

ZNAČENJE POTPORNE TERAPIJE U RASTU I RAZVOJU DJECE LIJEČENE OD MALIGNIH TUMORA

TOMISLAV FRANJO HAJNŽIĆ*

U posljednjih nekoliko desetljeća značajno se povećalo preživljenje djece oboljele od raka, zahvaljujući neprekidnim poboljšanjima protokola liječenja. Procjenjuje se da od raka u djetinjstvu oboli 1 od 600-ero djece, te da je 1 od 450-ero adolescenata ili mladih odraslih preživjeli bolesnik liječen od raka u djetinjstvu. U radu su iznesene najznačajnije moguće neželjene pojave u dječjoj i odrasloj dobi nakon primjene agresivne onkološke terapije. Primjena zračenja i kemoterapije u ranoj dobi može uzrokovati ireverzibilne štetne posljedice u djeteta. Pregledno su navedene najvažnije nuspojave pri primjeni radioterapije i kemoterapije koje su vezane za rast i razvoj bolesnika s malignim tumorom. Iznesena su vlastita iskustva u praćenju imunološkog, endokrinološkog, neuropsihološkog sustava, te generativne sposobnosti u djece liječene od maligne bolesti. Značajne promjene u prirastu tjelesne mase, linearnog rasta u visinu i imunološkom sustavu registrirane su u bolesnika sa zloćudnom bolešću već u prvih nekoliko mjeseci od početka terapije. Nakon provedenog liječenja u nekih bolesnika nastaju poremećaji u funkcioniranju hipotalamo-hipofizne zajednice, štitnjače, pa tako i rasta i generativne sposobnosti. Adekvatna potporna terapija tijekom liječenja i egzaktna supstitucijska nadoknada kod manifestnih poremećaja omogućuju izliječenju djece s malignom bolešću zadovoljavajući daljnji rast i razvoj, posebno u pacijenata sa zloćudnim tumorom mozga.

Deskriptori: TUMORI – farmakoterapija, radioterapija, patofiziologija; RADIOTERAPIJA – štetno djelovanje; PROTUTUMORSKI KOMBINIRANI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – štetno djelovanje; RAST; DJEČJI RAZVOJ

Liječenje zloćudnih bolesti u dječjoj dobi uključuje u terapijskim protokolima primjenu višemjesečne polikemoterapije i/ili radioterapiju. Ovakvo složeno liječenje uz intervencije kirurga, omogućilo je duže remisije i veći postotak izlječenja pacijenata s tumorima. Nažalost, primjenu agresivne terapije u bolesnika s tumorom može pratiti niz neželjenih poremećaja, koji loše utječu na rast i razvoj u dječjoj dobi. Neselektivno djelovanje kemoterapije, a posebno ionizantnog zračenja, može u ovih bolesnika uzrokovati značajna funkcijska, ali i anatomska oštećenja organizma.

Osnovna načela liječenja zloćudnih bolesti dječje dobi

Složenoj terapiji zloćudnih bolesti treba pristupiti tim, niz liječnika specijalista

* Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" Zagreb, Klinika za pedijatriju, Hematološko onkološki odjel

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Tomislav Franjo Hajnžić, Al. Sv. Mateja 125/priz., 10000 Zagreb

i drugih zdravstvenih radnika s iskustvom u liječenju bolesnika s rakom. Ako je moguće, solidni tumor se inicijalno nastoji potpuno ukloniti kirurškim zahvatom, a nakon toga, ovisno o vrsti i smještaju tumora, slijedi kemoterapija i radioterapija. Danas je sve aktualnija i imunoterapija (1-4), uvode se markirani lijekovi, somatostatini, genska terapija (5-9), adoptivna, celularna terapija, inhibitori angiogeneze (10-12), inhibitori migracije, odnosno proliferacije tumorskih stanica (13, 14).

Liječenje je dugotrajno, traje nekoliko mjeseci do više godina. U određenim protokolima pacijent mora primiti u okviru polikemoterapije nekoliko citostatika istodobno. Ovakva specifična terapija trebala bi se provoditi u specijaliziranim odjelima za liječenje onkoloških bolesnika.

