

Pojavnost i analiza kliničko-patoloških podataka djece s Wilmsovim tumorom u 10 godišnjem razdoblju u Klinici za dječje bolesti Zagreb

Namjesnik, Mirela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:385090>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mirela Namjesnik

**Pojavnost i analiza kliničko-patoloških
podataka djece s Wilmsovim tumorom u 10
godišnjem razdoblju u Klinici za dječje bolesti
Zagreb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za onkologiju i hematologiju „dr. Mladen Čepulić“, Klinike za dječje bolesti Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Jasminka Stepan Giljević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

DSS	Dobno standardizirana stopa
SŽS	Središnji živčani sustav
COG	Dječja onkološka grupa (engl. <i>Children Oncology Group</i>)
CT	Kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Computed tomography</i>)
IKR	Interkvartilni raspon
MR	Magnetska rezonancija
NWTSG	Nacionalna istraživačka skupina za Wilmsov tumor (engl. <i>National Wilms Tumour Study Group</i>)
SIOP	Internacionalno društvo pedijatrijske onkologije (franc. <i>Societe Internationale Oncologie Pediatrique</i>)
UZV (engl. <i>US</i>)	Ultrazvuk (engl. <i>Ultrasound</i>)
ESRD	Bubrežna bolest krajnjeg stadija (engl. <i>End stage renal disease</i>)
EVF	Preživljenje bez znakova bolesti (engl. <i>Event free survival</i>)
OS	Ukupno preživljenje (engl. <i>Overall survival</i>)
WAGR	Sindrom koji se prezentira Wilmsovim tumorom, aniridijom, abnormalnostima genitourinarnog trakta i mentalnom retardacijom (engl. <i>Wilms tumor, aniridia, genito-urinary abnormalities, range of developmental delays</i>)
BWS	Sindrom Beckwith-Wiedemann (engl. <i>Beckwith-Wiedemann syndrome</i>)
SGB	Sindrom Simpson-Golabi-Behmel (engl. <i>Simpson-Golabi-Behmel syndrome</i>)
DDS	Sindrom Denis-Drash (engl. <i>Denis-Drash syndrome</i>)
BIS	Bolnički informacijski sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1	UVOD	1
1.1	Pojavnost i preživljenje u Hrvatskoj u kontekstu Europe i svijeta	3
1.2	Prognostički čimbenici	5
1.2.1	Prognostička značajnost stadija bolesti prema SIOP-u	5
1.2.2	Prognostička značajnost histologije tumora	6
1.2.3	Prognostička značajnost volumena tumora	7
1.2.4	Prognostička značajnost dobi	8
1.3	Genetički sindromi i malformacije povezane s Wilmsovim tumorom.....	9
1.4	Klinička slika djeteta s Wilmsovim tumorom	11
1.5	Važnost rane ultrazvučne dijagnostike Wilmsovog tumora	12
2	CILJ RADA	14
3	ISPITANICI I METODE	15
4	REZULTATI.....	16
4.1	Opće i patološke karakteristike pacijenata	16
4.2	Kliničke karakteristike pacijenata	21
5	RASPRAVA	34
6	ZAKLJUČAK	40
7	ZAHVALE.....	42
8	LITERATURA	43
9	ŽIVOTOPIS	46

SAŽETAK

POJAVNOST I ANALIZA KLINIČKO-PATOLOŠKIH PODATAKA DJECE S WILMSOVIM TUMOROM U 10 GODIŠNJEM RAZDOBLJU U KLINICI ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB

Mirela Namjesnik

Wilmsov tumor je embrionalna zloćudna novotvorina bubrega, najveće pojavnosti u dobi do pet godina. Smješten je među najčešće ekstrakranijalne solidne novotvorine dječje dobi. Kako bi se postigao uspješan ishod liječenja, nužno je pravodobno postavljanje sumnje na Wilmsov tumor, uz primjenu UZV-a abdomena kao primarnog dijagnostičkog postupka.

Cilj ovog rada je sagledati slijed događaja u dijagnozi Wilmsovog tumora. Naglasak je stavljen na ulogu roditelja i primarnog liječnika u postavljanju sumnje na Wilmsov tumor. Analizirane su karakteristike pacijenata, vodeći simptomi i znakovi te vremensko razdoblje proteklo do dolaska u onkološki centar, a sve s namjerom pravodobne dijagnoze Wilmsovog tumora te otkrivanja mogućih mjesta pomaka u zdravstvenom sustavu.

Ovo istraživanje je retrospektivno i deskriptivno. Uključivalo je 44 djece s pozitivnim ishodom liječenja Wilmsovog tumora u 10 godišnjem razdoblju između 2005. i 2015. godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Prikupljeni podaci su opće i patološke karakteristike pacijenata te kliničke karakteristike koje se odnose na simptome i znakove prisutne u oboljele djece te, prema iskazima roditelja, vremenski tijek od pojave simptoma do dolaska u onkološki centar.

U istraživanoj skupini, medijan dobi djeteta pri dijagnozi u dječaka je iznosio dvije godine i deset mjeseci, a u djevojčica dvije godine i devet mjeseci. Predispoziciju za razvoj tumora imalo je 20% djece. Najčešći simptomi bili su bol u abdomenu, abdominalna masa i hematurija. Zadržke u javljanju liječniku, od prvog dana naviše, zamijećene su kod 19% pacijenata. Na UZV je pri prvom javljanju liječniku upućeno 29 djece, pri drugom dvoje, pri trećem četiri te dvoje djece pri četvrtom javljanju. Najpovoljniji vremenski omjer između javljanja simptoma i upućivanja na UZV bio je kod abdominalne mase.

Prikazana individualnost u koracima vezana uz dijagnostiku Wilmsovog tumora i problematiku odgađanja dijagnoze ukazuje na potrebne korekcije i pomake na roditeljskoj razini i razini primarne zdravstvene zaštite u hrvatskom zdravstvenom sustavu. Prijedlozi su edukacija roditelja, povećana svijest za prepoznavanje tumora kod djece s predispozicijom, postavljanje ciljanih pitanja u odnosu na simptomatologiju te mogućnost vršenja ultrazvučne dijagnostike u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite.

KLJUČNE RIJEČI: Wilmsov tumor, simptomi i znakovi, vrijeme uspostave dijagnoze, UZV

SUMMARY

OCCURENCE AND ANALYSIS OF CLINICAL PATHOLOGICAL DATA IN CHILDREN WITH WILMS TUMOR AT THE CHILDREN'S HOSPITAL ZAGREB DURING A 10-YEAR PERIOD

Mirela Namjesnik

Wilms tumour is a malignant kidney neoplasm in children. It is one of the most common extracranial solid neoplasm in children. The largest incidence is in children until five years old. To achieve favorable outcome, it is necessary early diagnose Wilms tumour when possible symptoms and signs occur. As a primer diagnostic modality, US is used.

The aim of this study is to reconstruct the events leading to the diagnosis of Wilms tumour, determine symptoms and signs, pay attention to parental role and the role of primary physicians in early diagnosis. Continuing we evaluate time passed from the moment symptoms occurred when children came to the oncology center, so we could find the possibility for intervention in our health system.

This study was retrospective and descriptive. It included 44 children with Wilms tumour, treated in Children's Hospital Zagreb in 10-year period, from the 2005 – 2015, with favorable outcomes. Collected data are general with pathological characteristics of patients and clinical characteristics. All this correspond on symptoms and signs and time passed from the moment symptoms occurred until children came to oncology center due to parents' statements.

Results showed that children age at diagnosis median is two years and ten months in boys and two years and nine months in girls. 20% of children had a predisposition for tumour development. The most common symptoms and signs were a pain in the abdomen, abdominal mass and hematuria. Parental delay, from one day on, was registered in 19% of the patient. 29 of the patient were sent to US at first, seven patients at second, four patients at third, and two at the fourth primary physician visit. The most favorable time ratio for symptoms and US was at the sign of abdominal mass.

In conclusion, individuality is shown in the diagnosis of Wilms tumour, and the delay issues are recognized. This shows a need and possibility of an intervention on the parental level and primary health care level in the Croatian health care system. Suggestions are the education of parents, increase awareness for tumour detection at children with a predisposition, setting a targeted questions regarding to diagnosis and possibility for US examination in primary health care units.

KEYWORDS: Wilms tumour, symptoms and signs, timeframe, US

1 UVOD

Wilmsov tumor je poznat i pod nazivom nefroblastom te označava embrionalni tip novotvorine bubrega (1). Pripada među najčešće solidne zloćudne novotvorine ekstrakranijalnog smještaja u djece (2). Smatra se da mu porijeklo čine slabo diferencirane mezenhimalne stem-cell stanice bubrega (3). U pedijatrijskoj populaciji Wilmsov tumor zahvaća više od 90% novotvorina bubrega (3). Od ukupnog postotka zloćudnih bolesti u dječjoj dobi Wilmsov tumor zauzima 7% (4). Na ljestvici učestalosti pojavljivanja u dječjoj dobi, nalazi se na četvrtom mjestu, nakon leukemija, tumora središnjeg živčanog sustava (SŽS) i limfoma (5). U literaturi je opisana promjenljivost pojavnosti Wilmsovog tumora u svijetu s obzirom na razvijenost zemalja. Najviša incidencija je u zemljama s niskim dohotkom, ali bez statističke značajnosti rezultata, a statistički je značajno viša incidencija u zemljama s višim dohotkom u usporedbi s niže gradiranim zemljama sa srednjim dohotkom (3). Promjenljivost među rasama odnosi se na najveću pojavnost kod crne rase, a najmanju kod istočnih Azijaca (3). Medijan dobno standardizirane stope (DSS) globalne incidencije Wilmsovog tumora je 7.7/milijun [Interkvartilni raspon (IKR) 5.4 – 9.1] (3). Najveća incidencija Wilmsovog tumora je kod djece do četiri godine starosti te iznosi 15.1 [11.8 – 18.7] DSS/milijun, dok je incidencija u dobnoj skupini djece od pet do devet godina starosti 4.2 [2.9 – 4.2] DSS/milijun, a u skupini djece 10 – 14 godina najmanja i iznosi 0.7 [0.4 – 1.1] DSS/milijun (3). Ne postoji značajna razlika u raspodjeli Wilmsovog tumora s obzirom na spol, osim blage predominacije ženskog spola izvan Istočne Azije (3). Stope preživljenja Wilmsovog tumora, zajedno sa stopama preživljenja retinoblastoma, Hodgkinovog limfoma, Burkittovog limfoma te akutne limfoidne leukemije, prednjače listom stope preživljenja tumora dječje dobi (6). Iznimnom porastu stope preživljenja Wilmsovog tumora posljednjih desetljeća najviše su doprinjele multidisciplinarnе kooperativne grupe Societe Internationale Oncologie Pediatrique (SIOP) i Children Oncology Group (COG), ranije National Wilms Tumour Study Group (NWTSG), (7) zahvaljujući kojima cjelokupne stope preživljenja Wilmsovog tumora danas dosežu 90% (2). Tako visoke stope preživljenja stvarnost su razvijenih zemalja, dok se većina zemalja u razvoju suočava sa nižim stopama preživljenja (8). U kliničkoj slici djece s Wilmsovim tumorom prevladava abdominalna masa, bol u abdomenu, hematurija, povraćanje, zatvor, vrućica te povišen krvni tlak (9). Mogući nespecifični simptomi i znakovi, kod djece s Wilmsovim tumorom, nose opasnost odgađanja

dijagnoze (engl. *delay in diagnosis*) od strane roditelja (engl. *parental delay*) ili od strane liječnika primarne zdravstvene skrbi (9). Problematika rane dijagnostike prepoznata je u mnogim studijama te nastoji postati prioritetom zdravstvene politike ovog medicinskog područja (10)(11). Kao prognostički čimbenici preživljenja prepoznati su stadij bolesti, histologija tumora, odgovor na preoperativnu kemoterapiju, volumen tumora, udio blastemske sastavnice tumora, dob djeteta, odgovor plućnih metastaza na terapiju te gubitak heterozigotnosti na kromosomu 1p i 16q (12). Primarni dijagnostički slikovni postupak kod sumnje na abdominalni tumor u djeteta je ultrazvuk (UZV) abdomena, a potvrda tumora se, ovisno o stavu ustanove i specifičnosti patologije, vrši magnetskom rezonancijom (MR-om) ili kompjuteriziranom tomografijom (CT) s kontrastom (2). U 10% slučajeva postoji genetička predispozicija za razvoj Wilmsovog tumora, gdje se najčešće radi o sindromima kao što su Beckwith-Wiedemann sindrom, Danys-Drash sindrom te WAGR (2). Određivanje stadija bolesti i smjernice za liječenje propisane su od strane SIOP i COG grupa. SIOP protokol zasniva se na preoperativnoj kemoterapiji kao početnoj terapiji, dok COG protokol primarno zagovara nefrektomiju (7).

1.1 Pojavnost i preživljenje u Hrvatskoj u kontekstu Europe i svijeta

Dobno standardizirana stopa globalne incidencije Wilmsovog tumora, na temelju podataka iz većine zemalja svijeta iz razdoblja od 1982. – 2010. godine, iznosi 7.7 [IKR 5.4 – 9.1]/milijun. Najviša je pojava zabilježena u zemljama niskog dohotka gdje dobnostandardizirana stopa incidencije iznosi 9.8 [6.2 – 16.4]/milijun, no zbog samog malog broja tih zemalja uključenih u studiju, rezultat nije statistički značajan. Značajan je rezultat više pojavnosti u zemljama sa visokim dohotkom gdje dobnostandardizirana stopa incidencije iznosi 8.6 [7.4 – 9.3]/milijun u odnosu na zemlje sa srednjim dohotkom gdje dobnostandardizirana stopa incidencije iznosi 6.1 [4.9 – 8.7]/milijun, što se dokazano ponajprije odnosi na zemlje sa nižim srednjim dohotkom. Većina država Europe su zemlje sa visokim dohotkom ili višim srednjim dohotkom. Hrvatska je svrstana u zemlje sa visokim dohotkom te dobnostandardizirana stopa incidencije Wilmsovog tumora iznosi 11.4/milijun. U usporedbi s ostalim zemljama s visokim dohotkom, pojava u Hrvatskoj je među višima. Primjerice, u Austriji incidencija iznosi 8.6/milijun, u Njemačkoj 9.7/milijun, u Italiji 8.2/milijun, u Francuskoj 9.3/milijun, u Sloveniji 10.5/milijun, u UK-u 8.9/milijun, na Malti 13.9/milijun. Pojava u SAD-u pripada okviru većine zemalja s visokim dohotkom te dobnostandardizirana stopa incidencije iznosi 9.1/milijun, dok je primjerice u Japanu niža i iznosi 3.5/milijun. Preživljenje je najviše u zemljama s visokim dohotkom gdje iznosi 70% – 97%, u zemljama sa srednjim dohotkom iznosi 61% – 94%, a najmanje u zemljama s niskim dohotkom gdje iznosi 25% – 53% (3).

