

TUMORI MOZGA U DJEČJOJ DOBI (RAST I RAZVOJ LIJEČENIH BOLESNIKA)

TOMISLAV FRANJO HAJNŽIĆ*

U radu su iznesene najznačajnije neželjene pojave, koje se mogu javiti u dječjoj i odrasloj dobi, nakon primjene agresivne onkološke terapije. Primjena zračenja i kemoterapije u ranoj dječjoj dobi može uzrokovati ireverzibilne štetne posljedice u djeteta. Velika ograničenja pri primjeni onkološkog liječenja postoje do 18 mjeseci života, ali i nakon te kronološke dobi vrijede za djecu drugačija načela u primjeni kemoterapije. Pregledno su navedene najvažnije nuspojave pri primjeni radioterapije i kemoterapije koje su vezane uz rast i razvoj bolesnika s tumorom mozga. Iznesena su vlastita iskustva u praćenju, imunološkog, endokrinološkog i neurološkog sustava u djece liječene od solidnih tumora središnjeg živčanog sustava. Značajne promjene u prirastu tjelesne mase i linearnog rasta u visinu registrirane su, u pacijenata s ovim najčešćim solidnim zloćudnim tumorom, već tijekom indukcijske i konsolidacijske faze liječenja u prvih nekoliko mjeseci od početka terapije. Nakon provedenog liječenja u nekih bolesnika nastaju poremećaji u funkcioniranju hipotalamo-hipofizne zajednice i štitnjače. Adekvatna potporna terapija tijekom liječenja i egzaktna supstitucijska nadoknada kod manifestnih poremećaja, omogućuje izliječenoj djeci s malignim tumorom mozga zadovoljavajuću daljnji rast i razvoj.

Deskriptori: TUMORI MOZGA, ŠTETNI UČINCI LIJEČENJA, RAST I RAZVOJ

Uvodna razmatranja

Terapijski protokoli za liječenje zloćudnih bolesti u dječjoj dobi uključuju primjenu višemjesečne polikemoterapije i radioterapiju. Samo ovakvo složeno liječenje uz intervencije neurokirurga, omogućili su duže remisije i veći postotak izlječenja pacijenata s tumorom mozga. Tako se sada može očekivati četverogodišnje preživljenje u nekad neizlječivih zloćudnih tumora središnjeg živčanog sustava (SŽS) u 60-70% bolesnika. Nažalost, primjenu agresivne terapije u bolesnika s tumorom mozga može pratiti niz neželjenih poremećaja koji loše utječu na rast i razvoj u dječjoj dobi. Neselektivno djelovanje kemoterapije, a posebno ioni-

zantnog zračenja, može u ovih bolesnika uzrokovati značajna funkcionalna, ali i anatomska oštećenja u organizmu.

Osnovna načela liječenja zloćudnih tumora mozga u dječjoj dobi

Složenoj terapiji zloćudnih bolesti treba pristupiti zajedno niz specijalista, liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s rakom. Solidni tumor SŽS inicijalno se nastoji maksimalno odstraniti kirurškim zahvatom. Nakon toga, ovisno o vrsti i smještaju tumora, slijedi kemoterapija i radioterapija. Danas je sve aktualnija imunoterapija, uvode se markirani lijekovi, somatostatini, genska terapija, adoptivna, celularna terapija, inhibitori angiogeneze, inhibitori migracije, odnosno proliferacije tumorskih stanica (1-14).

Liječenje je dugotrajno, traje nekoliko mjeseci do više godina. U određenim protokolima mora pacijent primiti u okviru polikemoterapije nekoliko citostatika istovremeno. Ovakva specifična terapija

trebala bi se provoditi u specijaliziranim odjelima za liječenje onkoloških pacijenata. U uspješnom protokolu za liječenje zloćudne bolesti neophodno 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 dobi bolesnika. To je načelo poglavito značajno u djece do treće godine života kada su moguća značajna funkcionalna i anatomska oštećenja uz nekritičnu primjenu kemoterapije i radioterapije. Zbog toga je terapijski pristup u ranoj dječjoj dobi mnogo pošteniji. Do kraja prve godine života unos citostatika je potrebno smanjiti, obzirom na dnevnu i ukupnu saturirajuću dozu na 50-75% doze koju prima bolesnik nakon dojenačke dobi (15, 16). Iradijacija središnjeg živčanog sustava se ne preporučuje prije 18-tog mjeseca života, poštenija je do treće godine, a tek nakon šeste godine liječenje je sličnije onom u starije djece i odraslih (17).