U uspješnom protokolu za liječenje zloćudne bolesti nužno je odlučiti se za onaj oblik polikemoterapije i zračenja koji će maksimalno spriječiti nastanak neželjenih pojava liječenja. Oblik liječenja

određen je kliničkim stadijem bolesti, stupnjem rizika za recidiv i bolesnikovom dobi. To je načelo poglavito značajno u djece do treće godine života kad su uz nekritičnu primjenu kemoterapije i radioterapije moguća funkcijska i anatomska oštećenja mnogih organskih sustava. Zbog toga je terapijski pristup u ranoj dječjoj dobi mnogo pošteniji. Do kraja prve godine života unos citostatika je potrebno smanjiti, s obzirom na dnevnu i ukupnu saturirajuću dozu na 50–75% doze koju prima bolesnik nakon dojenačke dobi (15, 16). Tako se iradijacija središnjeg živčanog sustava ne preporučuje prije 18. mjeseca života (17), poštenija je do treće godine, a tek nakon šeste godine liječenje je slično onome u starije djece i odraslih. Pacijenti tada mogu primiti veći broj citostatika kroz duže vremensko razdoblje, te veću pojedinačnu i ukupnu dozu zračenja (16-19).

Svi sadašnji terapijski protokoli uključuju primjenu višemjesečne polikemoterapije, kao prijeko potrebnu metodu liječenja. Tako se sad može očekivati

četverogodišnje preživljenje u nekad neizlječivih zloćudnih tumora mozga u 60–70 % bolesnika.

U našoj sredini, u djece s malignim bolestima, započeli smo prije više od 20 godina ispitivanja nekih postterapijskih popratnih neželjenih poremećaja, među kojima i poremećaja rasta i razvoja (20–24). Rezultati tih istraživanja pokazuju da se mnoga oštećenja organskih sustava, koja uzrokuju citostatika i radioterapija, mogu uspješno prevenirati i liječiti (25–28).

Toksični učinci kemoterapije i radioterapije

Kemoterapijska sredstva trebala bi imati velik inhibitory ili maksimalni toksični učinak na maligne stanice uz minimalni štetni učinak na stanice zdravih organskih sustava domaćina. To često nije moguće postići. Na tkiva, odnosno stanice koje brže rastu, a to su stanice raka, učinak kemoterapije i radioterapije je razorniji, što je i osnovno načelo onkološkog liječenja. Kako u organizmu ima mnogo zdravog tkiva, koje relativno brže raste i obnavlja se, kao što su npr. korijen dlake, sluzničke strukture i stanice hematopoeze, tijekom liječenja zloćudne bolesti može doći do niza neželjenih poremećaja, od blagih do ireverzibilnih, pa i do bolesnikove smrti.

U opisu djelovanja pojedinog citostatika redovito se navode kao mogući rani toksični neželjeni učinci u bolesnika koji ih uzima: alopecija, trombocitopenija, leukopenija, anemija i gastrointestinalni poremećaji. Najveći broj ovih popratnih poremećaja danas se može uspješno spriječiti i liječiti. Uz ove dugo vremena poznate toksične učinke onkološkog liječenja, koji se javljaju u indukcijskom i konsolidirajućem razdoblju liječenja, moguće su i druge neželjene pojave u održavajućoj fazi terapije, ali i kasnije, nakon niza godina poslije završenog liječenja.

Oštećenja u prenatalnom razdoblju i dobi malog djeteta

Ireverzibilna oštećenja ploda koja se javljaju tijekom gestacije, nakon iradijacije ili primjene nekih lijekova, posebno citostatika, toliko su opsežna i učestala da treba razmotriti indikaciju za arteficialni prekid trudnoće. Neki lijekovi i kemikalije, pa i minimalna ozračenja, povećavaju rizik djetetova oboljenja od malignih bolesti ako je trudnica podvrgnuta inkrimi-

niranom liječenju (29). Vrlo male doze zračenja potrebne su za oštećenje ploda ozračenog u majci. Već 5 cGy-a dovest će do malformacija središnjeg živčanog sustava (15).