Prema EURO CARE-5 studiji u kojoj su analizirani podaci s područja Europe iz razdoblja od 1999. – 2007. godine, mortalitet kod Wilmsovog tumora tijekom godina nije se značajnije mijenjao. Petogodišnje preživljenje kod Wilmsovog tumora iznosi oko 90 %. Više preživljenje bilo je zabilježeno kod Hodgkinovog limfoma, Burkittovog limfoma i retinoblastoma, a nešto niže kod akutne limfoidne leukemije, dok je preživljenje kod ostalih dječjih maligniteta bilo značajnije niže. U Europi je zabilježeno 3554 djece s Wilmsovim tumorom. U analizi preživljenja proširen je vremenski okvir (rađena je na temelju podataka od 1995. – 2007. godine), no zbog nedostatka podataka izuzete su Belgija, Hrvatska, Latvija, Francuska i Portugal. U Europi je bilo 3906 djece s Wilmsovim tumorom te je preživljenje iznosilo 89.0% za razdoblje od 1999. – 2001. godine, 90.9% za razdoblje od 2002. – 2004. godine, a za razdoblje od 2005. – 2007. 89.8%. U sjevernoj Europi zabilježeno je 418 djece te je preživljenje u zadnje dvije godine studije (od 2005. – 2007.) iznosilo 85.6%, u UK-

u i Irskoj bilo je 1014 djece s preživljenjem 91.2%, u centralnoj Europi bilo je 1781 djece s preživljenjem 94.4%, u južnoj Europi 235 djece s preživljenjem 85.7%, a u istočnoj Europi 458 djece s preživljenjem 83.9% (6). Prema studiji SIOP 2001, Njemačka i ostale zemlje sjeverne i zapadne Europe imaju za 3% bolje preživljenje od UK-a (3).

Prema studiji iz 2018. godine, na temelju podataka iz razdoblja 1990. –2016. godine s područja 12 zemalja istočne i južne Europe, incidencija Wilmsovog tumora iznosi 9.2/milijun u istočnoj i južnoj Europi (dok u cijeloj Europi iznosi 8.2/milijun). Hrvatska je svrstana među zemlje južne Europe. Od 2000. – 2014. godine u Hrvatskoj je registriran 91 slučaj djeteta s Wilmsovim tumorom te je šestomjesečno preživljenje iznosilo 100%, 12-mjesečno 94% (86 – 97), 24-mjesečno 92% (84 – 97), 36-mjesečno 89% (80 – 95), 60-mjesečno 86% (76 – 92), 120-mjesečno 83% (71 – 90). Analiza razdoblja 2010. – 2014. pokazala je napredak s nešto višim podacima prema kojima 12-mjesečno preživljenje iznosi 96% (75 – 99), 24-mjesečno 96% (75 – 99), 36-mjesečno 96% (75 – 99). Gledajući zadnje petogodišnje razdoblje studije nešto bolje rezultate od Hrvatske pokazuju Bjelorusija, Cipar, Grčka, Poljska, Portugal i Slovenija, dok Rumunjska, Turska i Ukrajina imaju niže rezultate. Uspoređujući ukupne postotke preživljenja za južne i istočne europske zemlje sa Hrvatskom, Hrvatska je među zemljama sa višim preživljenjem. Ista studija analizirala je podatke za SAD iz razdoblja 1990. – 2012. prema kojima je preživljenje u SAD-u značajno više nego u zemljama južne i istočne Europe, no vrijedno je napomenuti da sve zemlje imaju porast preživljenja posljednjih pet godina analiziranih u studiji (8).

1.2 Prognoštički čimbenici

Stvaranje velikih kooperativnih grupa, NWTSG (od 2001. nastavlja kao COG) i SIOP, u 2. polovici 20. st., omogućilo je početak provedbe velikih studija, koje se nastavljaju i danas (13). Njima dugujemo mnoga saznanja o strategijama liječenja Wilmsovog tumora koje se uvelike temelje i na stečenim spoznajama o prognoštičkim čimbenicima (12). Grupe se prvenstveno razlikuju u početnom načinu liječenja. COG grupa primarno zagovara nefrektomiju, praćenu adjuvantnom terapijom, dok SIOP grupa zagovara preoperativnu kemoterapiju kao primarni način liječenja, iza koje slijedi nefrektomija te ovisno o potrebama adjuvantno liječenje. Procjena stadija bolesti je sukladno navedenim osobitostima kod COG-a prekemoterapijska, a kod SIOP-a postkemoterapijska (13).

Većina zemalja Europe prati SIOP protokol (3). U Klinici za dječje bolesti Zagreb princip rada se također temelji na SIOP smjernicama.

Obje su grupe u prvim studijama prognozu vršile na temelju stadija bolesti, a s vremenom su prepoznati i ostali prognoštički čimbenici. Prema stajalištu COG-a, prognoštički čimbenici rizika su stadij bolesti, histologija, dob djeteta, težina tumora, odgovor plućnih metastaza na terapiju, gubitak heterozigotnosti na kromosomu 1p i 16q, a razmatra se i o kromosomu 1q te o statusu metilacije 11p15 kromosoma kao prognoštičkim čimbenicima. Prema stajalištu SIOP-a, prognoštičku značajnost imaju stadij bolesti, histologija tumora, odgovor na preoperativnu kemoterapiju, volumen tumora i dob, a usmjerenje u budućnosti je, s razvojem molekularnih markera, na blastemalni volumen kao prognoštički faktor (12).

1.2.1 Prognoštička značajnost stadija bolesti prema SIOP-u

Kao izvorni prognoštički faktor, stadij bolesti i dalje ima značajnu ulogu. Procjena lokalnog stadija Wilmsovog tumora, prema SIOP protokolu, moguća je tek nakon preoperativne kemoterapije i nefrektomije, kada se precizira na jedan od pet stadija prema revidiranoj Stockholmskoj radnoj klasifikaciji. U samom trenutku postavljanja dijagnoze na temelju preporučenih slikovnih metoda, svrstavanje je moguće samo u kategoriju lokaliziran tumor, metastatska bolest ili obostran tumor. Značajnost stadija bolesti kao prognoštičkog faktora jest u njegovoj linearnoj povezanosti s preživljenjem. U studiji SIOP 93-01 analizirano je petogodišnje preživljenje te podaci kod stadija I iznose 97%, kod stadija II

95%, kod stadija III 92%, a kod stadija IV 82%. Prema SIOP studijama preoperativna kemoterapija umanjuje lokalni stadij bolesti te se pri postkemoterapijskoj procjeni stadija bolesti u samo 40% slučajeva djeca prezentiraju s II. i III. stadijem bolesti (12).

Prema najnovijem SIOP protokolu – UMBRELLA SIOP-RTG 2016 – kod lokalizirane bolesti nastavljaju se načela preoperativne kemoterapije u djece starije od šest mjeseci. Preoperativna kemoterapija aktinomicinom D i vinkristinom smjnjila je daljnju potrebu za radioterapijom ili doksorubicinom za 20 %. IV. stadij bolesti predstavlja metastatsku bolest koja zahvaća oko 17% pacijenata s Wilmsovim tumorom. Radi se o hematogenim metastazama u pluća, jetru ili druge lokalizacije ili u ekstraabdominalne limfne čvorove. Prisutnost pozitivnih limfnih čvorova u plućima, evaluiranih CT-om, daje veći rizik od relapsa te rezultira slabijim preživljenjem. Kod IV. stadija bolesti UMBRELLA protokol izdaje smjernice za korištenje vinkristina, aktinomicina D i doksorubicina tokom šest tjedana nakon čega se provodi reevaluacija MR-om te pregled metastatskih žarišta CT-om ili MR-om. Studija je pokazala da 61 – 67% pacijenata ima kompletan metastatski odgovor prije samog operativnog zahvata. V. stadij bolesti (obostran tumor) ima 5 – 8% djece u trenutku dijagnoze. Preživljenje kod V. stadija bolesti je oko 80%. Najznačajniji morbiditet proizlazi iz bubrežne bolesti krajnjeg stadija (engl. *End-stage renal disease* – ESRD), a povećani rizik je kod djece s genetičkim anomalijama koja se često prezentiraju ovim stadijem bolesti. Vremensko ograničenje davanja preoperativne kemoterapije iznosi maksimalno 12 tjedana, s evaluacijom nakon šestog tjedna (14). Stariji pacijenti češće imaju viši stadij bolesti (15).

1.2.2 Prognostička značajnost histologije tumora

Tradicionalno se Wilmsov tumor smatra miješanom embrionalnom novotvorinom, u kojoj u različitim varijacijama mogu biti prisutne tri glavne histološke sastavnice: blastemalna, stromalna i epitelna. Već u samom početku rada multicentričnih kolaborativnih studija histopatološka obilježja Wilmsovog tumora svrstana su u prognostičke čimbenike. Tako iz NWTS-1 studije saznajemo o značajnoj povezanosti prisutstva anaplazije i nepovoljnog ishoda (16).

U SIOP studijama, gdje se histološka klasifikacija temelji na značajkama poslije preoperativne kemoterapije, anaplazija se također povezuje s nepovoljnim ishodom kod djece s Wilmsovim tumorom. Daljni iskoraci u smjeru analize prognostičkog utjecaja histološkog

tipa tumora urađeni su u SIOP 9 i SIOP 93-01 studijama. Ovdje se naglašava značaj odnosa nekrotičnih i vijabilnih stanica nakon preoperativne kemoterapije. Tumor s 2/3 nekrotičnih stanica (regresivni tip) određen je kao tumor intermedijarnog rizika. Tumor s više od 1/3 vijabilnih stanica klasificira se ovisno o najviše zastupljenom tipu stanica (histološkom subtipu), a tumor sa više od 2/3 blastemalnih stanica (blastemalni tip) predstavlja tumor visokog rizika. U SIOP 93-01 studiji tek je 10% djece imalo tumor blastemalnog tipa, no upravo je smrtnost djece sa ovim tipom tumora iznosila trećinu ukupne smrtnosti. Temeljeno na ovim spoznajama, djeci s histološki blastemalnim tipom tumora u SIOP 2001 studiji ordinirana je drugačija i jača kemoterapija čime se poboljšalo petogodišnje preživljenje na 84%. Kod pacijenata u prvom stadiju bolesti sa blastemalnim tipom tumora uvođenje doksorubicina, daktinomicina i vinskristina dovodi do podataka za Event Free Survival (EFS) od 96% u SIOP 2001 studiji što je značajno više u odnosu na SIOP 93-01 studiju gdje je EFS iznosio 71%. Dokazano je da kod II. i III. stadija bolesti, u djece sa histološki intermedijarnim tipom tumora, liječenje vinkristinom i daktinomicinom sa ili bez dodatka doksorubicina dovodi do petogodišnjeg preživljenja od 96%. Nažalost, ishod je kod djece s tumorom visokog rizika i dalje značajno nepovoljan, s najnižim podacima za metastatku bolest visoko rizičnog tipa tumora gdje dvogodišnje preživljenje iznosi 33%. Ukupno petogodišnje preživljenje u djece s tumorom visokog rizika iznosi 75%, dok kod djece s tumorom intermedijarnog rizika iznosi preko 90% (12). Stariji pacijenti češće imaju tumor visokog rizika (15).

1.2.3 Prognošička značajnost volumena tumora

SIOP protokol veličinu tumora iskazuje obujmom tumora. Obujam se računa prema elipsoidnoj formuli dužina \times dubina \times debljina \times 0.523 (17). Veličina tumora se u nekim radovima prikazuje samo kao iznos promjera u mm (18) ili se prikazuje težina tumora u g (prema NWTSG) (12).

U SIOP studijama granična vrijednost volumena poslije preoperativne kemoterapije određena je na vrijednost od 500 mL, iznad koje se tumor označava kao tumor velikog volumena, a ispod koje se tumor označava kao tumor malog volumena. U studiji SIOP 2001 procijenjen je prognošički značaj volumena tumora. Analizirana su djeca sa stadijem II i stadijem III bolesti regresivnog tipa, miješanog tipa i fokalnog anaplastičkog tipa (stromalni

tip i epitelni tip tumora su izuzeti zbog svoje najpovoljnije prognoze) te petogodišnji EFS u djece s velikim volumenom tumora iznosi 80%, dok je EFS kod tumora malog volumena 90%. Intervencija u smislu dodavanja doksorubicina u terapiju kod djece s velikim volumenom tumora rezultirala je značajnim povećanjem EFS (s 67% na 93%), zbog čega je uvođenje doksorubicina u takvih pacijenata preporuka najnovijeg SIOP-UMBRELLA protokola (19).

Stariji pacijenti češće imaju tumor velikog volumena. Najnovija SIOP analiza, objavljena 2019. godine, potvrđuje jaku prognostičku značajnost volumena većeg ili jednakog 500 mL (15).

