

UČESTALOST I ISHOD LIJEČENJA MALIGNIH BOLESTI DJECE I ADOLESCENATA

DRAGANA JANIĆ*

Maligne bolesti dječje dobi, sa incidencijom koja iznosi oko 140 na milion djece godišnje, čine približno 1% svih novodijagnosticiranih maligniteta. Izvanredni uspjesi u liječenju malignih bolesti u djece koji su rezultirali značajnim smanjenjem sveukupnog mortaliteta vezanog za rak u pedijatrijskoj populaciji spadaju među najsvjetlije primjere plodova koje je donio napredak medicine. Mnoge od ovih donedavno neizlječivih bolesti danas su u visokom postotku izlječive zahvaljujući primjeni suvremenih protokola liječenja. Posljednjih godina, međutim, došlo je do usporavanja opadanja mortaliteta od malignih bolesti u pedijatrijskoj populaciji što, uz povećanje ukupne incidencije, nameće čitav niz značajnih pitanja. Najpouzdaniji podaci o incidenciji i mortalitetu mogu se dobiti iz nacionalnih registara. Akademске kliničke studije su važan oslonac napretka u liječenju maligniteta u djece. Ovo se najbolje može sagledati kroz primjer koji nam pruža povijest liječenja dječje akutne limfoblastične leukemije - bolesti kod koje je ostvaren najuočljiviji napredak, uz najdramatičniju promjenu ishoda liječenja. Optimizacijom kemoterapijskog protokola moguće je postići dalje poboljšanje preživljenja uz istovremeno minimiziranje morbiditeta povezanog sa liječenjem. Bolje razumijevanje toksičnih efekata terapije omogućava razvoj sveobuhvatnih planova i smjernica za brigu o osobama koje su preboljele rak u djetinjstvu. Daljnji uspjesi na ovom izazovnom polju traže široku suradnju između liječnika specijalista iz područja pedijatrijske hematologije i onkologije, istraživača, pacijenata/roditelja, državnih i nevladinih organizacija, proizvođača lijekova i donosilaca zakona. Jedino uz takvu suradnju možemo se s pravom nadati kako će se u neposrednoj budućnosti dalje povećavati kako stopa izlječenja, tako i dugoročna kvaliteta života.

Deskriptori: MALIGNNE BOLESTI, DJECA, ADOLESCENTI, LIJEČENJE

Uvod

Izvanredni uspjesi u liječenju malignih bolesti u djece koji su rezultirali

značajnim smanjenjem sveukupnog mortaliteta vezanog za rak u pedijatrijskoj populaciji spadaju među najsvjetlije primjere plodova koje je donio napredak medicine. Mnoge od ovih donedavno neizlječivih bolesti danas su u visokom postotku izlječive zahvaljujući primjeni suvremenih protokola liječenja.

Posljednjih godina, međutim, došlo je do usporavanja opadanja mortaliteta od malignih bolesti u pedijatrijskoj populaciji

*Sveučilišna dječja Klinika, Beograd

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. Dragana Janić
Sveučilišna dječja Klinika
11000 Beograd, Tiršova 10
Republika Srbija
E-mail: dragana.janic@udk.bg.ac.rs

Tablica 1.

Međunarodna klasifikacija malignih bolesti u djetinjstvu, treće izdanje. Glavne kategorije (2).

I	Leukemije, mijeloproliferacijske bolesti i mijelodisplastični poremećaji
II	Limfomi i retikuloendotelne neoplazme
III	Tumori CNS i mješovite intrakranijalne i intraspinalne neoplazme
IV	Neuroblastom i drugi tumori perifernog živčanog sustava
V	Retinoblastom
VI	Tumori bubrega
VII	Tumori jetre
VIII	Maligni tumori kostiju
IX	Tumori mekih tkiva i drugi vankoštani sarkomi
X	Germinativni tumori, tumori trofoblata i neoplazme gonada
XI	Druge epitelne maligne neoplazme i maligni melanomi
XII	Neklasificirane maligne neoplazme

što, uz povećanje ukupne incidencije, nameće čitav niz značajnih pitanja.