Intrauterini eksplozivni rast i razvoj djeteta nastavlja se i u postnatalnom razdoblju. Zbog toga su do treće godine života moguća značajna funkcijska i anatomska oštećenja u djeteta uz nekritičnu primjenu kemoterapije i radioterapije. Do kraja prve godine života unos citostatika treba smanjiti, s obzirom na dnevnu i ukupnu saturirajuću dozu (16, 17). Iradijacija središnjeg živčanog sustava se ne preporučuje prije 18. mjeseca života (18). Tek nakon šeste godine života, liječenje je sličnije onom u starije djece i odraslih. Pacijenti tada mogu primati veći broj citostatika, kroz duže vremensko razdoblje, te veću pojedinačnu i ukupnu dozu zračenja (15, 17, 19).

Svi sadašnji terapijski protokoli uključuju primjenu višemjesečne polikemoterapije, kao nužnu metodu liječenja. Ono je sve složenije i agresivnije, ali omogućuje duže preživljenje i veći postotak izliječenih od zloćudnih bolesti.

Rane i kasne posljedice štetnog djelovanja onkološkog liječenja

Tjelesni linearni rast u visinu i tjelesna masa

U našoj sredini su prije više od 20 godina, u djece s malignim bolestima, započeta ispitivanja nekih postterapijskih popratnih neželjenih poremećaja, među kojima i poremećaj rasta i razvoja (20–24). Rezultati tih istraživanja pokazuju da se mnoga oštećenja organskih sustava, koja uzrokuju citostatika i radioterapija, mogu uspješno prevenirati i liječiti (25, 26).

Prateći dinamiku tjelesnog linearnog rasta u visinu i tjelesne mase tijekom prve godine nakon započetog liječenja, u dvije najčešće zloćudne bolesti dječje dobi, solidnim tumorima mozga i hemoblastozama, našli smo značajni zastoj linearnog rasta u visinu te stagnaciju, pa i pad tjelesne mase kod znatnog broja pacijenata (26). U odnosu na krivulje rasta zdrave djece iste kronološke dobi u vremenskom razdoblju 3 – 6 mjeseci nakon uvođenja onkološke terapije, usporenje i zastoj linearnog rasta u visinu registriran je u 70% pacijenata, a tijekom 6 – 12 mjeseci zastoj rasta je utvrđen u 60% ispitanika. Nakon 3–6 mjeseci liječenja 35% onkoloških bolesnika nije napredovalo na tjelesnoj masi,

dok se u 26% njih smanjila tjelesna masa. Nakon 6–12 mjeseci ponovna mjerenja su pokazala da i dalje velik postotak djece (48%) zaostaje u napredovanju tjelesne mase u odnosu na zdravu djecu iste starosne dobi (26, 28, 30) (tablica 1).

Poremećaji endokrinološkog sustava u djece s tumorima mozga nakon primjene radioterapije, a u bolesnika s ALL-om nakon preventivne iradijacije SŽS-a, posljedica su poremećaja funkcije hipotalamo-hipofizne zajednice (27) (tablica 2). Niži rast u rasponu od –1,7 do –3,3 SD može se očekivati u većine bolesnika mlađih od 10 godina. Zastoj rasta u prvoj godini liječenja očekuje se u oko 90% pacijenata (31, 32). Rezultati istraživanja u naših bolesnika pokazuju da je taj postotak niži (60%), jer su u ispitivanoj skupini uz djecu s tumorom mozga i ona s leukemijom, u kojih je onkološka terapija (iradijacija) manje agresivna (27). Nedostatak lučenje hormona rasta, 1 – 5 godina nakon prekida terapije nalazi se u 40 do 70% bolesnika s tumorom mozga. Drugi hormoni luče se u zadovoljavajućoj mjeri, pa pubertetski razvoj odgovara dobi.

Pratili smo linearni rast u visinu i koštanoj dobi u pacijenata s akutnom limfatičkom leukemijom, u kojih je uz kemoterapiju provedena i iradijacija SŽS-a prema ranijim protokolima (Yu-77, Yu-80) u dozi od 1,5 – 2,4 Gy. Sedam do deset godina nakon provedenog liječenja tjelesni rast i koštanoj dobi odgovarali su kronološkoj dobi (14). U bolesnika sa solidnim tumorom mozga i ostalih djelova glave primjenjuju se veće lokalne doze zračenja u odnosu na doze u djece s leukemijom. U tih bolesnika registrirani su teži poremećaji rasta i endokrinoloških funkcija (20). Stoga neke bolesnike s tumorom mozga nakon provedenog liječenja, zbog oštećenja hipotalamo-hipofizne zajednice, supstituiramo hormonom rasta. U 25% bolesnika utvrdili smo niže vrijednosti TSH-a, pa je dio njih primao nadomjesnu terapiju hormonom štitnjače.

