

# Mjesto zbrinjavanja djeteta sa solidnim malignim tumorom u Hrvatskoj

Ernest Bilić<sup>1,2</sup>, Matej Jelić<sup>2</sup>

*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.

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, Zagreb

<sup>2</sup> 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](mailto: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<br>(po bolesti) |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------------------------|
| Tumori mozda                  | 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