

SOLIDNI TUMORI U DECE

Dragana JANIĆ

Univerzitetska dečja klinika,
Beograd, Republika Srbija

Adresa za dopisivanje:
Dragana Janić
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10
11000 Beograd
Republika Srbija
e-mail: dragana.janic@udk.bg.ac.yu

Primljeno: 27. 11. 2008.

Prihvaćeno: 12. 1. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(1):43-50

U lečenju dece sa malignim oboljenjima u poslednjih nekoliko decenija postignut je ogroman napredak, tako da se danas izleči više od dve trećine obolele dece. Ipak, kliničarima i istraživačima predstoji iznalaženje novih strategija lečenja za ona oboljenja u kojima su procenti izlečenja još uvek niski, sa jedne strane, dok je sa druge strane moguće smanjiti intenzitet terapije u oboljenjima sa dobrom prognozom. Molekularna genetika je dala veliki doprinos u definisanju prognostičkih grupa i saznanja o genetskoj predispoziciji ka kanceru. Modeli nastanka kancera su prvo istraženi baš na solidnim tumorima u dece. Veliki broj histoloških tipova, različite anatomске lokalizacije i odsustvo patognomoničnih znakova i simptoma u dece sa solidnim tumorima otežavaju pravovremenu sumnju i rano prepoznavanje kao bitan preduslov uspešnog lečenja. Dijagnoza, lečenje i praćenje toka maligne bolesti kod dece zahtevaju kompleksan multidisciplinarni pristup u specijalizovanim centrima.

Ključne reči: Solidni tumor ■ Deca

Uvod

U lečenju dece sa malignim oboljenjima u poslednjih nekoliko decenija postignut je ogroman napredak, tako da se danas izleči više od dve trećine obolele dece. Ipak, kliničarima i istraživačima predstoji iznalaženje novih strategija lečenja za ona oboljenja u kojima su procenti izlečenja još uvek niski, sa jedne strane, dok je sa druge strane moguće smanjiti intenzitet terapije u oboljenjima sa dobrom prognozom. Molekularna genetika je dala veliki doprinos u definisanju prognostičkih grupa i saznanja o genetskoj predispoziciji ka kanceru. Modeli nastanka kancera su prvo istraženi baš na solidnim tumorima u dece (1).

Kancer u dece čini oko 1% ukupnog broja obolelih od ove bolesti i javlja se sa učestalošću od oko 140 na milion dece godišnje (2). Tipovi maligniteta kod dece se razlikuju od tipova kod odraslih, tako da su karcinomi retkost, dok se embrionalni tumori koji se karakterišu proliferacijom tkiva koja se normalno viđaju samo u toku embrionalnog razvoja javljaju skoro isključivo u dece. Embrionalni tumori obuhvataju meduloblastom (tumor mozga), neuroblastom (tumor simpatičkog nervnog sistema), nefroblastom ili Vilmsov (Wilms) tumor bubrega, retinoblastom, hepatoblastom i embrionalni rhabdomyosarkom.

Veliki broj različitih histoloških tipova i anatomskih lokalizacija maligniteta otežava lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti da posumnjaju na malignitet. U neuroblastomu, na primer, preživljavanje u prva dva stadijuma je 90% dok je u IV stadijumu i pored uvođenja novih terapijskih modaliteta, kao što je autologa transplantacija matičnih ćelija hematopoeze, preživljavanje oko 10%. Slični su podaci i kod retinoblastoma. U dece sa Vilmsovim tumorom (nefroblastom) preživljavanje je uopšteno dobro i iznosi oko 85%, ali je ipak u prva dva stadijuma preko 90% a u IV stadijumu oko 70%. I dok je pred pedijatrijama imperativ rane dijagnostike, sa druge strane, preduzimanje operativnih zahvata kod ovih bolesnika van tercijarnih centara se ne preporučuje. Naime, precizno određivanje stadijuma tumora je preduslov za adekvatnu terapiju koja će biti dovoljno intenzivna za uznapredovalu bolest, a u ranim stadijumima poštediti dete nepotrebne toksičnosti. Zato pred dečjim hirurgom stoje zadaci koji prevazilaze uobičajena pravila hirurškog zahvata, za šta je verovatno najbolji primer protokol za operativni zahvat kod Vilmsovog tumora, o kome će biti reči. Sem toga, za najveći broj tumora dečje neophodna je preoperativna (neoadjuvantna) citostatska terapija, što je još jedan razlog neophodnosti upućivanja ove dece u centre koji

se bave pedijatrijskom onkologijom. Veliki napredak postignut u pedijatrijskoj onkologiji načinjen je zahvaljujući udruživanju centara u nacionalne ili internacionalne kooperativne grupe. Samo na taj način, sagledavanjem velikog broja bolesnika, bilo je moguće unaprediti lečenje ovih retkih oboljenja (3).

