

# OBSEVALNO ZDRAVLJENJE OTROK Z RAKOM

## Radiation Therapy in Children With Cancer

Doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med., specialist onkologije z radioterapijo

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za radioterapijo

lzaletel@onko-i.si

### IZVLEČEK

Rak je pri otrocih redka bolezen. V Sloveniji vsako leto za rakom zbolijo približno 50 otrok. Pojavnost raka pri otrocih v zadnjih desetletjih stalno narašča, umrljivost pa upada. Danes se pozdravi že skoraj 80 % otrok z rakom. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija, ki predstavlja 30 % vseh rakov pri otrocih, med solidnimi tumorji pa so najpogostejši tumorji osrednjega živčevja, po pogostnosti sledijo limfomi, nevroblastom, mehkotkivni sarkomi, kostni sarkomi, nefroblastom, retinoblastom, tumorji zarodnih celic in drugi. Zdravljenje raka pri otroku je večinoma kombinacija več načinov zdravljenja: kirurgija, kemoterapija in radioterapija (obsevanje oz. obsevalno zdravljenje). Pravilna kombinacija (tako časovna kot količinska) vseh treh vrst zdravljenja omogoča boljšo možnost ozdravitve otroka z rakom ob čim manj izraženih neželenih učinkih zdravljenja. Delež obsevanih otrok se je v zadnjih treh desetletjih skoraj razpolovil. Vzrok temu so kvarni učinki obsevalnega zdravljenja na zdrava tkiva in organe. Kljub temu pa obsevalno zdravljenje ostaja zelo pomemben člen multimodalnega zdravljenja otrok z rakom, predvsem solidnih tumorjev in Hodgkinovega limfoma. Pomembno je zavedanje o vseh možnih neželenih učinkih obsevalnega zdravljenja in ustrezno sledenje bolnikov tudi v odrasli dobi, kar omogoča boljšo kakovost njihovega življenja.

**Ključne besede:** rak pri otrocih, radioterapija, multimodalno zdravljenje, kasne posledice

## ABSTRACT

Cancer in children is a rare disease. In Slovenia, approximately 50 children are diagnosed for cancer every year. The incidence of cancer in children is constantly increasing and mortality is declining. Today almost 80% of children with cancer are cured. The most common type of cancer in children is leukemia, which occurs in 30% of children, tumours of the central nervous system are the most common among solid tumours, followed by lymphoma, neuroblastoma, soft tissue sarcoma, bone sarcoma, nephroblastoma, retinoblastoma, germ cell tumours, and others. Children with cancer are treated with the combination of different treatment modalities: surgery, chemotherapy and radiotherapy. The correct combination (both in time and quantitative) of all three types of treatment allows us a better chance of cure with minimal side effects of treatment. The proportion of irradiated children in the last three decades has almost halved. This is due to the deleterious effects of radiation therapy on healthy tissue and organs. However, irradiation therapy remains a very important part of a multi-modal treatment of children with cancer, in particular solid tumours, and Hodgkin's lymphoma. It is important to be aware of any possible side-effects of radiation therapy and provide patients proper follow-up of long-term sequelae enabling a better quality of life.

**Key words:** childhood cancer, radiotherapy, multimodal treatment, late sequelae

## UVOD

Rak pri otrocih je redka bolezen. V Sloveniji vsako leto za rakom zbolijo približno 50 otrok. Malignomi pri otrocih so histološko zelo različni (Voûte, PA., et al., 2005). Večinoma vzniknejo iz mezenhimskih tkiv, največkrat iz embrionalnih prekursorjskih celic. Najpogostejša vrsta raka pri otrocih je levkemija, ki predstavlja 30 % vseh rakov pri otrocih, med solidnimi tumorji pa so najpogostejši tumorji osrednjega živčevja (21 %), sledijo limfomi (12 %), nevroblastom (7 %), mehko tkivni sarkom (7 %), kostni sarkom (7 %), nefroblastom (7 %), retinoblastom (3 %) in tumorji zarodnih celic (3 %) (Štabuc, B., et al. eds., 2006). Preživetje otrok z rakom se je v zadnjih desetletjih zelo izboljšalo. V štiridesetih in petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bilo zdravljenje predvsem kirurško, se je pozdravilo le kakih 20 % otrok, levkemija pa je bila takrat praviloma smrtna bolezen. Z uvedbo obsevanja se je odstotek ozdravljenih

otrok bistveno povečal, na približno 40 %, kemoterapija pa je v sedemdesetih letih povzročila dramatičen preobrat na bolje, tako da se danes pozdravi že skoraj 80 % otrok z rakom (Voûte, PA., et al., 2005).

Raka pri otroku zdravimo s kombinacijo več načinov zdravljenja: kirurgijo, kemoterapijo, tarčnimi zdravili in radioterapijo. Seveda je način zdravljenja odvisen od vrste raka, ki ga ima otrok, od razširjenosti bolezni in od splošnega zdravstvenega stanja malega bolnika. Vse načine zdravljenja je treba uporabiti čim bolj »varčno«, da so posledice zdravljenja pri otroku čim manjše. Cilj je namreč pozdraviti otroka s čim manj posledicami. Pri tem so nam v veliko pomoč tako izsledki retrospektivnih raziskav kot tudi velikih mednarodnih kliničnih študij in raziskav s področja pediatrične onkologije, ki potekajo tako v Evropi kot tudi v ZDA (Voûte, PA., et al., 2005). Ob tem smo se naučili, da na izid bolezni vplivajo različni dejavniki, kot so histološka zgradba tumorja, razširjenost bolezni, starost bolnika, mesto rasti tumorja, citogenetske značilnosti tumorja itd. Zdravljenje tako lahko vedno bolj prilagodimo posameznemu bolniku oz. skupini bolnikov, ki imajo tumorje z enakimi lastnostmi. Namen tega prispevka je razložiti vlogo obsevalnega zdravljenja kot del multimodalnega zdravljenja raka pri otrocih.