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

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Tomislav Franjo Hajnžić
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" Zagreb
Klinika za pedijatriju
Hematološko onkološki odjel
10000 Zagreb, Vinogradska 29

Pacijenti tada mogu primati 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 neophodnu metodu liječenja. Tako se sada može očekivati četiri godišnje preživljenje u nekad neizlječivih zloćudnih tumora mozga u 60-70% bolesnika. U našoj sredini, u djece s malignim bolestima, započeta su prije više od 19 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 citostatici 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 zloćudnog tumora, učinak kemo i radioterapije je razorniji, i to je osnovni princip onkološkog liječenja. Kako ima mnogo zdravog tkiva u organizmu koje relativno brže raste i obnavlja se, kao što su npr. korjen dlake, sluzničke strukture i stanice hematopoeze, tijekom liječenja zloćudne bolesti može doći do niza blagih neželjenih nuspojava, ali i do ireverzibilnih težih poremećaja, pa i smrti bolesnika. U opisu djelovanja pojedinog citostatika redovito se navode kao mogući toksični neželjeni učinci, alopecija, trombocitopenija, leukopenija, anemija, gastrointestinalni poremećaji, te oštećenja parenhimatoznih organa. Alkilirajući agensi i oni koji sadrže platinu mogu uzrokovati poremećaje spermatogeneze. Uz ove poznate rane toksične učinke onkološkog liječenja, koji se javljaju u indukcionom i konsolidirajućem razdoblju liječenja malignoma, mogu se manifestirati i druge neželjene pojave tijekom održavajuće višemjesečnoj fazi terapije, ali i kasnije, nakon niza godina iza završenog liječenja.

Tjelesni linearni rast u visinu

U našoj sredini prije više od 20 godina započeta su ispitivanja postterapijskih popratnih neželjenih poremećaja u djece s malignim bolestima, među kojima i poremećaja rasta i razvoja (20-28). Prateći dinamiku tjelesnog linearnog rasta u visinu i tjelesne mase tijekom prve godine po započetom liječenju, 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 težine kod znatnog broja pacijenata (26). U odnosu na krivulje rasta zdrave djece iste kronološke dobi u vremenskom razdoblju 3-6 mjeseci po uvođenju onkološke terapije, usporenje i zastoj linearnog rasta u visinu registriran je u 70% pacijenata, a tijekom 6-12 mjeseci zastoj rasta je evidentiran u 60% ispitanika. Nakon 3-6 mjeseci liječenja 35% onkoloških bolesnika nije napredovalo na tjelesnoj masi, dok se u 26% njih smanjila tjelesna težina. 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 (Tablica 1).

Poremećaji endokrinološkog sustava u djece s tumorima mozga nakon

primjene radioterapije posljedica su poremećaja funkcije hipotalamo-hipofizne zajednice. Niži rast u rasponu od -1,7 do -3,3 SD može se očekivati u većine bolesnika mlađih od 10 godina. Zastoj rasta u prvog godini liječenja očekuje se u oko 90% pacijenata (29, 30). Rezultati naših istraživanja pokazuju da je taj je postotak niži (60%), jer su u ispitivanoj skupini i djeca i s tumorom mozga i ona s leukemijom, u kojih je onkološka terapija manje agresivna (27). Manjkavo lučenje hormona rasta, 1-5 godina po prekidu terapije nalazi se u 40 do 70% bolesnika s tumorom mozga. Drugi hormoni luče se u zadovoljavajućoj mjeri, te 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 po ranijim protokolima (Yu-77, Yu-80) u dozi od 15-24 Gy. Sedam do deset godina nakon provedenog liječenja, tjelesni rast i koštanoj dobi odgovarali su kronološkoj dobi (14). U bolesnika sa solidnim tumorima mozga i ostalih dijelova 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).

Tablica 1.