U manje od pet procenata dece obolele od maligniteta postoji pozitivna porodična anamneza u smislu prisustva naslednih faktora (1). Najčešći primer je pojava retinoblastoma u druge dece u porodici, jer je oko 40% svih retinoblastoma nasledno, a nešto ređi primer je Vilmsov tumor.

Neuroblastom je najčešći intraabdominalni tumor koji nastaje na mestima gde fetalni neuroblasti migriraju iz neuralnog grebena do simpatičkih ganglija i nadbubrežne žlezde. Po kliničkom toku i prognozi tumor se sastoji od bar dve veoma različite forme. Sa jedne strane spektra su tumori sa jedinstvenim svojstvom spontane regresije. Naime, u 2% autopsija dece do tri meseca nalazi se neuroblastom, što je 200 puta češće od incidence neuroblastoma. Tako i kod najvećeg broja dece sa neuroblastomom u IV stadijumu dolazi do spontane regresije. Sa druge strane je agresivna metastatska forma bolesti koja se po pravilu javlja u dece starije od godinu dana (4).

Mada klasifikacija tumora u stadijume i uobičajeni patohistološki pregled daju prognostički značajne podatke o rasprostranjenosti bolesti i stepenu diferencijacije tumorskih ćelija (Tabela 1), ipak se na taj način ne mogu odrediti svi relevantni prognostički parametri. Ispitivanje se mora dopuniti nalazom amplifikacije N-myc onkogeno koja korelira sa lošom prognozom, a određuje se tehnikama molekularne genetike. Postoje i dodatni biološki prognostički markeri, kao što su poremećaji hromozoma 1 i druge hromozomske aberacije, diploidija i ekspresija različitih diferencijacionih markera. Za ove analize najčešće je neophodno sveže tumorsko tkivo, što je još jedan razlog da se operacije tumora prepuste

Tabela 1 Stadijumi bolesti prema Međunarodnom sistemu određivanja stadijuma neuroblastoma (International Neuroblastoma Staging System, INSS)***Table 1** Disease Staging According to the International Neuroblastoma Staging System*

Stadijum/Stage	Opis/Description
I	Lokalizovan tumor, kompletno odstranjen, negativni regionalni limfni čvorovi/Localized tumor, completely removed, no spread to regional lymph nodes
IIA	Lokalizovan tumor, nepotpuno odstranjen, negativni limfni čvorovi sa iste i suprotne strane/Localized tumor, incompletely removed, no spread to regional lymph nodes
IIB	Lokalizovan tumor, potpuno ili nepotpuno odstranjen, sa iste strane pozitivni, a sa druge strane negativni limfni čvorovi/Localized tumor, completely or incompletely removed, spread to lymph nodes on the same side, but not the other side
III	Neresektabilan tumor koji prelazi središnju liniju sa ili bez zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova ili medijalno postavljen tumor koji infiltrira strukture ili zahvata limfne čvorove na obe strane/Non-resectable tumor crossing the midline, with or without spread to regional lymph nodes or medially located tumor infiltrating structures or spreading to lymph nodes on both sides
IV	Svaki primarni tumor sa rasejanjem u udaljene limfne čvorove, korteks kostiju, kostnu srž, jetru ili ostale organe/Any primary tumor spreading to distant lymph nodes, cortical bone, bone marrow, liver or other organs
IVs	Lokalizovan primarni tumor koji se rasejava u jetru, kožu ili koštano srž, kod dece mlađe od 1 godine/Localized primary tumor spreading to liver, skin or bone marrow in children under 1 year of age

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

tercijarnim centrima koji imaju mogućnosti za ovako kompleksnu i skupu dijagnostiku.

