluding, 18 recent works were considered along with 2 pediatric surgery books on the topic of surgical treatment of solid tumors in childhood. There were no exclusion parameters.

Conclusion: The role of surgery in pediatric oncology during the 20th century changed its position starting from the first and only option for small patients to its place in the worldwide accepted treatment protocols. The surgical techniques we use in the diagnosis and treatment of childhood tumors continuously evolve according to a specific type of tumor. Methods that were also previously acceptable are now becoming more and more meticulous to preserve the patient's quality of life and fertility. Surgical techniques include tumor biopsy methods, surgery of tumor's primary site (extirpation of tumors, resection of organs or organ systems), staging of tumors according to anatomic extension, operations for disease relapse and metastases, and palliative and supportive procedures. The role of surgery in the prophylaxis of oncological disease is also well defined for various predisposing syndromes and diseases. The most important aspect of surgical oncological treatment is strict adherence to and familiarity with the protocol for a certain type of tumor, as well as a multidisciplinary and individual approach to the pediatric oncologic patient.

Key words: CHILD; QUALITY OF LIFE; NEOPLASMS; CLINICAL PROTOCOLS; FERTILITY; SURGEONS; RECURRENCE; BIOPS

Nutritivne intervencije u zbrinjavanju djeteta s dijagnozom malignog tumora

Zrinjka Mišak^{1,2}, Sara Sila¹

Uvod: Prehrana ima veliki značaj u liječenju malignih bolesti jer prehrambeni status utječe na ishod same bolesti, na podnošenje kemoterapije te na ukupno preživljenje i kvalitetu života. Posebno je to važno u dječjoj dobi kada je uz liječenje osnovne bolesti potrebno osigurati i normalan rast i razvoj djeteta.

Cilj: Cilj ovog rada bio je na temelju pregleda literature ukazati na važnost te prikazati osnove nutritivne procjene i praćenja te nutritivnih intervencija kod djece oboljele od malignih bolesti.

Metode: pretražena je dostupna znanstvena i stručna literatura (PubMed) posljednjih 10 godina, a kao ključne riječi korištene su: prehrana, maligna bolest, dijete, nutritivna procjena i nutritivna intervencija. Pregledani su svi dobiveni sažeci i odabrane studije koje su u užem smislu obuhvaćale navedene ključne riječi.

Rezultati: na temelju pregledane literature prikazane su osnove nutritivne procjene i kada ju provoditi, rizici za poremećaj uhranjenosti te dostupne nutritivne intervencije.

Zaključak: Kod pedijatrijskih onkoloških bolesnika važno je provoditi nutritivnu procjenu ne samo kod postavljanja dijagnoze nego i daljnjem tijeku liječenja i praćenja, odrediti individualne nutritivne intervencije kojima će se prevenirati ili liječiti već nastali poremećaj uhranjenosti, ali i osigurati rast djeteta u skladu s genetskim potencijalom.

Ključne riječi: DIJETE; MALIGNA BOLEST; PREHRANA; NUTRITIVNA PROCJENA; NUTRITIVNA INTERVENCIJA

UVOD

Djeca oboljela od maligne bolesti imaju visoki rizik za razvoj nutritivnih deficita i poremećaja uhranjenosti što je posljedica ne samo maligne bolesti, nego i toksičnosti liječenja i povećanih fizioloških potreba. Danas se u liječenju ove djece sve više o tome vodi računa jer pokazalo se da prehrambeni status utječe i na ishod same bolesti, na podnošenje kemoterapije i osjetljivost na infekcije te na ukupno preživljenje i kvalitetu života. Štoviše, za razliku od odraslih, djeca rastu i razvijaju se pa neadekvatan prehrambeni unos to može to značajno poremetiti, dok je uredan prehrambeni status preduvjet za postizanje normalnoga rasta i razvoja djeteta (1-4). Stoga je glavni cilj nutritivnog liječenja nije samo izbjeći pothranjenost, već i osigurati rast djeteta u skladu s genetskim potencijalom (3).

O veličini problema poremećaja uhranjenosti govore epidemiološki podaci prema kojima je 0 do 70% djece s malignom bolesti pothranjeno, a 25 do 75% preuhranjeno (1-3).

Podaci se razlikuju se od studije do studije zbog: različitih kriterija za dijagnozu pothranjenosti, različite vrste, stadiju i duljini trajanja maligne bolesti, malom broju uključenih bolesnika i sl. (1, 2).

Iako je poremećaj uhranjenosti samo jedan od čimbenika koji utječu na ishod maligne bolesti, za razliku od drugih čimbenika (vrsta osnovne bolesti i njezin stadij, prisutnost drugih komorbiditeta, dob pacijenta) koji se ne mogu mijenjati, na nutritivni status moguće je utjecati (5). Stoga je u trenutku postavljanja dijagnoze svakom djetetu s dijagnozom maligne bolesti potrebno osigurati detaljnu procjenu stanja uhranjenosti i djelovati nutricionistički proaktivno, ali

¹ Referentni centar za dječju gastroenterologiju i poremećaje prehrane, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 2

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Zrinjka Mišak, dr. med.; Klinika za dječje bolesti Zagreb; Klaićeva 16, 10000 Zagreb; e-mail: zrinjka.misak@kdb.hr

i osigurati nutritivne procjene i nutritivne intervencije u cijelom daljem onkološkom liječenju i praćenju djeteta (6). Cilj ovog rada bio je ukazati na važnost nutritivne procjene i praćenja te prikazati osnove nutritivnih intervencija kod djece oboljele od malignih bolesti.

DEFINICIJE

Malnutricija se, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, definira kao pothranjenost (indeks tjelesne mase [ITM] <5. percentile), ali i kao prekomjerna uhranjenost (prekomjerna tjelesna masa definira se kada je ITM >85. percentile, a pretilost kada je ITM >95. percentile za dob i spol). Kod onkoloških bolesnika malnutricija je posljedica djelovanja različitih čimbenika: osnovne maligne bolesti, upalnog odgovora oboljelog, nuspojava liječenja maligne bolesti, promijenjenog apetita i unosa hrane, promjena u tjelesnoj aktivnosti te povećanih metaboličkih potreba (1-3, 5, 7).

PROCJENA PREHRAMBENOG STATUSA KOD DJECE OBOLJELE OD MALIGNNE BOLESTI

Svakom djetetu s malignom bolešću potrebno je napraviti procjenu nutritivnog statusa pri postavljanju dijagnoze, ali i ponavljati je tijekom liječenja i tijekom praćenja kako bi se optimizirao klinički ishod, ali i osigurao normalan rast i razvoj djeteta (1-3).

Nutritivna procjena

Nutritivna procjena provodi se po A-B-C-D metodi (prema engleskom anthropometric measurements, biochemistry exams, clinical evaluation, dietary intake) i uključuje A. antropometrijske mjere, B. biokemijske pretrage, C. kliničku procjenu i D. procjenu unosa hrane (1, 3, 8).

Antropometrijsko mjerenje

Antropometrijska mjerenja obuhvaćaju tjelesnu masu, tjelesnu visinu, indeks tjelesne mase, opseg glave, opseg nadlaktice i kožni nabor (2, 3, 9). Niti jedno od navedenih mjerenja nije samo za sebe dovoljno za pouzdanu procjenu nego ih je potrebno interpretirati u skladu s drugim mjerenjima i stanjem bolesnika. Naime, na mjerenja mogu utjecati tumorska masa, neravnoteža tekućina, stanje nakon amputacije ili kirurškog zahvata, što sve može dovesti do krive procjene (1-3).

Rezultate mjerenja potrebno je staviti u krivulje rasta. Krivulje rasta su osnova za procjenu nutritivnog statusa dojenčadi, djece i adolescenata jer prate fizički rast svakog djeteta i uspoređuju ga s drugom zdravom djecom istoga spola i dobi (2, 9).

Budući da je kod djece oboljele od maligne bolesti mišićna snaga najčešće smanjena ne samo tijekom aktivnog liječenja nego i kasnije u praćenju, važno je u okviru procjene prehrambenog statusa odrediti i mišićnu snagu. Najjednostavnija metoda za to je mjerenje snage stiska šake dinamometrom (1, 9).

Procjena sastava tijela. Navedena osnovna antropometrijska mjerenja nisu pouzdana u procjeni sastava tijela, budući da ne mogu razlikovati masnu masu od nemasne. Kod onkoloških bolesnika to je bitno jer oni mogu selektivno izgubiti nemasnu masu u korist masnog tkiva, čak i uz prisutnost stabilne ukupne tjelesne mase. Najprimjenjivnija (i najdostupnija) metoda indirektne procjene postotka masnog tkiva u tijelu je mjerenje kožnog nabora kaliperom. Najčešće se mjeri kožni nabor iznad tricepsa i subskapularni kožni nabor (1, 2, 9). Kod djece mlađe od 3 godine važno je odrediti i opseg glave iako treba imati na umu da na rezultate mjerenja mogu utjecati tumori mozga (kod nesraslih sutura, tumorska masa i hidrocefalus mogu rezultirati povećanjem opsega) (1).

Denzitometrija (DEXA, prema engleskom dual-energy x-ray absorptiometry) se temelji na različitoj apsorpciji dva vrha rendgenskih zraka u mekim tkivima i kostima i predstavlja pouzdanu metodu i klinički zlatni standard za određivanje sastava kostiju i tijela, no metoda nije svuda dostupna (5, 9). Danas se sve češće primjenjuje bioelektrična impedancija (BIA, prema engleskom bioelectrical impedance analysis) koja mjeri otpor prolaska izmjenične struje od 50 kHz (800 μ A) kroz tijelo. Otpor nastaje prolaskom kroz masno tkivo jer ono sadrži malo vode koja je inače dobar vodič struje. Osim toga, mogu se rabiti i kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija (1, 9).

Biokemijske pretrage

Antropometrijske podatke i podatke o sastavu tijela treba nadopuniti laboratorijskim pretragama koji uključuju testove jetrene i bubrežne funkcije (jetreni enzimi, urea, kreatinin), lipidogram, razinu glukoze, pokazatelje upale (serumski C-reaktivni protein, brzina sedimentacije eritrocita), anemije (razina željeza, feritin), koštanog zdravlja (serumski kalcij, magnezij i vitamin D), specifične nedostatke minerala i vitamina (cink, vitamini B12, B1, A, D i E) te razine anaboličkih proteina u serumu (albumin, pre-albumin, protein koji veže retinol i transferin) (1-3, 5, 9). Međutim, treba imati na umu da na navedene parametre mogu utjecati i mijenjati ih i sama maligna bolest ili liječenje (3).

Nedostatak albumina je njegov relativno dug životni vijek (14–20 dana) te činjenica da može biti snižen u slučajevima gubitaka crijevom (proljevim), bubrežima ili zbog smanjene sinteze u toksičnom oštećenju jetre izazvanom onkološ-

kim lijekovima. Prealbumin ima kraći poluživot (2 do 3 dana) pa je bolji pokazatelj kratkotrajne učinkovitosti nutritivne potpore (1, 2, 5). Specifičnije pretrage, poput određivanja proteina koji veže retinol ili transferina mogu se koristiti u ozbiljno pothranjene djece, ali najčešće nisu dostupni u svim centrima (3). Transferin je koristan biomarker pothranjenosti, s poluživotom od oko 10 dana, ali je i negativan protein akutne faze i, osim toga, nije pouzdan u slučajevima kada pacijenti često primaju transfuzije krvi (5). Protein koji veže retinol je visceralni protein s najkraćim poluživotom (oko 12 h) i slično prealbuminu može služiti za procjenu kratkoročnih učinaka modifikacija prehrane. Međutim, teže ga je određivati nego prealbumin i na njega utječe status vitamina A (1, 5). Treba imati na umu da infekcije i svako stanje koje utječe na brzinu sinteze proteina, razgradnju i izlučivanje može promijeniti razinu proteina u serumu (2).

Klinička procjena

Klinička procjena obuhvaća klinički pregled djeteta koji se sastoji od medicinske anamneze te fizikalnog pregleda po svim organskim sustavima, uz procjenu stadija puberteta (2, 9). Procjenom treba pokušati otkriti znakove pothranjenosti (gubitak mišića, gubitak ili višak potkožnog masnog tkiva, prisutnost edema, suhoća sluznica, promjene na koži i kosi, nedavne varijacije u tjelesnoj masi), ali i stanja koja mogu utjecati na peroralni unos hrane (nemogućnost žvakanja i gutanja, gubitak apetita, povraćanje, proljev, zatvor, probavne smetnje ili teški mukozitis) (1, 3).

Dijetetske procjene

Nutritivna procjena treba uključiti i nutritivnu anamnezu te ispitati unos makro i mikronutrijenata, trenutne obrasce hranjenja, prisutnost nutritivnih alergija, intolerancije ili odbojnosti prema nekoj hrani, promjene u razini tjelesne aktivnosti, obiteljsku dinamiku hranjenja kod kuće (1, 2).

Dijetetsku procjenu treba provoditi iskusno stručno osoblje, poput dijetetičara ili kliničkih nutricionista.

Temeljita procjena nutritivnog statusa uključuje punu procjenu unosa hrane na temelju dnevnika prehrane koji bilježi sav unos hrane tijekom 3 do 7 dana (1, 2). Razvijeni su i različiti alati za nutricionistički probir za procjenu rizika pothranjenosti djeteta iako nema dovoljno dokaza za odabir jednog nad drugima. Neki od njih su: Strong Kids (temelji se na subjektivnoj kliničkoj procjeni, visokorizičnoj bolesti, prehrambenom unosu i gubicima (proljev, mučnina, povraćanje) te gubitku ili slabim dobivanjem na tjelesnoj masi), PG-SGA (pacijentova subjektivna globalna procjena, prema engl. *Patient generated subjective global assessment*) jednostavan alat koji omogućuje identifikaciju pothranjenih bolničkih pacijenata i trijažu za nutritivnu potporu, STAMP

(Alat za probir za procjenu pothranjenosti u pedijatriji, prema engl. *Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics*) i SCAN (Alat za probir karcinoma kod djece, prema engl. *screening tool for childhood cancer*) (1, 3, 4). Od navedenih, *Fabozzi i sur.* predlažu uporabu Strong Kids, jer u usporedbi s drugima uzima obuhvaća više aspekata: klinički status djeteta, bolest u podlozi, nutritivni unos i gubitke te gubitak tjelesne mase (3).

Rizici za poremećaj uhranjenosti

Pedijatrijski onkološki bolesnici mogu se, s obzirom na rizik od poremećaja uhranjenosti, podijeliti u sljedeće skupine (Tablica 1) (2, 3)

- Djecu s visokim rizikom od pothranjenosti
- Djecu s visokim rizikom za prekomjernu uhranjenost

TABLICA 1. Bolesnici s visokim rizikom za razvoj poremećaja uhranjenosti (prema Joffe i sur, Fabozzi i sur) (2, 3)

Visoki rizik od pothranjenosti	Visoki rizik za prekomjernu uhranjenost
- solidni tumori u uznapredovalom stadiju u trenutku dijagnoze - tumori kao: Ewingov sarkom, meduloblastom i drugi tumori mozga visokog stupnja, diencefalni tumori, tumori glave i vrata - pothranjenost ili dokazi o kaheksiji prisutni kod postavljanja dijagnoze - primjena visoko emetogenih režima liječenja - primjena terapija ili protokola povezanih s teškim gastrointestinalnim komplikacijama ili smanjenjem apetita (zatvor, proljev, gubitak apetita, mukozitis, enterokolitis) - bolesnici s relapsom bolesti - bolesnici mlađi od 2 mjeseca - terapija zračenjem u području orofarinksa, jednjaka ili abdomena - postkirurške komplikacije (ileus, sindrom kratkog crijeva) - pacijenti na transplantaciji matičnih stanica s mijeloablativnim režimima kondicioniranja - neadekvatna dostupnost hranjivih tvari zbog niskog socioekonomskog statusa	- zračenje u području cijelog tijela, abdomena ili lubanje - kraniofaringiom - produljena/dugotrajna terapija kortikosteroidima ili drugim lijekovima koji povećavaju zalihe tjelesne masti

Kada provoditi nutritivnu procjenu?

Djeca koja su u fazi intenzivnog liječenja ili imaju visoki rizik za pothranjenost zahtijevaju nutritivnu procjenu svaka 3-4 tjedna, a djeca primljena na jedinicu intenzivnog liječenja možda i češće. Djeca koja primaju manje intenzivno liječenje zahtijevaju nutritivnu procjenu svaka 3 mjeseca te u fazi održavanja svakih 6 do 12 mjeseci (Tablica 2) (3).

TABLICA 2. Preporučena učestalost ponavljanja nutritivne procjene (prema Fabozzi i sur.) (3)

Nutritivnu procjenu potrebno je provoditi

1. tijekom aktivnog liječenja	- svaka 3 do 4 tjedna (ili češće) kod djece na intenzivnom liječenju - svaka 3 do 4 tjedna ako postoji visoki rizik za pothranjenost - svaka 3 mjeseca kod djece na manje intenzivnom liječenju - svakih 6 do 12 mjeseci tijekom terapije održavanja
2. tijekom praćenja	- 1x mjesečno kod pothranjene djece sve dok ne dostignu normalni nutritivni status - svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, dalje svakih 6 mjeseci prvih 5 godina i dalje jednom godišnje kod odgovarajuće uhranjene djece, ali koja imaju nutritivne rizike (neodgovarajući obrazac hranjenja, sjedilački način života, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju) - svaka 3 mjeseca kod prehranjene djece - svakih 6 mjeseci tijekom prve godine praćenja i dalje jednom godišnje kod djece bez nutritivnog rizika

Nutritivne intervencije

Primarni cilj nutritivne intervencije je održati i promicati normalan rast i razvoj djeteta za vrijeme liječenja maligne bolesti. Nutritivna intervencija prvenstveno treba biti proaktivna kako bi se spriječio razvoj pothranjenosti kod pacijenata s visokim rizikom i tek onda reaktivna s ciljem liječenja već nastalog poremećaja uhranjenosti (2, 5).

Savjetovanje o prehrani

Prvi korak je uputiti dijete oboljelo od maligne bolesti i njegove roditelje/skrbnike na savjetovanje o prehrani (5, 7). Ako je dijete adekvatno uhranjeno, ne gubi na tjelesnoj masi i unosi najmanje 50% preporučenog prehrambenog unosa, nutricionističko savjetovanje dijetetičara/kliničkog nutricioniste smatra se dovoljnim. Nutricionističko savjetovanje obavezno je i za bolesnike s prekomjernom tjelesnom masom i za one pretili i to i u trenutku postavljanja dijagnoze i tijekom liječenja (s posebnom pozornošću na djecu koja uzimaju dugotrajnu terapiju steroidima) (3).

Djeci s malignom bolesti i njihovim obiteljima treba predložiti prehranu koja odgovara prehrani djece iste dobi i spola, a roditelje savjetovati o kupovini namirnica, pravilnoj higijeni i skladištenju hrane, kuhanju, pripremi i posluživanju u skladu sa smjernicama za sigurnost hrane (3, 10).