Maligna bolesti dječje dobi, sa incidencijom koja iznosi oko 140 na milion djece godišnje, čine približno 1% svih novodijagnosticiranih maligniteta. U pedijatrijskoj populaciji ekstremno su rijetki tumori epitelnih tkiva (karcinomi) koji su najzastupljenija grupa u odraslih. Za dječji uzrast karakteristični su embrionalni tumori koji nastaju od tkiva prisutnih u toku fetalnog i embrionalnog razvoja kao što su: neuroblastom, nefroblastom ili Wilmsov (Wilms) tumor, hepatoblastom, retinoblastom, meduloblastom i neki još rjeđi entiteti. Među najčešćim tumorima u djece su akutna limfoblastična leukemija (ALL) (26%), tumori središnjeg živčanog sustava (21%), neuroblastom (7%) i non Hodgkin limfomi (6%). Kod adolescenata su pak najčešći Hodgkin limfom (15%), karcinom štitnjače (11%), a zatim tumori CNS (10%) i tumori germinativnih stanica testisa (8%) (1). Glavne kategorije prema Međunarodnoj klasifikaciji malignih bolesti u djetinjstvu prikazane su u Tablici 1.

Trendovi incidencije i mortaliteta

Najpouzdaniji podaci o incidenciji i mortalitetu mogu se dobiti iz različitih registara, koji uglavnom postoje u razvijenim zemljama pretežno zapadne Europe i sjeverne Amerike. Sjevernoamerička asocijacija centralnih registara raka (North American Association of Central Cancer Registries) sadrži zbirne podatke za period od 1995. godine do danas kojima je obuhvaćeno oko 95% stanovništva SAD (2). Drugi značajni registri obuhvaćaju Nacionalni registar tumora dječje dobi (National Registry of Childhood Tumors) u Velikoj Britaniji, koji sadrži podatke za period od 1962. godine; Australijski pedijatrijski registar za rak (Australian Pediatric Cancer Registry); Njemački registar za rak u djece (German Children's Cancer Registry); i Nacionalni registar za rak u djece (National Children's Cancer Registry) u Francuskoj. U jednom skorašnjem istraživanju pokazano je da u Europi trenutno postoji više od dvije stotine registara za maligne bolesti dječje dobi, u različitoj etapi razvoja. Ovi registri zbirno obuhvaćaju 83%

pedijatrijske populacije u Europskoj Uniji i 52% pedijatrijske populacije europske regije Svjetske zdravstvene organizacije (3). Usljed brojnih prednosti, uvelike je pokrenuta inicijativa da se oformi paneuropski registar za rak u djece. Tu potrebu najbolje ilustrira nedavni podatak njemačkog registra o povećanoj incidenciji hepatoblastoma (4).

Između različitih zemalja postoje značajne razlike u učestalosti pojave raka u djece i adolescenata. Primjera radi, incidencija je u SAD i Australiji uočljivo veća nego u Velikoj Britaniji. Ukupna incidencija raka kod pedijatrijskih pacijenata se u SAD od 1975. godine ujednačeno povećavala za oko 0,6% godišnje (5). U razdoblju od 1975. do 2010. godine, incidencija je porasla kod četiri tipa tumora (ALL, AML, non Hodgkin limfomi i tumori germinativnih stanica testisa), a godišnji porast kretao se od 0,7% do 1,2%. Kod jednog tipa tumora (Hodgkinov limfom) incidencija je opala, dok je kod preostalih sedam tipova (tumori CNS, sarkomi kostiju, neuroblastom, Vilmsov tumor, rabdomiosarkom, retinoblastom, tumori germinativnih stanica jajnika) bila stabilna. Sličan trend zabilježen je i u Europi (6). U Velikoj Britaniji, ukupna incidencija malignih bolesti dječje dobi uvećala se za 38% u razdoblju od 1966. do 2000. godine. Smatra se da barem dio ovog uvećanja učestalosti odražava napredak u dijagnostici i prikupljanju podataka. U Kanadi se pak ukupna incidencija u razdoblju od 1992. do 2000. godine prosječno uvećavala za 0,4% godišnje, dok je mortalitet opadao za oko 2% godišnje (7).