Tjelesni linearni rast u visinu (TV) i tjelesna težina (TT) u djece sa solidnim tumorima mozga i hemoblastozama tijekom prve godine liječenja

Table 1

The linear body growth in height (BH) and body weight (BW) in children with solid brain tumors and hemoblastosis during the first year of treatment

		Trajanje liječenja / Duration of treatment			
		3-6 mjeseci 3-6 months		7-12 mjeseci 7-12 months	
Dinamika kretanja TT i TV Pace of BH and BW changes		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

Zračenje abdominalnog dijela kralježnice ima najjači utjecaj na linearni rast bolesnika a provedena istraživanja su pokazala da je gubitak ciljne tjelesne visine oko 9 cm ako je bolesnik zračen u dobi od jedne godine, 7 cm ako je zračen u dobi od 5 godina i 5,5 cm u dobi od 10 godina (31). Ispitivanja ukazuju i na posebnu osjetljivost djevojčica mlađih od 4 godine u kojih je zbog zračenja abdomena uočen najveći zaostatak u rastu (32).

Neuropsihološki poremećaji

Uz navedene učinke provedene terapije treba svakako navesti i druge činioce koji uzrokuju poremećaj rasta i razvoja u bolesnika s tumorom mozga. Prolazni ili trajni poremećaj može biti posljedica same osnovne bolesti. Maligni proces redovito oštećuje vitalni organ, SŽS i mnogobrojni neurološki poremećaji, mogu nastupiti tijekom i/ili nakon neurokirurškog zahvata.

Sve žive stanice su radiosenzitivne, a najviše one koje su veće reproduktivne aktivnosti, te manje morfološki i funkcionalno diferencirane. Od iradijacije očekuje se 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. Marker za oštećenje mozga je encefalopatija, gdje, uz propadanje tumorskog tkiva, dolazi i do neželjenog oštećenja zdravog parenhima mozga. Nastaju proširenja ventrikla i dilatacije kortikalnih prostora mozga. Atrofija SŽS, vidljiva je na kompjuteriranoj tomografiji već nakon 6 do 12 mjeseci po provedenoj radioterapiji.

Niža kronološka dob djeteta dodatni je rizični faktor za neurotoksičnost radioterapije, koji utječe na razvoj ranih i kasnih poremećaja rasta i razvoja. Daljnji negativni faktor je potreba za iradijacijom cijelog SŽS. Štetni učinak zračenja pojačavaju i pridruženi neurološki poremećaji koji postoje od ranije (epilepsija, hidrocefalus, komplikacije nakon operacije). Nađeno je, da ukupni krvni volumen u mozgu nakon 4 tjedna

radioterapije pada na 30% bazalnih vrijednosti (gubitak kapaciteta postkapilar-nog venskog sustava).

Oštećenja moždanog tkiva nakon provedenog liječenja tumora mozga, mogu se manifestirati tek kao blagi ispadi intelektualnih, neuroloških i endokrinoloških funkcija (29, 30). Preterapijski učinjen EEG upoređivali smo s nalazom neposredno nakon provedenog liječenja. Rezultati naših istraživanja su pokazali u 52% pacijenata s hemoblastozama, a u 75% bolesnika s tumorima - CNS-a, učestaliju pojavu sporih aktivnosti u poststraničnim regijama, te difuzno paroksizmalno dizritmičke promjene (26).

Ispitivanja *intelektualnog funkcioniranja* u bolesnika, tijekom prve dvije godine liječenja, provodila su se predškolskim, razvojnim tehnikama za ispitivanje inteligencije i posebnih vještina (kao grafomotorike), i cjelovitom tehnikom Wechslerovog tipa koja mjeri 11 intelektualnih funkcija, uključujući koncentraciju i kratkoročno pamćenje. Nalazi registrirani u pacijenata s tumorom mozga ukazuju na prosječno intelektualno funkcioniranje u 72% ovih bolesnika, a kao ispodprosječno procjenjeno je u 8% ispitanika. Intelektualno funkcioniranje, u rasponu od kategorije ispod prosjeka do kategorije blagog subnormalnog funkcioniranja, pokazivalo je 16% liječene djece. Posebna odstupanja u području koncentracije pažnje nađena su u 60% bolesnika, a u kratkoročnom pamćenju u 40% ispitivane djece. Otežanu kontrolu mikromotoričkih pokreta pokazivalo je 68% djece s tumorima mozga, od kojih je 24% pokazalo statistički značajna odstupanja indikativna za organsku disfunkciju središnjeg živčanog sustava.