Zračenje abdominalnog dijela kralježnice najjače utječe na bolesnikov linearni rast. Provedena istraživanja su pokazala da je gubitak ciljane tjelesne visine oko 9 cm ako je bolesnik bio zračen u dobi od jedne godine, 7 cm ako je zračen u dobi od 5 godina, a 5,5 cm ako je iradijacija provedena u dobi od 10 godina (33). Ispitivanja upućuju i na posebnu osjetljivost djevojčica mlađih od 4 godine, u kojih je nakon zračenja abdomena uočen najveći zaostatak u rastu (34).

Neurološki poremećaji

Neuropsihološki poremećaji mogu biti prolazni ili trajni, a posljedica su: 1. osnovne bolesti, kad maligni proces oštećuje moždano tkivo na primarnom mjestu svog nastanka; 2. ozljede koja su nastale tijekom i/ili nakon neurokirurškog zahvata; 3. oštećenja živčanog sustava djelovanjem kemoterapije i radioterapije.

Sve žive stanice su radiosenzitivne, a najviše one koje su veće reproduktivne aktivnosti, te manje morfološki i funkcijski diferencirane. Od iradijacije se očekuje da ona inducira smrt maligne stanice poremećajem mitoze, apoptozom, odnosno prolongiranim arestom staničnog ciklusa. Kako se u djece s tumorom mozga primjenjuju velike doze radioterapije, koje su 2–4 puta veće nego u pacijenata s leukemijom, znatno su veći štetni učinci zračenja na živčano tkivo. Nađeno je da ukupni krvni volumen u mozgu nakon 4 tjedna radioterapije pada na 30% bazalnih vrijednosti (gubitak kapaciteta postkapilarnog venskog sustava).

Marker za oštećenje mozga je encefalopatija, kad uz propadanje tumorskog tkiva dolazi i do neželjenog oštećenja zdravog parenhima mozga. Nastaju proširenja ventrikla i dilatacije kortikalnih prostora mozga. Atrofija SŽS-a vidljiva je na računalnoj tomografiji već nakon 6 do 12 mjeseci nakon provedenoj radioterapiji.

Djetetova niža kronološka dob dodatni je rizični faktor za neurotoksičnost radioterapije, što značajno utječe na razvoj kasnih poremećaja rasta i razvoja. Daljnji negativni faktor je potreba za iradijacijom cijelog SŽS-a. Štetni učinak zračenja pojačavaju i pridruženi neurološki poremećaji koji postoje otprije (epilepsija, hidrocefalus, komplikacije nakon operacije).

Oštećenja moždanog tkiva nakon provedenog liječenja tumora mozga mogu se manifestirati tek kao blagi ispadi intelektualnih, neuroloških i endokrinoloških funkcija (31, 32). Preterapijski učinjen EEG uspoređivali smo s nalazom neposredno nakon provedenog liječenja. Rezultati naših istraživanja su pokazali u 52% pacijenata s hemoblastozama, a u 75% bolesnika s tumorima SŽS-a, učestaliju pojavu sporih aktivnosti u posteriornim regijama te difuzno paroksizmalno dizritmičke promjene (26).

Neuropsihološko funkcioniranje djece s tumorom mozga

U šestogodišnjem razdoblju nakon provedenog liječenja procjenjivali smo

Tablica 1. Tjelesni linearni rast u visinu (TV) i tjelesna masa (TM) u djece sa solidnim tumorima mozga i hemoblastozama tijekom prve godine liječenja (26, 28, 30)

Table 1. The linear body growth in height (BH) and body weight (BW) in children with solid brain tumours and hemoblastosis during the first year of treatment (26, 28, 30)

Dinamika kretanja TM-a i TV-a Pace of BH and BW changes		3-6 mjeseci / months		7-12 mjeseci / months	
		Bolesnici/Patients			
		N	%	N	%
TT/BW	Porasla/Increased	11	39	15	54
	Ostala ista/Remained the same	10	36	4	14
	Smanjila se/Decreased	7	25	9	32
TV/BH	Porasla/Increased	8	29	12	43
	Ostala ista/Remained the same	20	71	16	57