U analizi SIOP 93-01 studije važnost je stavljena na smanjenje volumena zahvaljujući preoperativnoj kemoterapiji, kod djece s jednostranim nemetastatskim Wilmsovim tumorom kod koje postoje podaci o volumenu tumora pri dijagnozi i volumenu tumora nakon preoperativne kemoterapije. Srednja vrijednost volumena pri dijagnozi kod ove je djece iznosila 453 +/- 423 mL, a medijan je iznosio 353 mL, a srednja vrijednost volumena poslije preoperativne kemoterapije iznosila je 208 +/- 259 mL, a medijan 126 mL. Pronađena je ovisnost smanjenja volumena o histološkom tipu tumora – tako je smanjenje volumena bilo najveće kod tumora niskog rizika te kod miješanog i regresivnog tipa tumora intermedijarnog rizika, a kod tumora visokog rizika te kod predominantno epitelnog ili stromalnog histološkog tipa tumora smanjenje je bilo minimalno. Navedene spoznaje o prognostičkoj značajnosti smanjenja volumena, uz određivanje histološkog subtipa te sam stadij bolesti kao značajnih faktora, utjecale su na reviziju Stockholmske radne klasifikacije kod Wilmsovog tumora što je donijelo mnoge prednosti u liječenju pacijenata (20).

1.2.4 Prognostička značajnost dobi

Na temelju SIOP 93-01 i SIOP 2001 studija (koje uključuju razdoblje od 1993. - 2016., iz kojeg su za potrebe ove studije ciljano analizirana djeca s unilateralnim Wilmsovim tumorom godišta od šest mjeseci do 18 godina, kojih je bilo 5 631) procijenjena je prognostička značajnost dobi. Spomenuta je SIOP analiza rađena s ciljem racionalizacije i reevaluacije terapije u različitim dobnim skupinama prema pretpostavci da starija dob nosi veći rizik od povratka bolesti i većeg mortaliteta, dok bi mlađi pacijenti zahtjevali manje intenzivan protokol. Medijan dobi je u navedenoj analizi bio 3.4 godine [2 – 5.1] za pacijente

ženskog spola, a 3.6 [2 – 5.2] za pacijente muškog spola, sa samo 3 – 4 % djece starije od 10 godina (15).

Prema globalnim podacima, pojavnost Wilmsovog tumora je najveća u djece do četvrte godine te iznosi 15.1 [11.8 – 18.7] DSS/milijun, dok je pojavnost u dobnoj skupini djece od pet do devet godina starosti 4.2 [2.9 – 4.2] DSS/milijun, a u skupini djece 10 – 14 godina najmanja i iznosi 0.7 [0.4 – 1.1] DSS/milijun (3).

U NWTSG studiji dobna raspodjela po etničkim grupama odgovara prethodno navedenim internacionalnim podacima (21).

U prethodno spomenutoj SIOP analizi ukupno EFS iznosilo je 85%, a ukupno preživljenje (OS) 93%. Dob je, radi statistički pronađene najznačajnije razlike, kategorizirana na razdoblje od šest mjeseci do dvije godine, od dvije do četiri godine, od četiri do 10 godina, te od 10 godina nadalje. Petogodišnji EFS za skupinu djece od šest mjeseci do dvije godine bio je 91.2%, u skupini od dvije do četiri godine 86.3%, od četiri do deset godina 79.3%, te od 10 – 18 godina 73.5%. Ukupno preživljenje je za prvu skupinu iznosilo 96.8%, drugu 94.1%, treću 89.5%, četvrtu 84.6%. Nadalje, u analizi je dokazan linearan odnos između dobi (koja je izuzeta iz kategorija i označena kao varijabla dob/godinu) i EFS. Rezultati su pokazali da djeca u kategoriji od četiri do deset godina i od 10 – 18 godina imaju značajno niže preživljenje od djece dobi od šest mjeseci do dvije godine. Usprkos zamijećenoj povezanosti između starije dobi i većeg stadija bolesti pri prezentaciji, starije dobi i visoko rizičnog tipa tumora pri prezentaciji (dokazano je da se prisutnost difuzne anaplazije povećava s dobi) te starije životne dobi te tumora velikog volumena pri prezentaciji, dob je prepoznata kao neovisni prognostički čimbenik. Navedeni dokazi o značajnosti dobi predstavljaju putokaz za buduću preporuku terapije (15).

1.3 Genetički sindromi i malformacije povezane s Wilmsovim tumorom

Wilmsov tumor se u 90 % slučajeva razvija kao sporadična bolest, dok u preostalim 10% postoji predispozicija za razvoj tumora (2).

U podlozi može biti određena genetička abnormalnost koja vodi očitovanju određenog sindroma i u nekih pacijenata vodi do razvoja Wilmsovog tumora ili je riječ o malformacijama koje su predisponirajući faktor za razvoj Wilmsovog tumora (22).

U sindromima prekomjernog rasta kao što su Beckwith-Wiedemann sindrom (BWS), koji je najčešći sindrom prekomjernog rasta, Simpson-Golabi-Behmel sindrom (SGB) i Perlman sindrom, poznata je predispozicijska uloga za razvoj Wilmsovog tumora. U BWS-u se Wilmsov tumor razvija u 20 – 30% slučajeva (22). Kod sindroma s *WT1* mutacijom – radi se o genu koji kodira transkripcijski čimbenik odgovoran za normalan razvitak bubrega (23) – kao što su WAGR i Denis-Drash sindrom (DDS) – također postoji predispozicija za razvoj Wilmsovog tumora. WAGR sindromu već u akronimu stoji Wilmsov tumor zajedno sa aniridija, genitourinarne anomalije i mentalna retardacija, te je prisutnost Wilmsovog tumora kod djece s ovim sindromom 30%. U Denis-Drash sindromu se Wilmsov tumor pojavljuje u visokih 90%, a predispozicija je utvrđena i u Frasierovom sindromu. Pacijenti sa *BRCA2* mutacijama, Li Fraumeni sindromom ili mutacijama u putevima popravka DNA također imaju predispoziciju za razvoj Wilmsovog tumora. Predispoziciju za Wilmsov tumor nose i neke malformacije koje nisu u sklopu sindroma, kao hemihipertrofija, koja se može pojaviti u sklopu BWS ali može dolaziti zasebno, a kod koje incidencija Wilmsovog tumora iznosi 5.9%. Genitourinarne malformacije (abnormalnosti bubrega, ektopični testis, hipospadija itd.) se mogu javljati u sklopu sindroma kao što su DDS ili BWS, ali pojavljuju se i izolirano od sindroma. Nabrojani sindromi i malformacije nose oznaku predispozicije za Wilmsov tumor, no oni ne isključuju pojavu Wilmsovog tumora kod djece s ostalim sindromima (22).

U djece s Wilmsovim tumorom veća je frekvencija kongenitalnih srčanih grešaka, u bijelačkoj populaciji, prema francuskoj studiji (24).

Prisutnost predisponirajućih anomalija povezana je s ranijom dobi pri dijagnozi i, ovisno o genetičkoj aberaciji, može biti povezana s povoljnijom biološkom osnovom tumora, što su pozitivni aspekti. Negativni su aspekti u činjenicama da je kod djece s predisponirajućim sindromima češća obostrana, multifokalna te rekurentna bolest, a tako i scenarij bubrežnog zatajenja. Zbog ograničenja u podacima prethodnih studija, nove SIOP analize oslanjaju se na metodu sekvencioniranja genoma kako bi predočili potpunije podatke (15).

Kod djece s predisponirajućim sindromima preporučena slikovna dijagnostička metoda je MR (7). U 1% pacijenata s Wilmsovim tumorom postoji pozitivna obiteljska anamneza (23).

1.4 Klinička slika djeteta s Wilmsovim tumorom

Većina djece ima solitaran tumor (2). Obostrani tumor je prisutan u oko 5-8% djece, a može biti sinkron, ako se u oba bubrega pojavljuje istovremeno, ili metakron, ako se u drugom bubregu pojavi naknadno (25). Metastatska bolest pri prezentaciji nalazi se u 17% djece s Wilmsovim tumorom, a najčešće su plućne metastaze (14).

Klinički simptomi koji se javljaju kod djece s Wilmsovim tumorom najčešće su, radi njegove anatomske pozicije i patofiziologije, abdominalna masa, bol u abdomenu, hematurija, zatvor, povraćanje, povišena tjelesna temperatura te povišen krvni tlak. U nakani pravodobnog prepoznavanja pacijenata sa zloćudnom bolesti, razvijene su smjernice za rano prepoznavanje simptoma i znakova koje vraćaju pozornost liječnika, s kojim je dijete primarno u kontaktu, na alarmantne znakove i simptome. Abdominalna masa je, osobito izvan neonatalnog razdoblja, suspektan nalaz, posebice kada dolazi zajedno s boli u abdomenu, povraćanjem, zatvorom, hematurijom ili povišenim krvnim tlakom. Do pet godina starosti najvjerojatnija zloćudna novotvorina u abdomenu je neuroblastom ili nefroblastom, sa diferencijalnom dijagnozom cista i benignih tumora bubrega, jajnika ili mekih tkiva. Perzistentno povišena tjelesna temperatura (u trajanju više od dva tjedna) nepoznatog porijekla je mogući znak dječjeg maligniteta pogotovo ako je udružen s gubitkom na težini, bljedilom, noćnim znojenjem, petehijama, limfadenopatijom ili bolovima u kostima. Ako je došlo do perzistentnog povraćanja kod djeteta, potrebna je daljnja obrada te je nužno uokviriti sve simptome koje se javljaju zajedno sa spomenutim kliničkim znakom (prisutnost abdominalne mase bi dijagnozu usmjerila na zbivanje u abdomenu, dok bi glavobolja dijagnozu usmjerila na zbivanje u SŽS-u). Hematurija je suspektan znak ponajprije kada je isključena dijagnoza najčešćih joj uzroka – infekcije, traume, mokraćnih kamenaca. Wilmsov tumor može se prezentirati i zatvorom. Povišen krvni tlak je kod Wilmsovog tumora prisutan kao paraneoplastički sindrom, zajedno sa eritrocitozom, Cushingovim sindromom te stečenom von Willebrandovom bolešću. Kod djece s Wilmsovim tumorom kliničkim pregledom možemo zapaziti i neke znakove na okularnom sustavu poput aniridije koja je upozoravajući simptom jer se nalazi u sklopu sindroma koji nosi predispoziciju za razvoj Wilmsovog tumora. Opći simptomi poput umora, malaksalosti ili bljedoće upućuju na mogući malignitet ako perzistiraju ili su udruženi sa neobjašnjivom povišenom tjelesnom temperaturom, ponavljajućim infekcijama, hemoragijskom dijatezom te ostalim već spomenutim kliničkim simptomima i znakovima (9).

Wilmsov tumor se u oko 75% slučajeva očituje kao abdominalna masa, 25% djece javlja bolnost u abdomenu, dok je infiltracija okolnih limfnih čvorova pozitivna u oko 15% pacijenata (23).

39-godišnje razdoblje analizirano je u Sveučilištu u Erlangenu te nosi podatke o kliničkim znakovima i simptomima zapaženih kod 98.5% djece. Palpabilna glatka abdominalna masa bila je prisutna u 80% djece, gubitak težine u 9%, hematurija u 18.5%, povišena tjelesna temperatura u 24.5%, slabokrvnost u 18.5%, hepatomegalija u 4.5%, povišen krvni tlak u 3%, umor i zatvor u 3% (26). 25-godišnja analiza iz Liverpoolskog centra u UK-u iznosi podatke da je od 97 djece, njih 61 imalo palpabilnu masu i distenziju trbuha, 40 bol u abdomenu, 27 hematuriju, 22 zatvor, dijareju ili povraćanje (27).

1.5 Važnost rane ultrazvučne dijagnostike Wilmsovog tumora

Na temelju dosadašnjih istraživanja prepoznata je važnost ranog postavljanja dijagnoze. U američkoj studiji odgađanje (engl. *delay*) dijagnoze za solidne tumore procijenjeno je na 11.6 tjedana. Odgađanje dijagnoze može biti roditeljskog uzroka ili na razini primarnog liječnika (pedijatra) kojemu se dijete primarno prezentira sa simptomima i znakovima. U navedenoj je studiji odgađanje dijagnoze na razini liječnika bilo značajnije od roditeljskog te se iz tog razloga propisuju smjernice za primarne pedijatre u svrhu pravodobnog prepoznavanja zloćudne bolesti (9).

Usporedbom podataka iz UK-a sa podacima iz zemalja zapadne i središnje Europe, primijećena je razlika u stadiju bolesti i volumenu tumora pri trenutku postavljanja dijagnoze, koji je veći u UK-u. Medijan volumena tumora pri dijagnozi bio je 630 mL, tumor je bio višeg stadija, dok promjene u histološkom tipu tumora nisu zabilježene. Pošto za sve zemlje vrijedi standardizirani protokol liječenja (u europskim državama većinom je to SIOP protokol), uzrok lošijih rezultat u UK-u pronađen je u odgađanju dijagnoze te je za primarne pedijatre koji su u prvom kontaktu sa djecom stavljen naglasak na nužnost postavljanja sumnje na zloćudnu bolest kod prisutnosti već ranije spomenutih suspektnih i alarmantnih simptoma (11).

Primarni dijagnostički postupak je UZV, a dalje se za utvrđivanje dijagnoze koristi MR ili CT s kontrastom ovisno o stavu ustanove i mogućim karakteristikama tumora. Naime, kod sumnje na metastaze u plućima najbolji je CT, dok je kod sumnje na obostran tumor najbolji MR (2).

Važnost rane slikovne dijagnostike prepoznata je u mnogim studijama te u nekim zemljama svijeta postoje i studije o provođenju probira (engl. *screening*) na otkrivanje zloćudnih novotvorina u djece. Primjer je Poljska u kojoj je UZV probir, kao neinvazivna i preporučena metoda slikovne dijagnostike kod djece, proveden na populaciji djece do šest godina. Probir je predstavljen kao multidirekcijski test koji s godinama iskustva nosi korisne podatke o detekciji novotvorina kod djece (10). Probir je moguća te iznimno korisna mjera i kod djece s određenom predispozicijom za razvoj Wilmsovog tumora, kao npr. kod djece s BWS (28).