Ispodprosječne rezultate u grafomotorici imalo je njih 16%, no bez značajnih pokazatelja suspektih za organski uzrokovanu disfunkciju (26, 28). 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, mogu se u odrasloj dobi, u nekad liječenih pacijenata, manifestirati ubrzanom aterosklerozom, endokrinolo-

škom disfunkcijom i sekundarnim malignomima (33, 34).

Naša iskustva kao i iskustva drugih autora pokazuju da se mnoga oštećenja organskih sustava, rana i kasna, tranzitorna ili trajnija koja uzrokuju kemoterapija i radioterapija, mogu uspješno prevenirati i liječiti (27-30, 35, 36). To se prvenstveno odnosi na korekcije endokrinoloških poremećaja, supstituciju hormona rasta i štitnjače. Stručnjaci, logopedi, psiholozi, fizijatri, i niz drugih neophodni su u praćenju i rehabilitaciji ovih bolesnika. Tijekom višemjesečnog intenzivnog, indukcionog onkološkog liječenja učestalije interkurentne infekcije mogu direktno utjecati na ishod liječenja, rast i razvoj u ranom razdoblju liječenja. Kada smo utvrdili izrazito oslabljenu *imunoreaktivnost* u mnogih bolesnika s zloćudnim tumorima mozga tijekom dugotrajne terapije, pravovremenim farmakoterapijskim intervencijama, pa i imunomodulacijama, sprečavali smo interkurentne infekcije, ne prekidajući liječenje (24).

Zaključak

Zahvaljujući agresivnoj, složenoj, ali uspješnoj terapiji, sve su duže remisije i velik broj izliječene djece od zloćudnih bolesti. Zbog neselektivnog djelovanja citostatika i radioterapije, njihovo je liječenje praćeno nizom neželjenih komplikacija. Rane popratne nuspojave, oštećenja inicijalno zdravih parenhimatoznih organa i poremećaj imunosti, sprečavamo i liječimo suportivnom terapijom. Nagli zastoj tjelesnog rasta tijekom prve godine liječenja, manje je izražen nakon druge godine, kada je ona manje agresivna. Kasne komplikacije nakon prestanka liječenja, mogu biti manifestne čitav život. U odrasloj dobi u 75% bolesnika blagi neuropsihološki poremećaji i nešto niži rast ne predstavljaju hendikep koji bi ih značajnije ometao u svakodnevnom životu. U djece je manjak hormona rasta u predpubertetskoj dobi praćen značajnim zastojem linearnog rasta u visinu i zahtjeva supstituciju hormonom rasta. Ukoliko postoji poremećaj štitnjače, potrebna je nadomjestna terapija njenim hormonom. U pacijenata s manifestnim neuropsihološkim poremećajima neo-

phodno je uključiti u terapijski i rehabilitacijski postupak psihologa, neuropedijatra, defektologa i fizijatra.