Tablica 2. Hormon rasta u testu hipoglikemije izazvane inzulinom u zdrave djece i bolesnika s ALL-om (protokol Yu-77, Yu-80) tijekom 2. godine liječenja (27)

Table 2. Growth hormones in the hypoglycemia test in healthy children and patients with ALL (Protocol Yu-77, Yu-80) during 2. year therapy (27)

Hormon rasta (HR) u bolesnika (A) i zdrave djece (B) Growth hormones (GH) of patients (A) and healthy children (B)				
HR/GH (pmol/l)		N	x	t (A:B)
Početna vrijednost/Initial value	A	12	107	<0,01
	B	11	223	
Nakon 30 min./After 30 min.	A	12	203	<0,001
	B	11	684	
Najviša vrijednost/The highest value	A	12	323	<0,001
	B	11	1813	

neuropsihološko funkcioniranje 21-og bolesnika, a u daljnjoj fazi remisije osnovne bolesti ponovo testirali njih 19-ero. Usporedba rezultata zabilježenih na prvom i ponovnom testu pokazala je određeno, ali statistički neznačajno odstupanje u globalnom IQ-u (cjelovite ljestvice), kako u verbalnoj tako i u neverbalnoj podljestvici, kao i u grafomotornoj vještini. Međutim, ponovno testiranje bolesnika pokazalo je i značajna poboljšanja u nekoliko kognitivnih funkcija, tj. u kratkoročnom pamćenju, fondu informacija (upućujući na poboljšanja dugoročnog pamćenja), kao i u vizuospatialnim funkcijama mjerenim subtestovima sastavljanja objekata i kocaka. Nisu nađene statistički značajne razlike u rezultatima pacijenata mlađih i starijih od 7 godina. Poboljšana kakvoća oporavka vidljiva je i po brojnom uspješnom povratku pacijenata na školsku nastavu, bez razlika s obzirom na dob i spol (35).

U 15% odraslih bolesnika nakon liječenja tumora mozga u dječjoj dobi nema vidljivih poremećaja, 58% izliječenih od osnovne bolesti imaju poremećaje umjerenog stupnja, no oni ih značajnije ne ometaju u svakodnevnom životu. Teže leukoencefalopatije u nekad liječenih bo-

lesnika u odrasloj dobi se mogu manifestirati ubrzanom aterosklerozom, endokrinološkom disfunkcijom i sekundarnim malignomima (36-39).

Poremećaj imunoreaktivnosti

Tijekom višemjesečnog intenzivnog agresivnog onkološkog liječenja učestale interkurentne infekcije česta su pojava u djece s malignomima. Ispitujući imunoreaktivnost u bolesnika sa zloćudnim bolestima, u nekih smo pacijenata sa solidnim tumorima i hemoblastozama već prije započetog liječenja našli primarnu imunodeficienciju. Ona se pokazala kao loš prognostički znak (24). Kemoterapija djeluje na celularnu i humoralnu imunost i uzrokuje sekundarnu imunodeficienciju. Zbog ove neželjene pojave onkološke terapije, česte su interkurentne infekcije respiratornog i gastrointestinalnog trakta, pa i sepse, što može biti teži terapijski problem (25). Kad smo utvrdili izrazito oslabljenu imunoreaktivnost u bolesnika s zloćudnim bolestima tijekom dugotrajne terapije, pravodobnim smo farmakoterapijskim intervencijama, pa i davanjem imunomodulatora, sprječavali teže infekcije, ne prekidajući liječenje (24).

Reproduktivna sposobnost nakon liječenja zloćudne bolesti

Alkilirajući agensi glavni su uzrok kasnog oštećenja testisa. Dogodajni infertilitet može se očekivati u 50% bolesnika. Najvažniji pokazatelj za oporavak i postizavanje normospermičnih koncentracija bila je kumulativna doza primljenog ciklofosfamida. Oko 70% bolesnika se oporavi ako su primili doze manje od 7,5 g/m², ali tek 10% njih koji su primili dozu ovog citostatika većom od 7,5 g/m². Protokoli liječenja koji uključuju primjenu prokarbazina (MOPP/ABVD) uzrokuju azospermiju u nekih bolesnika. I preparati platine isto su među glavnim uzročnicima dugotrajnog steriliteta. U bolesnika s karcinomom testisa ili Hodgkinovom bolešću koji primaju kemoterapiju visoka je učestalost steriliteta, dok se inicijalno poremećena gonadalna funkcija u bolesnika s akutnom leukemijom oporavi nakon provedenog liječenja (40). Nakon onkološke terapije malignih procesa abdomena navode se kao neželjena posljedica unilateralna atrofija bubrega i suha ejakulacija (41).