Najveća je problematika u odgađanju dijagnoze i liječenja u nerazvijenim državama gdje slabi resursi, neobrazovanost stanovništva i nedostupnost zdravstvene skrbi samo potenciraju taj problem, radi čega su razvijene posebne SIOP smjernice za države niskog dohotka (29). Studija EURO CARE-5 na području Europe zabilježila je promjenljivost ishoda kod djece oboljele od zloćudne bolesti te daje smjernice s ciljem poboljšanja rezultata ishoda (6).

2 CILJ RADA

Cilj ovog rada je prikazati i analizirati opće, patološke i kliničke karakteristike djece s pozitivnim ishodom liječenja Wilmsovog tumora u 10 godišnjem razdoblju između 2005. i 2015. godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Ovim radom želimo prikazati i analizirati slijed događaja u dijagnozi Wilmsovog tumora, s naglaskom na ulogu roditelja i primarnog liječnika u postavljanju sumnje na Wilmsov tumor, vodeće simptome i znakove te vremensko razdoblje proteklo od javljanja simptoma do dolaska u onkološki centar (preko institucija primarne i sekundarne zdravstvene zaštite), kako bismo uvidjeli prostor u zdravstvenom sustavu gdje je moguć pomak.

3 ISPITANICI I METODE

U sklopu ovog rada provedeno je deskriptivno i retrospektivno istraživanje na Zavodu za onkologiju i hematologiju „dr. Mladen Čepulić“, Klinike za dječje bolesti Zagreb. Prikupljeni su podaci za djecu oboljelu od Wilmsovog tumora s pozitivnim ishodom liječenja u 10 godišnjem razdoblju između 2005. i 2015. godine u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Metode prikupljanja podataka uključivale su telefonski razgovor s roditeljima oboljele djece, traženje podataka iz otpusnih pisama pohranjenih u bolničkom informacijskom sustavu (BIS) te podaci iz tablice o pacijentima dr. Rajačić, spec. pedijatar. Pitanja postavljena roditeljima bila su: Koji je bio prvi mogući simptom ili znak Wilmsovog tumora kod Vašeg djeteta? Koliko je vremenski prošlo od pojave prvog mogućeg simptoma ili znaka do javljanja liječniku? Koliko je vremenski prošlo od pojave prvog mogućeg simptoma ili znaka do postavljanja dijagnoze temeljem UZV-a? Koji su se ostali simptomi i znakovi Wilmsovog tumora javili kod Vašeg djeteta? U kojem vremenskom razmaku su se javili ostali simptomi i znakovi? Koliko je vremenski prošlo od pojave simptoma ili znaka do javljanja liječniku? Koliko je vremenski prošlo od pojave simptoma ili znaka do postavljanja dijagnoze temeljem UZV-a? Koliko je vremenski prošlo od postavljanja dijagnoze temeljem UZV-a do dolaska u onkološki centar? Podaci su analizirani te svrstani u tablice. U radu su opisane sljedeće opće i patološke karakteristike pacijenata: spol, mjesto stanovanja (kategorizirano u ruralno i urbano s ili bez prisutnog onkološkog centra), navršene godine i mjeseci života pri dijagnozi, pridružene anomalije, prisutne ostale bolesti, obiteljska anamneza te lokalizacija dijagnosticiranog tumora (kategorizirana u lijevostrani, desnostrani, obostrani tumor te tumor s metastazama).

Podaci i njihova analiza, u poglavlju Rezultati, prikazani su tekstualno, tablično, shematski i grafično. Metode deskriptivne statistike korištene u analizi provedene su u programu Microsoft Office Excell 2007.

4 REZULTATI

U 10 godišnjem razdoblju između 2005. i 2015. u Klinici za dječje bolesti Zagreb zbrinjavano je 63 djece s pozitivnim ishodom liječenja Wilmsovog tumora. Telefonski su uspješno prikupljeni podaci za 44 pacijenta. Uzrok spriječenosti u prikupljanju podataka telefonskim pozivima kod 19 pacijenata bila je nedostupnost telefonskog broja, promjena telefonskog broja ili ne javljanje na poziv. Iz navedenih razloga u ovome radu prikazani su podaci za 44 pacijenta.

4.1 Opće i patološke karakteristike pacijenata

Za 44 pacijenta, na temelju podataka iz BIS-a i tablice dr. Rajačić, spec. pedijatar, u Tablici 1. prikazane su karakteristike koje uključuju: spol, mjesto stanovanja (kategorizirano u ruralno i urbano s ili bez prisutnog onkološkog centra), dob djeteta pri dijagnozi, informacije o pridruženim predisponirajućim anomalijama, postojanju drugih bolesti te obiteljskoj anamnezi; te lokalizacija Wilmsovog tumora (kategorizirana u desnostrani, lijevostrani, obostrani tumor te tumor s metastazama).

Tablica 1: Opće i patološke karakteristike pacijenata

Br.	Spol m/ž	Mjesto stanovanja 1: ruralno 2: urbano bez OC 3: urbano s OC	Dob djeteta pri dijagnozi: navršene godine i mjeseci života	Pridružene anomalije i ostale bolesti	Pozitivna obiteljska anamneza DA/NE	Lokalizacija Wilmsovog tumora 1: lijevostrani 2: desnostrani 3: obostrani 4: prisutne metastaze 5: recidiv
1	m	2	2 god 5 mj	Slabokrvnost	NE	2
2	m	1	1 god 4 mj	-	NE	3, 5
3	m	1	6 mj	Slabokrvnost	NE	2
4	m	2	3 god	Kronični zatvor od rođenja	NE	2
5	m	3	6 mj	-	NE	2
6	ž	2	4 god 5 mj	-	NE	1
7	ž	1	4 god 7 mj	-	NE	1
8	ž	1	4 god	-	NE	2
9	m	1	2 god 3 mj	Rođen sa zaostatkom u rastu	NE	1
10	ž	1	10 mj	-	NE	2
11	ž	2	6 mj	Slabokrvnost	NE	1
12	m	2	3 god 5 mj	-	NE	3, 4
13	ž	3	5 god 5 mj	-	NE	2
14	ž	1	6 god 6 mj	-	NE	1
15	m	2	3 god	-	NE	1
16	ž	3	2 god 8 mj	-	NE	2
17	m	3	1 god 2 mj	Aniridija, sindrom WAGR	NE	2
18	m	2	2 god 10 mj	-	NE	2
19	ž	1	2 god 4 mj	Pupčana kila	NE	2
20	m	3	7 god	-	NE	2
21	m	1	3 god 2 mj	-	NE	2
22	m	3	10 mj	Cerebralna paraliza, sindrom West	NE	1
23	ž	2	2 god 4 mj	Hemihipertrofija	NE	1
24	m	1	1 god 11 mj	Retencija testisa- 2 zahvata	NE	1
25	ž	3	10 mj	Kronični zatvor od rođenja	DA Otac, stric	1
26	ž	1	2 god	Dvostruki ureter lijevo	NE	1
27	m	2	8 god	Pri dijagnozi pronađena aplazija drugog bubrega	NE	2
28	m	3	5 mj	Kronični zatvor od rođenja Preponska kila	NE	2
29	m	2	6 god 6 mj	Hemihipertrofija	NE	1
30	ž	3	3 god 8 mj	-	NE	2
31	ž	1	4 god 5 mj	-	DA Mladi brat	3, 4
32	m	2	1 god 1 mj	Slabokrvnost	NE	2
33	ž	1	11 mj	-	NE	1
34	ž	2	3 god 3 mj	-	NE	2

Br.	Spol m/ž	Mjesto stanovanja 1: ruralno 2: urbano bez OC 3: urbano s OC	Dob djeteta pri dijagnozi: navršene godine i mjeseci života	Pridružene anomalije i ostale bolesti	Pozitivna obiteljska anamneza DA/NE	Lokalizacija Wilmsovog tumora 1: lijevostrani 2: desnostrani 3: obostrani 4: prisutne metastaze 5: recidiv
35	m	3	4 mj	Nedonošće Nekrotizirajući enterokolitis Preponska kila Slabokrvnost	NE	2
36	m	2	4 god	-	NE	1
37	m	2	3 god 4 mj	-	NE	2
38	m	1	2 god 9mj	-	NE	2
39	ž	2	1 god 2 mj	Ljevkasta prsa	NE	2
40	m	2	16 god	-	NE	2, 4
41	m	1	4 god 6 mj	-	NE	2
42	m	2	3 god 11mj	-	NE	3
43	ž	1	2 god 11mj	-	NE	3
44	ž	3	2 god 9 mj	-	NE	2

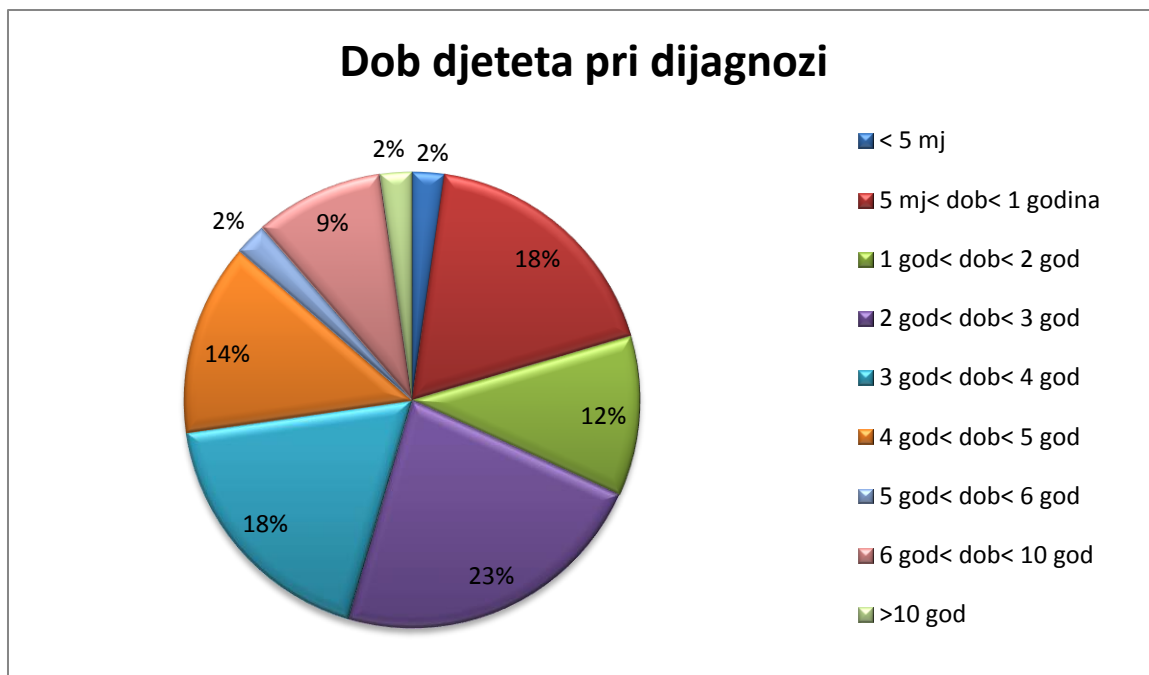
Tumač simbola:

m-muški spol, ž-ženski spol, OC-onkološki centar, god-godine života, mj-mjeseci života

Među oboljelom djecom bilo je 25 djece muškog spola i 19 djece ženskog spola. Medijan dobi djeteta pri dijagnozi bio je dvije godine i deset mjeseci za muški spol, a dvije godine i devet mjeseci za ženski spol. Podaci o dobi djeteta pri dijagnozi kategorizirani su i analizirani u Tablici 2 i Grafikonu 1.

Tablica 2: Dobna struktura djece oboljele od Wilmsovog tumora

Dob djeteta pri dijagnozi	Broj pacijenata
< 5 mjeseci	1
5 mjeseci < dob < 1 godina	8
1 godina < dob < 2 godine	5
2 godine < dob < 3 godine	10
3 godine < dob < 4 godine	8
4 godine < dob < 5 godina	6
5 godina < dob < 6 godina	1
6 godina < dob < 10 godine	4
> 10 godina	1