Dodaci prehrani

Ako pacijent ne može zadovoljiti 50% dnevnih potreba oralnim putem i ako nema visoki rizik za pothranjenost (Tablica 1), savjetuje se uvesti dodatke prehrani (3, 5). Koristiti se mogu standardni polimerički pripravci koji sadrže intaktne

proteine i dugolančane trigliceride i prikladni su za uredno funkcionirajući gastrointestinalni trakt. Rjeđe, u stanjima malapsorpcije, indicirani su pripravci na bazi aminokiselina i srednjelančanih triglicerida (3).

Enteralna prehrana

Enteralna prehrana indicirana je kada dijete ne može svoje prehrambene potrebe podmiriti oralnim putem (unosi manje od 50% potreba) tijekom više od 5 uzastopnih dana, kod pothranjenih pacijenata (ITM za dob <5. percentile ili z-score < -1 ili opseg nadlaktice <5. percentil ili z-score < -1), u slučaju gubitka > 5% tjelesne mase od dijagnoze, smanjenja >10% u opsegu nadlaktice ili pada na percentilnoj krivulji preko 2 percentilne linije (3).

Najfiziološkije mjesto za primjenu enteralne prehrane je želudac, ali ako postoje smetnje pražnjenja želuca, opasnost od aspiracije, izraženo povraćanje, hrana se može davati u duodenum ili jejunum.

Enteralna prehrana može se primjenjivati putem nazogastrične/nazojejunalne sonde, ali ako se predmnijeva da će potreba za enteralnom prehranom trajati dulje od 3 do 6 tjedana ili ako je transnazalni put ili samo gutanje nesigurno odnosno ako je potrebno premostiti nazofarinks ili jednjak (ili želudac) indicirano je postavljanje gastrostome / jejunostome. Gastrostoma / jejunostoma može se postaviti endoskopski (perkutana endoskopska stoma) ili kirurški. *Bendelsmith i sur.* pokazali su učinkovitost proaktivnog enteralnog hranjenja putem stoma za hranjenje koje su dobro prihvatili i pacijenti i roditelji (11).

Savjetuje se hranjenje započeti kontinuirano, putem enteralne pumpe, a ako se dobro podnosi može se prijeći na fiziološkije bolusno hranjenje koje imitira način oralnog uzimanja hrane. Međutim, ako se hrana daje distalno od pilorusa (u duodenum ili jejunum) hranu je uvijek potrebno davati kontinuirano, nikad u bolusu (12).

Pripravak treba odabrati na temelju funkcije probavnog trakta. Standardni polimerički pripravci prikladni su ako je funkcija gastrointestinalnog trakta uredna i očuvana, dok su pripravci na bazi aminokiselina i srednjelančanih triglicerida indicirani u stanjima malapsorpcije (3).

Parenteralna prehrana

Parenteralna prehrana indicirana je kada crijevo nije funkcionalno ili kada enteralna prehrana nije izvediva (u slučajevima paralitičkog ileusa, crijevne opstrukcije, intestinalne perforacije, sindroma kratkog crijeva, crijevnog oblika bolesti reakcije presatka na domaćina, u slučaju alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica i sl.) ili se njome ne mogu zadovoljiti nutritivne potrebe. Parenteralna se prehrana za-

TABLICA 3. Preporučeni dnevni unos mikronutrijenata (10, 15)

	Dob	Preporučeni dnevni unos	Preporuke za suplementaciju (kod dokazanog nedostatka)
Vitamin B12	0 – 6 mj	0.4 µg	
	7 – 12 mj	0.5 µg	
	1 – 3 god	0.9 µg	
	4 – 8 god	1.2 µg	
	9 – 13 god	1.8 µg	
	14 – 18 god	2.4 µg	
Vitamin B6	0 – 6 mj	0.1 mg	
	7 – 12 mj	0.3 mg	
	1 – 3 god	0.5 mg	
	4 – 8 god	0.6 mg	
	9 – 13 god	1 mg	
	14 – 18 god	1.2 mg	
Vitamin B9	0 – 6 mj	65 µg	
	7 – 12 mj	80 µg	
	1 – 3 god	150 µg	
	4 – 8 god	200 µg	
	9 – 13 god	300 µg	
	14 – 18 god	400 µg	
Vitamin C	0 – 6 mj	40 mg	
	7 – 12 mj	50 mg	
	1 – 3 god	15 mg	
	4 – 8 god	25 mg	
	9 – 13 god	45 mg	
	14 – 18 god	75 mg (dječaci) 65 mg (djevojčice)	
Vitamin D	0 – 12 mj	400 IU	2000 IU
	1 – 13 god	600 IU	
	14 – 18 god	600 IU	
Kalcij	0 – 6 mj	200 mg	Ako nije osiguran preporučeni dnevni unos savjetuje se dodati 500 mg/dan
	7 – 12 mj	260 mg	
	1 – 3 god	700 mg	
	4 – 8 god	1000 mg	
	9 – 18 god	1300 mg	
Magnezij	0 – 6 mj	30 mg	
	7 – 12 mj	75 mg	
	1 – 3 god	80 mg	
	4 – 8 god	130 mg	
	9 – 13 god	240 mg	
	14 – 18 god	410 mg (dječaci) 360 mg (djevojčice)	
Cink	0 – 6 mj	2 mg	
	7 – 12 mj	3 mg	
	1 – 3 god	3 mg	
	4 – 8 god	5 mg	
	9 – 13 god	8 mg	
	14 – 18 god	11 mg (dječaci) 9 mg (djevojčice)	
Selen	0 – 6 mj	15 µg	Ne savjetuje se rutinska suplementacija
	7 – 12 mj	20 µg	
	1 – 3 god	20 µg	
	4 – 8 god	30 µg	
	9 – 13 god	40 µg	
	14 – 18 god	55 µg	

počinje ako se očekuje neadekvatan enteralni unos tijekom najmanje 5 do 7 dana (3, 5, 8). Parenteralna prehrana propiše se individualno, uzimajući u obzir dob, tjelesnu masu, stanje uhranjenosti, postojeći enteralni unos, potrebe za te-

kućinom, vrstu venskog pristupa, gubitke proljevom ili povraćanjem, laboratorijske nalaze. Uz parenteralnu prehranu potrebno je što je ranije moguće uvesti barem i minimalnu enteralnu prehranu jer to djeluje trofički na sluznicu crijeva (3). Treba imati na umu da parenteralna prehrana može imati brojne komplikacije: mehaničke vezane uz centralni venski kateter (puknuće, začepljenje, pomicanje), infektivne (kateter sepsa), metaboličke (acidobazni ili elektrolitski poremećaji, hiperglikemija, hipertrigliceridemija, bolest jetre) i druge. Prednosti enteralne prehrane u odnosu na parenteralnu uključuju održavanje cjelovitosti crijevnih sluznica i sluzničke barijere, trofički učinak na sluznicu crijeva, ali i manje komplikacija i manje troškove. Neka su istraživanja pokazala i bolji rani ishod liječenja i niže stope incidencije akutne bolesti reakcije presatka na domaćina (5).

SPECIFIČNI NUTRITIVNI DEFICITI

Kod pedijatrijskih onkoloških bolesnika često se nalaze i deficiti mikronutrijenata poput vitamina, kalcija, magnezija, cinka, selen (10, 14). Preporučeni dnevni unosi navedeni su u tablici 3. Sumnju na deficit u djece s neadekvatnim unosom, dugotrajnim proljevom i stanjima malapsorpcije treba potvrditi laboratorijskim testovima (2).

Vitamin D

Smjernice o suplementaciji vitamina D za opću populaciju smatraju se prikladnima i za djecu oboljelu od maligne bolesti. Savjetuje se redovito određivanje razine 25 OHD od dijagnoze pa tijekom liječenja i tijekom prvih godina praćenja i u slučaju nedostatka suplementacija sa standardnom početnom dozom od 2.000 IU vitamina D. Budući da nije dokazana dodatna korist od suplementacije vitamina D u djece s normalnim razinama, ne predlaže se rutinska suplementacija (10).

Kalcij

Hipokalcemija se može javiti kao nuspojava onkološkog liječenja. Nadoknada kalcija važna je osobito u djece s nedostatkom vitamina D i u one koja primaju supstituciju vitamina D, jer se odgovarajuća remineralizacija kostiju može osigurati samo uz dovoljnu dostupnost kalcija. Ako preporučene količine kalcija u prehrani nisu zadovoljene, posebno ako se vitamin D također uzima kao dodatak prehrani, predlaže se 500 mg kalcija dnevno kao standardna doza dodatka za djecu (10).

Magnezij

Pedijatrijski onkološki bolesnici skloni su i hipomagneziji. Treba imati na umu da rutinske serumske razine ma-

gnezija ne moraju biti u korelaciji s ukupnim tjelesnim zalihami magnezija jer se u serumu nalazi samo 0,3% ukupnog tjelesnog magnezija. Oralna nadomjesna terapija učinkovita je u polaganoj nadoknadi tjelesnih zaliha, ali je intravenozna nadoknada učinkovitija u liječenju teških slučajeva hipomagnezije (10).

Vitamin B12

U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 predlaže se provjeriti serumsku razinu ovog vitamina i ako je ona <150 pg/mL to potvrđuje dijagnozu nedostatka (8). U slučaju nedostatka potrebno ga je suplementirati.

Vitamin B9

Folna kiselina primjenjuje se uz terapiju metotreksata, a dodatna primjena trebala bi biti ograničena na pacijente s nedostatkom folata ili bolesnike s rizikom od malapsorpcije ili loše prehrane (10).

Vitamin C

Nedostatak vitamina C je rijedak, a suplementacija se općenito smatra sigurnom. Preporučeni minimalni unos vitamina C iznosi 50 mg/dan u dojenčadi i 110 mg/dan u adolescenata (10, 15).

Cink

Unos cinka usko je povezan s unosom proteina. Procjenjuje se da su potrebe pothranjene djece od 2 mg/kg do 4 mg/kg tjelesne mase što je više nego kod zdrave djece (0,17 mg/kg u dobi od 1 do 3 godine) (10).

Selen

Nema dostupnih podataka o potrebi selena za djecu i adolescente, ali budući da većina procjena pokazuje da je unos selena dovoljan, rutinska nadoknada se ne preporučuje (10).

Omega-3

Čini se da je primjena omega-3 masnih kiselina dokozaheksaenske (DHA) i eikozapentaenske (EPA) sigurna za primjenu kod djece s malignim bolestima. Savjetuje se dnevna doza 100 mg/dan za djecu i dojenčad do 24 mjeseca i 250 mg/dan za djecu stariju od 2 godine (10).

Posebne dijete

Postoje i neki posebni režimi prehrane i "alternativne" ili restriktivne dijete, poput takozvanihe hipokalorične, neutro-

penijske i ketogene dijete, za čiju korist u pedijatrijskoj onkologiji nema znanstvene podloge i ne preporučuju se provoditi. Navedene dijete potencijalno su štetne, nose rizik za neadekvatan unos hrane i mogu ne samo pogoršati stanje uhranjenosti, nego i negativno utjecati na liječenje maligne bolesti, osobito kod pothranjenih pacijenata i onih s prehranbenim rizikom (3, 5, 10).

Nadalje, roditelji često pribjegavaju upotrebi različitih prirodnih proizvoda i bioaktivnih spojeva biljnog podrijetla za koje ne postoje kvalitetne studije koje bi pokazale njihovu učinkovitost. Osim što nema dokaza o njihovoj djelotvornosti, oni mogu utjecati na metabolizam lijekova i imati negativan utjecaj na liječenje (3).

ZAKLJUČAK

Prehrana ima veliki značaj u liječenju malignih bolesti posebice u dječjoj dobi kada je potrebno osigurati i normalan rast i razvoj djeteta. Stoga je važno provoditi nutritivnu procjenu ne samo kod postavljanja dijagnoze nego i daljnjem tijeku u liječenja i praćenja bolesnika, a u tome je uloga kliničkih nutricionista/dijetetičara neprocjenjiva. Osim toga, iako modifikacije prehrane mogu imati pozitivne učinke, treba imati na umu da svaka intervencija, posebice u dječjoj dobi, može imati i negativne posljedice. Stoga je u svakodnevnom radu s onkološkim bolesnicima iznimno važan multidisciplinarni pristup i suradnja između dijetetičara, kliničkih nutricionista, pedijatara onkologa i hematologa i svih članova tima koji skrbe o pedijatrijskim onkološkim bolesnicima s ciljem provođenja strukturirane nutritivne procjene i osmišljavanja najbolje nutritivne podrške prilagođene svakom pojedinom bolesniku.

Skraćenice:

DHA	– dokozaheksaenska kiselina
EPA	– eikozapentaenska kiselina
ITM	– indeks tjelesne mase
PG-SGA	– pacijentova subjektivna globalna procjena (prema engl. Patient generated subjective global assessment)
STAMP	– Alat za probir za procjenu pothranjenosti u pedijatriji, prema engl. Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Pediatrics
SCAN	– Alat za probir karcinoma kod djece, prema engl. Screening tool for childhood cancer

LITERATURA

1. Pedretti L, Massa S, Leardini D, Muratore E, Rahman S, Pession A, et al. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. *Nutrients*. 2023;15(3). doi: 10.3390/nu15030710
2. Joffe L, Ladas EJ. Nutrition during childhood cancer treatment: current understanding and a path for future research. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(6):465-75. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30407-9.

3. Fabozzi F, Trovato CM, Diamanti A, Mastronuzzi A, Zecca M, Tripodi SI, et al. Management of Nutritional Needs in Pediatric Oncology: A Consensus Statement. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14):3378. doi: 10.3390/cancers14143378.
4. Jakovljević G. Prehrana djece s hematološkim bolestima. In: Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T, editors. *Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017:392-8
5. Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Venturelli F, Cerasi S, Zanaroli A, et al. The emerging role of nutritional support in the supportive care of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Front Nutr*. 2023;10:1075778. doi: 10.3389/fnut.2023.1075778
6. Kranjčec I, Pranjić I, Roganović J, Pavlović M, Rajačić N, Sila S. Alterations of Nutritional Status in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Children (Basel)*. 2024 Mar 11;11(3):334. doi: 10.3390/children11030334.
7. Rojnić Putarek N. Pretilost u dječjoj dobi. *Medicus*. 2018;27(1):63-9
8. Ladas EJ, Arora B, Howard SC, Rogers PC, Mosby TT, Barr RD. A Framework for Adapted Nutritional Therapy for Children With Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Report From the SIOP PODC Nutrition Working Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1339-48. doi: 10.1002/pbc.26016.
9. Niseteo T. Evaluacija prehrambenog statusa. In: Kolaček S, Hojsak I, Niseteo T, editors. *Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017:9-18
10. Podpeskar A, Crazzolara R, Kropshofer G, Hetzer B, Rabensteiner E, Meister B, et al. Recommendations for Nutritional Supplementation in Pediatric Oncology: A Compilation of the Facts. *Nutrients*. 2023;15(14):3239. doi: 10.3390/nu15143239
11. Bendelsmith CR, Linabery AM, Nickel AJ, Laquere RM, Ingram KM, Hansen MB, et al. Effects of proactive and rescue enteral tube feedings on weight change in children undergoing treatment for high-grade CNS tumors. *Neurooncol Pract*. 2020;7(4):428-38. doi: 10.1093/nop/npaa003
12. Homan M, Hauser B, Romano C, Tzivnikos C, Torroni F, Gottrand F, et al. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children: An Update to the ESPGHAN Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(3):415-26. doi: 10.1097/MPG.0000000000003207.
13. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, Lohner S, Cai W, Decsi T, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2418-29. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.956.
14. Wang K, Yang T, Zhang Y, Gao X, Tao L. The opportunities and challenges for nutritional intervention in childhood cancers. *Front Nutr*. 2023;10:1091067. doi: 10.3389/fnut.2023.1091067.
15. Nutrient References and Database. Available online: <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx> (accessed on 15 June 2024)

SUMMARY

Nutritional interventions in children treated for malignant diseases

Zrinjka Mišak, Sara Sila

Introduction: Nutrition is of great importance in the treatment of malignant diseases because the nutritional status affects the outcome of the disease itself, the tolerance of chemotherapy and the overall survival and quality of life. This is especially important in childhood when, in addition to the treatment of the underlying disease, it is necessary to ensure the normal growth and development of the child.

Objective: The aim of this paper was, based on a review of the literature, to point out the importance and show the basics of nutritional assessment and monitoring, as well as nutritional interventions in children suffering from malignant diseases.

Methods: The available scientific and professional literature (PubMed) for the last 10 years was searched, and the following keywords were used: nutrition, malignant disease, diet, nutritional assessment, and nutritional intervention. All received abstracts were screened and selected were publications that included above keywords as a main topic.

Results: Based on the reviewed literature, presented are the basics of nutritional assessment and when to perform it, risks for nutritional disorders and available nutritional interventions.

Conclusion: In pediatric oncology patients, it is important to carry out a nutritional assessment not only at the time of diagnosis, but also during the further course of treatment and follow-up of the patient, to determine individual nutritional interventions that will prevent or treat an already occurring nutritional disorder, and to ensure the growth of the child in accordance with the genetic potential.

Key words: CHILD; MALIGNANT DISEASE; NUTRITION; NUTRITIONAL ASSESSMENT; NUTRITIONAL INTERVENTION

Kirurški pristup malignim tumorima abdomena dječje dobi

Danko Mikulić*

Solidni maligni tumori abdomena u dječjoj dobi nisu česti, ali su zato često vrlo diferentni po svojim značajkama i izazovni za sve uključene u liječenje pa tako i kirurge. U radu se diskutira o specifičnostima kirurškog pristupa najznačajnijim abdominalnim tumorima u dječjoj dobi – neuroblastomu, hepatoblastomu i tumorima gušterače. Također se analiziraju sličnosti i različitosti u odnosu na odraslu patologiju retroperitoneuma, jetre i gušterače gdje su zbog učestalosti kirurška iskustva puno veća, ali ne uvijek primjenjiva na dječju populaciju.

Ključne riječi: NEUROBLASTOM; HEPATOBLASTOM; TUMORI GUŠTERAČE

UVOD

Pojava solidnog abdominalnog tumora u dječjoj dobi uvijek predstavlja ozbiljan izazov za sve medicinske stručnjake uključene u skrb o djetetu – od primarnog pedijatra koji često prvi kod pregleda dijagnosticira tumorsku tvorbu u dječjem trbuhu, preko dječjih onkologa, kirurga, radiologa i ostalih stručnjaka koji obično kasnije u tercijarnim ustanovama sudjeluju u multidisciplinarnom liječenju ovih bolesnika. Napretkom onkologije sve je više terapijskih modaliteta koji se koriste u liječenju, od klasične kemoterapije, radioterapije, imunoterapije, mijeloablative terapije i transplantacije koštane srži, ali za većinu bolesnika kirurški zahvat uvelike određuje prognozu i bez radikalne operacije najčešće nije moguće izlječenje. U ovom pregledu bavimo se osobitostima kirurških pristupa nekim od češćih abdominalnih tumora dječje dobi – neuroblastomu, hepatoblastomu te tumorima gušterače.