Prije pedesetak godina, oko tri četvrtine djece sa malignim bolestima je umiralo, dok je danas upravo obratno - više od tri četvrtine bude izliječeno. Prosječna stopa preživljavanja, kada se uzmu svi tipovi tumora, iznosi oko 82%. Petogodišnje preživljavanje se kod djece praktično poistovjećuje sa izlječenjem, budući da je pojava recidiva nakon više od pet godina

izuzetno rijetka. Recidiv, ipak, ni tada nije potpuno isključen, te je stoga stopa desetogodišnjeg preživljenja po pravilu neznatno (za $\leq 5\%$) niža u usporedbi sa petogodišnjim. Tijekom proteklog desetljeća, stopa petogodišnjeg preživljenja nastavila je rasti kod nekih tumora (prije svega leukemija i limfoma), dok je kod drugih dostigla plato.

Na osnovu podataka pohranjenih u Registrima za praćenje, epidemiologiju i krajnje ishode (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER 9) 2000.-2010., statistički značajno smanjenje mortaliteta u usporedbi sa periodom 1975.-2006. zabilježeno je kako u djece (<15 godina) tako i u adolescenata (15-19 godina) kada su u pitanju zbirno promatrane maligne bolesti, ukupno obolijevanje od leukemija, kao i zasebno obolijevanje od akutne limfoblastične leukemije (ALL), akutne mijeloidne leukemije (AML) i non Hodgkin limfoma (NHL). Kod adolescenata je također u statistički značajnom opadanju mortalitet od Hodgkin limfoma i germinativnih tumora, dok je kod djece ispod 15 godina u opadanju mortalitet udružen sa neuroblastomom i tumorima mozga. Snižena ukupnog mortaliteta od leukemija i mortaliteta od ALL bila su izraženija kod adolescenata nego kod djece ispod 15 godina (-27,8%, odnosno -34,0% nasuprot -24,3%, odnosno -16,7%) (8).

Leukemije

Ukupna stopa preživljenja djece i adolescenata sa akutnom leukemijom u razvijenim zemljama trenutno iznosi oko 88%, pri čemu ALL ima povoljniju prognozu (preživljenje ~ 92%), dok je prognoza kod AML još uvijek znatno lošija, te stopa preživljenja iznosi oko 69%. Stope petogodišnjeg preživljenja u SAD u djece (do 15 godina) oboljele od ALL poboljšale su se sa 61,0% u razdoblju 1975.-1978. na 88,5% u razdoblju 1999.-2002. U adolescenata (15-19 godina) se stopa preživljenja također poboljšala, premda je u ovoj grupi

povoljan ishod nešto rjeđi nego u djece do 15 godina - petogodišnje preživljenje je u razdoblju 1991.-2002. iznosilo 50,1% (9). Ovaj jaz dijelom odražava biološke razlike između uzrasnih grupa, ali je drugim dijelom vjerojatno posljedica razlika u terapijskim protokolima koje primjenjuju pedijatri-onkolozi u odnosu na onkologe-interniste u ustanovama za liječenje odraslih (10, 11). U dojenčadi je stopa preživljenja ostala lošija nego u djece nakon uzrasta dojenčeta, iako se petogodišnje preživljenje uvećalo sa 22% u razdoblju 1975.-1978. na 62% u razdoblju 1999.-2002. Za ovaj rezultat je velikim dijelom zaslužna velika međunarodna kolaborativna studija INTERFANT-99 koja je započeta 1999. godine (12).