Grafikon 1: Dobna struktura djece oboljele od Wilmsovog tumora

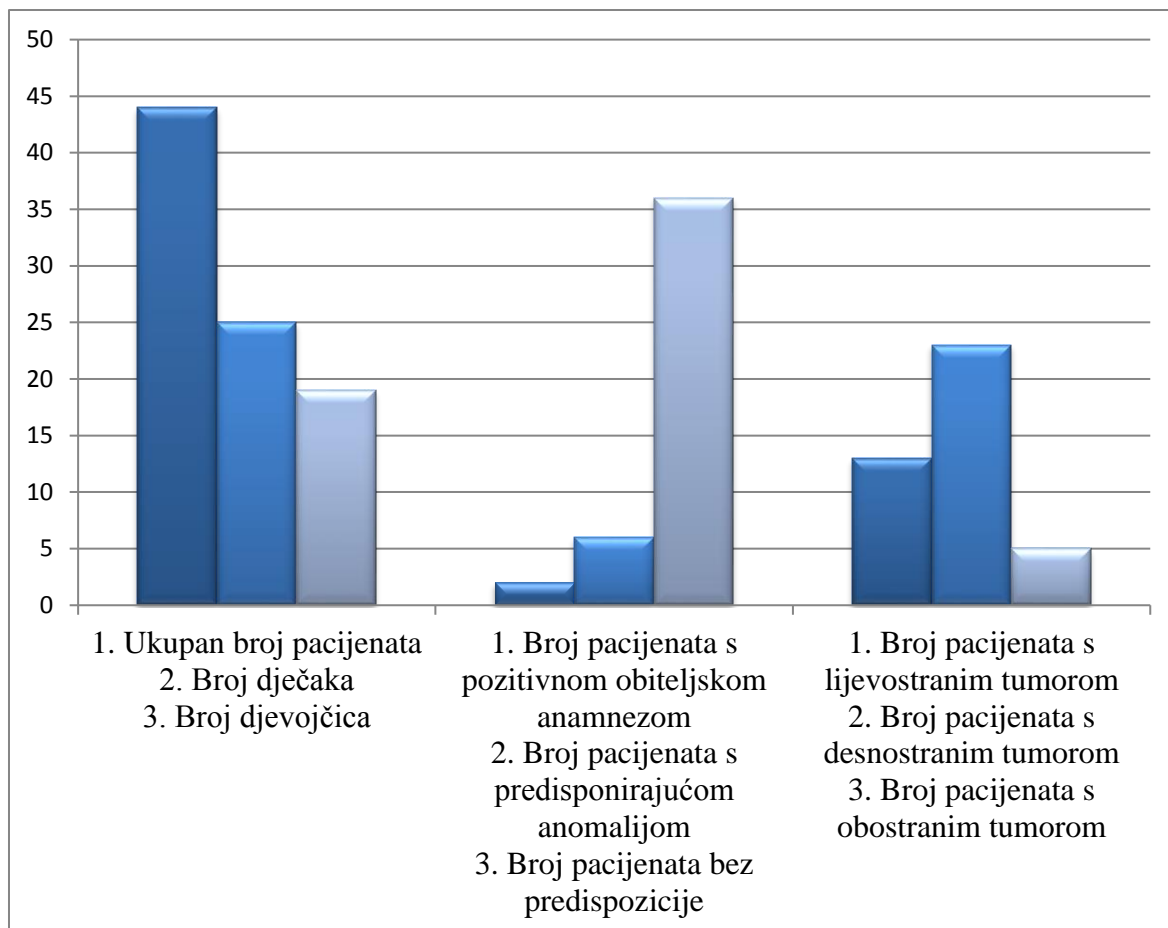
U ispitivanoj skupini bilo je šestoro djece s predisponirajućim anomalijama za razvoj Wilmsovog tumora: dijete s aniridijom u sklopu WAGR sindroma, dvoje djece s hemihipertrofijom, dijete s dvostrukim ureterom istog bubrega, dijete s anomalijom mokraćnog sustava otkrivenog u trenutku dijagnosticiranja tumora (radi se o aplaziji drugog bubrega) te dijete s retencijom testisa. Pozitivna obiteljska anamneza zabilježena je kod dvoje djece, kod jednog djeteta pozitivna obiteljska anamneza odnosi se na oca i strica, a kod drugog djeteta pozitivna obiteljska anamneza pripisana je naknadnom obolijevanju mlađeg brata. Prema navedenom, predispoziciju za razvoj tumora imalo je 20% djece u ovoj ispitivanoj skupini. Prikaz predisponirajućih anomalija za razvoj Wilmsovog tumora u ispitivanoj skupini i vremenski odnos između redovnih kontrola i postavljanja dijagnoze, prikazan je u Tablici 3.

Tablica 3. Prikaz predisponirajućih anomalija za razvoj Wilmsovog tumora u ispitivanoj skupini

Predisponirajuća anomalija za razvoj Wilmsovog tumora	Broj pacijenata	Prisutnost na redovnoj kontroli u sklopu anomalije	Tumor otkriven na redovnoj kontroli	Vremenski odmak od redovne kontrole do dijagnoze
Aniridija, WAGR sindrom	1	DA	NE	3 tj
Hemihipertrofija	2	DA; DA	DA; NE	Odmah; 2 tj
Dvostruki ureter	1	DA	DA	*kontrola prije 4 mj uredna
Aplazija drugog bubrega	1	NE	NE	*otkriveno pri dijagnozi
Retencija testisa	1	DA	NE	1 god 6 mj

Tumač simbola: tj-tjedan, mj-mjesec, god-godina

Kod troje djece bila je prisutna kila: kod dvoje djece preponska kila, a kod jednog djeteta pupčana kila. Jedno oboljelo dijete boluje od cerebralne paralize i West sindroma. Jedno dijete ima anomaliju prsnog koša: ljevkasta prsa. Kod petero djece (11%) dijagnosticirana je slabokrvnost. Kronični zatvor od rođenja bio je prisutan u troje djece. Jedno dijete rođeno je kao nedonošće te je liječeno radi nekrotizirajućeg enterokolitisa. Jedno dijete rođeno je iz uredne blizanačke trudnoće, a jedno dijete rođeno je iz blizanačke trudnoće gdje je drugi plod odumro. Lijevostrani je tumor bio prisutan kod 14 djece (32%), desnostrani tumor kod 25 djece (57%), a obostrani tumor kod petero djece (11%). Metastaze su bile prisutne kod troje djece (7%): kod dva djeteta s obostranim tumorom te jednog djeteta s desnostranim tumorom. Recidiv Wilmsovog tumora zabilježen je kod jednog djeteta. Odnosi između pojedinih karakteristika pacijenata prikazani su u Grafikonu 2.



Grafikon 2: Opće i patološke karakteristike pacijenata

4.2 Kliničke karakteristike pacijenata

Podaci o simptomima i znakovima te vremenskom tijeku od pojave simptoma ili znaka do dolaska u onkološki centar temelje se na iskazima roditelja, prikupljeni su ciljanim telefonskim pozivima, a prikazani su u Tablici 4, sa tumačem simbola ispod tablice.

Tablica 4: Vremenski tijek od pojave simptoma do dolaska u onkološki centar

Br.	Simptomi i znakovi Wilmsovog tumora (prema iskazima roditelja djece oboljele od Wilmsovog tumora)	Vrijeme proteklo od pojave simptoma do odlaska liječniku		Vrijeme proteklo od odlaska liječniku do UZV-a		Vrijeme proteklo od pojave simptoma do UZV-a (Dg.)	Vrijeme proteklo od UZV- a do dolaska u OC
		PP	HP	Upućeni od PP-a	Učinjen u HP-u		
1	Subfebrilitet	O		X		8 mj	
	Inapetencija						
	Abdominalna masa		OR		O	O	OR
2 *R	Povećan trbuh	O		X		3 mj	
	Nemirno dijete						
	Perzistira povećan trbuh	O		O →	O	O	O
R	11 godina poslije recidiv Hematurija		O		X	2 tj	
	Hematurija, povraćanje		O		O	O	O
3	Abdominalna masa Zatvor Subfebrilitet	2 dana		OZ →	O	2 dana	2 dana RC
4	Subfebrilitet	X				2 tj	
	Umor						
	Pri skakanju oštra bol pod desnim rebrenim lukom Povraćanje tamno sluzavog sadržaja	O		O →	O	O	2 dana RC
5	Hematurija	O		O → hospitalizacija	1 dan	1 dan	O
6	Subfebrilitet	X				1 mj	
	Inapetencija Gubitak težine Povraćanje						
	Abdominalna masa	1 dan		O →	O	1 dan	OR
7	Mirnije ponašanje Savijanje pri ležanju		2 tj		OZ	2 tj	OR*
8	Bolovi u abdomenu nakon traume		O		O Op.	O	OR
9	Abdominalna masa	O		O →	O	O	OR
10	Abdominalna masa Visoka temperatura		O ←		X	2 tj	
	Abdominalna masa Visoka temperatura	Tel O Th.		X		2 tj	
	Povećana abdominalna masa	O		O →	O	O	O
11	Visoka temperatura	O		O →	O	O	OR

Br.	Simptomi i znakovi Wilmsovog tumora (prema iskazima roditelja djece oboljele od Wilmsovog tumora)	Vrijeme proteklo od pojave simptoma do odlaska liječniku		Vrijeme proteklo od odlaska liječniku do UZV-a		Vrijeme proteklo od pojave simptoma do UZV-a (Dg.)	Vrijeme proteklo od UZV- a do dolaska u OC
		PP	HP	Upućeni od PP-a	Učinjen u HP-u		
12	Subfebrilitet	O		X		3 god	
	Učestalo mokrenje						
	Visoka temperatura		O		O	O	OR
13	Visoka temperatura		O		O	O	O
	Abdominalna masa						
14	Bolovi u abdomenu	O		O →	O	O	O
15	Subfebrilitet	O		X		4 mj	
	Perzistentan subfebrilitet		O		OZ	O	1 dan- RC
	Napuhnutost						
16	Visoka temperatura	X				2 tj	
	Bolovi u abdomenu		O		O	O	O
	Abdominalna masa						
17	Kontrolni UZV u sklopu anomalije uredan					3 tj	
*A	Hematurija	1 dan		O →	O	1 dan	1 dan -RC
18	Hematurija	O→	O ←			3 dana	
	Hematurija	O			OR	O	OR
19	Bolovi u abdomenu	O		X		30 dana	
	Pupčana kila						
	Perzistiranje pupčane kile	OZ		OZ →	OZ	O	OR
20	Hematurija	O		O →	O	O	4 dana RC
21	Hematurija	O		O →	O	O	1 dan- RC
22	Subfebrilitet	O		X		4 mj	
	*A	Bljuckanje hrane	Za vrijeme hospitalizacije na neurologiji		*1 mj	1 mj	OR
23	*A	Tvrda stolica	O		X		3 mj
		Zatvor					
	Redovna UZV kontrola radi hemihipertrofije						5 dana RC
24	Abdominalna masa	O		OR →	OR	O	OR
*A							
25	Preventivna UZV kontrola uredna					6 mj	
	+O	Zatvor	1 mj		O →	O	O
	Noćno buđenje sa krikom						
26	Kontrolni UZV u sklopu anomalije uredan					4 mj	
	*A	UZV nakon zahvata radi anomalije (dvostruki ureter)					

Br.	Simptom i znakovi Wilmsovog tumora (prema iskazima roditelja djece oboljele od Wilmsovog tumora)	Vrijeme proteklo od pojave simptoma do odlaska liječniku		Vrijeme proteklo od odlaska liječniku do UZV-a		Vrijeme proteklo od pojave simptoma do UZV-a (Dg.)	Vrijeme proteklo od UZV- a do dolaska u OC
		PP	HP	Upućeni od PP-a	Učinjen u HP-u		
27 *A	Naglo nastala bol u abdomenu Visoka temperatura Povraćanje		O		X	1 mj	
	Perzistiranje simptoma	O		X		25 dana	
	Povratak visoke temperature Povraćanje		O		X	15 dana	
	Perzistiranje simptoma	OZ →		Termin za 10 dana		10 dana	2 dana RC
28 *A	Kontrolni UZV u sklopu ostale bolesti uredan (opstipacija)					3 tj	
	Hospitalizacija zbog operacije desne preponske kile						1 dan- RC
29 *A	Kontrola kod nefrologa u sklopu anomalije, uredan nalaz					2 tj	
	Hematurija	O		OR →	OR	O	OR
30	Bolovi u abdomenu Povraćanje Hematurija	O Th		X		2 tj.	
	Perzistentna hematurija	O Th		X		1 tj	
	Perzistentna hematurija	O		O →	1 dan Privatno	1 dan	OR
31 +O	Hematurija	O		O →	O	O	OR
32	Tvrđ abdomen	O		X		4 mj	
	Nervozno dijete Inapetencija Perzistira tvrd abdomen	OZ →	OZ		X	1 dan	
	Nervozno dijete Inapetencija Perzistira tvrd abdomen		O		1 dan	1 dan	OR
33	Subfebrilitet	O		X		3 tj	
	Povraćanje	O		X		1 tj	
	Abdominalna masa		2 dana		O	2 dana	OR
34	Bolovi pri mokrenju Učestalo mokrenje	O Th		X		10 dana	
	Kontrola pri završetku terapije			O →	O		O
35 *A	Hospitaliziran u više navrata od rođenja na gastroenterologiji radi tvrde stolice					3 mj – Dg.	
	Kontrolni UZV nakon zahvata (preponska kila)						OR

Br.	Simptomi i znakovi Wilmsovog tumora (prema iskazima roditelja djece oboljele od Wilmsovog tumora)	Vrijeme proteklo od pojave simptoma do odlaska liječniku		Vrijeme proteklo od odlaska liječniku do UZV-a		Vrijeme proteklo od pojave simptoma do UZV-a (Dg.)	Vrijeme proteklo od UZV- a do dolaska u OC
		PP	HP	Upućeni od PP	Učinjen u HP		
36	Bolovi i umor u nogama, bolovi u leđima i abdomenu	X				6 mj	
	Hematurija (urin kao Coca Cola)			O → hospitalizacija	2 tj	2 tj	O
37	Hematurija		O←		X	4 dana	
	Hematurija	1 dan Th		X		3 dana	
	Povraćanje i bolovi u abdomenu		O←		X	2 dana	
	Povraćanje i bolovi u abdomenu	1 dan		O →	O	1 dan	OR
38	Bolovi u abdomenu Visoka temperatura			O → hospitalizacija	1 dan	1 dan	OR
39 *A	Abdominalna masa	1 dan		O →	O	1 dan	OR
40	Sistematski pregled pri upisu u srednju školu, nalaz uredan					2,5 mj	
	Bolovi u abdomenu		3 dana		O	3 dana	OR
41	Hematurija	X				1 tj	
	Ponovo hematurija	O		O →	O	O	OR
42 *	Subfebrilitet Inapetencija Bolovi u abdomenu	O		X		3 mj	
	Hematurija	O Th		Termin za 1,5 mj		10 dana	
	Ponovo hematurija	O		O →	O	O	OR
43	Tvrda stolica	O		X		4 dana	
	Abdominalna masa	O→	O		1 dan	1 dan	OR
44	Bolovi u abdomenu		OR		O	O	OR

Tumač simbola:

PP-primarni pedijatar

HP-hitni prijem(bolnički)