NEUROBLASTOM

Neuroblastom je najčešći solidni mekotkivni tumor dječje dobi i po učestalosti treći maligni tumor dječje dobi nakon tumora središnjeg živčanog sustava (1). Srednja dob kod dijagnoze je oko 16 mjeseci, a većina ih se dijagnosticira prije sedme godine života (2). Kao i većina malignih tumora, i neuroblastom se danas liječi multidisciplinarno, uz kirurgiju koristeći najnovija dostignuća sustavnog onkološkog liječenja. Ipak, kirurgija, odnosno resekcija tumora je i dalje temelj

terapije i bez nje je izlječenje od ove bolesti najčešće nemoguće. Cilj kirurškog liječenja je potpuno uklanjanje tumora odnosno radikalna (R0) resekcija. Istodobno, kako je specifično svojstvo intraabdominalnih neuroblastoma potencijalna infiltracija bitnih retroperitonealnih i intraperitonealnih vaskularnih struktura i okolnih organa, upravo te značajke određuju resektabilnost te je često potrebno postići ravnotežu između radikalnosti odnosno potencijala za potpunu resekciju i pretjerane invazivnosti, odnosno rizika za oštećenje bitnih struktura (3).

Na samu kiruršku tehniku kod operacija neuroblastoma s lokalizacijom u abdomenu u velikoj mjeri utječe lokalizacija primarnog tumora. Većina abdominalnih tumora smještena je retroperitonealno u gornjem abdomenu i potječu od nadbubrežnih žlijezda odnosno od abdominalnih simpatičkih ganglija. Što se tiče izbora incizije, pristupi su različiti, od desnostrane poprečne incizije kod tumora s infiltracijom donje šuplje vene ili hilarnih struktura desnog bubrega, odnosno lijevostrane incizije kad bolest zahvaća aortu, celijačni trunkus, gornju mezenteričnu arteriju i strukture lijevog bubrega pa do medijane laparotomije koja omogućuje izvrstan pregled i pristup za većinu neuroblastoma s abdominalnom lokalizacijom. U slučaju intratorakalne ekstenzije bolesti, potrebna je torakoabdominalna incizija (4).

* Klinika za kirurgiju, KB Merkur

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Danko Mikulić, dr. med., Klinika za kirurgiju, KB Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb, e-mail mikulicdanko@gmail.com

Čimbenici rizika definirani slikovnim metodama (Image defined risk factors – IDRFs)

Kako su odnosi tumora prema vaskularnim strukturama i okolnim organima prepoznati kao središnja odrednica kirurškog liječenja, a ujedno i kao bitan prognostički čimbenik, 2004. je osnovana radna grupa stručnjaka iz glavnih svjetskih kooperativnih grupa za praćenje bolesnika s neuroblastomom s ciljem izrade nove klasifikacije koja bi se temeljila na kirurškim čimbenicima rizika koji resekciju čine teškom ili rizičnom, a koji su vidljivi na slikovnim pretragama učinjenim kod dijagnoze. To su takozvani čimbenici rizika definirani slikovnim metodama (*Image defined risk factors – IDRFs*) i 2009. je objavljena klasifikacija *International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS* prema kojoj se tumori klasificiraju u L1 ili L2 stadij ovisno o prisutnosti navedenih rizičnih čimbenika (5). Cilj ove klasifikacije nije da zamijeni tradicionalnu klasifikaciju (najčešće se koristi *International Neuroblastoma Staging System – INSS*) (6). Međutim, kako se *INSS* i slične klasifikacije temelje na kirurško-patološkom nalazu i svrstavanje bolesnika u stadije je moguće tek nakon uklanjanja tumora, *INRGSS* ima prednost što omogućuje stratifikaciju bolesnika prije operacije ili početka drugog liječenja. Tumori u L1 stadiju su lokalizirani i ne infiltriraju vitalne strukture te su ograničeni u jednom tjelesnom odjeljku (vrat, toraks, abdomen ili zdjelica). Kod L2 tumora prisutno je širenje u drugi odjeljak odnosno jedna ili više IDRF značajki. Stadij M označava metastatsku bolest, a stadij MS metastatsku bolest kod djece mlađe od 18 mjeseci s metastazama u koži, jetri, i/ili koštanoj srži. Kad je riječ o abdominalnim tumorima, rizični čimbenici (IDRF značajke) uključuju infiltraciju porte hepatis i hepatoduodenalnog ligamenta, infiltraciju gornje mezenterične arterije, celijačnog trunkusa, renalnih hilarnih struktura, aorte, donje šuplje vene i ilijačnih žila (Tablica 1). Osim onih s infiltracijom vaskularnih struktura, u IDRF pozitivne tumore ubrajaju se i tumori s infiltracijom okolnih organa i tkiva (jetra, ošit, bubreg, pankreatoduodenalni kompleks, mezenterij). Prisutnost navedenih čimbenika rizika ne znači nužno inoperabilnost tumora, međutim, značajno otežava i komplicira zahvat te ponekad diktira i proširene resekcije i rekonstrukcije bilo krvnih žila, bilo okolnih organa (5).

Infiltracija vaskularnih struktura

Potencijal za tumorsku infiltraciju vaskularnih struktura jedno je od temeljnih obilježja neuroblastoma te uz to što često određuje (ne)resektabilnost tumora, ujedno služi i kao element za stratifikaciju bolesnika u smislu prognoze. Smatra se da je prisutna kod oko 10% bolesnika s tumorima koji zahvaćaju središnji abdomen. Lokalno širenje tumora uglavnom je perivaskularnog karaktera s okruživanjem arterija i

TABLICA 1. Opis rizičnih čimbenika definiranih slikovnim metodama. Okruženje žile označava kontakt više od 50% opsega žile s tumorom dok se kontakt manji od 50% ne klasificira kao IDRF (5)

Rizični čimbenici definirani slikovnim metodama (IDRFs)	
Više tjelesnih odjeljaka	Tumor koji zahvaća dva tjelesna odjeljka s iste strane (npr. vrat i toraks, toraks i abdomen, abdomen i zdjelica)
Vrat	Okružuje karotidne arterije, vertebralne arterije i/ili un. jugularnu venu Širi se do baze lubanje Kompresija traheje
Cervikotorakalni spoj	Okružuje korijenove brahijalnog plexusa Okružuje a. ili v. subklaviju, vertebralnu arteriju i/ili karotidnu arteriju Kompresija traheje
Toraks	Okružuje aortu i/ili glavne ogranke Kompresija traheje i/ili glavnih bronha Tumor donjeg mediastinuma s infiltracijom kostovertebralnog spoja od Th9-Th12
Torakoabdominalni spoj	Okružuje aortu i/ili donju šuplju venu
Abdomen i zdjelica	Infiltracija porte hepatis i hepatoduodenalnog ligamenta Okružuje ogranke gornje mezenterične arterije u korijenu mezenterija Okružuje izlazište celijačnog trunkusa ili gornje mezenterične arterije Invazija hilarnih struktura jednog ili oba bubrega Okružuje aortu ili donju šuplju venu Okružuje ilijačne žile Zdjelčni tumori koji prolaze kroz ishijadični otvor
Intraspinalno širenje	Intraspinalno širenje sa zahvaćanjem više od trećine spinalnog kanala u aksijalnoj ravni, gubitkom vidljivosti perimedularnog leptomeningealnog prostora ili abnormalnim signalom medule
Infiltracija okolnih organa i struktura	Perikard, dijafragma, bubreg, jetra, duodenopankreatični kompleks, mezenterij

vena i infiltracijom okolnih mekih tkiva i organa (prvenstveno bubrega i jetre). Kad je riječ o aorti i velikim visceralnim arterijama u abdomenu, tumorska infiltracija žila najčešće uključuje samo adventiciju žile te je ekscizija tumora moguća oslobađanjem arterijske tunike medije od tumora. Takvom tehnikom se tumor može ukloniti u potpunosti ili gotovo u potpunosti što pruža dokazanu prednost u preživljenju bolesnika u stadijima bolesti 1-3. S druge strane, ovakve operacije obilježava produljeno trajanje, veći intraoperacijski gubici krvi i veći rizik od poslijeoperacijskih komplikacija poput tromboza i disekcija često vrlo nježnih vaskularnih struktura (5, 7-9). Konačno, i vaskularne rekonstrukcije također dolaze u obzir kod neuroblastoma s infiltracijom vaskularnih struktura i nemogućnošću sigurnog izdvajanja žila iz tumora te se opisuju dobri rezultati kod

pojedinačnih slučajeva, posebno kad su u pitanju venske rekonstrukcije, najčešće resekcije i rekonstrukcije donje šuplje vene (10).

Minimalno invazivni pristupi

Otvorena adrenaektomija odnosno otvorena resekcija tumora odavno je standardni pristup kod neuroblastoma. Kako zadnjih godina minimalno invazivni (laparoskopski ili robotski) pristup biva sve zastupljeniji u abdominalnoj kirurgiji, tako je i sve više izvještaja o dobrim rezultatima kod resekcija neuroblastoma. Ipak, uglavnom je riječ o bolesnicima s lokaliziranim tumorima manjih dimenzija, bez tumorske infiltracije limfnih čvorova ili vaskularnih struktura i s povoljnom tumorskom biologijom. Prevedeno u IDRF klasifikaciju, bolesnici s IDRF negativnim tumorima su najbolji kandidati za minimalno invazivnu kirurgiju (4, 11, 12).

HEPATOBLASTOM

Hepatoblastom je najčešći tumor jetre kod djece i obično se javlja u prve tri godine života. Rezultati liječenja hepatoblastoma su se značajno poboljšali tijekom zadnjih tridesetak godina i danas je petogodišnje preživljenje bolesnika oko 80%. Za to je zaslužno nekoliko čimbenika. Prvi je bolje praćenje i uključivanje bolesnika u multicentrične studije sa standardiziranim stagingom i protokolima liječenja. Drugo, poboljšalo se poznavanje biologije tumora pri čemu veliku važnost ima njegova kemosenzitivnost prema spojevima na bazi cisplatine što se koristi za uspješnu neoadjuvantnu i adjuvantnu kemoterapiju. Konačno, došlo je do velikog napretka u kirurgiji jetre uključujući transplantacijsko liječenje te se znanja i tehnike potekle iz transplantacijske kirurgije koriste u liječenju hepatoblastoma neovisno o tome podvrgavaju li se bolesnici resekciji ili transplantaciji jetre (13). Kirurgija ostaje temeljna metoda liječenja hepatoblastoma i izlječenje je moguće samo nakon radikalnog kirurškog zahvata bilo u obliku resekcije ili transplantacije jetre (14).

Klasifikacija i operabilnost tumora

Klasifikacija se temelji na kirurškoj anatomiji jetre i sve boljim mogućnostima slikovnih metoda. PRETEXT klasifikacija (*PRE Treatment EXtent of disease* – proširenost bolesti prije liječenja) osim za stratifikaciju bolesnika po prognozi, služi i za procjenu resektabilnosti te za planiranje tipa operacije. Segmentalna anatomija jetre počiva na vaskularnoj opskrbi odnosno bilijarnoj drenaži pojedinih segmenata jetre i dijeli jetru na osam segmenata odnosno četiri sektora ograničena trima hepatalnim venama. Osim zahvaćenosti pojedinih sektora jetre, PRETEXT klasifikacija uzima u obzir i zahvaćenost venskih i portalnih struktura, prisutnost ekstrahepa-

talne bolesti, multifokalnost, moguću rupturu tumora, zahvaćenost lobus kaudatusa, prisutnost bolesti u limfnim čvorovima i pojavu metastaza (Tablica 2). Više je studija koje su pokazale korelaciju između prognoze i Pretext stadija (15-17).

TABLICA 2. PRETEXT klasifikacija hepatoblastoma (15)

PRETEXT stadij	
I	Zahvaćenost jednog sektora, 3 susjedna sektora su slobodna
II	Zahvaćenost jednog ili dva sektora, 2 susjedna sektora su slobodna
III	Zahvaćenost 2 ili 3 sektora, nema 2 susjedna slobodna sektora
IV	Zahvaćenost 4 sektora
Dodatne oznake	
V	Zahvaćenost vena – okruženje, obliteracija ili tromboza jetrenih vena ili donje šuplje vene
P	Zahvaćenost portalne vene - okruženje, obliteracija ili tromboza glavne, lijeve ili desne portalne vene
E	Ekstrahepatalna bolest u kontinuitetu s tumorom
F	Multifokalnost
R	Ruptura tumora
C	Zahvaćenost I segmenta jetre
N	Zahvaćenost limfnih čvorova
M	Udaljene metastaze

Resekcija tumora

Izlječenje od hepatoblastoma je jasno povezano s mogućnošću radikalnog kirurškog zahvata. Čak i kod metastatske bolesti ili kemorezistentnih tumora, radikalna operacija pruža šansu za dugoročno preživljenje (18-19). Većina bolesnika s hepatoblastomom se prije resekcije liječi neoadjuvantnom terapijom dok je primarna operacija rezervirana tek za mali broj tumora vrlo niskog rizika. Kao i kod ostalih primarnih tumora jetre, preporučuju se anatomske resekcije jetre (segmentektomije, bisegmentektomije, klasične ili proširene hepatektomije) dok atipične resekcije imaju lošije rezultate i rjeđe se izvode (20,21). Cilj resekcije je uklanjanje tumora uz makroskopski i mikroskopski negativne margine i dostatan funkcionalni ostatak zdrave jetre. Kako je, posebno kod manje djece kao i kod bliskog kontakta tumora s vaskularnim strukturama jetre, često teško postići mikroskopsku R0 resekciju, zanimljivi su rezultati studije *Aronsona i sur.* koji su analizirali utjecaj pozitivnih mikroskopskih rubova na prognozu kod bolesnika uključenih u SIOPEL 2 i 3 studije i našli da nije bilo razlike u učestalosti lokalnih recidiva, preživljenju bez povrata bolesti niti ukupnom preživljenju između bolesnika s pozitivnim i negativnim mikroskopskim rubovima (22).

Laparoskopska resekcija hepatoblastoma prvi put je opisana 2000. g. i do sada se dokazala kao sigurna i učinkovita (23, 24). Kao i u kirurgiji jetre kod odraslih, danas među minimalno invazivnim pristupima sve više napreduje robotska kirurgija pa tako već postoje izvještaji o robotskim resekcijama hepatoblastoma i sigurno je da će zbog poznatih koristi minimalno invazivni pristupi u budućnosti imati sve više pobornika (25, 26).

Transplantacija jetre i transplantacijske tehnike u kirurgiji hepatoblastoma

Transplantacija jetre je etablirani način liječenja primarnih tumora jetre kod odraslih, prvenstveno hepatocelularnog karcinoma kod kojeg se uz dobru selekciju bolesnika transplantacijom postiže petogodišnje preživljenje na razini benignih indikacija za transplantaciju (27). Kod hepatoblastoma je transplantacijsko liječenje rezervirano za bolesnike koji su inoperabilni nakon indukcijske kemoterapije, uz uvjet da nema ekstrahepatalnog širenja bolesti. To su najčešće bolesnici koji spadaju u Pretext IV i III skupine te su inoperabilni zbog veličine tumora, multifokalnosti ili zahvaćanja vaskularnih struktura. Ranije postojanje plućnih metastaza koje su izliječene kemoterapijom ili resekcijom pluća nije kontraindikacija za transplantaciju. Prema literaturi oko 10% hepatoblastoma zahtijeva transplantaciju jetre. Transplantacija dolazi u obzir i kod recidiva bolesti u jetri, također samo ako nema ekstrahepatalnog širenja bolesti. Prema rezultatima više istraživanja, nema razlike u preživljenju između bolesnika koji se primarno liječe transplantacijom i onih koji se transplantiraju zbog recidiva bolesti u jetri (28, 29).

I u resekcijskoj kirurgiji hepatoblastoma koriste se transplantacijske tehnike kako bi se proširile granice resektabilnosti i, kad je to moguće, izbjegla transplantacija koja je uz sve potencijalne koristi obilježena i svojim rizicima, troškovima i potrebom doživotnog uzimanja imunosupresivne terapije. Tako je objavljeno više prikaza nekonvencionalnih resekcija jetre kod hepatoblastoma – ante situm resekcija (transekcija donje šuplje vene iznad jetre uz rotaciju jetre prema naprijed, hladnu perfuziju i resekciju tumora), ex vivo resekcija (totalna hepatektomija, hladna perfuzija, resekcija tumora i autotransplantacija jetre), resekcija i zamjena donje šuplje vene i desnog atrija kod tumorske infiltracije ili tumorske tromboze uz korištenje kardiopulmonalnog premoštenja itd. (30-32).

Napredak u liječenju hepatoblastoma posljednjih godina je ogroman i može se pretpostaviti da će u budućnosti ovakve ekstremne resekcije i transplantacija jetre u kombinaciji s napretkom u kemoterapiji, genetskom i molekularnom profiliranju te poznavanju imunološkog tumorskog mikro-okoliša pružiti pretpostavke za 100% preživljenje od tumorske bolesti (33, 34).

TUMORI GUŠTERAČE

Tumori gušterače se vrlo rijetko pojavljuju u dječjoj dobi. Za ilustraciju, u SAD je godišnja incidencija tumora gušterače kod djece 0.018 na 100000, a kod odraslih 12.6 na 100000 (35, 36). Najčešći od tumora gušterače kod djece su solidni pseudopapilarni tumori koji su pretežno benignog karaktera i nakon kirurške resekcije imaju odličnu prognozu (37). Osim njih, češće se još javljaju pankreatoblastomi i neuroendokrini tumori. Zloćudni epitelni tumori pankreasa, glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod odraslih, srećom su iznimno rijetki kod djece. S druge strane, resekcije gušterače ponekad su indicirane i kod tumora koji nisu primarno pankreasnog porijekla, ali gušteraču sekundarno zahvaćaju (neuroblastom, ganglioneurom, limfom) (38).

Resekcije gušterače kod djece

Kod malignih tumora gušterače prioritet je onkološka radikalnost te se pristupi ne razlikuju od pristupa malignim tumorima u odrasloj dobi. To znači da su najčešći operacijski zahvati kod takvih tumora pankreatoduodenektomije, distalne pankreatektomije i totalne pankreatektomije. Međutim, kako je većina tumora gušterače u dječjoj dobi benignog karaktera, kod djece češće nego kod odraslih dolaze u obzir i poštadni zahvati s prezervacijom parenhima. U takve zahvate se ubrajaju enukleacije tumora, resekcije glave gušterače s prezervacijom duodenuma i centralne resekcije gušterače (39). Iako su serije bolesnika u objavljenim studijama uglavnom male, a indikacije i terapijski pristupi heterogeni, kirurgija pankreasa kod djece je dokazano sigurna i učinkovita (40-42).