Na osnovu SEER, petogodišnje preživljenje djece (<15 godina) oboljele od AML uvećalo se sa <20% u razdoblju 1975.-1978. na 58% u razdoblju 1999.-2002. Do poboljšanja je vjerojatno dijelom došlo uslijed uvođenja postkonsolidacijske terapije visokim dozama citarabina, ali i uslijed poboljšanja u suportivnim mjerama. Uz to se mora imati na umu i doprinos transplantacije matičnih stanica hematopoeze, naročito kada se uzme u obzir pad mortaliteta udruženog sa ovom procedurom (13). Prognoza djece i adolescenata sa akutnom promjelocitnom leukemijom se pak znatno poboljšala uslijed uvođenja all-trans-retinoične kiseline u terapiju prve linije (14).

Limfomi

Sveukupna stopa preživljenja pedijatrijskih pacijenata sa limfomom trenutno iznosi 91%, ali se izrazito razlikuje u odnosu na tip (ili podtip) bolesti. Uzevši cjelinu, stopa preživljenja kod Hodgkin limfoma iznosi oko 96%, a kod non Hodgkin limfoma oko 88%. Kod non Hodgkin limfoma, petogodišnje preživljenje djece do 15 godina dramatično se poboljšalo sa 45% u razdoblju 1975.-1978. na 88% u razdoblju 1999.-2000., što je pretežno rezultat razu-

mijevanja kako različiti podtipovi limfoma traže različitu terapiju. Prognoza Hodgkin limfoma kod djece bila je relativno povoljna 1975.-1978. (petogodišnje preživljavanje 81%). Devedesetih godina dvadesetog stoljeća, petogodišnje preživljavanje prešlo je 90%. Tijekom posljednjeg desetljeća, kliničke studije kod Hodgkin limfoma bile su usredotočene na održavanje visoke stope preživljenja uz istovremeno smanjivanje rizika dugoročnih sekvela kao što su sekundarni maligniteti, toksični učinci na srcu i sterilitet (9).

Tumori CNS

Registar SEER bilježi blagi porast incidencije tumora CNS u djece u SAD u razdoblju od 1975. do 2006. godine. Međutim, kada se ovaj period razdvoji, porast se zapravo odnosi isključivo na period 1983.-1986. (kada je prosječan godišnji rast incidencije iznosio 10,6%), dok je u periodima 1975.-1983. i 1986.-2006. zapravo bilježen pad incidencije (-0,7% i -0,3%, tim redom) (9). Porast zabilježen osamdesetih godina prošlog stoljeća pripisuje se uvođenju široko dostupne dijagnostike magnetnom rezonancom. Tokom devedesetih godina dvadesetog stoljeća, ukupna incidencija pedijatrijskih tumora CNS u različitim zemljama kretala se u rasponu od 1,7 do 4,1 na 100.000 djece (15). U mnogim registrima porast incidencije tumora CNS tijekom posljednjih desetljeća dvadesetog stoljeća nije zabilježeno. Primjera radi, podaci za kanadsku provinciju Saskatchewan pokazuju da je kako kod djece tako i kod odraslih u razdoblju 1970.-2001. porast incidencije uglavnom postojao kod benignih, ali ne i malignih tumora (16). Slično tome, u japanskoj prefekturi Yamaguchi nije bilo uvećanja incidencije pedijatrijskih tumora CNS u razdoblju 1986.-1995. (17).

Stope preživljenja djece oboljele od tumora CNS izrazito variraju u odnosu na tip neoplazme. Prema podacima iz 2015., sveukupno petogodišnje preživljenje djece

i adolescenata (uzrasna grupa 0-19 godina) sa tumorima CNS u SAD iznosi 73,6% (18). Međutim, zbog relativno visoke učestalosti, tumori CNS su još uvijek najčešći uzrok smrti od svih malignih bolesti u pedijatrijskom uzrastu. Najvažnija izmjena u terapiji koja je uvjetovala poboljšanje prognoze kod tumora CNS bilo je uvođenje adjuvantne kemoterapije bazirane na cisplatinu nakon kraniospinalnog zračenja. U manjoj se mjeri poboljšanje može pripisati napretku neurokirurških i radio-terapijskih tehnika, jer je porast postotka izlječenja zabilježen i u grupi djece u kojoj nije bilo dodavanja sistemske kemoterapije. Poboljšanje je bilo najveće u grupi djece do pet godina u kojih je primjenjivana sistemska kemoterapija kombinirana s autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze, kako bi se radioterapija izbjegla ili odgodila.