LITERATURA

- Bruckner JC, Brown LD, Kugler JW i sur. Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma. *J Neurosurg* 1995; 82: 430.
- Hamblin TJ. From dendritic cells to tumor vaccines. *Lancet* 1996; 347: 705-6.
- Trojan J, Johnson TR, Rudin SD i sur. Treatment and prevention of rat glioblastomas by immunogenic C6 cells expressing antisense insulin-like growth factor-I RNA. *Science* 1993; 259: 94-7.
- Saris SC, Rosenberg SA, Friedman RB i sur. Penetration of recombinant interleukin-2 across the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Neurosurg*. 1988; 69: 29-34.
- Harris CC, Hollstein M Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1993; 329: 1318-27.
- Aka K, Bruner JM, Bondy ML i sur. Detection of 53 alterations in human astrocytomas using frozen tissue sections for the polymerase chain reaction. *J Neurooncol*. 1993; 16: 125-33.
- O'Byrne KJ, Carney DN. Radiolabelled somatostatin analogue scintigraphy in oncology. *Anti-Cancer Drugs* 1966; (suppl 1): 33-44.
- Culver KW, Ram Z, Wallbridge S i sur. In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science* 1992; 256: 1550-2.
- Litofsky NS, Hinton D, Raffel C. The lack of a role for p53 in astrocytomas in pediatric patients. *Neurosurgery* 1994; 34: 967-72.
- Danert A, Machein M, Breier G i sur. 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.
- Hayes RL. The cellular immunotherapy of primary brain tumors *Rev Neurol* 1992; 148: 454-66.
- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y i sur. Endostatin. An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997; 88: 277-85.
- Knupfer MM, Poppenborg H, van Gool S i sur. Interferon gamma inhibits proliferation and adhesion of T98G cells in vitro. *Klin Pediatr* 1997; 209: 273-5.
- Wolff JEA, Egeler RM. Investigational approaches to the treatment of brain tumors in children. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 32: 135-8.
- Šamija M i sur. *Onkologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2000; 133-43.
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Säuglings-Neuroblastom-Pilotprotokoll NB-95-S/P. Köln: Berthold-Hero, 1966; 46-8.
- Vrhovac B, Reiner Ž. Farmakoterapijski priručnik. 3. izd. Zagreb: Med-Ekon d.d., 2000; 15-7.
- Kühl J, Berthold U, Bode F i sur. 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.
- Lee GR, Foerster J, Lukens J i sur. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10 izd. Baltimore, Williams & Wilkins Comp., 1999; 422.
- Hajnžić TF, Kadrnka Lovrenčić M, Oberiter V. Neuroendocrinologic assessment in childhood retinoblastoma with extraocular extension after cranial irradiation and chemotherapy. Brussels, Abstract Review, First ICSCO, 1988; 61.
- Hajnžić TF, Cvitanović Lj, Jugović V, Hajnžić T. Neuropsychological assessment in childhood acute leukemia after the therapy. *Supp Care & Cancer*, 1995; 3: 368-9.
- Hajnžić TF, Lukač J, Hajnžić T Jr. Granulocyte and monocyte ingestion abilities in levamisole treated children with acute leukemia. *Hematologica*, 1999; 84: 240.
- Hajnžić T, Kordić D, Hajnžić TF, Kaštelan M. Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) in children with brain tumor. *Med Ped Oncol*. 2000; 35: 329.
- Hajnžić TF, Kaštelan M, Lukač J, Hajnžić T. Number of immunocompetent cells and lymphocyte reactivity to mitogens in levamisole treated brain tumor children. *Pediatr Hemat Oncol*. 1999; 16: 335-340.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst i sur. 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.
- Gurney JG, Ness KK, Stovall M i sur. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4731-9.
- Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH, Swindell R, Gattamaneni HR. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1990; 18 (6): 441-6.
- 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 (1): 59-64.
- 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 Ped Oncol*. 1999; 33: 362-71.
- Hajnžić TF, Mataija M, Cvitanović Lj, Talan-Hranilović J. Brain tumors after therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2000; 11 (Suppl 4): 131.
- Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K i sur. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 611-16.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C i sur. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346-53.

Summary

BRAIN TUMORS IN CHILDHOOD
(GROWTH AND DEVELOPMENT OF TREATED PATIENTS)

T. F. Hajnžić

In this report the most important undesirable side effects are presented which may appear in childhood and adult being treated with aggressive oncological therapy. The use of irradiation and chemotherapy during the childhood causes irreversible damage in the child. A major limitation in the use of oncological therapy exist up to the age of 18 months of life, and even after this age, different principles apply in children in the use of chemotherapy. The most important side effects are given in an overview, in the use of radiotherapy and chemotherapy, and which are related to the growth and development of patients with brain tumor. We given our own experience in the monitoring of the immune, endocrinological and neurological systems in children treated for solid tumors of central nervous system. Significant changes in the rise in body mass and linear growth in height have been registered in patients with this frequent solid malignant tumor in the first few months from the beginning of therapy. After therapy in some patients a disturbance occurs in the function of the hypothalamic - hypophysic system and thyroid gland. 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 tumor.

Descriptors: BRAIN TUMORS, THERAPY SIDE EFFECTS, GROWTH AND DEVELOPMENT