Klinička slika ovog tumora je veoma polimorfna. Simptomi zavise od primarne lokalizacije, postojanja metastaza i sekretorne aktivnosti tumorskih ćelija. Tumorska masa je najčešće lokalizovana u trbuhu i to u nadbubrežnoj žlezdi, paravertebralnim ganglijama, celijačnom pleksusu, donjim mezenteričnim ganglijama, hipogastričnom i presakralnom pleksusu. Kod lokalizacije u grudnom košu, tumor polazi iz cervikalnog ili zvezdastog gangliona i torakalnih ganglija. Pritisak na ciljarni ganglion daje Hornerov sindrom – ptozu, miozu i enoftalmus. Osim toga, sam rast tumorske mase protiče asimptomatski dosta dugo, ako nema širenja u kičmeni kanal ili kompresije pelvičnih nerava. Međutim, ako je tumor sekretorno aktivan, javlja se hipertenzija (kateholamini) i proliv (vazoaktivni intestinalni peptid).

Imunski odgovor na tumorske ćelije dovodi do karakterističnih neuroloških ispada – sindrom »dancing eye, dancing feet«. Metastatska bolest se manifestuje malaksalošću, povišenom temperaturom, gubitkom u težini, anemijom i bolom u kostima. Radiološki znaci metastaza neuroblastoma u kostima su veoma diskretni, pa je mogućnost da se bolest previdi ako se za njom ne traga velika. Širenje bolesti u retroorbitalni prostor daje periorbitalne hematome i egzoftalmus.

Lečenje neuroblastoma se, u zavisnosti od prognostičkih parametara, sastoji od operativnog odstranjivanja tumorske mase, hemioterapije i zračenja. Kako u oblicima sa lošom prognozom značajan pomak u procentima preživljavanja nije postignut, upotrebljavaju se novi terapijski modaliteti kao što su megaterapija sa reinfuzijom matičnih ćelija hematopoeze, diferencijacioni agensi i metajodbenzilguanidin (MIBG) (5).

Vilmsov (Wilms) tumor – nefroblastom vodi poreklo od mezoderma i spada u embrionalne tumore. Prema rasprostranjenosti i patohistološkim karakteristikama tumora razlikuje se pet stadijuma (2) (Tabela 2).

Najveća učestalost javljanja je u trećoj godini, a 90% dece sa VT je mlađe od sedam godina. Izuzetno je redak nakon 11. godine. Muški i ženski pol obolevaju sa podjednako učestalošću. Prvi simptom je najčešće uvećanje trbuha koje primete roditelji ili lekar prilikom rutinskog pregleda abdomena (5,6). Mali broj bolesnika ima hematuriju, a još manji hipertenziju. Iako spada u maligna oboljenja sa najboljom prognozom, naime sa preživljavanjem od 85% za stadijume I-IV, u pristupu lečenju razlikuju se američki i evropski stručnjaci (7). Protokol za lečenje evropskog udruženja pedijatrijske onkologije (Société International Oncologie Pédiatrique – SIOP) predviđa jednomesečnu preoperativnu citostatsku terapiju za svu decu kod koje se na osnovu ultrazvučnog nalaza (tumorska masa koja deformiše pijelokaliksni sistem) sumnja na Vilmsov tumor. Operaciju rade iskusni hirurzi koji, između ostalog, moraju da poštuju čitav niz zahteva (Tabela 3) čiji je prevashodni cilj omogućavanje patologu da precizno odredi stadijum tumora i da, ukoliko postoji histološka slika anaplazije, uspe da razdvoji fokalnu od difuzne anaplazije.

Glavne prednosti preoperativne terapije su: 1. zadržavanje tumorske kapsule, čime se smanjuje mogućnost rasipanja tumorskog tkiva u trbušnu duplju, što bi automatski svrstalo dete u uznapredovali III stadijum bolesti u kome je neophodna radioterapija; 2. eventualni tumorski trombi u šupljim veni, koji bi zahtevali opsežnu vaskularnu hirurgiju u najvećem broju slučajeva nestaju po primeni preoperativne citostatske terapije. Najveći nedostaci ovog pristupa su, po američkim autorima, 1. činjenica da po primeni citostatika tumorsko tkivo biva izmenjeno, te patohistološka slika nema isti prognostički značaj kao kada se

tumor odmah izvadi; 2. kako se preoperativna terapija započinje bez histološke potvrde tumora, velika je mogućnost da deca sa benignim poremećajima ili drugim malignim oboljenjima dobiju nepotrebnu ili neodgovarajuću citostatsku terapiju. Ipak, rezultati oba pristupa su gotovo identični.