Neuroblastom

Kod starije djece sa neuroblastomom, stopa petogodišnjeg preživljenja se uvećala sa oko 40% prije 1985. na 65%, koliko približno iznosi od tada sve do danas. Poboljšanje je dijelom uvjetovano visokodoznim režimima kemoterapije u kombinaciji sa autolognom transplantacijom matičnih stanica hematopoeze, kao i terapijom održavanja izotretinoinom (19). Kod ovog embrionalnog tumora zabrinjava izostanak napretka kod djece sa tumorima klasificiranim u grupu visokog rizika, gdje preživljavanje već duže od desetljeća ne prelazi 50% (20).

Wilmsov tumor

Od kraja osamdesetih, petogodišnje preživljenje pedijatrijskih pacijenata sa Wilmsovim tumorom konstantno je iznad 90%. Ovaj uspjeh zavrjeđuje posebnu pažnju, budući da je do poboljšanja preživljenja specifičnog za bolest došlo u razdoblju kada je za velike podgrupe pacijenata terapija reducirana (21).

Sarkomi kostiju (osteosarkom i Ewingov sarkom)

I kod osteosarkoma i kod Ewingovog sarkoma zabilježeno je poboljšanje preživljenja. Kod djece do 15 godina oboljele od osteosarkoma, stopa petogodišnjeg preživljenja uvećala se sa 40% u razdoblju 1975.-1978. na 68% u razdoblju 1987.-1990., premda od tada daljnji napredak izostaje (22). Sličan obrazac uočen je i kod adolescenata. Poboljšanje do kojeg je došlo osamdesetih godina prošlog stoljeća pripisuje se uvođenju cisplatina u okviru adjuvantne terapije (23). Stopa petogodišnjeg preživljenja adolescenata sa Ewingovim sarkomom pokazala je postojano uvećavanje sa oko 20% u razdoblju 1975.-1978. na 54% u razdoblju 1983.-1986., no bez daljnjih poboljšanja u narednim godinama. Kod djece do 15 godina je, međutim, petogodišnje preživljenje u razdoblju 1991.-1994. naraslo na 74%, što se prvenstveno pripisuje učinku ifosfamida i etopozida (24).

Sarkomi mekih tkiva (rabdomyosarkom)

Stopa petogodišnjeg preživljenja djece (<15 godina) sa rabdomyosarkomom narasla je sa 53% u razdoblju 1975.-1978. na 68% u razdoblju 1979.-1982. Nakon toga značajnih poboljšanja nije bilo. Slično vrijedi i za adolescente (15-19 godina). Djeca i adolescenti sa metastatskim rabdomyosarkomom i kliničkim parametrima visokog rizika imaju nepovoljnu prognozu (25).

Germinativni tumori (izvan CNS)

Kako kod djece tako i kod adolescenata oboljelih od germinativnih tumora izvan CNS, prognoza je bila veoma povoljna u razdoblju 1999.-2002. Stopa petogodišnjeg preživljenja je kod adolescenata porasla krajem sedamdesetih godina prošlog stoljeća, a početkom osamdesetih je do-

segla 90%. Ovo se podudara sa vremenom uvođenja terapijskih režima zasnovanih na cisplatinu (26).

Retinoblastom

Preživljenje djece sa retinoblastomom dostiglo je 100%. Nažalost, cijena izlječenja nekada je gubitak oka ili gubitak vida zahvaćenim okom.

Značaj akademskih kliničkih studija u liječenju malignih bolesti u djece

Akadske kliničke studije su važan oslonac napretka k uvođenju novih lijekova, a uz to su odigrale ključnu ulogu u napretku liječenja maligniteta u djece (27). Ovo se najbolje može sagledati kroz primjer koji nam pruža povijest liječenja dječje ALL - bolesti kod koga je ostvaren najuočljiviji napredak, uz najdramatičniju promjenu ishoda liječenja.