Dg.-dijagnoza

OC-onkološki centar

O- odmah

RC-referentni centar

→ primarni pedijatar šalje u bolničku hitnu službu

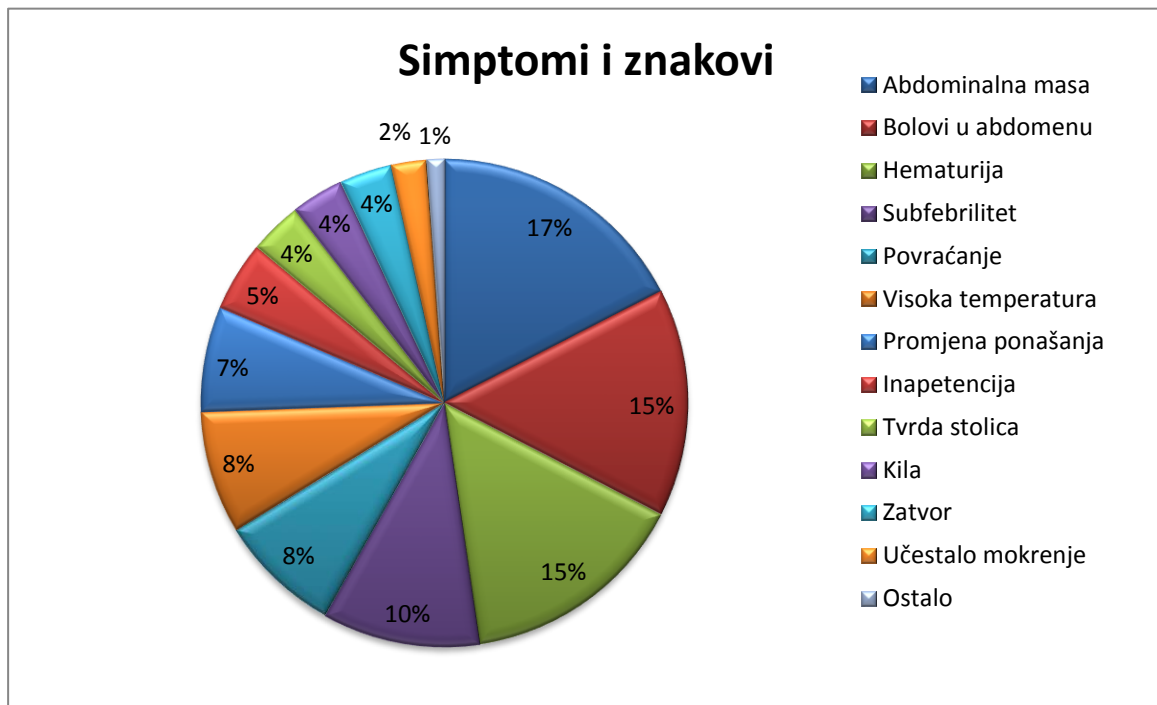
← bolnička hitna služba šalje primarnom pedijatru

X- nije učinjeno
*Br*R- dijete kod kojeg se za 11 godina javio recidiv sa znakom hematurije*
*Br*A- prisutna pridružena anomalija ili ostale bolesti*
Br+O- pozitivna obiteljska anamneza
Br-mlađi brat ima dijagnozu hidronefroze*
OZ-odmah na zahtjev roditelja
Op.-odmah urađena operacija
OR- samoinicijativno bez uputa na određeni RC nakon učinjenog UZV-a*
UZV-ultrazvuk
**1 mj.-UZV rađen nakon 1 mj. trajanja simptoma za vrijeme hospitalizacije*
Mj-mjesec
God-godina
Tel-telefonski
Th.-pripisana terapija (antibiotik)
OR-odmah u referentni centar

Simptomi i znakovi kojima su se djeca prezentirala, prema iskazima roditelja, nabrojani su redom po učestalosti javljanja: abdominalna masa (Slika 1) kod 15 djece (uključujući dijete kod kojeg je iskaz roditelja tvrd trbuh, dijete kod kojeg je iskaz roditelja povećan trbuh te dijete kod kojeg je iskaz roditelja napuhnutost); bol u abdomenu kod 13 djece (uključujući dvoje djece kod kojih je bol nastala uslijed fizičke traume); hematurija kod 12 djece, subfebrilitet kod devetero djece, povišena temperatura (iznad 37,5°C) kod sedmero djece, povraćanje kod šestero djece, promjena ponašanja kod šestero djece (u smislu umora i mirnijeg ponašanja kod troje djece, nervoznog i nemirnog ponašanja kod dvoje djece te noćnog buđenja sa krikom kod jednog djeteta); inapetencija kod četvero djece, tvrda stolica kod troje djece, zatvor kod troje djece, učestalo mokrenje kod dvoje djece, preponska kila kod dvoje djece, umbilikalna kila kod jednog djeteta, gubitak na težini kod jednog djeteta te bolovi i umor u nogama kod jednog djeteta. Zastupljenost simptoma i znakova prikazana je u Grafikonu 3.



Slika 1: Dijete s Wilmsovim tumorom



Grafikon 3: Simptomi i znakovi kod djece oboljele od Wilmsovog tumora (prema iskazima roditelja)

Prema iskazima roditelja prvi mogući simptom ili znak Wilmsovog tumora bili su, navedeni prema učestalosti, bol u abdomenu kod devetero djece (uključujući jedno dijete kod kojeg je bol nastala uslijed fizičke traume); hematurija kod desetero djece, subfebrilitet kod osmero djece, abdominalna masa kod sedmero djece, visoka temperatura kod četvero djece, promjena ponašanja kod četvero djece, zatvor kod troje djece, pojava kile kod troje djece, tvrda stolica kod troje djece, povraćanje kod dvoje djece, inapetencija kod dvoje djece, učestalo mokrenje kod dvoje djece, umor i bolovi u nogama kod jednog djeteta te gubitak na težini kod jednog djeteta. Prema iskazima roditelja, najpovoljniji odnos između javljanja određenog simptoma ili znaka i upućivanja na UZV bio je kod prezentacije djeteta abdominalnom masom. Također je uočen povoljan odnos i kod prezentacije hematurijom, bolovima u abdomenu i visokom temperaturom. Za razliku od navedenog, prezentacija simptomima i znakovima kao što su subfebrilitet, povraćanje, promjena ponašanja, inapetencija, tvrda stolica te zatvor, češće nije dovela do upućivanja na UZV, dok prezentacija učestalim mokrenjem, gubitkom na težini i umorom i bolovima u nogama, kao prvim mogućim simptomom, nije dovela do upućivanja na UZV. Kod dvoje djece zbog fizičke traume došlo je do javljanja bolnosti u abdomenu. Povezanost pojedinog simptoma ili znaka i upućivanja na UZV na temelju analize Tablice 4., a za svaki pojedini simptom (gledajući ravnopravno na simptome pri pojavi više simptoma odjednom) prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5: Učestalost simptoma i znakova i njihova povezanost s upućivanjem na UZV

Primjer: Simptom ili znak	Prvi mogući simptom kod sljedećeg broja pacijenata (p)	Broj pacijenata (p) upućen na UZV
		Broj pacijenata (p) koji nije upućen na UZV
	Daljnji mogući simptom kod sljedećeg broja pacijenata (p)	Broj pacijenata (p) upućen na UZV
		Broj pacijenata (p) koji nije upućen na UZV
Bolovi u abdomenu	9 p	5 p
	5 p	4 p
Hematurija	10 p	5 p
	8 p	7 p
Subfebrilitet	8 p	1 p
	1 p	7 p
Abdominalna masa	7 p	1 p
	9 p	0 p
Povraćanje	3 p	5 p
	5 p	2 p
Visoka temperatura	6 p	3 p
	3 p	3 p
Promjena ponašanja	4 p	2 p
	2 p	1 p
Inapetencija	3 p	1 p
	2 p	3 p
Tvrda stolica	3 p	0 p
		3 p
Zatvor	3 p	1 p
		1 p
Učestalo mokrenje	2 p	0 p
		2 p

Kod 81% simptoma i znakova, prema iskazima roditelja, roditelji su se s djecom odmah javljali liječniku (primarnom pedijatru ili u bolničku hitnu službu). Zadržke u javljanju liječniku od jednog dana naviše, postojale su kod troje djece s abdominalnom masom, četvero djece s bolovima u abdomenu, dvoje djece s promjenom ponašanja, dvoje djece sa zatvorom, troje djece s hematurijom, dvoje djece sa subfebrilitetom, jednog djeteta s povraćanjem, jednog djeteta s bolovima i umorom u nogama i leđima te jednog djeteta s visokom temperaturom. Kod navedenih je primjera vrijeme proteklo od početka simptoma do dolaska liječniku izuzeto iz Tablice 4 te prikazano u Tablici 6.

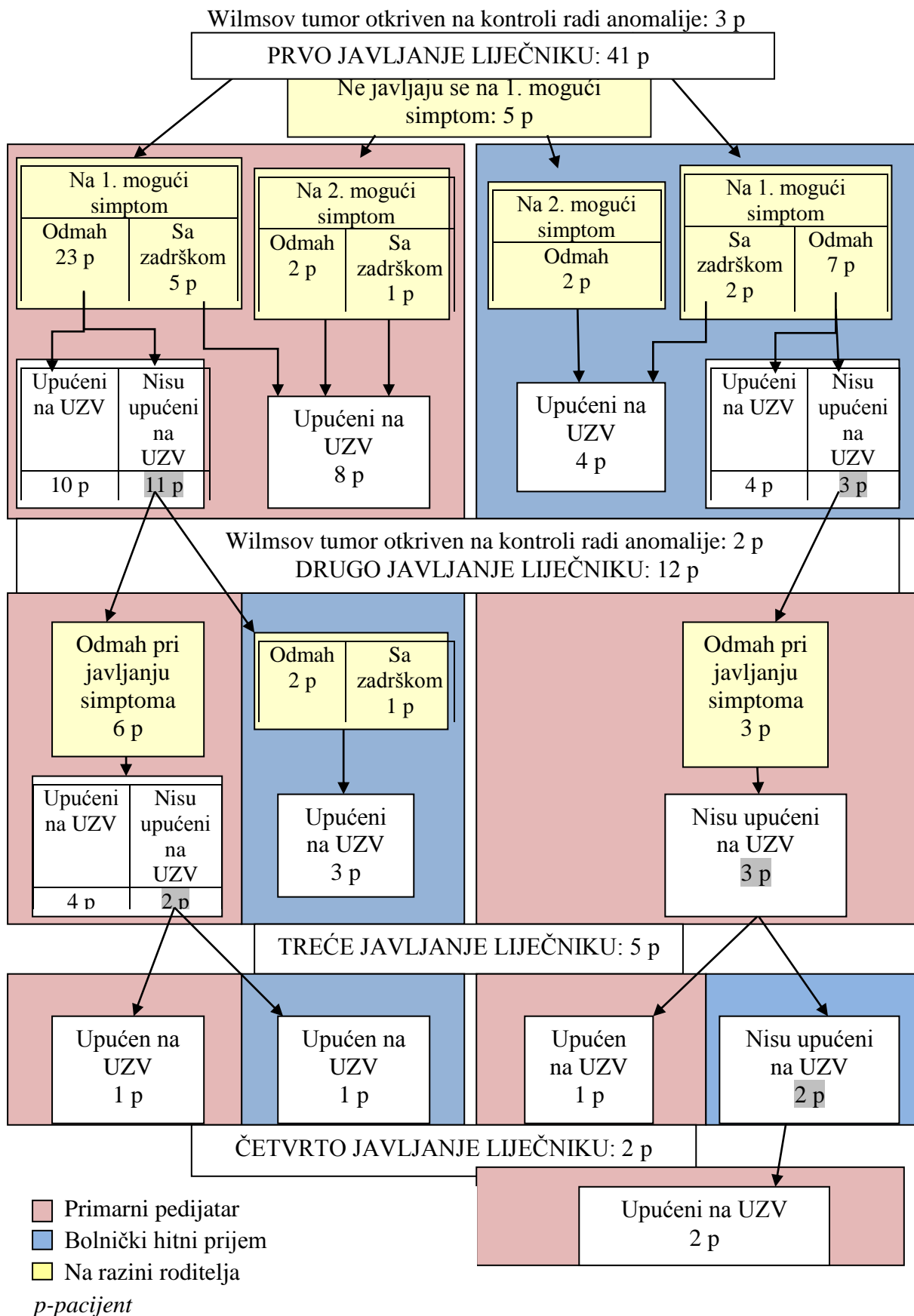
Tablica 6: Zadržke u javljanju liječniku

Simptom ili znakovi	Vrijeme proteklo od početka simptoma do dolaska liječniku
Abdominalna masa	2 dana
	1 dan
	1 dan
Promjene ponašanja	2 tjedna
	1 mjesec
Zatvor	2 dana
	1 mjesec
Hematurija	1 dan
	1 dan
	1 tjedan
Bolovi u abdomenu	1 mjesec
	3 dana
	1 dan
	6 mjeseci
Subfebrilitet	2 dana
	2 tjedna
Povraćanje	1 dan
Bolovi i umor u nogama i leđima	6 mjeseci
Visoka temperatura	2 tjedna

Kod jednog djeteta s predisponirajućom anomalijom Wilmsov tumor je otkriven na kontroli nakon zahvata radi predisponirajuće anomalije (dijete s hemihipertrofijom), kod kojeg je na redovnoj kontroli prije četiri mjeseca nalaz bio uredan. Kod jednog djeteta s predisponirajućom anomalijom tumor je otkriven na redovnoj kontroli, nakon prethodnog javljanja primarnom liječniku radi tvrde stolice i zatvora. Prikaz predisponirajućih anomalija prisutnih u analiziranoj skupini i odnos dijagnoze Wilmsovog tumora s redovnim kontrolama u sklopu predisponirajuće anomalije nalazi se u Tablici 3.

Dijete sa pozitivnom obiteljskom anamnezom Wilmsovog tumora kod oca i strica bilo je na preventivnoj UZV kontroli šest mjeseci prije dijagnoze sa urednim nalazom. Dvoje djece praćeno je zbog kronične opstipacije te su oboje operirani radi preponske kile, nakon čega je na kontrolnom UZV-u otkriven tumor. Jedno dijete se za vrijeme hospitalizacije radi neurološke bolesti prezentiralo sa bljuckanjem hrane, nakon prethodnog subfebriliteta na koji nije upućeno na UZV, te je, nakon jednog mjeseca hospitalizacije, na UZV-u otkriven Wilmsov tumor. Preostaloj djeci Wilmsov tumor otkriven je obradom kod primarnog pedijatra ili u bolničkoj hitnoj službi. Tijek od pojave simptoma, preko javljanja primarnom pedijatru ili u bolničku hitnu službu, do upućivanja na UZV i same dijagnoze, prikazan je u Shemi 1.

