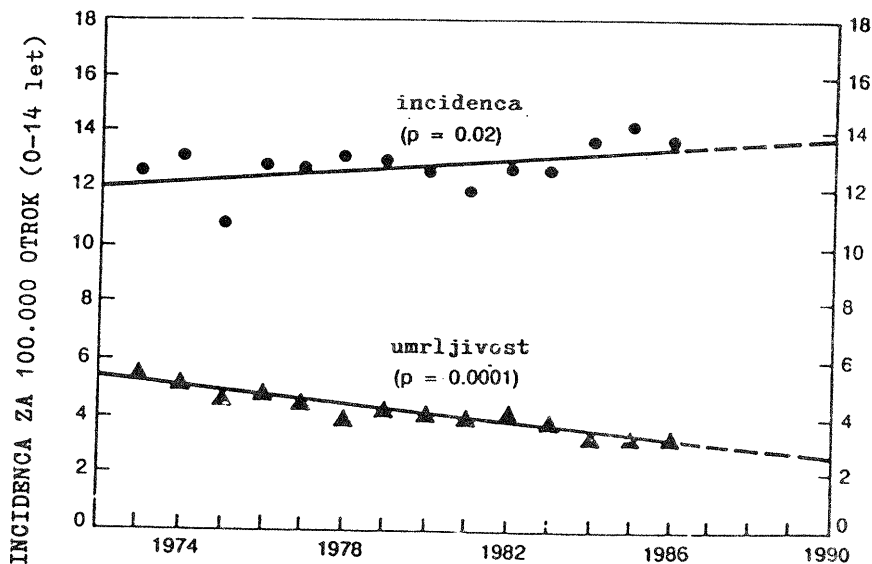


RAK PRI OTROCIH

Gabrijela Petrič Grabnar

Otroški rak je v celotni skupini rakavih bolezni redkost, saj zajema komaj 1%. Na leto zboli za rakom okrog 10 od 100.000 zdravih otrok, starih do 15 let. V Sloveniji dejansko zboli zaradi raka letno okoli 50 otrok. Trend letne incidence raka pri otrocih rahlo narašča, upada pa trend umrljivosti (slika 1). Kljub temu pa je v gospodarsko in družbeno razvitih deželah rak še vedno na drugem mestu vzrokov smrti otrok. V letu 1994 je bil v Sloveniji rak na drugem mestu vzrokov smrti pri deklicah v vseh starostnih skupinah, pri dečkih pa v starostni skupini 10-14 let. Pri dečkih v prvih dveh starostnih skupinah se med prvimi štirimi vzroki smrti ne pojavlja.

Slika 1. Naraščanje incidence in padanje umrljivosti zaradi raka pri otrocih v starosti do 14 let v ZDA (povzeto po Jereb B., MED RAZGL 1993; 32: 331-339).



Naslov avtorice: *Gabrijela Petrič Grabnar, dr. med., Onkološki inštitut v Ljubljani*

Epidemiološke raziskave otroškega raka so številne in pomembno prispevajo k odkrivanju vzrokov pojavljanja in širjenja, pa tudi pri patogenezi in pri opredeljevanju tistih skupin otrok, ki pogosteje zbolijo za rakom. Vzrok za nastanek raka še vedno ni dokončno pojasnjen. Poznani so le nekateri vzročni dejavniki. Kot zunanje vzročne dejavnike najpogosteje omenjajo ionizirajoče sevanje, kemične snovi in viruse. Pri otroku naj bi bili pomembnejši genetični dejavniki. Znano je, da se rak bolj pogosto pojavlja pri otrocih s prirojenimi in pridobljenimi nepravilnostmi v razvoju (tabela 1).

Tabela 1. Prirojene nepravilnosti in rak pri otrocih

nevrofibromatoza	možganski tumorji sarkomi levkemije
prirojeno zavrtje imunskega sistema Brutonova agamaglobulinemija Wiskott-Aidrich sindrom	levkemije limfomi
xeroderma pigmentosum ataksija - teleangiektazija	kožni rak limfomi možganski tumorji tumorji GIT
Bloom-ov sindrom	levkemije tumorji GIT
Fanconi-jeva anemija	levkemija hepatom

