

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 multidisciplinarnе 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 pristupa 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 ekscesivne 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 sti-

jenku. 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 hematologiju „Mladen Čepulić“

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Gordana Jakovljević, dr. med.; Klinika za dječje bolesti Zagreb; Zavod za pedijatrijsku onkologiju i hematologiju „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, ciklofosamid), 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, ciklofosamid, 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 resecirani. 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, ciklofosamid), VAC+ eskalirajuće doze ciklofosamida, 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 koštanoj srži. 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, kompletnim 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