Shema 1: Tijek od pojave simptoma do dijagnoze (UZV)



Vrijeme proteklo od UZV-a (dijagnoze mogućeg Wilmsovog tumora) do onkološkog centra u 80% slučajeva bilo je odmah. Kod četvero djece dolazak do onkološkog centra bio je sa zadržkom od jedan dan, kod troje djece sa zadržkom od dva dana, kod jednog djeteta sa zadržkom od četiri dana i kod jednog djeteta sa zadržkom od pet dana. Roditelji kao uzrok zadržke navode vršenje dodatne obrade u mjestu primarno rađene ultrazvučne dijagnostike.

5 RASPRAVA

Pojavnost Wilmsovog tumora u istraživanoj skupini u sklopu ovog rada bila je najveća kod djece do pet godina starosti, što se podudara s globalnim podacima (3). Medijan dobi djeteta pri dijagnozi u muškog spola bio je dvije godine i deset mjeseci, a kod ženskog spola dvije godine i devet mjeseci, što je u usporedbi s medijanom dobi pri dijagnozi za muški spol 3.6 i za ženski spol 3.4 u SIOP studiji nešto nižih vrijednosti (15). U ispitivanoj skupini u sklopu ovog rada bilo je jedno dijete sa četiri mjeseca života te jedno dijete sa 16 godina. U SIOP analizi (15) dob je kategorizirana sa ciljem utvrđivanja stope preživljenja te je skupina djece od šest mjeseci do četiri godine imala najveću stopu preživljenja, što korelira s našim podacima, s obzirom da je većina djece u toj dobnoj skupini, a naš kriterij odabira bio je pozitivan ishod liječenja. 11% djece u ispitivanoj skupini imalo je obostrani Wilmsov tumor, što je u usporedbi s 5-8% prema SIOP studiji nešto viša vrijednost (14). Metastatska bolest u ispitivanoj skupini bila je zastupljena s 7% što je u usporedbi s 17% pacijenata iz SIOP studije niže vrijednosti (14).

Predispoziciju za razvoj Wilmsovog tumora imalo je 20% djece u ispitivanoj skupini u sklopu ovog rada. Šestero djece imalo je predisponirajuću anomaliju, koja je kod petero djece dijagnosticirana u dobi novorođenčeta, a kod jednog djeteta otkrivena sa osam godina (kod dijagnoze Wilmsovog tumora). Dvoje djece bilo je pod utjecajem pozitivne obiteljske anamneze, no kod jednog djeteta pozitivna je obiteljska anamneza utvrđena naknadno obolijevanjem mlađeg brata. Djeca sa poznatom predispozicijom bila su upućena na kontrolne preglede kod specijalista, no, prema iskazima roditelja, kod djece s predisponirajućim anomalijama, roditelji nisu bili upućeni kakvu predispoziciju te anomalije mogu nositi te sami nisu bili svjesni rizika te tako nisu posvećivali veću pažnju na moguće simptome i znakove. Kod dvoje djece s prisutnim anomalijama – kod djeteta s hemihipertrofijom i kod djeteta s dvostrukim ureterom – dijagnoza Wilmsovog tumora postavljena je na redovnoj kontroli radi anomalije ili na kontroli nakon zahvata radi anomalije. U preostalih petero djece na redovnim kontrolama nalaz je bio uredan. Kod dvoje djece Wilmsov tumor je dijagnosticiran na kontrolnom UZV-u nakon operacije preponske kile. Preporuka bi bila uputiti roditelje na povećan oprez pri detekciji anomalija te provjeriti njihovo razumijevanje uputstva danih od liječnika. Također, preporuka bi bila posumnjati na abdominalnu anomaliju pri pojavi kile te obaviti UZV abdomena s usmjerenošću na traženje anomalije prije zahvata kile. U literaturi

postoje opisani primjeri ultrazvučnog probira (10, 28) koji pokazuju određene prednosti u pravodobnoj dijagnostici Wilmsovog tumora. Preporuka bi svakako bila nastaviti s redovnim preventivnim UZV kontrolama kod djece s predisponirajućim anomalijama, s povećanom svjesnošću o predisponirajućim anomalijama za razvoj tumora; te pozitivnom obiteljskom anamnezom.

Simptomi i znakovi koje su prepoznali roditelji u 18% djece bila je abdominalna masa, u 15% bolovi u abdomenu, u 14% hematurija, u 11% subfebrilitet, u 8% povraćanje, u 8% visoka temperatura, u 6% neka vrsta promjene ponašanja, u 5% inapetencija, u 4% tvrda stolica, kila te zatvor i u 2% djece učestalo mokrenje. Iz objavljenih studija (9, 23, 26) također je vidljivo da su najčešći simptomi i znakovi kojima se prezentiraju djeca oboljela od Wilmsovog tumora abdominalna masa, bolovi u abdomenu, hematurija, zatvor, povraćanje, vrućica i umor. Abdominalna masa je u navedenim studijama znak Wilmsovog tumora kod 80% djece, što je značajno viša vrijednost u usporedbi s našim istraživanjem, a mogući vrlo vjerojatni razlog je u tome što navedene studije sadrže podatke o simptomima i znakovima na temelju iskaza liječnika. Pretpostavka je, prema tome, da bi i kod djece uključene u ovu studiju, kad bismo uvrstili iskaz liječnika nakon pregleda djeteta, abdominalna masa bila znak u većeg broja djece. U spomenutim studijama također je naveden povišen krvni tlak kao znak Wilmsovog tumora, što u našoj ispitivanoj skupini nije prepoznato kao znak Wilmsovog tumora. U studiji iz Erlangena (26) spominje se i slabokrvnost kao znak Wilmsovog tumora koja je u ovom radu opisana pod ostale bolesti u karakteristikama pacijenata (pošto je to znak koji određuje liječnik, a u tablici simptoma uvršteni su simptomi i znakovi koje su prepoznali roditelji), a u ispitivanoj skupini u sklopu ovog rada bilo je 11% djece sa slabokrvnosti, što je niža vrijednost u usporedbi s 18,5% u Erlangenskoj studiji. Majka jednog djeteta navela je da je abdominalnu masu primjetila pri pregledavanju djetetova abdomena prema uputstvima primarnog pedijatra o načinu pregledavanja abdomena i obavezi pregledavanja abdomena pri povišenoj temperaturi. Preporuka bi bila dati roditeljima za njih razumljiva uputstva za pregledavanje djetetova abdomena i pružiti im vlastiti primjer u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite.

U istraživanju u sklopu ove studije datum ultrazvučne obrade djeteta postavljen je kao datum primarne dijagnoze, što odgovara studijama o važnosti pravovremenog ultrazvučnog pregleda i time rane dijagnostike tumora (1,9,11).

U ispitivanoj skupini u sklopu ovog rada abdominalna masa kao znak često je dolazila zajedno sa subfebrilitetom (kod četvero djece kod koje se prvotno javio subfebrilitet na koji nisu upućeni na UZV, a pri javljanju abdominalne mase upućeni su na UZV) ili visokom temperaturom (kod djeteta kod kojeg se prvotno javila visoka temperatura na koju nije upućeno na UZV, a pri javljanju abdominalne mase upućeno je na UZV; kod djeteta kod kojeg se visoka temperatura javila zajedno sa abdominalnom masom i odmah je upućeno na UZV; te djeteta kod kojeg se abdominalna masa javila zajedno sa visokom temperaturom i povraćanjem te je perzistiranjem simptoma od 1 mjesec upućeno na UZV), zatvorom (kod djeteta koje je odmah upućeno na UZV), inapetencijom (kod troje djece koji su naknadno pri javljanju abdominalne mase poslani na UZV), promjenom ponašanja (kod dvoje djece naknadno poslanih na UZV pri javljanju abdominalne mase), povraćanjem (kod djeteta kojem je povraćanje prethodilo abdominalnoj masi te je poslano na UZV kod pojave abdominalne mase), bolom u abdomenu (kod djeteta koje je odmah upućeno na UZV), gubitkom na težini (kod djeteta koje je naknadno pri javljanju abdominalne mase poslano na UZV) te tvrdom stolicom (kod djeteta koje je naknadnim javljanjem abdominalne mase upućeno na UZV) ili je abdominalna masa bila prisutna kao jedini znak (kod troje djece koja su odmah upućena na UZV).

Bol u abdomenu je bio simptom koji se često javljao zajedno sa povraćanjem (kod djeteta sa bolovima nakon traume pri čemu je odmah upućeno na UZV, kod djeteta koje je nakon perzistentnog javljanja hematurije upućeno na UZV, kod djeteta koje je nakon javljanja hematurije u kombinaciji sa navedenim simptomima poslano na UZV, kod djeteta koje je nakon perzistentnog povraćanja i hematurije poslano na UZV te djeteta koje je nakon perzistiranja simptoma od 1 mjesec poslano na UZV), hematurijom (kod dvoje djece koja su poslana na UZV nakon perzistentne hematurije te djeteta poslanog na UZV naknadno javljanjem hematurije), bolovima i umorom u nogama i leđima (kod djeteta koje je naknadnim javljanjem hematurije poslano na UZV), povišenom temperaturom (kod djeteta odmah poslanog na UZV, kod djeteta koje je perzistiranjem simptoma poslano na UZV te djeteta koje je naknadnim javljanjem boli u truhu i abdominalne mase poslano na UZV) ili subfebrilitetom i inapetencijom (kod djeteta koje je naknadnim javljanjem hematurije poslano na UZV) te abdominalnom masom (kod djeteta koje je odmah poslano na UZV) ili je bol u abdomenu bio prisutan kao jedini simptom (u troje djece koja su odmah upućena na UZV).

Hematurija se često javljala zajedno s povraćanjem i boli u abdomenu (kod djeteta koje je perzistiranjem hematurije upućeno na UZV, kod djeteta koje se primarno prezentiralo hematurijom, a nakon pojave i perzistiranja dodatnih simptoma poslano na UZV; te djeteta koje se primarno prezentiralo subfebrilitetom, inapetencijom i bolovima u trbuhu, a naknadno je perzistiranjem hematurije upućeno na UZV) ili je hematurija bila prisutna kao jedini znak (čak u sedmero djece koji su brzo poslani na UZV).

U 19% slučajeva, roditelji su se s djecom na javljanje simptoma ili znaka javljali liječniku sa zadržkom od jedan dan ili više. Kod troje djece radilo se o abdominalnoj masi sa maksimalnom zadržkom od dva dana, kod četvero djece radilo se o bolovima u abdomenu sa maksimalnom zadržkom od šest mjeseci, kod dvoje djece radilo se o promjeni ponašanja sa maksimalnom zadržkom od jedan mjesec, kod dvoje djece radilo se o zatvoru sa maksimalnom zadržkom od jedan mjesec, kod troje djece radilo se o hematuriji s maksimalnom zadržkom od jedan tjedan, kod dvoje djece radilo se o subfebrilitetu sa maksimalnom zadržkom od dva tjedna, kod jednog djeteta radilo se o povraćanju sa zadržkom od jedan dan, kod jednog djeteta radilo se o bolovima i umoru u nogama i leđima sa zadržkom od šest mjeseci te se kod jednog djeteta radilo o visokoj temperaturi na koju se roditelji javljaju liječniku sa zadržkom od dva tjedna.

U prvom javljanju liječniku (primarnom pedijatru ili u bolničku hitnu službu), od 41 djeteta, na UZV je poslano njih 29. Od 12 djece u drugom javljanju liječniku sedmero ih je upućeno na UZV. Od petero djece u trećem javljanju liječniku troje ih je upućeno na UZV. Dvoje djece upućeno je na UZV pri četvrtom javljanju liječniku.

Prema iskazima roditelja, najpovoljniji omjer između javljanja određenog simptoma ili znaka i upućivanja na UZV bio je kod prezentacije djeteta abdominalnom masom. Povoljan odnos zamijećen je i kod prezentacije hematurijom, bolovima u abdomenu te visokom temperaturom. Navedeni simptomi i znakovi ujedno su najčešći simptomi i znakovi djeteta s Wilmsovim tumorom. Ostali simptomi i znakovi, kao što su subfebrilitet, povraćanje, promjena ponašanja, inapetencija, tvrda stolica, zatvor, učestalo mokrenje, gubitak težine te umor i bol u nogama, pri prvim javljanjima imaju negativan omjer između javljanja simptoma ili znaka i upućivanja na UZV. Moguće objašnjenje ovakvih rezultata jest nešto veća specifičnost simptoma s povoljnim omjerom u usporedbi s nespecifičnim simptomima (često asocijativnih na infekciju) kod kojih je omjer negativan. Usprkos spomenutom pozitivnom omjeru, kod najčešćih simptoma i znakova u ispitivanoj skupini: bolova u abdomenu,

abdominalne mase i hematurije; postojao je i određen broj djece koja nisu upućena na UZV pri prvim javljanjima. Kod jednog je djeteta UZV napravljen u ordinaciji primarnog pedijatra (radilo se o ordinaciji na otoku) te je UZV napravljen sondom za odrasle. Kod dvoje djece upućivanje na UZV bilo je putem naručivanja: dobiveni termin za 10 dana te za 45 dana. Kod četvero djece UZV je urađen na zahtjev roditelja. Kod jednog djeteta UZV je urađen privatno. Kod ostale djece UZV je rađen u ambulanti hitne službe. Preporuka bi bila povećana sumnja liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (kojima se djeca prvotno javljaju sa mogućim simptomima Wilmsovog tumora), pri prezentaciji mogućim, pogotovo najčešćim simptomima i znakovima Wilmsovog tumora. Pri postavljenoj sumnji sljedeći korak je upućivanje na UZV ukoliko ultrazvučna dijagnostika u ordinaciji nije moguća ili vršenje UZV dijagnostike u ordinaciji ukoliko je moguće. Ovdje iznosimo činjenicu za potrebom ultrazvučne dijagnostike sa sondom za djecu i odrasle u ordinacijama primarnog pedijatra te ultrazvučnu dijagnostiku dostupnu u 24-satnom periodu u ordinacijama hitne službe.