Za ovaj tumor dobre prognoze ključno je izbeći nepotrebno agresivan pristup za decu sa dobrom prognozom. Jedan od primera je upotreba zračne terapije, koja je indikovana samo za uznapredovalu bolest i patohistološku sliku difuzne anaplazije. Zračna terapija u ovom slučaju neizostavno zahvata i kosti karlice i zgloba kuka uzrokujući zastoj rasta, pa često dovodi do ozbiljnog invaliditeta (8).

Sarkomi su maligni mekotkivni ili koštani tumori koji nastaju iz primitivnih mezemhimnih ćelija (9). Rabdomiosarkom je najčešći mekotkivni sarkom u dece. Nastaje od mezemhimnih ćelija opredeljenih za nastanak poprečno prugastih mišića. Najčešći koštani tumori u dece su osteosarkom i Juingov (Ewing) sarkom. Klinička slika rabdomiosarkoma zavisi od lokalizacije, veličine tumorske mase i eventualnog prisustva metastaza. Rabdomiosarkom u orbiti se manifestuje egzoftalmusom i ograničenom pokretljivošću bulbusa. Tumori genitourinarnog trakta se manifestuju otežanim mokrenjem, gubitkom kontrole mokrenja i paratestikularnim otokom. Metastaze u kostima su praćene bolovima i znacima snižene produkcije ćelija krvnih loza. Dijagnoza se postavlja patohistološkim pregledom uzorka tumorskog tkiva. Sarkomi su često toliko nediferentovani da se svetlosnom mikroskopijom mogu okarakterisati samo kao tumori malih plavih ćelija. Zbog toga je za njihovu dijagnozu i određivanje podtipova neophodna imunohistohemijska i citogenetska analiza kojom se nalaze specifične translokacije hromozoma, na primer t(2;13) i t(1;13) kod alveolarnog rabdomiosarkoma. Kao i ostala maligna oboljenja, rabdomiosarkomi se leče po protokolima koji bolest

Tabela 2 Klinički stadijumi Vilmsovog tumora***Table 2** Wilms' Tumor Clinical Staging*

Stadijum/Stage	Opis/Description
I	Tumor ograničen na bubreg, kapsula bubrega očuvana, potpuno uklanjanje tumora/ Tumor localized to the kidney, kidney capsule intact, complete removal of tumor
II	Tumor se širi izvan bubrega, potpuno uklanjanje tumora/Extrarenal tumor spread, complete removal of tumor
III	Ostatak tumorske mase u trbuhu nakon operacije (makroskopski ili mikroskopski), zahvaćeni limfni čvorovi u trbuhu, tumor koji rupturira u toku operacije/Remaining tumor mass in the abdomen after surgery (macroscopic or microscopic), spread to abdominal lymph nodes, tumor rupture during surgery
IV	Hematogene metastaze (pluća, jetra, kosti, mozak) ili zahvaćeni limfni čvorovi van trbuha/Hematogenous metastases (lungs, liver, bones, brain) or spread to extra-ab- dominal lymph nodes
V	Obostrani Vilmsov tumor/Bilateral Wilms' tumor

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Tabela 3 Zahtevi za hirurga u toku operacije Vilmsovog tumora***Table 3** Requirements for the Surgeon Performing the Extraction of Wilms' Tumor*