U djevojčica kemoterapija može uzrokovati fibrozu jajnika s uništenjem folikula te gubitkom ovulacije, amenoreju i napore sterilitet. Smanjenje koncentracije hormona jajnika može dovesti u djevojaka do menopauzalnih simptoma (napadaji vrućine, suhoća vagine). Dob u vrijeme liječenja važan je faktor za nastanak ovih kasnih komplikacija. U mlađih bolesnica nakon kemoterapije menstrualna funkcija ranije se oporavlja. U mlađih postpubertetnih djevojaka oporavak ovarijske funkcije nađen je u njih 10-25% 2-7 godina nakon transplantacije koštane srži (42). Reproductivna sposobnost može biti očuvana u djece s Wilmsovim tumorom nakon zračenja abdomena koje ne zahvaća cijelu zdjelicu (43). Kod primjene kemoterapeutika uz zračenje kod hemoblastoza nađeno je da su alkilirajući lijekovi i gonadna iradijacija faktori s najtežim posljedicama. Treba napomenuti da je u većine bolesnika funkcija Leydigovih stanica (koncentracija LH-a, testosterona i procjena pubertetskog razvoja) bila nepromijenjena, bez obzira na područje primjene zračenja. U dječaka može doći do prolaznog oštećenja zametnih stanica, dok je funkcija Leydigovih stanica održana čak i kod doza od 12 Gy-a. U djevojčica može doći do naknadnog oporavka funkcije jajnika, pa je preporučljivo da se pričekava s hormonalnom obradom, jer je neposredno

nakon završenog liječenja generativni potencijal nizak (44).

U budućnosti se očekuje češća primjena krioprezervacije kao i manipulacije oocita i spermija u prevenciji i terapiji steriliteta uzrokovanog liječenjem zloćudnih procesa abdominalnog područja (45).

ZAKLJUČAK

Zahvaljujući agresivnoj, složenoj, ali uspješnoj terapiji, duže su remisije i sve veći broj izliječene djece od zloćudnih bolesti. Zbog neselektivnog djelovanja citostatika i radioterapije, liječenje malignih bolesti u dječjoj dobi praćeno je nizom neželjenih komplikacija. Rane popratne nuspojave, oštećenja inicijalno zdravih parenhimatoznih organa i poremećaj imunosti, sprječavamo i liječimo potpornom terapijom već tijekom onkološkog liječenja. Nagli zastoj tjelesnog rasta tijekom prve godine liječenja manje je izražen kasnije, tijekom 2. godine, kad terapija nije više toliko agresivna i ne zahtijeva hormonalnu supstituciju.

Kasne komplikacije nakon prestanka liječenja mogu biti manifestne cijeli život (niski rast, hipogonadizam, neurološki, psihički i vizualni poremećaji, sekundarni tumori). Ipak više od tri četvrtine bolesnika ima samo diskretna oštećenja tjelesnih funkcija i u odrasloj dobi, no one su tek blago invalidne osobe. Ako se u djece dijagnosticira nedostatak hormona rasta u predpubertetskoj dobi, sa značajnim zastojem linearnog rasta u visinu, indicirana je supstitucija hormonom rasta. Ako postoji značajan poremećaj funkcije štitnjače, potrebna je nadomjestna terapija hormonom štitnjače. Kod manifestnih zastoj u rastu i razvoju nužno je u terapijski i rehabilitacijski tim uz onkologa uključiti i psihologa, neurologa, defektologa, fizijatra i endokrinologa.

U budućim terapijskim protokolima za liječenje zloćudnih bolesti, ali i drugih kroničnih neonkoloških bolesti, gdje se primjenjuju inkriminirani lijekovi i iradijacija, trebat će u okviru preventivnih aktivnosti voditi još više računa o mogućim selektivnim načinima zaštite svih organa, a posebno gonada i vertebre. Isto tako trebali bi se uvoditi drugi, novi citostatiki s manje toksičnim učincima na spolne žlijezde.