Radikalne resekcije

Cefalična pankreatoduodenektomija (Whippleova operacija) je indicirana kod zloćudnih tumora u području glave gušterače, distalnog dijela zajedničkog žučnog voda, duodenuma ili papile Vateri. Isto tako, ako kod većih dobroćudnih tumora u navedenim regijama nisu mogući poštadni zahvati, pristupa se pankreatoduodenektomiji. Operacija obuhvaća resekciju glave gušterače, distalnog dijela zajedničkog žučnog voda, duodenuma, proksimalnog jejunuma te, eventualno, antruma želuca. Objavljene serije iz pojedinačnih institucija koje analiziraju bolesnike nakon pankreatoduodenektomije u dječjoj dobi obuhvaćaju male brojeve bolesnika, a prisutno je tek nekoliko sustavnih pregleda i analiza iz više centara. Iz objavljenih podataka se može iščitati da se kod djece Whippleova operacija češće radi uz prezervaciju pilorusa (43-46). Morbiditet nakon pankreatoduodenektomije kod djece sličan je onom kod odraslih. Najčešće komplikacije su iste (postpankreatektomijska fistula,

otežano pražnjenje želuca, poslijeoperacijsko curenje žuči, postpankreatektomijsko krvarenje, intraabdominalne infekcije), a i frekvencija se bitno ne razlikuje (47).

Distalna pankreatektomija obično uključuje resekciju dijela ili cijelog trupa te repa gušterače što znači oko 50% ukupne mase parenhima (48). Kod distalne pankreatektomije učinjene zbog benignih indikacija može se sačuvati slezena što je posebno bitno zbog povećane sklonosti postsplenektomijskoj sepsi u dječjoj populaciji (49).

Cefalična pankreateoduodenektomija i distalna pankreatektomija kod određenog broja bolesnika uzrokuju egzokrinu odnosno endokrinu insuficijenciju (novonastali dijabetes) nakon operacije. Većina podataka se odnosi na odrasle bolesnike i postoci su do 50% bolesnika s egzokrinom insuficijencijom i do 25% bolesnika s novonastalim dijabetesom (50).

Totalna pankreatektomija se iznimno rijetko izvodi u dječjoj dobi. Može biti potrebna kod tumora gušterače koji zahvaćaju glavu i trup ili tumora koji potječu izvan gušterače i izvana infiltriraju veći dio organa. Osim što je tehnički zahtjevnija, totalna pankreatektomija rezultira potpunom egzokrinom i endokrinom insuficijencijom te je potrebna doživotna supstitucija. Kod benignih indikacija nakon totalne pankreatektomije dolazi u obzir transplantacija otočića gušterače ili cijelog organa (42, 45).

Poštedne resekcije

Ciljevi poštednih resekcija gušterače su očuvanje što veće mase parenhima gušterače, zadržavanje gastrointestinalnog kontinuiteta i izbjegavanje poslijeoperacijske endokrine i egzokrine insuficijencije. Najznačajnije poštedne resekcije gušterače koje se primjenjuju kod djece su resekcija glave gušterače s prezervacijom duodenuma, enukleacija tumora i centralna resekcija gušterače (48, 50).

Resekcija glave gušterače s prezervacijom (ili segmentalnom resekcijom) duodenuma je operacija koja ima ograničenu primjenu, ali se ponekad koristi kod ograničenih benignih tumora lokaliziranih u glavi gušterače. Postoje brojne modifikacije od kojih neke uključuju i pankreatikojunoanastomozu. Podataka o rezultatima kod djece je malo, ali dugoročni rezultati su povoljni u odnosu na pankreatoduodenektomiju kad je u pitanju kvaliteta života i neovisnost o endokrinom odnosno egzokrinom supstituciji (50, 51).

Centralna pankreatektomija je prvi puta opisana 1984. g. i pogodna je za tumore benignog ili nisko-malignog karaktera smještene u području vrata ili proksimalnog trupa gušterače, a koji bi inače zahtijevali proširenu pankreatoduodenektomiju ili subtotalnu pankreatektomiju. Na taj se način izbjegava resekcija velike mase parenhima i posljedična egzokrina i endokrina insuficijencija. Nakon resekcije središ-

njeg dijela gušterače, slijedi anastomoza pankreatičnog voda na izoliranu Rouxovu vijugu. Moguće je anastomozirati distalni dio voda (prema repu), a proksimalni dio (prema glavi) podvezati ili na crijevo anastomozirati obje strane pre-rezanog voda. Iako je kod centralnih resekcija nešto veći postotak postpankreatektomijskih fistula nego kod cefalične pankreatoduodenektomije ili distalne pankreatektomije (i do 40%), kod djece je dobra alternativa klasičnim operacijama zbog očekivanog dugotrajnog preživljenja i potrebe da se osigura endokrini i egzokrini integritet bolesnika (48, 52, 53). Enukeacija je operacija koja je indicirana kod manjih benignih tumora (do 2 cm promjera), koji nisu locirani pre-duboko u tkivu gušterače i koji su bar malo udaljeni od glavnog pankreatičnog voda. Najbolji kandidati su bolesnici s inzulinomima i nefunkcionalnim tumorima pankreasa. Iako su stope postpankreatektomijskih fistula kod enukleacija dosta visoke, to ne rezultira nužno s bitnim porastom morbiditeta i mortaliteta (54, 55).

LITERATURA

1. Pearson ADJ, Pinkerton R. Neuroblastoma. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, eds. Paediatric oncology. London, England: Arnold, 2004;386 – 414.
2. Castleberry RP, Pritchard J, Ambros P, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *Eur J Cancer.* 1997;33:2113-6.3.
3. Ryan AL, Akinkuotu A, Pierro A, Morgenstern DA, Irwin MS. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:1-7.
4. Fati F, Pulvirenti R, Paraboschi I, Martucciello G. Surgical Approaches to Neuroblastoma: Review of the Operative Techniques. *Children (Basel).* 2021;8:446.6.
5. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al; International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011;261:243-57.8.
6. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466-77.10.
7. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol.* 2005;20;23:8483-9.12.
8. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 1998;33:161-4.14.
9. Berdon WE, Stylianos S, Ruzal-Shapiro C, Hoffer F, Cohen M. Neuroblastoma arising from the organ of Zuckerkandl: an unusual site with a favorable biologic outcome. *Pediatr Radiol.* 1999;29:497-502.
10. Grimaldi C, Bertocchini A, Crocoli A, et al. Caval replacement strategy in pediatric retroperitoneal tumors encasing the vena cava: a single-center experience and review of literature. *J Pediatr Surg.* 2019;54:557-561.17.
11. Gurria JP, Malek MM, Heaton TE, et al. Minimally invasive surgery for abdominal and thoracic neuroblastic tumors: A systematic review by the APSA Cancer committee. *J Pediatr Surg.* 2020;55:2260-2272.19.
12. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: a review. *Eur J Pediatr Surg.* 2014;24:450-6.21.
13. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyaama E, et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26:19-28.23.

14. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017;18:122-131.25.
15. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol.* 2018;48:536-554.27.
16. Hishiki T, Matsunaga T, Sasaki F, et al. Outcome of hepatoblastomas treated using the Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT) protocol-2: report from the JPLT. *Pediatr Surg Int.* 2011;27:1-8.29.
17. Meyers RL, Rowland JR, Krailo M, et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1016-22.31.
18. Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL, et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011;29:3301-6.33.
19. Ziogas IA, Benedetti DJ, Wu WK, et al. Management of hepatoblastoma in the United States: Can we do better? *Surgery.* 2021;170:579-586.35.
20. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, et al; Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer.* 2002;95:172-82.37.
21. Murawski M, Weeda VB, Czuderna P. Surgical management in hepatoblastoma: points to take. *Pediatr Surg Int.* 2023;39:81.39.
22. Aronson DC, Weeda VB, Maibach R, et al; Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report. *Eur J Cancer.* 2019;106:126-132.41.
23. Waldhausen JH, Tapper D, Sawin RS. Minimally invasive surgery and clinical decision-making for pediatric malignancy. *Surg Endosc.* 2000;14:250-3.43.
24. Yada K, Ishibashi H, Mori H, Shimada M. Laparoscopic resection of hepatoblastoma: report of a case. *Asian J Endosc Surg.* 2014;7:267-70.45.
25. Montalti R, Berardi G, Patriti A, Vivarelli M, Troisi RI. Outcomes of robotic vs laparoscopic hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:8441-51.47.
26. Chen DX, Wang SJ, Jiang YN, et al. Robot-assisted gallbladder-preserving hepatectomy for treating S5 hepatoblastoma in a child: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases.* 2019;7:872-880.49.
27. Ramos-Gonzalez G, LaQuaglia M, O'Neill AF, et al. Long-term outcomes of liver transplantation for hepatoblastoma: A single-center 14-year experience. *Pediatr Transplant.* 2018:e13250.51.
28. Boster JM, Superina R, Mazariegos GV, et al. Predictors of survival following liver transplantation for pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: Experience from the Society of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). *Am J Transplant.* 2022;22:1396-1408.53.
29. Uchida H, Sakamoto S, Kasahara M, et al; Japanese Liver Transplantation Society. An analysis of the outcomes in living donor liver transplantation for pediatric malignant hepatic tumors using nationwide survey data in Japan. *Transpl Int.* 2021;34:1408-1421.55.
30. Angelico R, Passariello A, Pilato M, et al. Ante situm liver resection with inferior vena cava replacement under hypothermic cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma: Report of a case and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017;37:90-96.
31. Shi SJ, Wang DL, Hu W, Peng F, Kang Q. Ex vivo liver resection and autotransplantation with cardiopulmonary bypass for hepatoblastoma in children: A case report. *Pediatr Transplant.* 2018;22:e13268.
32. Schlegel A, Sakurao Y, Motwani K, et al. Outcome after ex situ or ante situm liver resection with hypothermic perfusion and auto-transplantation: A single-centre experience in adult and paediatric patients. *J Surg Oncol.* 2020;122:1122-1131.
33. Sapisochin G, Hibi T, Toso C, et al. Transplant Oncology in Primary and Metastatic Liver Tumors: Principles, Evidence, and Opportunities. *Ann Surg.* 2021;273:483-493.
34. Honda M, Uchida K, Irie T, et al. Recent advances in surgical strategies and liver transplantation for hepatoblastoma. *Cancer Med.* 2023;12:3909-3918.
35. Perez EA, Gutierrez JC, Koniaris LG, et al. Malignant pancreatic tumors: incidence and outcome in 58 pediatric patients. *J Pediatr Surg.* 2009;44:197-203.62.
36. Jaksic T, Yaman M, Thorner P, et al. A 20-year review of pediatric pancreatic tumors. *J Pediatr Surg.* 1992;27:1315-7.64.
37. Hallas C, Philipp J, Domanowsky L, et al. BCL9L expression in pancreatic neoplasia with a focus on SPN: a possible explanation for the enigma of the benign neoplasia. *BMC Cancer.* 2016;16:648.66.
38. Shorter NA, Glick RD, Klimstra DS, et al. Malignant pancreatic tumors in childhood and adolescence: The Memorial Sloan-Kettering experience, 1967 to present. *J Pediatr Surg.* 2002;37:887-92.68.
39. Beger HG. Benign Tumors of the Pancreas-Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection-the Challenge Facing Surgeons. *J Gastrointest Surg.* 2018;22:562-566.70.
40. Mansfield SA, Mahida JB, Dillhoff M, et al. Pancreaticoduodenectomy outcomes in the pediatric, adolescent, and young adult population. *J Surg Res.* 2016;204:232-6.72.
41. Muller CO, Guérin F, Goldzmidt D, et al. Pancreatic resections for solid or cystic pancreatic masses in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:369-73.
42. Sacco Casamassima MG, Gause CD, Goldstein SD, et al. Pancreatic surgery for tumors in children and adolescents. *Pediatr Surg Int.* 2016;32:779-88.
43. Lindholm EB, Alkattan AK, Abramson SJ, et al. Pancreaticoduodenectomy for pediatric and adolescent pancreatic malignancy: A single-center retrospective analysis. *J Pediatr Surg.* 2017;52:299-303.
44. Mylonas KS, Doulamis IP, Tsilimigras DI, et al. Solid pseudopapillary and malignant pancreatic tumors in childhood: A systematic review and evidence quality assessment. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27114.77.
45. Scandavini C, Valente R, Rangelova E, et al. Pancreatectomies for pancreatic neoplasms in pediatric and adolescent age: A single institution experience. *Pancreatol.* 2018;18:204-207.
46. Vasudevan SA, Ha TN, Zhu H, et al. Pancreaticoduodenectomy for the treatment of pancreatic neoplasms in children: A Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28425.80.
47. Pranger BK, van Dam JL, Groen JV, et al; Dutch Pancreatic Cancer Group. Pancreatic resection in the pediatric, adolescent and young adult population: nationwide analysis on complications. *HPB (Oxford).* 2021;23:1175-1184.
48. Patterson KN, Trout AT, Shenoy A, Abu-El-Hajja M, Nathan JD. Solid pancreatic masses in children: A review of current evidence and clinical challenges. *Front Pediatr.* 2022;25:10:966943.
49. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, et al. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 2002;137:164-8.84.
50. Beger HG, Mayer B, Vasilescu C, Poch B. Long-term Metabolic Morbidity and Steatohepatitis Following Standard Pancreatic Resections and Parenchyma-sparing, Local Extirpations for Benign Tumor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2022;275:54-66.86.
51. Snajdauf J, Rygl M, Petru O, et al. Indications and outcomes of duodenum-preserving resection of the pancreatic head in children. *Pediatr Surg Int.* 2019;354:449-455.

52. Xiao W, Zhu J, Peng L, et al. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2018;20:896-904.89.
53. Iacono C, Verlato G, Ruzzenente A, et al. Systematic review of central pancreatectomy and meta-analysis of central versus distal pancreatectomy. Br J Surg. 2013;100:873-85.91.
54. Faitot F, Gaujoux S, Barbier L, et al. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures. Surgery. 2015;158: 201-10.93.
55. Hüttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T, et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. Br J Surg. 2015;102:1026-36.95.

SUMMARY

Surgical approaches to paediatric abdominal malignancies

Danko Mikulić

Solid abdominal malignancies are not frequent in children, however, they present with serious challenges for all of the experts dealing with the problem, and paediatric surgeons in particular. This review deals with the surgical approaches to most frequent abdominal tumors in children – neuroblastoma, hepatoblastoma and pancreatic tumors. Different aspects in the surgical treatment of tumors of the retroperitoneum, liver and pancreas are discussed with an emphasis on the differences in surgical approaches between children and adults.

Key words: NEUROBLASTOMA; HEPATOBLASTOMA; PANCREATIC TUMORS

Targeted therapy with entrectinib in children with *NTRK* rearranged mesenchymal neoplasms

Maja Pavlović, Domagoj Buljan, Aleksandra Bonevski*

Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma ("RMS-like" and "non-RMS-like" tumours- NRSTS) of childhood is a highly heterogeneous group of tumours. Within the subgroup of undifferentiated sarcomas (UDS), new entities have been described based on molecular markers found through increasingly available genetic analysis in the new 2020 classification of the World Health Organization (WHO). In recent years, the importance of genetic analysis and the detection of molecular tumour markers has been growing due to the possibility of targeted therapy application and the determination of prognosis or disease course. We will present two patients with soft tissue sarcoma and neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene rearrangement, focusing on excellent therapeutic response to NTRK inhibitor targeted therapy with good drug tolerance.

Keywords: SOFT TISSUE; SARCOMA; NTRK FUSION; ENTRECTINIB; MOLECULAR TARGETED THERAPY; CHILDREN

SHORT INTRODUCTION

Within the group of non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma (NRSTS) in the previous classifications of the World Health Organization (WHO) based on conventional histological analysis and immunohistochemistry, a group called "Undifferentiated small round cell sarcoma other than Ewing sarcoma" was identified. However, the increasingly available genetic analysis (Next Generation Sequencing - NGS) of tumours within this group reveals new entities based on the molecular markers of tumour cells. Therefore, the 2020 5th edition of the WHO classification introduces new sarcoma entities, among which we highlight the "NTRK-rearranged spindle cell neoplasm" (1). The standard of care for paediatric patients with soft-tissue sarcoma is multimodality therapy consisting of multi-agent chemotherapy plus surgery and/or radiation therapy. The literature emphasizes the favourable therapeutic effect of tyrosine kinase inhibitors in sarcomas with detected NTRK rearrangement (2). Accordingly, in our two patients, we observed an excellent therapeutic response without the development of severe side effects even after long-term drug use. The importance of confirming new sarcoma entities lies in the possibility of targeted therapy and determining the different course and prognosis of the disease.

CASES

A nine-month-old girl initially presented with recurrent chalazion of the right upper eyelid. Conservative multi-month local therapy with antibiotics and corticosteroids did not yield a satisfactory clinical response. At the ages of two and three years, excision of the formation was performed, with the pathological finding corresponding to a chalazion and capillary hemangioma. Systemic therapy with beta-blockers was introduced in addition to local treatment without clinical effect. In the third year of life, radical excision of the formation was performed with reconstruction. Histopathological analysis with molecular analysis established the diagnosis of "NTRK-rearranged spindle cell neoplasm" (LMNA-NTRK fusion) by the new classification of soft tissue tumours of the World Health Organization from 2020 (1). The neoplasm was characterized by increased cellularity and relatively low mitotic activity. Resection margins were positive.

* Department of Oncology and Hematology, Children's Hospital Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, Croatia

Correspondence to:

Maja Pavlović, MD, Department of Oncology and Hematology; Children's Hospital Zagreb; Klaićeva 16; 10000 Zagreb, Croatia; e-mail: maja.pavlovic@kdb.hr

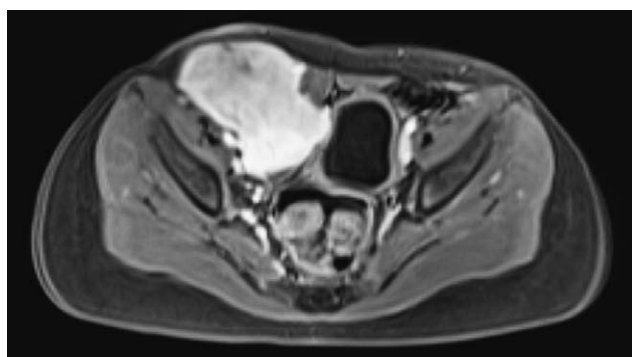


FIGURE 1. A solid expansive lesion of the lesser pelvis extending towards the groin and anterior abdominal wall in the beginning of the treatment

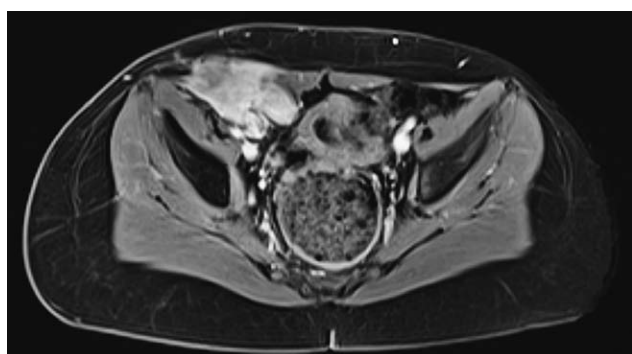


FIGURE 2. Partial reduction of the tumour mass after neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the second patient.