Rak pri otrocih se v mnogočem razlikuje od raka pri odraslih. Povsem drugačni sta pogostnost in razporejenost primarnih lokalizacij, drugačna je tudi histološka zvrst. Pri otrocih so najbolj pogoste primarne lokalizacije: krvni in limfatični sistem, osrednji živčni sistem, ledvice in vezivno tkivo (tabela 2). Po histološki zvrsti prevladujejo embrionalni tumorji, večinoma mezenhimskega izvora. Epitelijski tumorji (karcinomi), ki tvorijo pri odraslih večino, so pri otrocih le izjema. Tudi v sami otroški dobi opazimo razliko v pogostnosti in porazdelitvi različnih oblik tumorjev. Polovica otrok zbolijo za rakom v starosti do 5 let. V prvi starostni skupini so

Tabela 2: Odstotna porazdelitev najpogostejših rakov otrok v Sloveniji (povzeto po: Register raka za Slovenijo)

Lokalizacija	%
vse oblike	100,0
levkemija	33,4
možgani in centralno živčevje	20,6
ne-Hodgkin limfom	10,1
ledvice	6,5
kosti	4,7
mehka tkiva	4,5
oko in orbita	3,2
nadledvična žleza	2,9
ostalo	14,1

najpogostejši embrionalni tumorji, v tretji pa se že pojavljajo tumorji, ki jih sicer nahajamo pri odraslih (tabela 3). Nasprotno pa se otroški tipi tumorjev pri odraslih zelo redko pojavijo.

Tabela 3: Pogostnost in zvrsti raka otrok po starostnih skupinah

Prva skupina 0 - 4 let 50% otroških tumorjev	druga skupina 5 - 9 let 25% otroških tumorjev	Tretja skupina 10 - 14 let 25% otroških tumorjev
tumorji mehkih tkiv (rabdomiosarkom)		
tumorji zametnih celic		tumorji zametnih celic
retinoblastom		nevrofibrosarkom
hepatoblastom		karcinom jeter
nevroblastom		karcinom ščitnice
nevroblastom (Wilms-ov tumor)		
	ne-Hodgkinov limfom	fibrosarkom
	Ewingov sarkom	hipernefom
		Hodgkinova bolezen
		osteogeni sarkom
		ondrosarkom
levkemija		
histiocitoza X (Letterer-Sive)	histiocitoza X (eozinofilni granulom)	histiocitoza X (Hand-Schuller-Christian)
tumorji centralnega živčnega sistema		

Ker je rak pri otrocih tako redek, ima otroški zdravnik, še manj pa zdravnik osnovne zdravstvene službe redko kdaj priliko, da bi raka ugotovil ali spremljal njegovo zdravljenje.

Zgodnje odkrivanje znakov raka, ki pa so glede na vrsto tumorja zelo raznoliki, je eno izmed odločilnih dejavnikov za nadaljnjo usodo obbolelega otroka. V Sloveniji smo se zato dogovorili, da naj bi vsak otrok, pri katerem je samo sum na raka, prišel na Kliniko za hematologijo in onkologijo, kjer je specialistu pediatru-onkologu v pomoč še tim zdravnikov drugih specialnosti, pa tudi drugi zdravstveni sodelavci. Le tako je možno zagotoviti hitro potrditev ali izključitev rakave bolezni in poskrbeti za celostno oskrbo obbolelega otroka, to pa pomeni, zagotoviti za vsakega otroka posebej prirejeno večvrstno zdravljenje, vključno s sodobnim podpornim zdravljenjem, po zaključenem zdravljenju pa skrben nadzor zaradi možnosti ponovitve bolezni in zaradi morebitnih kasnih posledic zdravljenja.

Najbolj pogosti simptomi in znaki, ki nakazujejo možnost obolenja za rakom, so prikazani v tabeli 4. Pred izbiro zdravljenja je treba natančno vedeti za vrsto in naravo bolezni in ugotoviti njeno razširjenost. Diagnozo potrdimo z aspiracijsko ali kirurško biopsijo. Preiskave o razširjenosti bolezni so naravnane glede na primarno mesto raka in histološko zvrst. Razširjenost bolezni označimo s stopnjami po TNM klasifikaciji ali po priporočilih mednarodnih skupin za določene vrste otroškega raka.