- Pristup: dugačka transverzalna bilateralno subkostalna incizija/Approach: long transverse bilateral subcostal incision
- Radikalno uklanjanje metastaza/Radical removal of metastases
- Otvaranje suprotnog retroperitonealnog prostora/Opening of contralateral retroperitoneal space
- Nefrektomija: rano podvezivanje prvo renalne arterije, zatim vene, ekstenzivan *Kocher* manevar duodenuma u pristupu velikim tumorima/Nephrectomy: early ligation of renal artery, then renal vein, extensive duodenal *Kocher* maneuver in the approach to large tumors
- Trombektomija, ako treba do pretkomore, uz pomoć vaskularnog hirurga/Thrombectomy, up to the atrium if necessary, with the assistance of vascular surgeon
- Nadbubrežnu žlezdu ostaviti ako nije infiltrirana/Adrenal gland should be spared, unless it is infiltrated
- Ureter disecirati u nivou bešike, ne odvajati od tumora tj. bubrega/Ureter should be dissected at the bladder, not separated from the tumor, i.e. kidney
- Radikalna disekcija limfnih čvorova ne poboljšava prognozu, ali treba odstraniti patološke limfne čvorove/Radical dissection of lymph nodes does not improve prognosis, but pathological lymph nodes should be removed
- Regionalne limfne čvorove (hilarni i paraaortni limfni čvorovi oko ishodišta renalne arterije iz aorte) i ekstraregionalne limfne čvorove (iznad i ispod regionalnih tj. konture bubrega) treba podvrći biopsiji te, ako nisu sumnjivi, dobro obeležiti i poslati na pregled patologa/Regional lymph nodes (hilar and paraaortal nodes around the beginning of renal artery) and extraregional lymph nodes (above and below regional nodes, i.e. kidney outline) should be biopsied and, if not suspicious, well marked and sent to the pathologist
- Detaljan pregled/ekscizija/biopsija: psoas, dijafragma, peritoneum, jetra, slezina, pankreas, kolon-mezokolon, perirenalno masno tkivo, nadbubrežna žlezda, limfni čvorovi (regionalni, ekstraregionalni i ostali), renalna vena i donja šuplja vena/Detailed examination/excision/biopsy: psoas, diaphragm, peritoneum, liver, spleen, pancreas, colon-mesocolon, perirenal fat tissue, adrenal gland, lymph nodes (regional, extraregional and other), renal vein and inferior vena cava
- Na mesta suspektne nepotpune ekscizije postaviti titanijumske klipove ili opacificirano vlakno/At the sites of suspected incomplete excision, titanium clips or opacified fibers should be placed

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

svrstavaju u grupe rizika zavisno od patohistologije, operabilnosti, rasprostranjenosti tumora i reagovanja na hemioterapiju. Kod primarno neoperabilnih tumora nakon dijagnostičke biopsije, lečenje se počinje hemioterapijom. Potom mogu uslediti operativna i zračna terapija, a zatim ponovo primena citostatika. Najbolji rezultati lečenja se postižu kada je tumor primarno operabilan i kada nema lokalnog širenja u susedna tkiva i organe, kao ni udaljenih metastaza (9).

Osteosarkom je primarni maligni tumor kosti, koji se odlikuje stvaranjem nezrelog koštanog tkiva. Javlja se najčešće od 10. do 20. godine u periodu najintenzivnijeg stvaranja koštanog tkiva i češće u muškog nego u ženskog pola (1,6:1) i to najčešće oko kolennog zgloba (60%), mada može da zahvati bilo koju kost. Većina bolesnika se žali na bol, a nekada postoji i otok mekih tkiva iznad zahvaćene regije. Pošto bol nije intenzivan i stalan, često prođu meseci pre nego što se postavi dijagnoza. Sedimentacija i krvna slika su po pravilu normalne. Na običnoj radiografiji mogu se uočiti karakteristične, ali ne i patognomonične, promene za osteosarkom. Tipičan nalaz je destrukcija kosti sa gubitkom trabekula, kombinovana sa periostalnim stvaranjem novog koštanog tkiva, kako u samoj kosti, tako i u mekom tkivu. Neki tumori mogu biti skoro isključivo litički, dok su drugi prevashodno sklerotički. Kako osteosarkom najčešće metastazira u pluća, a ređe se može naći na više mesta u skeletu, radiografija pluća i skeleta može da bude od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. Neki bolesnici sa osteosarkomom imaju povišenu alkalnu fosfatazu.

Definitivna dijagnoza se može postaviti samo biopsijom. Biopsija se radi isključivo u centru koji se bavi lečenjem ovih bolesnika, jer se mora isplanirati tako da se prilikom definitivne operacije mesto biopsije odstrani zajedno sa tumorom.