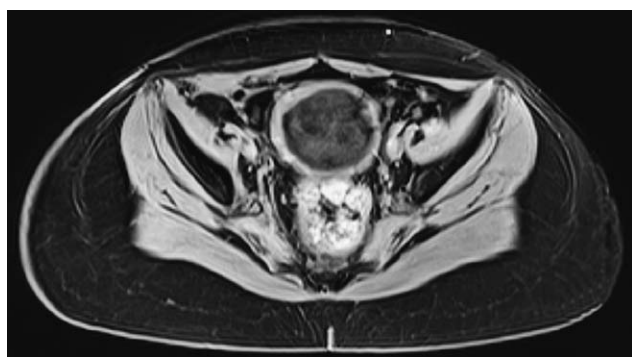


FIGURE 3. Almost complete tumour regression three months after introducing NTRK inhibitor in the second patient.

The possibility of an aggressive clinical course could not be excluded. Oral entrectinib therapy in a standard paediatric dose of 300 mg/m² daily (divided into two doses) was initiated as first-line therapy. The patient has tolerated the medication very well and has been without the clinical or radiological signs of local relapse (magnetic resonance imaging) for more than three years of follow-up. She is currently taking entrectinib.

A 12-year-old boy presented with a solid expansive lesion of the lesser pelvis extending towards the groin and anterior abdominal wall (locoregional disease – Figure 1). Tumour tissue sampling confirmed a malignant peripheral nerve

sheath tumour (MPNST). Neoadjuvant systemic chemotherapy according to the EpSSG-NRSTS protocol followed by the radiotherapy (total dose of 66 Grey) accomplished only partial reduction of the tumour mass (Figure 2), prompting next-generation sequencing on formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks (FoundationOne®Heme) that confirmed *LMNA-NTRK1* fusion. Oral entrectinib has been initiated in a standard paediatric dose of 300 mg/m² once daily leading to significant tumour shrinkage (Figure 3) that enabled complete surgical resection after only a few months of therapy. No viable tumour cells were found in the material. The adverse effects registered in this case were forearm fracture and increased appetite accompanied by significant weight gain that is diminished after medication dose reduction. He has been receiving this medication for two years. In a follow-up period of another two years (after the drug was discontinued), our patient is still in remission.

DISCUSSION

Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas (NRSTS) from nonepithelial, extraskeletal tissues comprise 4% of childhood cancers (3). The rarity of each histotype of NRSTS makes the performance of clinical trials on a single tumour type very difficult. Therefore, they are treated as one group according to standard protocols of different groups like the International Society of Pediatric Oncology - Mixed Mesenchymal Tumor (SIOP MMT) group, German Cooperative Weichteilsarkom Study (CWS) Group, the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG), the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee (AIEOP STSC), and Children's Oncology Group (COG) (3). Those patients are treated with standard multimodality therapy (i.e., chemotherapy plus surgery and/or radiation therapy). Although tumour size and surgery (postsurgical stage) are the most significant prognostic factors, pathology is essential for risk stratification of NRSTS and evaluating prognosis (4). NRSTS are generally considered moderate or poorly chemosensitive tumours (5); therefore, targeted therapy seems valuable in those patients.

Tropomyosin receptor kinase (TRK) is encoded by the neurotrophic tyrosine receptor kinase genes (*NTRK*) 1, 2, and 3. Fusions of these genes lead to activation of TRK, having tumorigenic potential through hyperactivation of downstream signalling pathways that impact cell cycle proliferation, differentiation, and survival (6). *NTRK* fusions are detected in many different types of tumours and were first discovered in colon carcinoma in 1982 (7). Regarding sarcomas, the *ETV6-NTRK3* fusion was first described in congenital fibrosarcomas in 1998 (8). Regardless of tumour type, *NTRK*-fused neoplasms can be successfully treated with

NTRK inhibitors with a good tolerance profile. The Food and Drug Administration (FDA) approved the first-generation TRK inhibitors, LOXO-101 (larotrectinib) in 2018 (9) and entrectinib in 2019 (10), for the treatment of tumours with *NTRK* fusions in both adult and paediatric patients. The European Medicines Agency (EMA) approved larotrectinib in 2019 and entrectinib in 2020. In some cases, additional mutations lead to resistance to therapy (6). Fortunately, the next-generation TRK inhibitors such as LOXO-195 (11) and TPX-0005 [12] are available.

The first-line NTRK inhibitor (entrectinib) given in a paediatric dose of 300 mg/m² once daily orally was generally well tolerated in our two cases (13). In the first case, it was introduced as a first-line therapy with excellent response, no significant adverse events and no development of resistance to the drug despite the long period of therapy (more than three years). In the second case, an unsatisfying response to standard therapy was an indication for the NGS analysis. Fortunately, NTRK gene rearrangement was detected, and entrectinib was introduced, with an excellent response. Goulding et al. first described a paediatric case with NTRK1-rearranged sarcoma receiving neo-adjuvant TRK inhibitor with an excellent response that can be compared to our first case (14). The overall objective response rate (ORR) of the patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours (n = 54) treated with entrectinib was 57%, with 7% achieving a complete response and median progression-free survival of 11 months (15). A multicentre, open-label, phase 1/2 study by *Laetsch et al.* showed a high response rate in 24 paediatric patients with advanced TRK fusion tumours treated with TRK inhibitors with a good tolerance profile comparable with our cases (16). The most common side effects of entrectinib are hepatotoxicity (42%), dizziness (38%), cognitive impairment (27%) and skeletal fractures (23%), mostly grade 1/2 and manageable/reversible with dose modifications (17). Although some adverse events occurred in the second patient, they were manageable, toxicities Grades 2 according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Both patients are still in remission within three and two years of the follow-up, and no late effects have been noticed. Despite these facts, late effects, including late relapse and secondary tumours, are little known so far. Long-term follow-up and more cases are needed to provide us with more information.

In conclusion, implementing the targeted therapy has enabled the avoidance of mutilating surgery and the adverse effects of conventional cytostatic agents in the first case. Excellent control of malignant mesenchymal tumours has been achieved in the second case. The NGS analysis is significant for treating patients and predicting clinical course

and outcome. Therefore, the extent of genetic analysis in the future will reveal some other new entities suitable for targeted therapy and with better outcomes for our patients.

Abbreviations:

RMS	– Rhabdomyosarcoma
NRSTS	– “non-RMS-like” soft tissue sarcoma
UDS	– Undifferentiated sarcoma
WHO	– World Health Organization
NTRK	– Neurotrophic tyrosine receptor kinase
NGS	– Next Generation Sequencing
CWS Group	– Cooperative Weichteilsarkom Study Group
STSC	– Soft Tissue Sarcoma Committee
EpSSG	– European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group
COG	– Children’s Oncology Group
CTCAE	– Common Terminology Criteria for Adverse Events
FDA	– Food and Drug Administration

REFERENCES

1. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2020;113(2):70-84. doi:10.32074/1591-951X-213
2. Siozopoulou V, Marcq E, De Winne K, et al. NTRK Fusions in a Sarcomas Series: Pathology, Molecular and Clinical Aspects. *Pathol Oncol Res*. 2022;28:1610423. doi:10.3389/pore.2022.1610423
3. Milgrom SA, Million L, Mandeville H, Safwat A, Ermoian RP, Terezakis S. Non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(52):e28279. doi:10.1002/pbc.28279
4. Ferrari A, Brennan B, Casanova M, et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *CMAR*. 2022;14:2885-902. doi:10.2147/CMAR.S368381
5. Ferrari A, Miceli R, Rey A, et al. Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Results of a pooled analysis from United States and European groups. *Eur J Cancer*. 2011;47(5):724-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.013
6. Siozopoulou V, Smits E, De Winne K, Marcq E, Pauwels P. NTRK Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics*. 2021 Mar 9;11(3):478. doi:10.3390/diagnostics11030478
7. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature*. 1986;319(6056):743-8. doi: 10.1038/319743a0.
8. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet*. 1998;18(2):184-7. doi: 10.1038/ng0298-184.
9. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions, U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions> (Accessed: 26 April 2024).
10. FDA approves entrectinib for tumors with NTRK fusions, FDA Approves Entrectinib for Tumors with NTRK Fusions - NCI. Available at: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/fda-entrectinib-ntrk-fusion> (Accessed: 26 April 2024).
11. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov*. 2017;7(9):963-72. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0507.
12. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK

- Solvent- Front Mutations. Cancer Discov. 2018;8(10):1227-36. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0484.
13. Meneses-Lorente G, Guerini E, Mercier F, Parrott N, Kowalski K, Chow-Maneval E, et al. Entrectinib dose confirmation in pediatric oncology patients: pharmacokinetic considerations. Cancer Chemother Pharmacol. 2023;91(3):239-46. doi.org/10.1007/s00280-023-04510-1.
 14. Goulding E, Morreau P, De Silva M, Watson M, van Vliet C, Leung B, et al. Case report: NTRK1-rearranged cervical sarcoma with fibrosarcoma like morphology presenting in a 13-year-old managed with a neo-adjuvant TRK-inhibitor and surgical excision. Gynecol Oncol Rep. 2021;37:100845. doi: 10.1016/j.gore.2021.100845
 15. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-82. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
 16. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2018;19(5):705-14. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
 17. B. Dunn, PharmD D. Larotrectinib and Entrectinib: TRK Inhibitors for the Treatment of Pediatric and Adult Patients With NTRK Gene Fusion. JADPRO. 2020;11(4):418-423. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.4.9.

SAŽETAK

Ciljana terapija entrektinibom u djece s mezenhimalnim neoplazmama s NTRK rearanžmanom

Maja Pavlović, Domagoj Buljan, Aleksandra Bonevski

Mekotkivni ne-rabdomiosarkomi dječje dobi vrlo su heterogena skupina tumora. U podskupini nediferenciranih sarkoma, prema nađenim molekularnim biljezima u sklopu sve dostupnije genetske analize, u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2020.g., navedene su nove dijagnoze. Zadnjih godina raste važnost genetske analize i detekcije molekularnih markera tumora zbog mogućnosti primjene ciljne terapije i boljeg utvrđivanja prognoze odnosno tijeka bolesti. Prikazat ćemo dva pacijenta s mekotkivnim sarkomom i rearanžmanom u nereceptorskom tirozin kinaza (NTRK) genu, s naglaskom na odličan terapijski odgovor na ciljnu terapiju NTRK inhibitorom i dobru toleranciju lijeka.

Ključne riječi: MEKOTKIVNI SARKOM, NTRK FUZIJA, ENTREKTINIB, MOLEKULARNA CILJNA TERAPIJA, DJECA

Metode nuklearne medicine u dijagnostici i liječenju neuroblastoma visokog rizika – prikaz slučaja

Vedrana Gladić Nenadić¹, Nada Rajačić²

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni solidni tumor dječje dobi širokog spektra biološkog ponašanja, pri čemu kategorija visokog rizika ima značajan udio u smrtnosti od raka u dječjoj dobi. Metode nuklearne medicine neophodne su ne samo tijekom dijagnostičkog postupka i procjene kategorije rizika, već imaju svoje mjesto i kao jedan od segmenata u multimodalnom liječenju bolesti visokog rizika. Prikazat ćemo slučaj bolesti visokog rizika, obzirom na dob djeteta i prisutnost metastaza, s naglaskom na važnost multidisciplinarnog pristupa u dijagnostici i terapiji.

Ključne riječi: NEUROBLASTOM; RADIONUKLIDNE SLIKOVNE PRETRAGE; 3-JODOBENZILGVANIDIN

UVOD

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni solidni tumor dječje dobi sa širokim spektrom biološkog ponašanja. S jedne strane može spontano regresirati nakon što nastane u najranijoj životnoj dobi, dok kod bolesti visokog rizika unatoč intenzivnom multimodalnom liječenju ukupno preživljenje iznosi 50%. Mortalitet od ove bolesti iznosi oko 15% u ukupnom mortalitetu od raka u dječjoj dobi (1). Neuroblastom najčešće nastaje u srži nadbubrežne žlijezde, no može nastati bilo gdje duž paravertebralnog simpatičkog lanca – u vratu, prsnoj koži, trbuhu, u zdjelici ili u više odjeljaka istovremeno. Biološko ponašanje može se predvidjeti prema dobi bolesnika, proširenosti tumorske bolesti, histopatološkom tipu te dodatnim citogenetskim i molekularnim karakteristikama tumora. U određivanju proširenosti bolesti koriste se radiološke i nuklearno-medicinske metode, dok su za analizu eventualne zahvaćenosti koštane srži na raspolaganju citologija i patologija s protočnom citometrijom. Liječenje bolesti visokog rizika je dugotrajno i složeno, s mogućim višestrukim komplikacijama, pri čemu je multidisciplinarni pristup izuzetno važan (2).

U veljači 2020. godine europsko društvo za pedijatriju onkologiju (the European Society for Pediatric Oncology) i europska referentna mreža (the European Reference Network on paediatric cancer) objavili su preporuke za standardnu

kliničku praksu dijagnostike i liječenja neuroblastoma visokog rizika (3).

Prikazom ovog slučaja željeli smo izložiti složenost liječenja kod bolesti visokog rizika, u kontekstu primarnog ležišta tumora koje se proteže kroz dvije različite regije i metastatske bolesti, s posebnim osvrtom na metode nuklearne medicine koje su primijenjene u dijagnostici i liječenju naše bolesnice.

PRIKAZ SLUČAJA

Djevojčica u dobi 3 godine inicijalno se prezentirala vrućicom i šepanjem zbog čega je zaprimljena na odjel ortopedije. Zbog sumnje na septički artritis učinjene su artrotomija i lavaža lijevog zgloba kuka i provedena je parenteralna antibiotska terapija. Nekoliko dana po otpustu s odjela ortopedije opet se pojavila vrućica, praćena bolovima u trbuhu i leđima te razvojem tortikolisa. Tada je u kliničkom statusu palpabilna tumefakcija čvrste konzistencije, veličine oko 3 cm, na vratu, u regiji III lijevo. Ostatak somatskog statusa bio

¹ Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, Zagreb

² Zavod za onkologiju i hematologiju s dnevnim bolnicom 'Mladen Čepulić', Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Nada Rajačić, dr. med.; Zavod za onkologiju i hematologiju s dnevnim bolnicom 'Mladen Čepulić', Klinika za dječje bolesti Zagreb; Klaićeva 16, Zagreb; e-mail: nada.rajacic@kdb.hr

je uredan. Djevojčica do tada nije teže bolovala. U laboratorijskim nalazima izdvajaju se povišeni surogatni biljezi upale (sedimentacija i C-reaktivni protein), umjerena normocitna normokromna anemija i jasno povišeni tumorski markeri tipični za neuroblastom – u serumu feritin 123 ug/L i neuron specifična enolaza 209 ng/ml, a u porciji urina vanilmandelična kiselina 115 mmol/mol kreatinina i homovanilična kiselina 89 mmol/mol kreatinina. Slikovna dijagnostika uključivala je ultrazvučni pregled vrata i trbuha, sumacijsku snimku torakalnih organa i magnetnu rezonancu prsnoga koša i trbuha. Navedenim pretragama verificirana je solidna tumorska tvorba veličine 4x5.8x18.8 cm, koja se protezala iz stražnjeg medijastinuma lijevo, od luka aorte, u kontinuitetu retrokruralno i retroperitonealno, do račvišta aorte. Tvorba je bila visoke celularnosti kada se uzme u obzir koeficijent difuzije (apparent diffusion coefficient, ADC) i rubne imbibicije kontrastnim sredstvom. Nije se prikazala infiltracija spinalnog kanala. Distalno od račvišta aorte verificiran je konglomerat patološki promijenjenih limfnih čvorova, a na vratu lijevo, na mjestu klinički palpabilne tumefakcije, patološki promijenjen limfni čvor vel 2.7 cm (Slika 1).

Pristupilo se mediomedijanoj laparotomiji, eksploraciji i ekstirpaciji dva tumorska čvora radi histopatološke verifikacije s molekularnom analizom preuzetog materijala. Postavljena je dijagnoza slabo diferenciranog neuroblastoma negativne NMYC amplifikacije.

Uslijedilo je određivanje stadija proširenosti bolesti, uz pomoć metoda nuklearne medicine. Scintigrafijom skeleta (uređaj Siemens Symbia T2) učinjenom 3 sata nakon intravenske primjene 370 MBq (10 mCi) tehnecijem obilježenog hidroksidifosfonata (^{99m}Tc HDP) verificirana je patološka koštana pregradnja kortikalne kosti - u desnom ramenu, medijalnom dijelu lijevog acetabuluma s prijelazom na sjednu kost i intenzivno nakupljanje u kralješcima L2 i L4 (4) (Slika 2).

U dodatnoj dijagnostici koristio se naknadno i intravenski primijenjen dijagnostički radiofarmak metajodobenzilguanidin (MIBG) obilježen izotopom joda (^{123}I -MIBG) aktivnosti 100 MBq (2,7 mCi; uređaj Siemens Symbia T2) čime se prikazalo patološko nakupljanje u kostima i koštanoj srži (desno rame, duž čitave kralježnice, obje natkoljenice) uz nakupljanje u toraksu paramedijano lijevo, odnosno u primarnoj tumorskoj tvorbi (5). Punkcijom koštane srži s različitih mjesta dokazana je infiltracija koštane srži metodama klasične citologije i protočne citometrije (Slika 3).