Vrijeme proteklo od UZV-a do dolaska u onkološki centar u 80% slučajeva bilo je odmah, dok je u preostalih 20% slučajeva bilo sa zadržkom od jedan do maksimalno pet dana, čemu je razlog uglavnom bio provedba dodatne obrade u mjestu vršenja primarne UZV dijagnostike. Majka jednog djeteta navela je da joj je nakon UZV dijagnostike i postavljene sumnje na tumor kod njenog djeteta, a u urbanom mjestu bez referentnog centra, dana informacija da sa djetetom mora ići dalje u neki specijalizirani centar, no nije dobila nikakve specifičnije upute te je samoinicijativno dospjela do Klinike za dječje bolesti Zagreb. Preporuka bi radi ovog slučaja bila hitno slanje djeteta do onkološkog centra, po mogućnosti bolničkim sanitetom.

Ograničenje ovog rada je mali uzorak te kriterij odabira samo djece sa pozitivnim ishodom liječenja. Podaci su u potpunosti prikupljeni za 44 djece. Ograničenje za donošenje generaliziranih zaključaka na razini države su prikupljeni podaci samo u jednom onkološkom centru (referentnom centru). Bilo bi dobro prikupiti i podatke iz drugih pedijatrijskih onkoloških centara u Republici Hrvatskoj te bi bilo zanimljivo napraviti usporedbu ispitivanih podataka s obzirom na pojedine regije unutar države. U istraživanju u sklopu ovog rada također je prisutan bias prisjećanja jer se podaci o simptomima i znakovima te vremenskom tijeku do dolaska u onkološki centar temelje na iskazima roditelja prema njihovom retrospektivnom pogledu na situaciju. Ograničenje rada je i u činjenici da su podaci o simptomima i znakovima temeljeni samo na iskazu roditelja, bez podataka o iskazu

primarnog liječnika pri pregledu djeteta s prethodno navedenim simptomima i znakovima. U nekom od sljedećih istraživanja moglo bi se podatke iz ovog istraživanja usporediti sa daljnjim patološkim karakteristikama Wilmsovog tumora kod oboljele djece, primjerice histološkim tipom tumora, usporediti volumen tumora prema UZV-u sa volumenom prema MR-u, volumen tumora prije preoperativne kemoterapije sa volumenom tumora poslije preoperativne kemoterapije, stadijem tumora te samim tijekom liječenja. Također, bilo bi korisno napraviti istraživanje koje uključuje i djecu s negativnim ishodom liječenja kako bi se omogućilo sagledavanje šire i potpunije slike o navedenoj problematici.

6 ZAKLJUČAK

Wilmsov tumor nosi obilježje jedne od najčešćih solidnih zloćudnih novotvorina dječje dobi. Tumor najveće pojavnosti kod djece do pet godina starosti te prezentiran mnogim nespecifičnim kliničkim obilježjima predstavlja izazov u ranoj i ispravnoj dijagnostici. Temeljeno na podacima studija, danas je puno jasnija značajnost i neovisnost međusobno isprepletenih prognostičkih čimbenika. Uz temeljne napore velikih kooperativnih grupa, SIOP-a i NWTSG-a, svaki pojedini centar za liječenje malignih bolesti dječje dobi, s potrebnim određenim individualnim pristupom, predstavlja stepenicu u gradnji pravodobne dijagnostike Wilmsovog tumora i liječenja s uspješnim ishodom.

Kod djece oboljele od Wilmsovog tumora od iznimne su važnosti brzi i valjani postupci u predijagnostičkoj fazi bolesti s ciljem ranog postavljanja dijagnoze. Pod time podrazumijevamo određivanje rizika od oboljenja, edukaciju roditelja/skrbnika, osobito kod djece s predisponirajućim stanjima za razvoj Wilmsovog tumora; poticanje svjesnosti na moguću prisutnost zloćudne novotvorine kod postojanja određenih kliničkih simptoma i znakova, u ordinaciji primarnog pedijatra ili obiteljskog liječnika, davanje jasnih smjernica u postupku postavljanja sumnje na Wilmsov tumor te provođenje ultrazvučne dijagnostike u ordinacijama primarne zdravstvene zaštite.

U hrvatskom zdravstvenom sustavu, prikazana individualnost u koracima vezana uz dijagnostiku Wilmsovog tumora i problematiku odgađanja dijagnoze ukazuje na potrebne korekcije i pomake na roditeljskoj razini i razini primarne zdravstvene zaštite. Pomak je moguć na razini obitelji/skrbnika u vidu pravilne edukacije roditelja/skrbnika na povećan oprez i detekciju mogućih kliničkih osobitosti oboljele djece, osobito kod djece s predisponirajućim stanjima za razvoj Wilmsovog tumora. Strategija pomaka na razini primarne zdravstvene skrbi uključuje poticanje veće svjesnosti u moguću prisutnost Wilmsovog tumora u smislu davanja jasnih smjernica za prepoznavanje kongenitalnih anomalija, postavljanje sumnje na Wilmsov tumor kod prisutnosti mogućih kliničkih simptoma i znakova te postavljanje jasnih pitanja u odnosu na simptomatologiju. Nadalje, ističemo važnost ultrazvučne dijagnostike u postavljanju sumnje i pravodobne dijagnoze Wilmsovog tumora te bi za to osposobljavanje liječnika primarne zaštite, opskrba ordinacija ultrazvučnom tehnologijom i time mogućnost vršenja ultrazvučne dijagnostike u ordinacijama primarnog pedijatra i obiteljskog liječnika predstavljalo jedan od najvažnijih koraka u

unapređenju postupaka dijagnostike Wilmsovog tumora u našem zdravstvenom sustavu, s ciljem ranog prepoznavanja i pravovremenog dolaska pacijenata s Wilmsovim tumorom do onkološkog centra, gdje je moguće liječenje.

7 ZAHVALE

Prvenstveno zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Jasminki Stepan-Giljević na iskazanoj dobroj volji, povjerenju i srdačnoj pomoći u procesu nastanka ovog rada. Zahvaljujem mentorici na uloženom vrijednom trudu, vremenu, strpljenju te na pruženim toplim i poučnim primjerima odnosa s pacijentima i svakodnevnog rada na odjelu. Ujedno zahvaljujem i svim doktorima na Odjelu za onkologiju i hematologiju „dr. Mladen Čepulić“, Klinike za dječje bolesti Zagreb, koji su sudjelovali u kreiranju tablice sa pojedinim podacima o djeci s Wilmsovim tumorom koja je olakšala provođenje istraživanja u sklopu ovog rada. Zahvaljujem roditeljima pacijenata koji su širokih ruku prihvatili razgovor te nam dali detaljnije informacije koje su omogućile stvaranje ovog rada.

Povodom završetka studija, zahvaljujem i svim profesorima koji su se trudili prenijeti nam liječničko umijeće.

Neizmjerne hvala mojim roditeljima, ocu Božidaru i majci Nadici, te sestri Nikol na pruženoj ljubavi i bezuvjetnoj potpori cijelog života, a tako i tijekom studiranja. Veliko hvala i djedovima i bakama, ujaku, pokojnoj voljenoj sestrični Dijani te cijeloj obitelji.

Zahvalu upućujem i svim dragim prijateljima, kolegama i cimericama, koji su mi bili velika podrška i s kojima dijelim lijepe uspomene na godine studiranja.

Hvala Bogu koji me vodi na mom životnom putu.

8 LITERATURA

1. Szychot E, Apps J, Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr.* 2014;3(1):12–24.
2. Servaes SE, Hoffer FA, Smith EA, Khanna G. Imaging of Wilms tumor: an update [Internet]. Vol. 49, *Pediatric Radiology*. Springer Verlag; 2019 [cited 2020 Apr 10]. p. 1441–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31620845>
3. Cunningham ME, Klug TD, Nuchtern JG, Chintagumpala MM, Venkatramani R, Lubega J, et al. Global Disparities in Wilms Tumor. *J Surg Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Apr 10];247:34–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31810638>
4. Lee JS, Sanchez TR, Wootton-Gorges S. Malignant renal tumors in children. *J Kidney Cancer VHL.* 2015 May 9;2(3):84.
5. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun 1;18(6):719–31.
6. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Apr 10];15(1):35–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513705485>
7. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: “State-of-the-art” update, 2016. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 Apr 12];25(5):250–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1055858616300415>
8. Doganis D, Panagopoulou P, Tragiannidis A, Vichos T, Moschovi M, Polychronopoulou S, et al. Survival and mortality rates of Wilms tumour in Southern and Eastern European countries: Socioeconomic differentials compared with the United States of America. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Apr 10];101:38–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30014973>
9. Signs and Symptoms of Childhood Cancer: A Guide for Early Recognition - American Family Physician [Internet]. [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2013/0801/p185.html>
10. Jedrzejewski G, Wozniak MM, Pawelec A, Matera A, Kunach M, Madej T, et al. Ultrasound screening for neoplasms in children up to 6 years old. *Med (United States).* 2016;95(42).
11. Pritchard-Jones K, Graf N, Van Tinteren H, Craft A. Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: Implications for primary care for children. *Arch Dis Child* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Apr 11];101(5):417–20. Available from: <http://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2015-309212>

12. Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014 May 13;(34):215–23.
13. Management of Wilms' tumor: NWTs vs SIOP [Internet]. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809467/>
14. Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, Tinteren H Van, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Position Paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017 Dec 1;14(12):743–52.
15. Hol JA, Lopez-Yurda MI, Van Tinteren H, Van Grotel M, Godzinski J, Vujanic G, et al. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. *PLoS One*. 2019;14(8).
16. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* [Internet]. 1983 Jun [cited 2020 Apr 24];14(6):481–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6303938>
17. Provenzi VO, Rosa RFM, Rosa RCM, Roehle AV, Santos PPA Dos, Faulhaber FRS, et al. Tumor size and prognosis in patients with Wilms tumor. Vol. 33, *Revista Paulista de Pediatria*. Sao Paulo Pediatric Society; 2015. p. 82–7.
18. Pan Z, You H, Bu Q, Feng X, Zhao F, Li Y, et al. Development and validation of a nomogram for predicting cancer-specific survival in patients with Wilms' tumor. *J Cancer*. 2019;10(21):5299–305.
19. Gooskens SL, Graf N, Furtwängler R, Spreafico F, Bergeron C, Ramírez-Villar GL, et al. Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Apr 10];15(5):309–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485128>
20. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic wilms tumor. *Klin Padiatr* [Internet]. 2004 May [cited 2020 Apr 10];216(3):132–40. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2004-822625>
21. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 1993 Jan 1 [cited 2020 Apr 25];21(3):172–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mpo.2950210305>
22. Dumoucel S, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Parisot P, Brisse H, Philippe-Chomette P, et al. Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Apr 10];61(1):140–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970395>

23. Bilić E. Bolesti krvi, krvotvornih organa i solidni tumori dječje dobi. U: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
24. Bonaïti-Pellié C, Chompret A, Tournade M-F, Hochez J, Moutou C, Zucker J-M, et al. Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: The French Wilms' tumor study. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 1992 Jan 1 [cited 2020 Apr 25];20(4):284–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mpo.2950200404>
25. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017 Jul 18;19.
26. Zugor V, Schott GE, Lausen B, Kühn R, Labanaris AP. Clinical and surgical experience with Wilms' tumor. Long-term results of a single institution. *Anticancer Res* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2020 Apr 10];30(5):1735–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592371>
27. Fawkner-Corbett DW, Howell L, Pizer BL, Dominici C, McDowell HP, Losty PD. Wilms' tumor - Lessons and outcomes - A 25-year single center UK experience. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2014 Aug 16 [cited 2020 Apr 10];31(5):400–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08880018.2014.912709>
28. Mussa A, Duffy KA, Carli D, Griff JR, Fagiano R, Kupa J, et al. The effectiveness of Wilms tumor screening in Beckwith–Wiedemann spectrum. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Apr 11];145(12):3115–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31583434>
29. Israels T, Moreira C, Scanlan T, Molyneux L, Kampondeni S, Hesselting P, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Apr 11];60(1):5–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015404>

9 ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Mirela Namjesnik

Datum i mjesto rođenja: 24.01.1996., Varaždin

e-mail adresa: mirelanamjesnik@gmail.com

OBRAZOVANJE:

Od 2014. – danas Medicinski fakultet, Zagreb

Od 2010. – 2014. Prva gimnazija Varaždin

Srednja glazbena škola u Varaždinu, smjer klavirist

OSTALO OBRAZOVANJE:

2014. vozačka dozvola B kategorije, autoškola HAK, Varaždin

STRANI JEZICI:

Engleski jezik – C2 razina

Njemački jezik – B1 razina; proces daljnjeg usavršavanja

Španjolski jezik – A1 razina

STUDENTSKE AKTIVNOSTI:

2019. – sudjelovanje u tečaju Dijete sa solidnim malignim tumorom, Zagreb

Od 2019. – danas: student bolničar na UniSport studentskim sportskim natjecanjima

Od 2015. – danas: aktivni član pjevačkog zbora studenata medicine „Lege artis“

Od 2014. – danas: članstvo i praćenje predavanja i rada studentskih sekcija (osobito studentske sekcije za pedijatriju, anesteziologiju, neuroznanost, kardiologiju, kirurgiju i javno zdravstvo) te volonterstvo u studentskoj udruzi CroMSIC

NAGRADE:

2017. dobitnica Posebne dekanove nagrade za promicanje i doprinos ugledu fakulteta (Pjevački zbor studenata medicine Lege artis)

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI: Studentski posao u Koncertnom uredu Varaždin (od 2014. – danas); literarno stvaralaštvo, glazba, likovna umjetnost, boravak u prirodi, volontiranje s djecom te s osobama s posebnim potrebama i invaliditetom