Povijest liječenja akutne limfoblastične leukemije

Put prema izlječenju dječje ALL, do tada neizlječive bolesti, otpočeo je je 1947. godine, kada je Sidney Farber antagonistom folata aminopterinom, pretečom metotreksata po prvi put zabilježio kratkotrajnu remisiju ALL. Nedugo zatim, 1949. godine, pokazano je da adrenokortikotropni hormon (ACTH) također dovodi do smanjenja mase blasta kod djece oboljele od leukemije. Isti efekt postignut je primjenom glukokortikoida (najprije kortizona, a zatim prednizona), te su ovi lijekovi zamijenili ACTH. Nobelovci Gertrude Elion i George Hitchings potvrdili su antileukemijsko djelovanje purinskih antimetabolita (6-merkaptopurin, tioguanin). Prva uspješna primjena 6-merkaptopurina u liječenju dječje leukemije opisana je 1953. godine. Zatim je, 1959, u terapiju uveden ciklofosfamid, a 1962. je paleti raspoloživih anti-leukemijskih lijekova dodan i vinkristin,

alkaloid izoliran iz zimzelena sa izraženim citostatskim djelovanjem. Terapijski efekt je, međutim, i dalje bio privremen, čak i pri upotrebi kombinirane terapije.

U Memphisu (Tennessee, SAD) je 1962. godine počela s radom Dječja istraživačka bolnica St. Jude (St. Jude Children's Research Hospital), ustanova u kojoj je razvijen terapijsko-istraživački pristup koji će dramatično unaprijediti liječenje dječje ALL. Umjesto pojedinačnih lijekova, započelo se sa primjenom kombinirane terapije u više faza (indukcija, konsolidacija, održavanje).

Ovim pristupom otklonjene su mnoge od prepreka uspješnijem liječenju, te se isti princip primjenjuje i danas: u standardno liječenje randomizirano se uvode modifikacije, podaci se redovno obrađuju i protokol se posljedično revidira.

Problemi i perspektive

Valja, međutim, napomenuti da i pored duge tradicije akademskih kliničkih studija još uvijek postoje brojni ozbiljni problemi u njihovom provođenju. Europsko udruženje pedijatrijske onkologije (European Society of Pediatric Oncology - SIOPE) je 2008. godine u suradnji sa europskim studijskim grupama identificiralo glavne prepreke: akademska klinička ispitivanja se u Europi još uvijek većinom izvode fragmentarno, a istraživači imaju mnoštvo poteškoća s prilagodbom svoje studije Direktivi o kliničkim studijama Europske Unije. Naime, postojeća pravna regulativa u Europskoj Uniji, nažalost, prilično je nepovoljna za izvođenje akademskih kliničkih studija, budući da ugrađeni mehanizmi rigorozne zaštite prava pacijenata i roditelja, uz nesporne pozitivne efekte sa bioetičkog stajališta, povlače i vrlo visoke dodatne troškove koji ovakva istraživanja nerijetko čine ekonomski neodrživim.

Daljnji napredak traži istraživanja sa ciljem identifikacije novih načina terapije, zasnovanih na poboljšanom razumijevanju bioloških odlika tumorskih stanica, a posebno činilaca od kojih ovisi preživljenje i umnožavanje tumorskih stanica. Biološka terapija je unijela revoluciju u liječenje maligniteta odraslih. Pristup novijim kemoterapeutima često nije moguće ostvariti kod djece, usprkos Odredbi o pedijatrijskim medikamentima iz 2007. godine.

Premda je EU uistinu financirala nekoliko projekata translacijskih istraživanja iz područja dječje onkologije, postoji opća suglasnost da je neophodno mnogo više. Nivo integriranosti biologije i kliničkih istraživanja sasvim je neadekvatan, a razlike u pristupu najvišim standardima liječenja malignih bolesti dječjeg doba toliko su velike da predstavljaju legitiman povod za bioetičku debatu (28, 29).