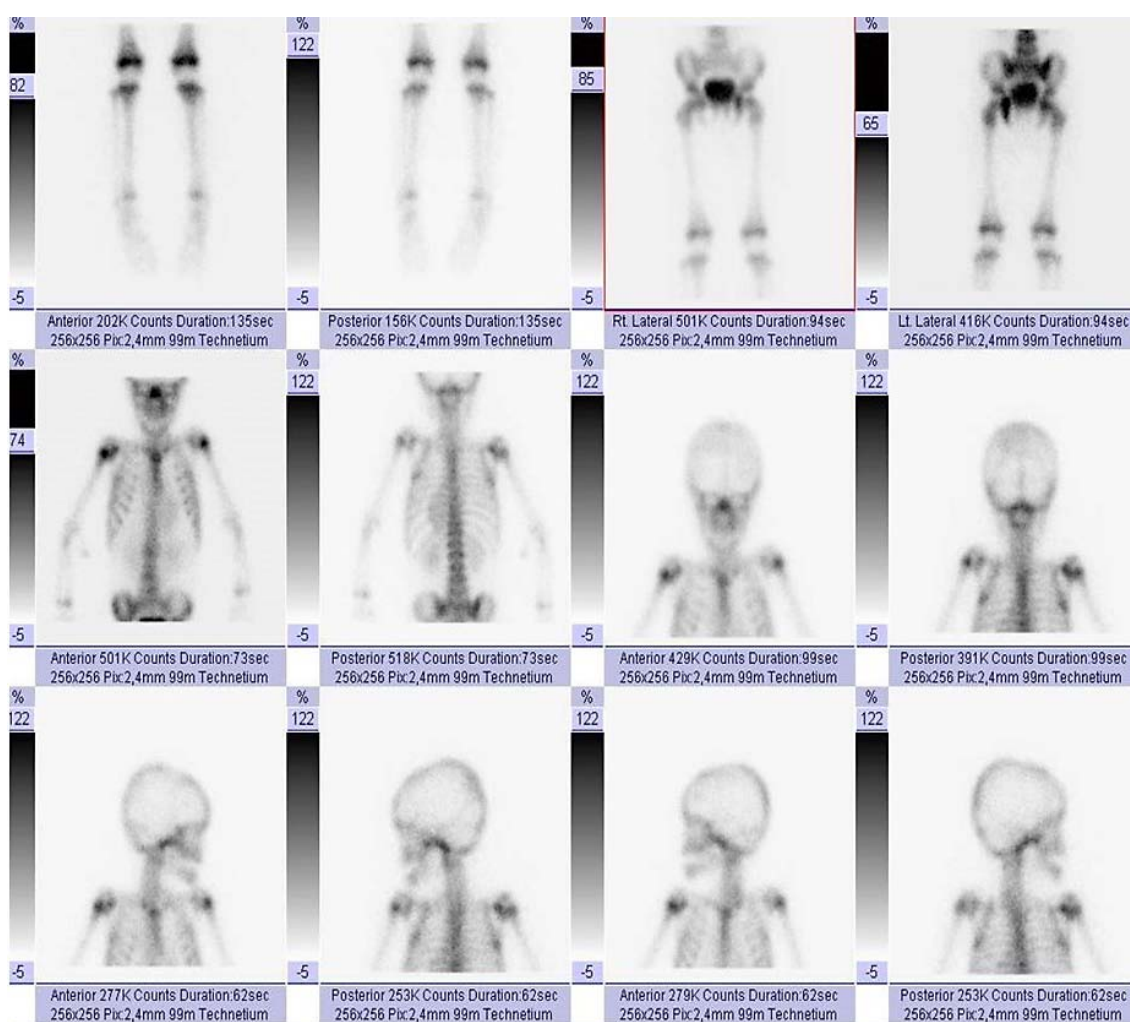
Uzevši u obzir dob veću od 18 mjeseci i metastatsku bolest, bolesnica je svrstana u kategoriju visokog rizika.

Liječenje je trajalo 18 mjeseci i uključivalo je fazu indukcije remisije kemoterapijom u komprimiranom rasporedu primjenom citostatika cisplatine, vinkristina, etopozida, karboplatine i ciklofosfamida u kratkim razmacima od 10 dana, uz



SLIKA 1. Magnetna rezonanca primarnog ležišta tumora koje se proteže s lijeve strane kralježnice, u stražnjem medijastinumu i u retroperitonealnom prostoru. Zavod za dječju radiologiju Klinike za dječje bolesti Zagreb.

suportivnu primjenu kratkodjelujućeg granulocitnog čimbenika rasta filgrastima i nadoknadu krvnih derivata (tzv. rapid COJEC) (3). Uslijedio je prvi operacijski zahvat torakotomije kroz VI interkostalni prostor lijevo, kojim se ekstirpirala tvorba veličine 7x3 cm, smještena uz aortu, koja je dopirala do frenikokostalnog sinusa. Po navedenoj terapiji punkcijom koštane srži i dalje se nalazi infiltracija stanicama osnovne bolesti zbog čega je provedena i kemoterapija II linije (dva ciklusa topotekana, vinkristina i doksorubicina). Kada se postigla negativizacija koštane srži, krvotvorne matične stanice (KMS) mobilizirane su filgrastimom i pleriksafomom te prikupljene postupkom leukaferenze. Obzirom da se kontrolnom slikovnom obradom (kompjuterizirana tomografija abdomena s kontrastom) prikazala moguća intraabdominalna rezidualna bolest, odnosno solidna struktura dimenzija oko 1.5x8.0x1.0 cm, smještena lijevo retroperitonealno uz aortu, u razini hilusa lijevog bubrega, s minimalnom imbibicijom nakon primjene kontrastnog sredstva, učinjena je i medijana relaparotomija. Tada je nađena i ekstirpirana tumorska tvorba veličine 2x1 cm, ispod lijeve renalne vene, tik uz aortu, zajedno s limfnim čvorovima iz lijevog renalnog hilusa. Da bi se dovršila faza indukcije remisije, nadležni onkolog u suradnji sa specijalistom nuklearne medicine proveo je još i radionuklidnu terapiju pomoću izotopom joda obilježenog MIBG-a (^{131}I -MIBG) aktivnosti 3599 MBq (97 mCi) nakon kojeg je konačno potvrđena potpuna remisija osnovne bolesti. Uslijedila je konsolidacija remisije primjenom visokodozažne kemoterapije busulfanom i melfalanom



SLIKA 2. Scintigram skeleta 99mTc HDP – pojedinačne ciljane snimke cijelog tijela s patološkom koštanom pregradnjom u desnom ramenu, desnom acetabulumu s prijelazom na sjednu kost te pojedinim lumbalnim kralješcima. Zavod za nuklearnu medicinu, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

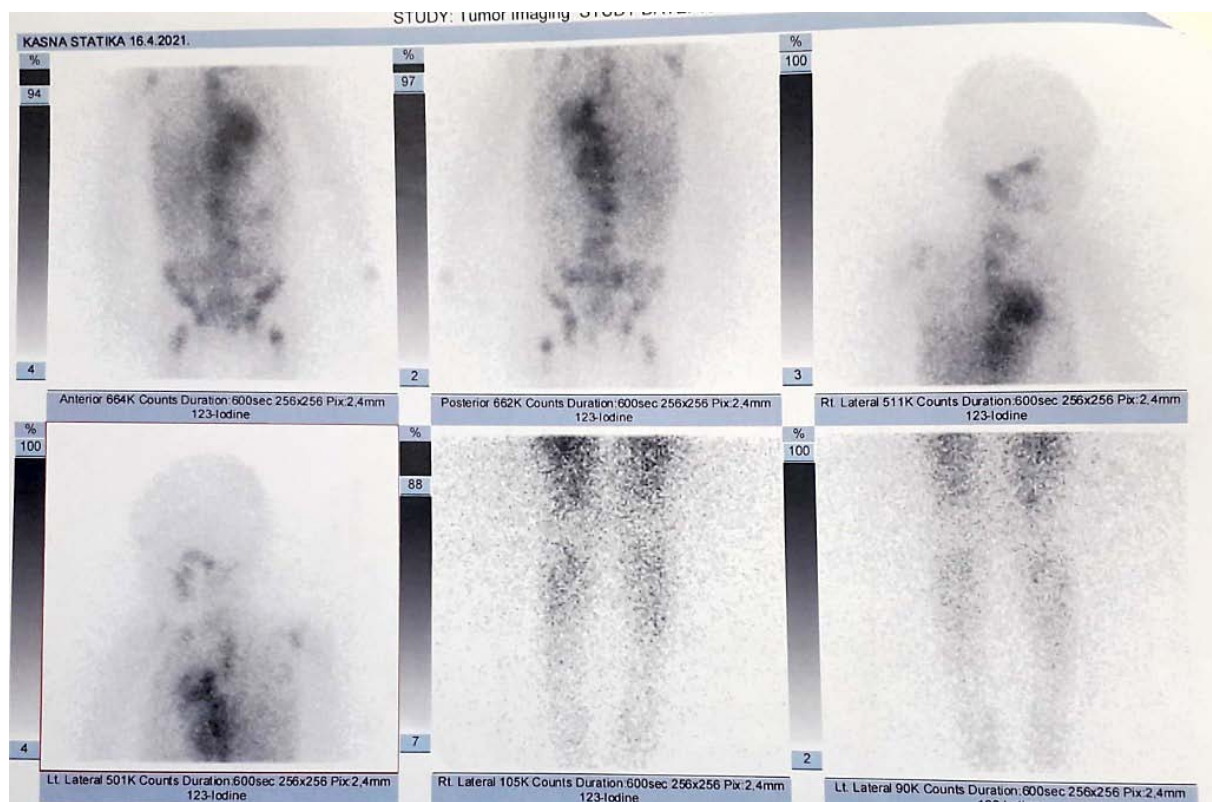
s reinfuzijom autolognih KMS, potom i radioterapijom ležišta tumora i adherentnih limfnih čvorova. Polje zračenja definirano je metodama slikovne dijagnostike koje su učinjene po provedenom neoadjuvantnom kemoterapijskom liječenju. Terapija održavanja uključivala je pet ciklusa imunoterapije, odnosno primjenu kimeričnog anti-disialoganglioizid (GD2) antitijela dinutuksimab-beta. Djevojčica je 18 mjeseci po završetku opisanog liječenja u remisiji osnovne bolesti.

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

MIBG je spoj sintetiziran krajem 80-ih godina prošlog stoljeća te se obilježen izotopom joda I-123 koristi u dijagnostici neuroendokrinih tumora i tumora neuroektodermalnog porijekla, u pedijatrijskoj populaciji najčešće neuroblastoma. Važna karakteristika MIBG-a je da se nakuplja samo u živim tumorskim stanicama podrijetla iz embrionalne strukture neuralnog grebena te može razlikovati fibrozu i nekro-

zu od metabolički aktivnog tumorskog tkiva. Obilježen izotopom joda I-131 koristi se u terapijske svrhe budući je I-131 emiter β čestica (zračenja) koje ionizirajuće djeluje na tumorsko tkivo, odnosno imaju citotoksičan učinak na tumorske stanice. Ovakva vrsta tzv. terapije otvorenim izvorima zračenja predstavlja sistemsku terapiju usmjerenu na sva mjesta gdje postoji tumorsko tkivo – primarni tumor, ostatno tkivo tumora, recidiv ili metastaze (6). Uzevši u obzir dob, tjelesnu težinu, laboratorijske parametre i opće stanje bolesnice, određena je terapijska aktivnost radiofarmaka od 3599 MBq (97 mCi) s kojom se, uz primjenu kemoterapije, očekivala remisija bolesti uz minimalni rizik od nuspojava radioterapijskog ozračivanja cijelog tijela.

Kod novootkrivenog neuroblastoma visokog rizika kliničaru je često teško naći ravnotežu između određivanja žurnosti započinjanja onkološkog liječenja i provedbe zahtjevnog početnog dijagnostičkog postupka. Navedeno podrazumijeva opsežnu radiološku dijagnostiku, često u općoj aneste-



SLIKA 3. Dijagnostički I-123 MIBG – pojedinačne ciljane snimke cijelog tijela s patološkom akumulacijom radiofarmaka u kostima, koštanoj srži i u primarnoj tumorskoj tvorbi. Zavod za nuklearnu medicinu, Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

ziji, kirurške zahvate (biopsija tumora, postavljanje trajnog centralnog venskog sustava) i određivanje stupnja proširenosti bolesti. Određivanje stupnja proširenosti bolesti uključuje invazivne procedure punkcije i biopsije koštane srži te dijagnostičke metode nuklearne medicine – u ovome slučaju scintigrafiju skeleta i I-123 MIBG. Tijekom provođenja ovog važnog bazalnog dijagnostičkog postupka, treba uzeti u obzir dob djeteta, potrebu za općom anestezijom, opće stanje i raspoložive resurse, kao na primjer mogućnost transporta bolesnika, dostupnost određenih pretraga i radiofarmaka. Ovdje valja uzeti u obzir i činjenicu da 10 % neuroblastoma neće nakupljati MIBG. Tada je potrebno učiniti pozitronsku emisijsku tomografiju fluor-18 deoksiglukozom (^{18}F -FDG-PET). Inače, FDG pozitivan, a MIBG negativan tumor ukazuje na slabije diferenciranu neoplazmu (7).

U inicijalnoj dijagnostici neuroblastoma, određivanju stadija bolesti i praćenju bolesnika, I-123 MIBG je prvi izbor slikovnih metoda nuklearne medicine zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti do 90% odnosno 100% (8). Uz to, dijagnostički I-123 MIBG omogućuje odabir onih bolesnika koji su potencijalni kandidati za terapijski I-131 MIBG.

^{18}F -FDG-PET/CT superiorniji je u odnosu na I-123 MIBG, ali samo u ranijim stadijima bolesti i u bolesnika prije tran-

splantacije krvotvornih matičnih stanica ili prije operativnog zahvata (9).

Noviji PET radiofarmak poput fluor-18 deoksiglukozom obilježenog dihidroksifenilalanina (^{18}F -DOPA PET/CT) osjetljiviji je u detekciji metastaza u meka tkiva, kosti i koštanoj srži, u odnosu na I-123 MIBG i ^{18}F -FDG-PET/CT (10), ali u Republici Hrvatskoj nije dostupan u dijagnostici neuroblastoma. Relativno noviji PET radiofarmak je i ^{124}I -MIBG, koji bi, prema sadašnjim istraživanjima, omogućio točniju procjenu volumena tumora i njegovih metastaza, a time i preciznije određivanje aktivnosti I-131 MIBG u terapiji, međutim još nije dostupan u Hrvatskoj (11).

U našem slučaju tijekom inicijalnog dijagnostičkog postupka metode nuklearne medicine omogućile su odgovarajuće određivanje stupnja rizika bolesti, započinjanje pravodobnog liječenja i u kasnijem tijeku i procjenu odgovora na primijenjeno liječenje. Terapijski MIBG imao je ulogu u postizanju potpune remisije, što je omogućilo implementaciju ostalih faza liječenja (12).

Kratice:

ADC	– apparent diffusion coefficient
CT	– kompjutorizirana tomografija
DOPA	– dihidroksifenilalanin

¹⁸F-FDG-PET – fluor 18 deoksiglukoza
 HDP – hidroksidifosfonat
 KMS – krvotvorne matične stanice
 MIBG – metajodobenzilguanidin
 PET – pozitronska emisijska tomografija

LITERATURA

- Smith V, Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (Basel). 2018;5(9):114. doi: 10.3390/children5090114.
- Stepan J, Jakovljević G, Bonevski A, Čizmić A, Nakić M. Neuroblastom - prikaz dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Paed Cro. 2007;51(2):98-102.
- Pasqualini C, Valteau-Couanet D, Ladenstein R (2020). European Standard Clinical Practice Protocol - High risk neuroblastoma. [Internet] raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>;
- Gordon I, Peters AM, Gutman A, Morony S, Dicks-Mireaux C, Pritchard J. Skeletal assessment in neuroblastoma - the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. J Nucl Med. 1990;31(2):129-34.
- Olivier P, Colarinha P, Fettich J, Fischer S, Frökier J, Giammarile F, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30(5):B45-50.
- Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G; EANM. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35(5):1039-47. doi: 10.1007/s00259-008-0715-3.
- Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, Salisbury S, Furman WL. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDG PET in neuroblastoma. J Nucl Med. 2009;50(8):1237-1243. doi: 10.2967/jnumed.108.060467.
- Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O, Coornaert S, Rabarison Y, Leclère JG, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. Prog Clin Biol Res. 1988; 271:689-705.
- Dhull VS, Sharma P, Patel C, Kundu P, Agarwala S, Bakhshi S, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in paediatric neuroblastoma. Nucl Med Commun. 2015;36(10):1007-13. doi:10.1097/MNM.0000000000000347
- Lu MY, Liu YL, Chang HH, Jou ST, Yang YL, Lin KH, et al. Characterization of neuroblastic tumors using ¹⁸F-FDOPA PET. J Nucl Med. 2013;54(1):42-49. doi: 10.2967/jnumed.112.102772
- Cistaro A, Quartuccio N, Caobelli F, Piccardo A, Paratore R, Coppolino P, et al. ¹²⁴I-MIBG: a new promising positron-emitting radiopharmaceutical for the evaluation of neuroblastoma. Nucl Med Rev 2015;18(2):102-6. doi: 10.5603/NMR.2015.0024
- Agrawal A, Rangarajan V, Shah S, Puranik A, Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. Br J Radiol. 2018;91(1091):20180103. doi: 10.1259/bjr.20180103.

SUMMARY

Nuclear medicine methods in the diagnosis and treatment of high-risk neuroblastoma - case report

Vedrana Gladić Nenadić, Nada Rajačić

Neuroblastoma is childhood's most common extracranial solid tumor, with a broad spectrum of biological conduct. The high-risk disease encompasses a significant portion of childhood cancer mortality. Nuclear medicine methods, including disease risk categorization, are essential in the diagnostic process. However, nuclear medicine has its place as a segment of the multidisciplinary treatment of high-risk diseases, too. In this article, a patient diagnosed with high-risk neuroblastoma due to age and metastases is presented, with an accent on the role of nuclear medicine and a multidisciplinary approach in diagnostic and therapeutic procedures.

Key words: NEUROBLASTOMA; RADIONUCLIDE IMAGING; 3-IODOBENZYLGUANIDINE

Insights to biology and immunotherapy of osteosarcoma

Aleksandra Bonevski¹, Marija Milavić², Sven Seiwerth²

Osteosarcoma is the most common primary tumor of the bone with the highest incidence in the first two decades of life. The incidence rate with 95% confidence is 4 for the range of 0-14 and 5 for the range of 0-19 cases per million per year. Osteosarcoma is a rare malignant mesenchymal tumor with presence of mesenchymal cells and production of osteoid matrix (1). Distinct histological subtypes have been defined, but the biological behavior and the conventional approach to treatment have been similar for last couple of decades without improvement in outcome. The biology of osteosarcoma is characterized with a high rate of lung metastasis. Disorganized genome seems to be the best description of genetic aberrations and changes in gene expression in osteosarcoma, with the most consistent finding, beside the p53 and RB dysregulation, significant aneuploidy and some evidence of massive disruption in the chromosomal structure (2). The metastatic cascade represents a process where cell leaves primary tumor and invades the surrounding tumor microenvironment with intravascular and also extravascular invasion to the distant sites enabling the blood supply and growth to the secondary site and reengage to the new microenvironment. Meanwhile, metastatic cell could be dormant in the „protective“ environment and then move to the secondary distant sites (3). The microscopic metastases are usually responsible for disease progression, so targeting genetic and epigenetic alterations will certainly improve the outcome (2). Recent studies showed that metastatic clones often do not correspond to the dominant clones in the primary tumor, but may evolve monoclonal and polyclonal, showing the clonal/subclonal heterogeneity of osteosarcoma. At the same time, immune response is a complex process that combines recognition of tumor cells, and response of effector and regulatory immune cells. Tumor cells by soluble factors secretion lead to downmodulation of the immune system. The well known immune „escape“ is the hallmark of cancer when immune system play a dual function, slowing down the tumor progression at first and then facilitating the tumor growth after the modelling phase of tumor cells. How

to switch immunotolerance which contribute to permissive microenvironment beneficial for tumor cells to immunocompetent environment, is the challenge of immunotherapy (4). Two main immunotherapeutic approaches are proposed for bone sarcomas. The first one is based on targeting the pro-tumoral effectors including M2 macrophages, i.e. muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE), interferon gamma (IFN γ) and the molecules associated with immune checkpoints; programmed death-ligand 1 (PD-L1) with its receptor, programmed cell death protein (PD1) and cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4). The other one is based on the stimulation of anti-tumoral effectors; dendritic cells (DC), nitrogen containing bisphosphonates (N-BPs) and natural killer cells (NK). MTP-PE is a drug registered by European Medicinal Agency (EMA) for postoperative treatment of high-grade osteosarcoma. Recently, we have started to apply MTP-PE in Croatia, and in time, we will see the results. The concept of chimeric antigen receptor (CAR) T-lymphocytes (CAR T-cells) has been developed to bypass the human leukocyte antigen restrictions, so diverse CAR T-cells have been developed based on this concept (CAR T-cells targeting B7-H3) (5). The SARC028 clinical trial revealed an interesting clinical response which highlight a major difference between adult and pediatric cancers that may be explained by low expression of neoantigens in addition to their specific microenvironment.