Pre uvođenja hemoterapije preživljavalo je oko 20% bolesnika, a amputacija je bila

obavezna. Savremeni pristup lečenju, koji podrazumeva kombinovanje hemoterapije, operacija i radioterapije, omogućava preživljavanje više od 60% bolesnika. Što je još važnije, savremena radikalna hirurgija ne mora obavezno da bude i mutilantna. Resekcija tumora je češća nego amputacija, a razvijene su i različite tehnike za zamenu odstranjenog dela kosti, nakon čega sledi rehabilitacija. Operativno otklanjanje eventualnih metastaza na plućima važan je deo programa lečenja. Jasno je da se ovako komplikovan tretman može obezbediti isključivo u specijalizovanim centrima u kojima timski rade pedijatar onkolog, ortoped, fizijatar, radiolog, radioterapeut i drugi stručnjaci (10).

Juingov (Ewing) sarkom čini do 15% svih primarnih malignih tumora kosti. Javlja se najčešće u drugoj deceniji života, nešto češće kod dečaka, i manifestuje se bolom i otokom iznad zahvaćene kosti (11). Pljosnate kosti su često mesto nastanka tumora (kraljica, rebra), ali tumor može da se javi na svim kostima. Uz lokalne simptome često postoji i poremećeno opšte stanje, po pravilu kod bolenika sa metastazama: intermitentna febrilnost, slabost, anoreksija. Sedimentacija je umereno povišena, može se javiti i anemija i leukocitoza. Laktat dehidrogenaza (LDH) je takođe povišena. Prvi korak u dijagnostici predstavlja radiografija. Osteolitičke lezije (»moljcima izjedena kost«) uz periost izdignut i u slojevima (»u vidu crnog luka«) karakteristični su za Juingov sarkom. U dugim kostima promene su lokalizovane u dijafizama, a ne u metafizama kao kod osteosarkoma. Diferencijalno-dijagnostički najpre dolazi u obzir osteomijelitis, zbog slične kliničke slike i radiografskih promena.

Metastaze se javljaju skoro podjednako često u plućima i u dugim kostima uz zahvaćenost koštane srži. Juingov sarkom se može javiti i ekstraosealno u mekom tkivu, najčešće na trupu (12).

Tumorigerminativnih ćelija su lokalizovani u sakrokokcigealnoj regiji u novorođenčeta

i malog deteta, u ovarijumu u pubertetskih devojčica i u testisu kod odojčadi i adolescenta. Postoje četiri glavna patohistološka tipa i to tumor žumančane kese, horiokarcinom, germinom i embrionalni karcinom, mada se često viđaju i prelazni oblici između ovih tipova. Osim toga, nalaze se u abdomenu, medijastinumu i centralnom nervnom sistemu. Za pojedine podtipove i lokalizacije dovoljna je hirurška resekcija, dok se kod drugih primenjuje hemioterapija. Za praćenje evolucije bolesti značajno je određivanje vrednosti α -fetoproteina i β -horionskog gonadotropina (13).

Retinoblastom, najčešći tumor orbite u dece, je jedan od najboljih primera uloge tumor-supresornih gena u nastanku maligniteta. U tumorskom tkivu nalazi se delecija dela 13 hromozoma – 13q14, a u jedne trećine obolelih, ista delecija se otkriva i u konstitucionalnom kariotipu. Ova delecija dovodi do gubitka tumor-supresornog gena RB1. Gubitak jedne kopije gena, takozvani »prvi događaj« nije dovoljan da indukuje malignitet, potreban je još i »drugi događaj«, gubitak obe kopije, da bi ćelija krenula putem maligne transformacije. U slučaju retinoblastoma kod dece koja se rađaju sa delecijom u konstitucionalnom kariotipu (hereditarnog retinoblastoma) potreban je, dakle, samo još jedan događaj za nastanak tumora, pa ovi tumori po pravilu nastaju ranije, već u toku prve godine života i često su obostrani. Nasuprot tome, kod dece bez delecije potrebno je više vremena, jer se oba događaja moraju odigrati postnatalno, pa se tumori viđaju kasnije, ali ipak već do treće godine života. Deca sa hereditarnim retinoblastomom imaju i predispoziciju ka nastanku drugih tumora.