Prepoznavši potrebu za kreiranjem svojevrsnog "virtualnog instituta" za maligne bolesti u djece i adolescenata, EU je 2011. godine organizacijski i financijski podržala osnivanje Europske mreže za istraživanje raka kod djece i adolescenata

(European Network for Cancer Research in Children and Adolescents - ENCCA). Deset operativnih ciljeva ove mreže koji bi trebali da stvore uvjete za dalje poboljšanje ishoda liječenja nabrojani su u Tablici 2.

Pored organizacije i financiranja kliničkih ispitivanja, najznačajniji aspekti rada na uvođenju daljnjih poboljšanja u pedijatrijsku onkologiju obuhvaćaju unapređenje dugoročnog praćenja pacijenata izliječenih od malignih bolesti, čiji se ukupan broj u Europi procjenjuje na 300.000-500.000; obučavanje interdisciplinarnih terapijskih timova; programi partnerstva sa organizacijama pacijenata i roditelja djece koja boluju ili su izliječena od raka; intenziviranje učešća u globalnoj strategiji borbe protiv raka; i naposljetku, no nipošto najmanje važno, aktivno zagovaranje daljeg razvoja zakonodavstva sa ciljem da se poboljšaju uvjeti za znanstvena istraživanja usmjerena prema unaprjeđenju terapije i olakšanju primjene njihovih plodova (30, 32).

Tablica 2.

Deset ciljeva Europske mreže za istraživanje raka kod djece i adolescenata (29)

1.	Stvaranje održivog "Europskog virtualnog instituta" za klinička i translacijska istraživanja raka kod djece i adolescenata
2.	Definiranje europske strategije za poboljšanje uspjeha i kvaliteta liječenja
3.	Objedinjenje svih relevantnih aktera i uvećanje suradnje
4.	Smanjivanje fragmentarnosti znanja i poboljšanje komunikacije
5.	Unapređenje terapijskih strategija kroz bolji pristup inovativnim terapijama, razmjenu znanja i inovativnu tehnologiju
6.	Poboljšanje kvaliteta života djece i adolescenata oboljelih od raka, sa posebnim naglaskom na dugoročne neželjene efekte liječenja
7.	Poboljšanje pristupa liječenju i istraživanjima za adolescente i mlade odrasle osobe
8.	Poticanje inovativne metodologije i dizajniranja kliničkih studija
9.	Organizacija programa sveobuhvatne edukacije
10.	Predlaganje zajedničkih etičkih definicija i adekvatan nadzor nad etičkim pitanjima

Zaključak

Maligne bolesti u djece i adolescenata i dalje predstavljaju značajan problem za narodno zdravlje. Daljnji uspjesi u suočavanju sa ovim problemom iziskuju široku suradnju između liječnika specijalista iz područja pedijatrijske hematologije i onkologije, istraživača, pacijenata/roditelja, državnih i nevladinih organizacija, proizvođača lijekova i donosilaca zakona. Jedino uz takvu suradnju možemo se s pravom nadati kako će se u neposrednoj budućnosti dalje povećavati kako stopa izlječenja raka u pedijatrijskoj životnoj dobi tako i dugoročna kvaliteta života.

Kratice:

ACTH - adrenokortikotropni hormon
 ALL - akutna limfoblastična leukemija
 AML - akutna mijeloična leukemija
 CNS - središnji živčani sustav
 ENCCA - European Network for Cancer Research in Children and Adolescents
 NHL - non Hodgkin limfomi
 SAD - Sjedinjene Američke Države
 SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results
 SIOPE - European Society of Pediatric Oncology

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (*dostupno na zahtjev*) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *J Clin.* 2014; 64: 83-103.
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103 (7): 1457-67.
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M, Kaatsch P, Zanetti R, Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: moving towards pan-European coverage? *Eur J Cancer* 2015; 51 (9): 1064-79.
4. Tulla M, Berthold F, Graf N et al. Incidence, trends and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics* 2015; 136 (3): 623-32.
5. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2013.
6. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097-105.
7. Childhood cancer incidence and mortality in Canada, Statistics Canada, Catalogue No. 82-624-X, September 2015.
8. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120 (16): 2497-506.
9. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2625-34.
10. Nachman J. Clinical characteristics, biologic features and outcome for young adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2005; 130: 166-73.
11. Stock W, La M, Sanford M et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood* 2008; 112: 1646-54.
12. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 240-50.

13. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 137-80.
14. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100: 4298-302.
15. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92 (12): 3155-64.
16. Pirouzmand F, Sadanand V. The incidence trends of primary brain tumors in Saskatchewan from 1970 to 2001. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34 (2): 181-6.
17. Nomura S, Nishizaki T, Yamashita K, Ito H. Pediatric brain tumors in a 10-year period from 1986 to 1995 in Yamaguchi prefecture: epidemiology and comparison with adult brain tumors. *Pediatr Neurosurg.* 1998; 28 (3): 130-4.
18. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015; 17 (4): 1-62.
19. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1007-13.
20. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017; 17 (4): 369-86.
21. Dome JS, Graf N, Geller JI et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (27): 2999-3007.
22. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO, Gorlick R. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018; 18 (1): 39-50.
23. Link MP, Goorin AM, Miser AW et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med.* 1986; 314: 1600-6.
24. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694-701.
25. Oberlin O, Rey A, Lyden E et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2384-9.
26. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-8.
27. Champion KM, Jones GR. Planning an academic clinical trial. *Methods Mol Biol.* 2015; 1317: 287-313.
28. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (9): 1551-7.
29. Pritchard-Jones K, Lewison G, Camporesi S et al. The state of research into children with cancer across Europe: new policies for a new decade. *Ecancermedicallscience* 2011; 5: 210.
30. Rowland JH, Kent EE, Forsythe LP et al. Cancer survivorship research in Europe and the United States: where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer* 2013; 119: 2094-108.
31. Green DM, Kun LE, Matthay KK et al. Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1083-94.
32. Pancare: Pan-European Network for Care of Survivors after Childhood and Adolescent Cancer. Available at: www.pancare.eu. Accessed on March 5th, 2018.

Summary

INCIDENCE OF MALIGNANCIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AND OUTCOME OF TREATMENT

Dragana Janić

With an annual incidence of approximately 140 per million children, childhood malignancies amount to approximately 1% of all newly diagnosed cancers. Outstanding success in the treatment of childhood malignant disorders resulting in a significant decrease of total cancer mortality in the pediatric population is widely considered to be among the brightest examples of benefits brought to mankind by the progress of medicine. Many of these disorders, until fairly recently deemed quite incurable, are now curable in a majority of cases by modern treatment protocols. However, in recent years the rate of decrease of overall cancer mortality in the pediatric population has been somewhat reduced, giving rise to a series of very important questions. Most reliable data on incidence and mortality can be found in the appropriate national registries. Academic clinical studies constitute an important basis of progress in the treatment of childhood malignancies. One of the best examples to illustrate this point is the history of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia - a disease where a most dramatic improvement of treatment and its outcome has been effected in this way. By additional optimization of chemotherapy protocols, it is possible to achieve further improvement in patient survival with simultaneous minimization of treatment-related morbidities. A better understanding of toxic effects of treatment may also enable the development of comprehensive plans and guidelines of care for persons who survived cancer in their childhood. Further success in this challenging field will require a broad cooperation between physicians specialized in pediatric hematology and oncology, researchers, patients/parents, state institutions, non-governmental organizations, drug manufacturers, and lawmakers. Only with such cooperation can we hope to both increase the cure rate and improve the long-term quality of life of childhood and adolescents affected by cancer in the foreseeable future.

Descriptors: MALIGNANCIES, CHILDREN, ADOLESCENTS, TREATMENT