Attenuated oncolytic viruses inoculated directly into tumor mass or delivered by macrophages have been proposed as one of the options also. However, the low immunogenicity of pediatric tumors will require other approaches with full

¹ Oncology and hematology department, „dr. Mladen Čepulić“, Children's Hospital Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

² Institute of pathology, School of Medicine, University of Zagreb, Šalata 10, Zagreb

Correspondence to:

Aleksandra Bonevski, MD, MSc;
Oncology and hematology department, „dr. Mladen Čepulić“, Children's Hospital Zagreb; Klaićeva 16, Zagreb;
e-mail: aleksandra.bonevski@kdb.hr

molecular profiling of all bone sarcomas. This is mandatory in order to establish targetable biomarkers for better identification and selection of patients for specific therapies.

Abbreviations:

MPP_PE	– Muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine
IFN γ	– Interferon gamma
PD-L1	– Programmed death-ligand 1
PD1	– Programmed cell death protein
CTLA-4	– Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DC	– Dendritic cells
N-BPs	– Nitrogen containing bisphosphonates
NK	– Natural killer cells
CAR	– Chimeric antigen receptor
CAR T-cells	– T-lymphocytes

REFERENCES

1. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3-113. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1.
2. Morrow JJ, Khanna C. Osteosarcoma Genetics and Epigenetics: Emerging Biology and Candidate Therapies. *Crit Rev Oncog.* 2015;20:173-197. doi: 10.1615/critrevoncog.2015013713.
3. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell.* 2011; 147(2):275-92. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
4. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-360. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.07.003>.
5. Majzner RG, Theruvath JL, Nellan A, et al. CART cells targeting B7-H3, a pan cancer antigen, demonstrate potent preclinical activity against pediatric solid tumors and brain tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25(8):2560-2574. <https://doi.org/10.1158/178-0432.CCR-18-0432>.
6. Heymann M-F, Schiavone K, Heymann D. Bone sarcomas in the immunotherapy era. *Br J Pharmacol.* 2021;178:1955-1972. doi: 10.1111/bph.14999.

PET/CT u dijagnostici i praćenju učinka liječenja u djece s malignim tumorima

Sunčana Divošević*

PET/CT je najosjetljivija i visoko specifična slikovna metoda za određivanje lokalizacije tumora, primarnog tumora nepoznate lokalizacije, određivanje stupnja proširenosti i aktivnosti malignih bolesti, praćenje učinka liječenja, otkrivanje lokalnog recidiva i udaljenih presadnica, precizno planiranje različitih modaliteta liječenja te planiranje/određivanje polja zračenja. PET koristi biološki aktivne molekule obilježene kratkoživućim radionuklidima koji emitiraju pozitrone, a produkt su nuklearne reakcije u ciklotronu. Fluor-18 (^{18}F) je najčešće korišteni radionuklid u nuklearnoj medicini, koji zbog svog relativno dugog poluvremena raspada od 110 minuta omogućava adekvatnu sintezu radiofarmaka i praćenje bioloških procesa te isporuku do PET uređaja udaljenih ustanova. Najčešće korišteni radiofarmak koji se u kliničkoj praksi danas koristi u više od 90% PET/CT pretraga je 2-(^{18}F) Fluoro-2-deoksi-D-glukoza (^{18}F FDG), derivat glukoze koji odražava akumulaciju i potrošnju glukoze u stanicama, odnosno metabolizam glukoze. PET/CT ima prednost pred drugim dijagnostičkim slikovnim metodama jer istovremeno kombinacijom PET-a, tj. evaluacijom intenziteta metaboličke aktivnosti specifičnog radiofarmaka u stanicama, te CT-a, koji pokazuje anatomiju, morfologiju organa, dobivamo informaciju o patološkim odstupanjima u funkciji i morfologiji lezija/organa te postojanju vijabilnog tumorskog ili upalnog tkiva. Važno je napomenuti da s najnovijim PET/CT uređajima imamo mogućnost vizualizacije metaboličke aktivnosti već u vrlo malim lezijama (2 mm). Prednost ove dijagnostičke metode je što se nalazi ne analiziraju samo vizualno nego i kvantitativno, mjerenjem intenziteta akumulacije radiofarmaka u lezijama, čime se postiže objektivizacija nalaza te dobiva mogućnost najadekvatnijeg praćenja učinka različitih oblika liječenja u kontrolnim snimanjima. PET/CT-om identificiramo prognostički rizične bolesnike te odabiremo najadekvatnije oblike liječenja za svakog pojedinog bolesnika. PET/CT je najosjetljivija metoda za razlikovanje promjena uzrokovanih provedenom terapijom od rezidualne ili povratne bolesti. Kontinuirano smanjenje metaboličke aktivnosti u tumorskom području ukazuje na pozitivan učinak provedenog liječenja. PET/CT omogućuje

tačno praćenje učinka svih oblika liječenja (kirurških, kemoterapijskih, radijacijskih i radiokirurških postupaka). Prednost PET/CT-a je i što se jednim snimanjem u vidnom polju obuhvati i analizira cijelo tijelo, a ne samo pojedini segment.

Izloženost zračenju kod PET/CT-a je posljedica primjene radiofarmaka te CT snimanja, a slijedi se ALARA princip (engl. „as low as reasonably achievable“), vrši se prilagodba doze s obzirom na tjelesnu težinu i dob djeteta te vrstu uređaja, imajući na umu dulji vijek života i radiosenzitivnost dječjeg organizma.

Za procjenu učinka liječenja se koriste RECIST (engl. „response evaluation criteria in solid tumours“) kriteriji za procjenu veličine lezija te PERCIST (engl. „PET response criteria in solid tumours“) kriteriji za procjenu metaboličke aktivnosti lezija.

Pri snimanju treba uzeti u obzir i specifičnosti svojstvene dječjoj populaciji, kao što su potreba pristanka roditelja ili skrbnika na pretragu, vrijeme gladovanja prije pretrage, ev. poteškoće pri postavljanju venskog puta, sedacija/anestezija male djece radi potrebnog mirovanja tijekom snimanja, kao i izraženo fiziološko nakupljanje radiofarmaka u različitim regijama tijela.

U usporedbi s odraslima, nešto je veći postotak ukupne akumulacije radiofarmaka u mozgu, manje izlučivanje aktivnosti urinom, jače nakupljanje u koštanoj srži zbog izraženije hematopoeze, jače nakupljanje u regijama s limfatičkim tkivom, izraženo fiziološko nakupljanje u zonama rasta, jače nakupljanje u smeđem masnom tkivu, izraženije nakupljanje u timusu (fiziološko, nakon kemoterapije), dok uporaba hematopoetskih stimulirajućih faktora rasta može dovesti do izraženog difuznog nakupljanja aktivnosti u slezeni i koštanoj srži.

* Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Sunčana Divošević, dr. med., Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb, Ulica dr. Franje Tuđmana 4, 10434 Strmec,
e-mail: suncana.divosevic@radiochirurgia.hr

PET/MR kod djece omogućava sigurniju, specifičniju i učinkovitiju evaluaciju proširenosti bolesti od bilo koje druge slikovne dijagnostičke metode.

Prednost spram ostalih hibridnih dijagnostičkih postupaka je postizanje visoke rezolucije i kontrasta između bolešću zahvaćenog i zdravog tkiva uz značajno manju izloženost ionizirajućem zračenju.

Danas se tijekom obrade slikovnih podataka i analize nalaza koriste alati umjetne inteligencije koji poboljšavaju kvalitetu slike i rade najprecizniju rekonstrukciju podataka te pomažu liječniku pri pronalaženju sumnjivih lezija, mjerenju i određivanju etiologije patoloških procesa uz usporedbu s ranijim

dijagnostičkim metodama te smanjuju mogućnost eventualnog previda sumnjivih lezija.

LITERATURA

1. Boellard R. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging; version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2015;42:328-354.
2. Veit-Habach P. et al. International EANM-SNMMI-ISMIR consensus recommendation for PET/MRI in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2023;50:3513-3537.
3. Vali R. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric ¹⁸F-FDG PET/CT for Oncology 1.0. *J Nucl Med.* 2021;62(1):99-110.
4. Canoni L. et al. EANM procedural recommendations for managing the paediatric patient in diagnostic nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2023;50:3862-3879.

Određivanje prognostičkog rizika tumorske bolesti u djece sa solidnim tumorima

Gordana Jakovljević*

Broj djece koja preživljavaju malignu bolest sve je veći zahvaljujući napretku medicine. Danas u razvijenim zemljama oko 80% oboljele djece preživljava tumorsku bolest, a glavni ciljevi terapije su oporavak od bolesti i omogućavanje što kvalitetnijeg života nakon oporavka. Na poboljšano preživljenje djece sa zloćudnim bolestima pozitivno su utjecale multidisciplinarne kooperativne studije koje u liječenju koriste kirurški zahvat, kemoterapiju i terapiju zračenjem. Međutim, stopa preživljavanja u nerazvijenim zemljama je jako mala i iznosi 20%. Niska stopa preživljavanja uzrokovana je između ostalog kasno uspostavljenom, pogrešnom i/ili odgođenom dijagnozom, nemogućnošću pristupu zdravstvenoj zaštiti i odustajanju od liječenja (1).

Osim stupnja proširenosti bolesti i patohistološkog nalaza, identifikacija specifičnih gena, identifikacija specifičnih molekularnih promjena u tumorskom tkivu, odnosno tumorskih markera i ostalih bioloških čimbenika igra važnu ulogu u procjeni stupnja rizika za svakog pojedinog bolesnika s tumorom (2). To je dovelo do promjena u liječenju koje se bazira na upotrebi svih tih čimbenika rizika. Kod nisko rizičnih tumora davanje manje intenzivne terapije sprječava nepotrebnu rizičnu kemoterapiju i zračenje koji su praćeni ranim i kasnim morbiditetom, kao i ekscisivne radikalne kirurške zahvate. Visoko rizični tumori zahtijevaju mnogo intenzivnije liječenje s ciljem povećavanja šanse za preživljenje (3).

Ovdje su prikazani podaci o preživljenju tri solidna maligna tumora dječje dobi (Wilmsov tumor, rabdomiosarkom i neuroblastom), te navedeni prognostički čimbenici rizika za svaki od ovih tumora. Također je prikazan koncept njihovog liječenja temeljen na prognostičkom riziku koji individualizira liječenje u pokušaju da se poveća preživljenje i smanji dugoročni morbiditet.

WILMSOV TUMOR

To je najčešći tumor bubrega dječje dobi. Ukupno preživljenje danas je oko 90% (4). Često se otkriva zbog palpabilne tumorske mase u abdomenu koja nekad izdiže trbušnu stijenku.

Kad sumnjamo na navedeni tumor potrebna je vrlo oprezna palpacija abdomena zbog moguće rupture tumorske kapsule. Većina bolesnika s Wilmsovim tumorom ima povoljnu histologiju i preživljenje nakon nefrektomije i kemoterapije. Ipak, 10% ima loše prognostičke varijable uključujući nepovoljnu histologiju, metastatsku bolest, volumen tumora veći od 500 ml po provedenom neoadjuvantnom kemoterapijskom liječenju. Preživljenje korelira sa stupnjem proširenosti bolesti kod postavljanja dijagnoze. Kriteriji proširenosti Wilmsovog tumora dijele se na 5 stadija ovisno o tome je li ograničen samo na bubreg, koliko je tumor proširen u abdomenu, jesu li prisutne metastaze, koliko je kirurški resektabilan, te je li prisutan na oba bubrega. Kod metastaza na plućima ili jetri, širenje tumora tijekom resekcije, zahvaćenosti udaljenih limfnih čvorova te bilateralnih tumora ishod je lošiji (4). Kriteriji rizika za Wilmsov tumor ovise o stadiju proširenosti i patohistološkom nalazu. Oni se dijele na niski, intermedijarni i visoki rizik. O tome ovisi vrsta i intenzitet liječenja (3).

Kod niskog rizika dovoljna je nefrektomija i terapija vinkristinom i aktinomycinom D. Danas se kod nemetastatskog Wilmsovog tumora intermedijarnog rizika koristi kemoterapija vinkristinom i aktinomycinom-D u trajanju 4 do 26 tjedana. Doksorubicin se dodaje u određenim histopatološkim tipovima (regresivni, miješani, fokalna anaplazija) u slučaju da je volumen tumora po provedenom neoadjuvantnom kemoterapijskom liječenju veći od 500 ml određen kontrolnim slikovnim metodama. Radioterapija primarnog ležišta tumora se pak koristi ako je tumor stadij III prema procjeni patologa i kirurga. Stadij III podrazumijeva pozitivne bilo koje abdominalne limfne čvorove, pozitivne reseksijske rubove, s/n rupture tumora, peritonealne implantate, slučaje-

* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematoonkologiju „Mladen Čepulić“

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, dr. med.; Klinika za dječje bolesti Zagreb; Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematoonkologiju „Mladen Čepulić“; Ilica 197, 10000 Zagreb

ve u kojima se tumor nije uspio 'en bloc' kirurški odstraniti i situaciju nakon otvorene tj. klinaste biopsije tumora.

Kod metastatske bolesti intermedijarnog rizika koriste se također vinkristin, aktinomicin-D i doksorubicin ili pak drugačija kombinacija citostatika (VP-16, karboplatina, doksorubicin, ciklofosfamid), dok se iradijacija metastaza provodi u slučaju lošeg odgovora na neoadjuvantnu kemoterapiju, pogotovo u slučaju dokazane histopatološke vijabilnosti same metastatske promjene (3).

Kod visokog rizika (blastemski i difuzni anaplastični tip) primjenjuju se vinkristin, aktinomicin-D i doksorubicin ili pak doksorubicin, ciklofosfamid, karboplatina i etopozid - s ili bez radioterapije. Navedeno ovisi o stadiju tumorske bolesti i odgovoru eventualne metastatske bolesti na provedeno neoadjuvantno kemoterapijsko liječenje (3). Noviji internacionalni protocol Umbrella SIOP-RTSG 2016 daje smjernice za liječenje Wilmsovog tumora uključujući preporuke za lokalizirane, metastatske i bilateralne tumore i za recidiv bolesti. On također procjenjuje genomske promjene unutar tumora i volumen blastemalne komponente kao moguće neovisne prognostičke čimbenike rizika (5).

RABDOMIOSARKOM

To je najčešći mekotkivni sarkom dječje dobi. Sveukupno preživljenje bolesnika s rabdomiosarkomom je 40% (3).

Rabdomiosarkom je povezan s kromosomskom translokacijom t (2;13) kod alveolarnog tipa, p53 tumor supresorskim genom i gubitkom heterozigotnosti na 11p15 kraku kromosoma. Preživljenje ovisi o lokalizaciji primarnog tumora, resektibilnosti, veličini tumora, patohistologiji, statusu limfnih čvorova, udaljenim metastazama, sadržaju DNA (DNA ploidijska). Dobru prognozu imaju: orbitalni, paratestikularni, vulvarni i vaginalni tumori. Lošu prognozu imaju ostali genitourinarni tumori, tumori na ekstremitetima i trupu, te parameningealni tumori glave i vrata (3).

Rabdomiosarkom možemo podijeliti na četiri klinička stadija prije početka liječenja ovisno o lokalizaciji tumora (povoljnoj ili nepovoljnoj) i veličini tumorske mase ($>$ ili $<$ 5 cm). Osim toga rabdomiosarkom možemo podijeliti i na kliničke skupine (I, IIA, IIB, IIC, III, IV) o kojima ovisi postotak preživljenja. Skupina I karakterizirana je lokaliziranim tumorom koji je potpuno reseciran. Skupina IIA predstavlja većim dijelom resecirani tumor s mikroskopski rezidualnom bolešću, ali bez zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova. Skupina IIB predstavlja kompletnu reseciranu regionalnu bolest sa zahvaćenim limfnim čvorovima, bez prisustva rezidualnog tumora na marginama resekcije. Skupina IIC predstavlja regionalnu bolest sa zahvaćenim limfnim čvorovima, većim dijelom reseciranu s mikroskopski rezidualnom bolešću.

Skupina III predstavlja nepotpuno resecirani tumor ili tumor kod kojeg je bila moguća samo biopsija uz ostavljenu veliku rezidualnu bolest. Skupina IV predstavlja udaljene metastaze kod postavljanja dijagnoze. U skupini I preživljenje je 93%, u skupini II 81%, u skupini III 73% te u skupini IV 30% (3).

Obzirom na patohistološki nalaz rabdomiosarkom možemo podijeliti na: povoljnu patohistološku skupinu, nepovoljnu patohistološku skupinu i intermedijarnu skupinu. Povoljnu patohistologiju imaju botrioidna i "spindle cell" varijanta embrionalnih tumora (preživljenje 80%). Nepovoljnu patohistologiju imaju alveolarni i nediferencirani tumori (preživljenje 53%). Intermedijarnu skupinu čine embrionalni nebotrioidni i "nonspindle cell" varijanta (preživljenje 64%). Važna je točna identifikacija tumorskog tipa rabdomiosarkoma jer djeca s alveolarnim tumorima na nekim lokalizacijama imaju vrlo loše preživljenje i zahtijevaju intenzivnije liječenje.

I konačno, terapija rabdomiosarkoma ovisi o stupnju rizika. Stupanj rizika može se podijeliti na niski, intermedijarni i visoki stupanj rizika što ovisi o kliničkom stadiju, kliničkim skupinama i patohistologiji. Aktualni standardni europski protokol liječenje djece s rabdomiosarkomom (EpSSG RMS 2005) provodi stratifikaciju u 4 glavne skupine rizika: niski, standardni, visoki i vrlo visoki rizik. Za dodjelu rizične skupine koriste se sljedeći čimbenici: biologija i patologija tumora što najviše ovisi o statusu PAX3 ili 7/FOXO1 fuzije, odnosno translokaciji t(1;13) i t(2;13) obzirom da je njihov pozitivitet ključan za utvrđivanje nepovoljnije histologije. Zatim slijede postoperacijski stadij, lokalizacija, veličina tumora i životna dob (tumorska veličina veća ili manja od 5 cm i dob mlađa ili starija od 10 god).