Literatura

1. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene*. 2004; 23(38):6429-44.
2. Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Odavde sasvim jasno proizlazi da je obaveza lekara koji vidi bolesnika sa retinoblastomom da ga uputi u genetsko savetovalište.

Bolest se najčešće prvo prezentuje pojavom belog refleksa u zenici – leukokorijom, a ređe naglo nastalim strabizmom. Stoga je svakom detetu sa strabizmom neophodno pregledati očno dno. Tumor u I i II stadijumu ima izvanrednu prognozu, a umesto enukleacije, koja se ranije praktikovala, hirurgu su na raspolaganju druge metode kojima je moguće sačuvati očnu jabučicu. Ako je zahvaćen optički nerv, neophodna je adjuvantna terapija, uglavnom citostaticima koji su aktivni protiv neuroblastoma (14).

Tumori jetre čine oko 1,4% svih maligniteta u dece. Najčešći je hepatoblastom koji se manifestuje uvećanjem trbuha i nespecifičnim simptomima (povišena temperatura, gubitak apetita i težine). U 80% slučajeva se nađu povišene vrednosti α -fetoproteina. Izlečenje se postiže samo uz kompletnu hiruršku resekciju. Kako se u oko 30% slučajeva radi o primarno neresektabilnom tumoru, savremeno lečenje nakon biopsije i histološke potvrde dijagnoze podrazumeva primenu preoperativne hemioterapije koja dovodi do smanjivanja tumorske mase. Ovakav princip lečenja dovodi do smanjenja operativnog mortaliteta i do izlečenja u oko 90% slučajeva (15).

Zaključak

Znaci i simptomi koji bi bili patognomonični za maligne solidne tumore u dece ne postoje, tako da samo dobro poznavanje kliničke slike različitih malignih oboljenja može da omogući njihovo rano prepoznavanje, koje je jedan od preduslova za izlečenje.

3. O'Leary M, Krailo M, Anderson JR, Reaman GH. Progress in childhood cancer: 50 years of research collaboration, a report from the Children's Oncology Group. *Semin Oncol.* 2008;35(5):484-93.
4. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(1):97-120.
5. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am.* 2006;86(2):469-87.
6. Varan A. Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(2):c83-90.
7. Green DM. Controversies in the management of Wilms tumour - immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? *Eur J Cancer.* 2007;43(17):2453-6.
8. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol.* 2008;38(1):2-17.
9. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2008;88(3):615-27.
10. Bielack SS, Carrle D. State-of-the-art approach in selective curable tumors: bone sarcoma. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 7.
11. Iwamoto Y. Diagnosis and treatment of Ewing's sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(2):79-89.
12. Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(4):617-24.
13. Rustin G, Rehman F. State-of-the-art approach in selective curable tumors: germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7.
14. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Chantada G, Fu L, Qaddoumi I, Antoneli C et al. Retinoblastoma: one world, one vision. *Williams J Pediatrics.* 2008;122(3):e763-70.
15. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol.* 2007;16(3):195-203.

Summary

SOLID TUMORS IN CHILDREN

Dragana JANIĆ

University Children's Hospital, Tiršova 10, Belgrade, Serbia

The treatment of children with malignant disease has, in recent decades, seen an immense improvement, with more than two thirds of children now being cured. Nevertheless, clinicians and researchers are still confronted with the task of devising new strategies for treating diseases that continue to be associated with generally poor outcome, while, at the same time, it may be possible to reduce treatment intensity in those conditions that have a good prognosis. Molecular genetics has greatly contributed to the defining of prognostic groups and obtaining insight into genetic predisposition toward cancer. Indeed, many of the earliest models explaining carcinogenesis came from the research of childhood malignancies. The multitude of histological types, different anatomical localizations and the absence of pathognomonic symptoms and signs all contribute to the existing difficulties in recognition and early establishment of diagnosis of solid tumors in children, which is considered to be a key requisite for successful treatment. Timely diagnosis, treatment and follow-up of childhood malignant diseases require a complex, multidisciplinary approach undertaken by highly specialized institutions.

Key words: Solid tumors ■ Children

Received: November 27, 2008

Accepted: January 12, 2009