LITERATURA

1. Voute PA, Barret A. Cancer in Children – Clinical Management. Oxford University Press, 2005.
2. Hamblin TJ. From dendritic cells to tumor vaccines. Lancet 1996;347:705-6.

3. Trojan J, Johnson TR, Rudin SD et al. Treatment and prevention of rat glioblastomas by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor-1 RNA. Science 1993;259:94-7.
4. Saris SC, Rosenberg SA, Friedman RB et al. Penetration of recombinant interleukin-2 across the blood-cerebrospinal fluid barrier. J Neurosurg 1988; 69:29-34.
5. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1993; 329:1318-27.
6. Aka K, Bruner JM, Bondy ML et al. Detection of 53 alterations in human astrocytomas using frozen tissue sections for the polymerase chain reaction. J Neurooncol 1993;16:125-33.
7. O'Byrne KJ, Carney DN. Radiolabelled somatostatin analogue scintigraphy in oncology. Anti-Cancer Drugs 1996;(suppl 1):33-44.
8. Culver KW, Ram Z, Wallbridge S et al. In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. Science 1992;256:1550-2.
9. Litofsky NS, Hinton D, Raffel C. The lack of a role for p53 in astrocytomas in pediatric patients. Neurosurgery 1994;34:967-72.
10. Danert A, Machein M, Breier G et al. Up-regulation of vascular endothelial growth factor expression in rat glioma is conferred by two distinct hypoxia driven mechanisms. Cancer Res 1997;57:3860-4.
11. Hayes RL. The cellular immunotherapy of primary brain tumors. Rev Neurol 1992;148:454-66.
12. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y et al. Endostatin. An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997;88:277-85.
13. Knapf MM, Popenborg H, van Gool S et al. Interferon gamma inhibits proliferation and adhesion of T98G cells in vitro. Klin Pediatr 1997; 209:273-5.
14. Wolff JEA, Egeler RM. Investigational approaches to the treatment of brain tumors in children. Med Pediatr Oncol 1999;32:135-8.
15. Šamija M i sur. Onkologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2000:133-43.
16. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Säuglings-Neuroblastom - Pilotprotokoll NB-95-S/P. Köln: Berthold-Hero, 1996:46-8.
17. Vrhovac B, Reiner Ž. Farmakoterapijski priručnik. 3. izd. Zagreb: Med-Ekon d.d., 2000:15-7.
18. Kühl J, Berthold U, Bode F et al. Postoperative chemotherapy (CH) without radiation therapy in children less than three years of age with medulloblastoma: German pilot trial HIT-SKK'92. Rome: Abstract book, 8th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, 1998.
19. Lee GR, Foerster J, Lukens J i sur. Wintrobe's Clinical Hematology, 10 izd. Baltimore, Williams & Wilkins Comp., 1999:422.
20. Hajnčić TF, Kadrnica Lovrenčić M, Oberiter V. Neuroendocrinologic assessment in childhood retinoblastoma with extraocular extension after cranial irradiation and chemotherapy. Brussels, Abstract Review, First ICSCO, 1988:61.
21. Hajnčić TF, Cvitanović Lj, Jugović V, Hajnčić T. Neuropsychological assessment in childhood acute leukemia after the therapy. Supp Care & Cancer 1995;3:368-9.
22. Hajnčić TF, Lukač J, Hajnčić T Jr. Granulocyte and monocyte ingestion abilities in levamisole treated children with acute leukemia. Hematologica 1999;84: 240.
23. Hajnčić T, Kordić D, Hajnčić TF, Kaštelan M. Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) in children with brain tumor. Med Ped Oncol 2000;35:329.
24. Hajnčić TF, Kaštelan M, Lukač J, Hajnčić T. Number of immunocompetent cells and lymphocyte