Općenito, uvidom u različite protokole niski stupanj rizika liječi se aktinomicinom D i vinkristinom. Intermedijarni stupanj rizika liječi se aktinomicinom D, vinkristinom, VAC (vinkristin, aktinomicin D, ciklofosfamid), VAC+ eskalirajuće doze ciklofosfamida, te drugim protokolima. Visoki stupanj rizika pokušavao se liječiti agresivnom visokodozažnom mijeloblativnom kemoterapijom i transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica bez zadovoljavajućeg uspjeha. Ostali citostatici koji se upotrebljavaju za liječenje rabdomiosarkoma visokog rizika su topotecan, metotreksat, cisplatin, etopozid, ifosfamid i adriamicin (3).

NEUROBLASTOM

To je embrionalni tumor porijekla iz neuralnog grebena i čini 8-10 svih dječjih tumora (1). Sveukupno preživljenje bolesnika s neuroblastomom je 70% (3). Neuroblastom je tumor bizarnog ponašanja i može se povući, sazrijeti ili vrlo brzo napredovati. U trenutku dijagnoze većina bolesnika ima uznapredovalu bolest. Povezan je s gubitkom heterozi-

gotnosti na kromosomu 1p36 (delecija), delecijom kromosoma 11q14 i viškom 17q, te N-myc amplifikacijom (30% bolesnika). Prema "International Neuroblastoma Staging System (INSS) neuroblastom se dijeli na 5 različitih stadija: I, II, III, IV, IVs stadij. Stadij I je lokalizirani tumor koji je potpuno odstranjen. Stadij IIA je unilateralni tumor nepotpuno odstranjen, s negativnim nalazom u limfni čvorovima. Stadij IIB je unilateralni tumor koji je potpuno ili nepotpuno odstranjen, s pozitivnim nalazom u ipsilateralnim regionalnim limfnim čvorovima, te negativnim nalazom u kontralateralnim limfnim čvorovima. Stadij III predstavlja tumor koji prelazi središnju liniju s ili bez pozitivnog nalaza u limfnim čvorovima ili unilateralni tumor s pozitivnim kontralateralnim limfnim čvorovima. Stadij IV predstavlja diseminirani tumor u udaljenim limfnim čvorovima, kosti, koštanoj srži, jetri ili ostalim organima. Stadij IVs predstavlja lokalizirani primarni tumor s diseminacijom u jetru, kožu ili koštanu srž. Također je bitna patohistološka klasifikacija (Shimada Age-Based Pathologic Classification) koja se dijeli na povoljnu i nepovoljnu histologiju ovisno o izraženosti strome, diferencijaciji, mitotsko karioreksnom indeksu i životnoj dobi.

Povoljni čimbenici rizika su za mlađe od 1 godine: stadij I (95-100% preživljenje), stadij II (85-90% preživljenje), stadij IVs (više od 80% preživljenje), hiperdiploidni tumori. Loše čimbenike rizika imaju bolesnici s uznapredovalom bolešću (stariji od 1 godine, stadij III (70% preživljenje) i stadij IV (12% preživljenje). Oni obično imaju amplifikaciju N-myc onkogene, diploidne tumore, 1p36 deleciju i nepovoljnu histologiju, te bcl-2 ekspresiju (inhibicija stanične apoptoze). Kao što je navedeno prognoza neuroblastoma može biti bolja ili lošija. Bolja prognoza povezana je s lokaliziranom bolešću, dobi <1 god, Shimada povoljnom histologijom, potpunim odgovorom na liječenje nakon uvodne terapije. Lošija prognoza povezana je s dobi >1 god, metastatskom bolešću kod postavljanja dijagnoze, Shimada nepovoljnom histologijom, pozitivnom N-myc amplifikacijom, povratom bolesti kratko nakon završetka terapije.

Zbog svega navedenog definirane su skupine (kategorije) rizika (Combined Pediatric Oncology Group and Children's Cancer Group). Postoji niska, intermedijarna i visoka skupina rizika. Cilj liječenja je bolesnicima s niskim stupnjem rizika limitirati intenzitet i trajanje inicijalne terapije da bi se smanjio akutni i dugoročni morbiditet. Bolesnicima s višim stupnjem rizika treba dati intenzivniju terapiju uključujući nove terapijske opcije. Niska skupina rizika liječi se samo operativno ili se provodi opservacija npr. u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi kada su opisane i spontane regresije neuroblastoma. Intermedijarna skupina rizika s povoljnom biologijom liječi se operativno, ciklusima kemoterapije (karboplatina i etopozid). Intermedijarna skupina rizika s nepovoljnom biologijom liječi se operativno, ciklusima

kemoterapije (ciklofosamid, doksorubicin, karboplatina, etopozid, vinkristin), zračenjem (za perzistentnu bolest nakon kemoterapije) i "second look" laparotomijom. Visoka skupina rizika liječi se vrlo kompleksnom multimodalnom terapijom (3).

U najkompleksnije, multimodalno liječenje neuroblastoma spada SIOPE (the European Society for Paediatric Oncology) europske standardizirane kliničke smjernice za visokorizične neuroblastome (stadij 2,3,4,4s s N-myc amplifikacijom, te stadij 4 N-myc neamplificirani, dob ≥12 mj kod postavljanja dijagnoze). Osim komprimirane indukcijske faze liječenja visokim dozama kemoterapije, protokol uključuje i prikupljanje hematopoetskih matičnih stanica iz periferne krvi, eksciziju primarnog tumoram, te potom mijeloablativnu kemoterapiju busulfanom i melfalanom uz autolognu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica. Nakon toga slijedi radioterapija na mjestu primarnog tumora i adherentne limfne čvorove, te terapija održavanja remisije 13-cis-retinoičnom kiselinom i imunoterapijom (dinutuximab beta) (6).

ZAKLJUČAK

Djeca sa solidnim tumorima mogu se svrstati u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika. Noviji protokoli individualiziraju liječenje koristeći čimbenike rizika kao prediktore ishoda. U današnje vrijeme shvaćena je važnost provođenja molekularne odnosno genetske analize tumora u svrhu određivanja rizičnih čimbenika i sukladno tome odgovarajućeg liječenja, te potencijalnog detektiranja novih čimbenika rizika i novih terapijskih mogućnosti u budućnosti. Liječenje temeljeno na prognostičkom riziku omogućuje za svakog bolesnika pravilan odabir terapije uključujući procjenu koristi od liječenja i opasnosti od nuspojava kako bi se maksimalno povećalo preživljenje, smanjio dugoročni morbiditet i poboljšala kvaliteta života.

Kratice:

INSS	– International Neuroblastoma Staging System
SIOPE	– the European Society of Paediatric Oncology
DNA	– deoksiribonukleinska kiselina
bcl-2 gen	– B-cell lymphoma 2
p	– kratki krak kromosoma
q	– dugi krak kromosoma
N-myc	– proto-onkogen

LITERATURA

1. Međunarodni dan djece oboljele od malignih bolesti Bulka Čaušević • Feb 16, 2022. <https://www.abc-doctors.com/15-02-meunarodni-dan-djece-oboljele-od-malignih-bolesti>
2. Rubnitz JE, Crist WM. Molecular genetics of childhood cancer: implications for pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatrics*. 1997;100:101-108.

3. Grosfeld JR. Risk-based management: current concepts of treating malignant solid tumors of childhood. *JACS*. 1999;189(4):407-425.
4. Župančić B, F. Štampalija F, Bahtijarević Z. Osnovna načela dijagnostike i liječenja nefroblastoma. *Paed Croatica*. 2006;50:374. <https://www.paedcro.com/hr/374-374>
5. Otherson HB Jr, Herba A, Tagge EP. Nephroblastoma and other renal tumors. In: Carachi R, Azmy A, Grosfeld JL, ur. *The surgery of childhood tumors*. London: Arnold Publishers; 1999:124-139.
6. Van den Heuvel-Eibrink M, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14:743-752.
7. Garaventa A, Poetschger U, Valteau-Couanet D, et al. Randomized Trial of Two Induction Therapy Regimens for High-Risk Neuroblastoma: HR-NBL 1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study. *JCO*. 2021;39(23):2552-2563. doi/10.1200/JCO.20.03144

Bubrežna funkcija tijekom i nakon onkološkog liječenja

Slaven Abdović*

Smanjenje renalne parenhimske rezerve, akutna i kronična bubrežna bolest (CKD), terminalno renalno zatajenje i tubulointersticijske bolesti česte su komplikacije onkološke bolesti djeteta. Bolje preživljenje u zadnja dva desetljeća povećalo je zanimanje za kasne komplikacije na mokraćnom sustavu. One nastaju kao posljedica nefrektomije, radioterapije, kemoterapije te zbog komplikacija osnovne bolesti (npr. sepsa) ili primjene nefrotoksičnih lijekova (npr. nesteroidnih protuupalnih lijekova, amfotericina B i aminoglikozida). Isto tako povećao se i interes za prevencijom i pravovremenim liječenjem akutne bubrežne bolesti kako bi se smanjio mortalitet i ireverzibilni gubitak dijela bubrežne funkcije.

Dugoročne posljedice možemo podijeliti na glomerularne, tubularne i nastanak arterijske hipertenzije. U glomerularne spada smanjenje stope glomerularne filtracije (GFR), tj. razvoj kronične bubrežne bolesti, koja se kod djece starije od 2 godine definira kad je $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (1). Obzirom da kod djece mortalitet raste kad je $GFR < 75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, Delanaye i sur. predlažu ovu granicu za definiranje CKD kod osoba mlađih od 40 godina (2). Proteinurija, tj. albuminurija ($\geq 3 \text{ mg/mmol}$ kreatinina) se također svrstava u glomerularne komplikacije i neovisan je čimbenik rizika progresivnog pogoršanja bubrežne funkcije u više neovisnih pedijatrijskih studija (ESCAPE pokus, Italkid projekt i CKiD studija). Epidemiološke studije u preživjelih pedijatrijskih onkoloških pacijenata ($N=943$) potvrdile su statistički značajno ($p < 0,001$) veću zastupljenost CKD (6,6%) u usporedbi sa zdravim kontrolama (0,2%, $N=1/500$). Ista studija je potvrdila i veću zastupljenost ($p < 0,001$) albuminurije koja je iznosila 16,4% u ispitanika za razliku od 1,2% u kontrola (3). Nefrektomija, monoterapija ifosfamidom ili cisplatinom te kombinirana terapija ifosfamidom i karboplatinom su značajno povećali omjere šanse za nastanak albuminurije ili CKD. To je bilo izraženije i u ispitanika starije dobi u trenutku dijagnoze, kod dugoročnog praćenja nalaza ili ukoliko je bila prisutna hipertenzija kao komorbiditet. Ovi nalazi se svakako mogu protumačiti manjom mogućnosti kompenzatorne hipertrofije renalnog parenhima i ranije potvrđenu ulogu hipertenzije u razvoju i progresiji kronične bubrežne bolesti (4). Time se ističe potreba za dugoročnim praćenjem

djece i adolescenata koji su preživjeli onkološku bolest i važnost redovite kontrole tlaka te ciljanog liječenja hipertenzije kod CKD (< 50 . centila tlaka kod proteinurije ili < 75 . centila ako nema proteinurije). U tablici 1 i 2 prikazane su preporučeni intervali praćenja testova bubrežne funkcije kao i potrebni nalazi, a s ciljem kontrole komplikacija CKD-a.

S druge strane, procjena glomerularne filtracije (bilo u pitanju procjene renalne parenhimske rezerve, akutne bubrežne ozljede ili stupnja CKD) može biti otežana i opterećena obzirom na smanjenu mišićnu masu u onkoloških pacijenata (pa serumski kreatinin može pokazivati lažno više vrijednosti GFR), hematološku bolest ili manju životnu dob (pa cistatin C može biti lažno visok i nepouzdan u procjeni GFR). U tim okolnostima, preporučuje se odrediti GFR izračunom klirensa inulina, ili ako nije dostupan, odrediti klirens radiofarmaka DTPA. Osobito je važno valjano procijeniti GFR u pacijenata sa solitarnim bubregom, hipertenzijom, proteinurijom ili u pacijenata koji su preboljeli akutnu bubrežnu ozljedu tijekom kemoterapijskog liječenja. To je bitno radi izračuna adekvatne doze sljedeće kemoterapije, primarno kod primjene cisplatine, karboplatine, ifosfamida, ciklofosfamida, metotreksata ili kod amfotericina B koji su poznato nefrotoksični, a s ciljem smanjenja rizika akutne bubrežne ozljede ili ireverzibilnog pogoršanja stupnja CKD.

U tubularne dugoročne komplikacije ubrajaju se renalni gubitak elektrolita (K, P, Mg), tubularna proteinurija (tj. proteinurija proteina male molekularne mase, poput alfa-1-mikroglobulina) i metabolička acidoza. Objavljene epidemiološke studije su prikazale kako osobe koje su preživjele onkološku bolest češće imaju suplementaciju magnezijem (2,0 vs. 0%), kalijem (0,9% vs. 0%) i tubularnu proteinuriju (20,1% vs. 0,4%) u usporedbi sa zdravim kontrolama (5). U istoj studiji metabolička acidoza je u ispitanika bila zastupljena u 2,5% ispitanika. U onkoloških pacijenata, osobito onih koji su imali kemoterapijske postupke s ranije navedenim nefrotoksič-

* Odjel za nefrologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Klaićeva 16

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Slaven Abdović, dr. med., Ul. V. Klaića 16, 10000 Zagreb,
e-mail: sabdovic@gmail.com

TABLICA 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti

Stadij (GFR mL/min/1,73m ²)	Učestalost praćenja
G1-2 (>60)	1x godišnje
G3 (30-59)	svakih 6 mjeseci
G4 (15-29)	svaka 3 mjeseca
G5 (<15) i ESRD	1x mjesečno

GFR = stopa glomerularne filtracije; G5 = renalno zatajenje;
ESRD = terminalno renalno zatajenje (G5 kod kojeg se provodi bubrežno nadomjesno liječenje)

TABLICA 2. Komplikacije kronične bubrežne bolesti i testovi u evaluaciji istih

Komplikacija	Testovi
Pad glomerularne filtracije	urea, kreatinin, cistatin C
Hipertenzija i hipervolemija	RR, KMAT, NT-proBNP, diureza
Proteinurija	proteini/kreatinin u porciji urina, albumin/kreatinin u porciji urina
Metabolička acidoza	HCO ₃ ⁻
Hiperkalemija	K
Anemija	KKS, Fe, UIBC, TIBC, TSAT, feritin
Mineralno-koštana bolest	Ca, P, vitamin D, PTH
Rast	TM, TV, BMI

RR = krvni tlak; KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (Holter tlaka); TM = tjelesna masa; TV = tjelesna visina; BMI = indeks tjelesne mase

nim lijekovima, potrebno je u sklopu nefrološkog praćenja kontrolirati i nalaze radi dijagnostike tubularnog oštećenja a koji su navedeni u tablici 3.

Hipertenzija kao dugoročna komplikacija onkološke bolesti je zamijećena u 16,3% ispitanika, osobito u pacijenata s nefroblastomom, neuroblastomom, feokromocitomom ili tumorima CNS-a (6). Radioterapija abdomena ili cijelog tijela povećavala je omjere šanse za 2,2x odnosno 3,0x. Kako bi izbjegli maskiranu hipertenziju i bolje pratili rizike budućeg nastanka povišenog krvnog tlaka preporučuje se raditi kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Povišen udio tlakova iznad gornje granice ili izostanak noćnog pada tlaka su znakovi koji ukazuju na potrebu redovitog praćenja tlaka, eventualne korekcije životnih navika i tjelesne mase, a povišene prosječne vrijednosti tlakova na potrebu antihipertenzivnog liječenja prema prihvaćenim smjernicama za liječenje hipertenzije u djece (7).

Konačno, svaka akutna bubrežna ozljeda (AKI) može utjecati na pojavnost dugoročnih renalnih komplikacija i potrebno ju je adekvatno prevenirati i liječiti. Hipoperfuzija bubrega, opstrukcija urotakta tumorom, izravna renalna ozljeda nefrotoksičnim lijekovima, tumorom ili sepsom su vodeći uzrok AKI-ja u ovih pacijenata. Osnovni dijagnostički testovi su izračun frakcijske ekskrecije natrija (ili ureje ako je dijete na terapiji furosemidom), a niske vrijednosti govore u prilog prerrenalne ozljede i potrebe za adekvatnom hidracijom – u pravilu parenteralnom. Drugi test koji je potrebno učiniti je

TABLICA 3. Pretrage u evaluaciji tubularnog oštećenja bubrega

Pretraga	Objašnjenje
ABS (HCO ₃ ⁻) i pH urina Na, Cl (serum i mokraća)	Analiza metaboličke acidoze, anionskog procjepa seruma i mokraće
Serumski kreatinin, K, P, Mg i osmolalnost Kreatinin, K, P, Mg i osmolalnost u porciji urina	Testovi kod utvrđivanje renalne etiologije hipokalemije, hipomagnezijemije i hipofosfatemije
Alfa-1-mikroglobulin u porciji urina	Evaluacija tubularne proteinurije
FeMg	Frakcijska ekskrecija magnezija u evaluaciji hipomagnezijemije
TTKG	Transtubularni gradijent kalija u evaluaciji hipokalemije
TmPGFR	Evaluacija renalnog transporta fosfata

ultrazvučni pregled urotakta radi evaluacije postrenalne etiologije kao posljedice uropatije i potrebe za postavljanjem urinarnog katetera i akutnim kirurškim zbrinjavanjem. U procjeni stupnja akutnog oštećenja potrebno je koristiti validirane pedijatrijske skale poput pRIFLE, AKIN ili KDIGO skale. U pravilu je akutno bubrežno nadomjesno liječenje primjenom kontinuiranih metoda venovenske hemodijalize ili hemodijafiltracije indicirano zbog komplikacija sepse u 30% pacijenata, preopterećenja vodom, sindroma tumorske lize ili kod terapije nefrotoksičnim lijekovima s otežanom eliminacijom, poput metotreksata. Pacijenti na metodama kontinuiranog bubrežnog nadomjesnog liječenja imaju viši mortalitet koji u studijama iznosi i do 22%, dulje trajanje hospitalizacije i veće troškove, što naglašava važnost prevencije, adekvatne i pravovremene dijagnoze AKI-ja i optimalne nadomjesne terapije.

LITERATURA

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105:S117–314.
2. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1785–805.
3. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, et al. The Dutch Childhood Cancer Survivor Study (DCCSS)-LATER 2 kidney analysis examined long-term glomerular dysfunction in childhood cancer survivors. *Kidney Int.* 2022;102:1136–46.
4. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009;361:1639–50.
5. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, et al. Long-Term Tubular Dysfunction in Childhood Cancer Survivors; DCCSS-LATER 2 Renal Study. *Cancers* [Internet]. 2022;14. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14112754>
6. Madre C, Orbach D, Baudouin V, et al. Hypertension in childhood cancer: a frequent complication of certain tumor sites. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:659–64.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.