Tabela 4: *Simptomi in znaki, ki nakazujejo benigno bolezen ali raka*

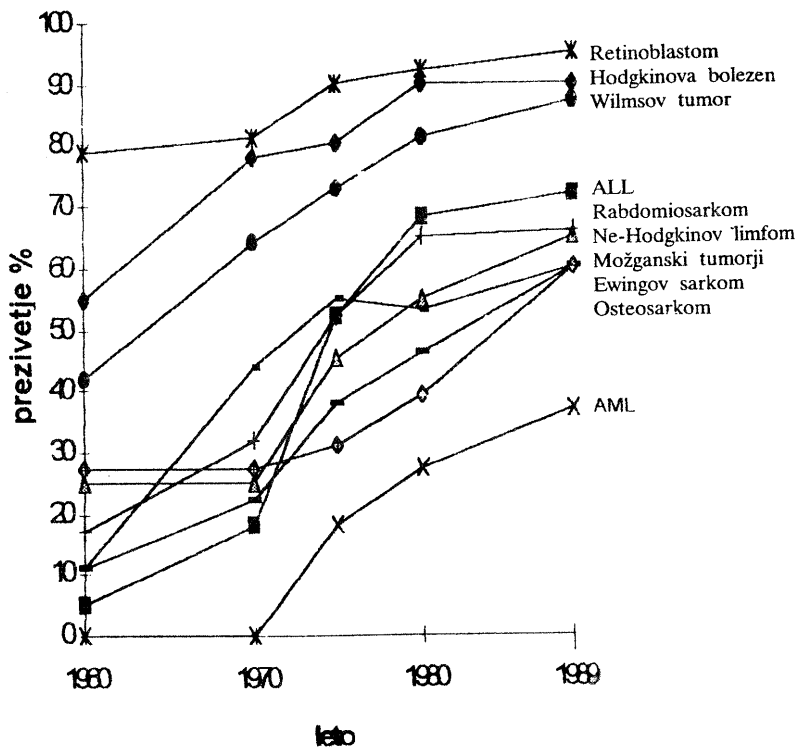
simptomi in znaki	benigna bolezen	rak
glavobol, jutranje bruhanje povečane bezgavke bolečine v kosteh	sinuzitis, migrena vnetje vnetje, poškodba	možganski tumorji limfomi, levkemija tumorji kosti, levkemija, zasevki v kosteh Wilms-ov tumor
tumor v trebuhu	zaprtje, cistična ledvica	
tumor v medpljučju	vnetje, ostanek timusa	limfomi
pancitopenija krvavitve	vnetje motnje koagulacije, krvavitve	levkemija levkemija
hujšanje	nevrovegetativne motnje	Hodgkinova bolezen
šepanje	poškodba	tumorji kosti

Ker so tumorji otroške dobe pretežno embrionalnega tipa, rastejo na mestu primarne rašče zelo hitro, se širijo v okolišna tkiva in zgodaj v svojem razvoju zasevajo predvsem po krvnih žilah. Pogosto so v začetku bolezni zasevki že prisotni, a so tako majhni, da jih klinično ne zmoremo dokazati. Če zdravimo le primarno raščo, bo zdravljenje po vsej verjetnosti neuspešno. To je bil tudi glavni razlog nizkega preživetja otrok z rakom do leta 1960, pred odkritjem citostatikov in pred njihovo uporabo, tako ne le pri levkemijah ampak tudi pri vseh ostalih tumorjih. Še danes nekatere tumorje otrok imenujemo po kirurgih, ki so prvi objavili uspehe njihovega zdravljenja z operacijo, npr. Ewingov sarkom, Wilmsov tumor. Vendar pa je samo s kirurškim zdravljenjem preživel le 10-20% otrok. Tudi z uvedbo obsevanja se je odstotek ozdravljenih otrok povečal le za 10-20%. Velik preobrat na bolje pa je nastopil po uvedbi kemoterapije. Danes je zdravljenje raka otrok večvrstno: tako imenovano sistemsko s citostatiki, in lokalno, posebno obolenja z večjo tumorsko maso, z operacijo in/ali obsevanjem. S citostatiki zdravimo lokalno raščo in zasevke tumorja. Po kemoterapiji in obsevanju se tumor zmanjša, zato ga kirurg lažje odstrani, obenem pa je kozmetični učinek boljši. Ob kemoterapiji manj radikalen kirurški poseg ne zmanjša možnosti ozdravitve, če zatem tumor še obsevamo. Ob uspešni kemoterapiji in/ali operaciji zadošča obsevanje z nizko dozo, saj so pozne okvare zato znatno manjše. S kemoterapijo in kirurško odstranitvijo osamljenih zasevkov so možne ozdravitve otrok s klinično spoznavnimi zasevki. Kako in v kakšnem obsegu si sledijo različna zdravljenja, določajo predvsem tip tumorja, razširjenost bolezni in otrokova starost. Z načrtovanim zdravljenjem, prirejenim tem spoznanjem in izvajanem v zares usposobljeni ustanovi, uspemo danes pozdraviti okoli 80% vseh otrok z rakom (slika 2).