- reactivity to mitogens in levamisole treated brain tumor children. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:335-40.
25. Hajnžić TF, Kaštelan M, Kolarić K, Cvitanović Lj. Immunity and incidence of infection in levamisole treated children with brain tumor. *Annals of Oncology* 1996;7:195-5.
26. Hajnžić TF i sur. Rast i razvoj liječene djece s tumorima mozga i hemoblastozama. Izvješće o obavljenim istraživanjima. Znanstveno istraživački projekt Ministarstva znanosti i tehnologije RH: 0134009. Zagreb, 2003.
27. Hajnžić TF, Kadrnka LM, Jugović V, Cvitanović Lj. Neuropsychologic abnormalities, growth and endocrinologic function in children treated for lymphoblastic leukemia. Zagreb, Knjiga radova. XII. Hematološko-transfuziološki kongres Jugoslavije s Internacionalnim učešćem. 1990:89.
28. Hajnžić TF, Vrsalović R., Stipančić G, Mataija M. Effect of treatment on linear body growth in height and body weight in children with malignant disease during the first year of treatment. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:457-8.
29. Murken J, Cleve H. Humangenetik. 6. izd. Stuttgart: Enke, 1966:326.
30. Hajnžić TF, Stipančić G, Čuk M, Mataija M. The linear body growth in height and body weight in children with sarcoma during the first year after initiating oncological therapy. SMS 2005 Stuttgart, Abstract book, 2005:137.
31. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst et al. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:662-6.
32. Gurney JG, Ness KK, Stovall M et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4731-9.
33. Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH, Swindell R, Gattamaneni HR. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:441-6.
34. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows A, Robison L. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *Pediatr* 1993;123:59-64.
35. Divčić B, Hajnžić TF. Neuropsychological functioning of children with brain tumors. *Acta Clin Croat* 2008;47:67-75.
36. Raney RB, Asmar L, Vassilopoulou SR i sur. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:362-71.
37. Hajnžić TF, Mataija M, Cvitanović Lj, Talan-Hranilović J. Brain tumors after therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2000;11(Suppl 4):131.
38. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:611-6.
39. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein -3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.
40. Schrader M, Heicappell R, Muller M. Impact of chemotherapy on male fertility. *Onkologie* 2001;24:326-30.
41. Kubota M, Yagi M, Kanada S, Okuyama N, Kinoshita Y, Yamazaki S, Asami K, Ogawa A, Watanabe T. Long term follow-up status of patients with neuroblastoma after undergoing either aggressive surgery or chemotherapy-a single institutional study. *J Pediatr Surg* 2004;39:1328-32.
42. Meirou D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:21-5.
43. Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, Thomas PR, Green DM, D'Angio GJ, Breslow NE. Pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1364-8.
44. Sklar CA, Robinson LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Kim TH, Hammond GD. Effect of radiation on testicular function in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's cancer study group. *J Clin Oncol* 1990;8:1981-7.
45. Van den Berg H, Repping S, Van de Veen F. Parental acceptability of invasive procedures for collection of sperm and spermatogonial stem cells in boys with cancer. *Ped Blood Cancer* 2006;47:497-7.

Summary

THE MEANING OF SUPPORTIVE THERAPY FOR THE GROWTH AND DEVELOPMENT OF CHILDREN TREATED FOR MALIGNANT TUMOR

T. F. Hajnžić

Over the past few decades, the survival rate from childhood cancers has significantly increased due to constant modifications and improvements in treatment protocols. It is estimated that childhood cancer occurs in 1 per 600 children, and that 1 per 450 adolescents or young adults is a long-term cancer survivor. In this report the most important undesirable side effects are presented which may appear in childhood and adults who have been treated with aggressive oncological therapy. The use of irradiation and chemotherapy in childhood causes irreversible damage in the child. The most important side effects are given in an overview, in the use of radiotherapy and chemotherapy, which are related to the growth and development of patients with malignant tumours. We give our own experience in the monitoring of the immune, endocrinological and neuropsychological systems and the generative ability of children treated for malignant diseases. Significant changes in the rise in body mass, linear growth in height and the immune system have been registered in patients with malignant diseases in the first few months from the beginning of therapy. After therapy, in some patients a disturbance occurs in the function of the hypothalamic-hypophyseal system, the thyroid gland and generative ability. Suitable supportive therapy during treatment and exact substitution compensatory treatment in manifest disturbances makes further satisfactory growth and development possible for children treated for malignant brain tumours.

Descriptors: NEOPLASMS – drug therapy, radiotherapy, physiopathology; RADIOTHERAPY – adverse effects; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – adverse effects; GROWTH; CHILD DEVELOPMENT

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.