Še vedno pa so tu otroci, pri katerih je maligna bolezen ob njeni spoznavi že preveč napredovala ali pa pri njej z do sedaj znanimi vrstami zdravljenja nismo dosegli pomembnejših uspehov. Zato onkologi še nadalje iščejo nove, uspešnejše metode zdravljenja. Pri tistih vrstah otroškega raka, kjer je preživetje 80% in več, pa moramo ovrednotiti, kolikšna mera zdravljenja je res potrebna. Želimo, da bi s čim manj tveganja dosegali kar najboljši učinek, ozdravitev s čim manj kasnih posledic. Danes uspešno pozdravljeni otroci naj bi ne bili jutrišnji kronični bolniki.

Slika 2: Petletno preživetje otrok z malignimi tumorji

Povzeto po: Ries LA, NIH Publication No.91-2789, 1991



V Sloveniji se je multidisciplinarno obravnavanje otrok z rakom začelo leta 1970. Pred tem se je približno polovica otrok z rakom zdravila na otroški kliniki v Ljubljani, druga polovica pa po drugih ustanovah. Zdravljenje je bilo dobro organizirano le za akutno levkemijo in za tumorje osrednjega živčevja, za vse druge oblike raka pa ni bilo enotne zasnove zdravljenja. Pri analizi podatkov smo ugotovili, da so bili uspehi zdravljenja slabi, posebno v skupini embrionalnih tumorjev in limfomov. Ob organiziranju Centra za otroško onkologijo se je zbrala skupina specialistov, ki redno sodeluje s pediatri-onkologi pri načrtovanju zdravljenja otrok z rakom. V naslednjih letih se je postopoma vse več otrok zdravilo v Centru (tabela 5). Uspehi timskega sodelovanja in enotnega zdravljenja za vse otroke po sodobnih principih so se že pokazali ob opravljenih analizah. Najbolj prepričljivi so bili uspehi pri skupini malignih limfomov in embrionalnih tumorjih. Medtem ko je bilo iz skupine 73 otrok iz obdobja 1960-69 v letu 1970 živih le šest otrok (8%), je iz obdobja 1970-1979 od 214 bolnikov živih 105 otrok (49%). Leta 1971 smo pričeli sodelovati z mednarodno skupino otroških onkologov (SIOP - Societe internationale d'Oncologie Pediatrique). Skupina vodi več kliničnih študij in raziskav, ker je za tako redke bolezni, kot je rak otrok, le s sodelovanjem več onkoloških centrov možno pridobiti dovolj izkušenj in določiti najbolj primerno zdravljenje. Prva študija, osnovana pri SIOP leta 1971, je bila namenjena raziskavam Wilmsovega tumorja ledvic in je postala nekakšen model za klinične raziskave. Vsaka študija je bila zastavljena tako, da je odgovorila na eno postavljeno vprašanje. Po napotkih prvih dveh študij je bilo zdravljenje še zelo obsežno in dolgotrajno, v naslednjih pa je za določene stopnje bolezni in za manj maligne histološke tipe že znatno bolj omejeno in traja manj časa. Kljub temu pa se odstotek ozdravljenih otrok veča; sedaj je dosegel že 90%. Podobne študije so v SIOP izvedene tudi za druge vrste tumorjev. Ker smo pri nas aktivni člani SIOP, so tudi nam dostopni njihovi izsledki in izkušnje, pridobljeni na velikem številu bolnikov, v kratkem časovnem obdobju.

Tabela 5: Število otrok z rakom, sprejetih v 10 letih pred ustanovitvijo onkološkega centra in po njej

Oblike raka	1960 - 1969	1970 - 1979
levkemija	104	136
tumorji CŽS	85	73
drugi raki	73	214
skupaj	262	423

ZAKLJUČEK

Rak pri otrocih je veljal še nedavno za skoraj neizogibno smrtno bolezen. Mnogi nepoučeni so tega mnenja še danes. Res je rak med najpogostejšimi vzroki smrti otrok pri nas in v vseh razvitih deželah, vendar nam danes z multidisciplinarno obravnavo in z načrtno usmerjenim zdravljenjem uspe v onkološkem centru ozdraviti od 70 do 80% obolelih otrok. Preživeli otroci imajo vse manj kasnih posledic. Tistim preživelim, ki smo jih zdravili v zgodnjih sedemdesetih letih in od katerih imajo nekateri težje posledice zdravljenja, pa skušamo prav tako ob sodelovanju z različnimi specialisti omogočiti bolj kakovostno življenje.