## **Zdravljenje z obsevanjem**

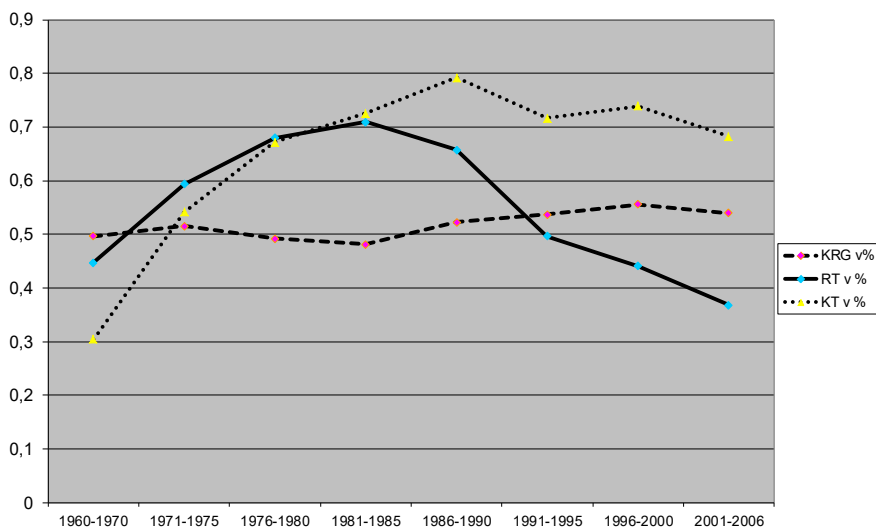
Obsevanje je pomemben člen multimodalnega zdravljenja raka pri otrocih in uspešno dopolnjuje kemoterapijo in kirurško zdravljenje (Halperin, CH., et al., 2011). Je v prvi vrsti lokoregionalna terapija, saj uničuje le tumorske celice, ki so v obsevalnem polju, to pa je običajno omejeno na ležišče tumorja in morebiti še na področje regionalnega, tj. limfatičnega razsoja. Sistemski učinek ima le obsevanje celega telesa, ki se uporablja v sklopu mieloablativnega zdravljenja skupaj s kemoterapijo pred transplantacijo kostnega mozga. Obsevanje dopolnjuje kemoterapijo v primeru:

- slabšega prehoda citostatikov v določena področja, predvsem v predel likvorskega prostora in v možganovino izza krvno-možganske pregrade. Zaradi tega je treba pri nekaterih bolnikih z akutno levkemijo obsevati glavo, pri zdravljenju možganskih tumorjev pa je prav obsevanje skupaj z operacijo temeljni način zdravljenja.
- premajhne občutljivosti nekaterih tumorjev na citostatsko zdravljenje, zaradi česar ne pride do popolnega izginotja tumorskih celic.

Obsevanje omogoča tudi ohranitvene operativne posege, predvsem pri mehko tkivnih in kostnih sarkomih, bodisi s posledično ohranitvijo organa (npr. sečnega mehurja, očesa...) ali manj obsežno operacijo (npr. ohranitev okončine namesto amputacije). Taka vrsta operativnega posega je možna bodisi po predoperativnem obsevanju bodisi po predoperativni kemoterapiji (v večini primerov), s čimer se zmanjšata velikost in vitalnost tumorja, ali v kombinaciji s pooperativnim obsevanjem, s katerim uničimo morebitni mikroskopski ostanek tumorja po predhodnem ohranitvenem operativnem posegu. Pri zdravljenju otroških tumorjev izkoriščamo tudi sinergistični učinek obsevanja in kemoterapije ob istočasni uporabi obeh načinov zdravljenja, kar omogoča boljši izid zdravljenja in možnost uporabe nižjih odmerkov ionizirajočega sevanja za doseg enakega rezultata s posledično manj neželenimi učinki.

Podobno kot citostatiki tudi ionizirajoče sevanje povzroči poleg okvare tumorskih celic tudi okvaro zdravih celic tkiv in organov, ki so v obsevalnem polju. Gre za okvaro parenhimskih celic ter za okvaro žilja. Pri otroku so posledice okvare po obsevanju večje, ker so hitro deleče se in dozorevajoče celice rastočih tkiv bistveno bolj občutljive na obsevanje kot že diferencirane celice zrelih tkiv. Zaradi tega želimo zdraviti z obsevanjem čim manj otrok. Dejansko smo v zadnjih dveh desetletjih z obsevanjem v Sloveniji zdravili manj otrok z rakom kot v prejšnjih obdobjih (slika 1).

To so omogočili izsledki mednarodnih raziskav (v Evropi in ZDA), ki proučujejo prognostične kazalce in različne načine zdravljenja raka pri otrocih (Voûte, PA., et al., 2005).



*KRG – operacija, KT – kemoterapija, RT – zdravljenje z obsevanjem*

*Slika 1: Uporaba različnih načinov zdravljenja raka pri otrocih v Sloveniji v zadnjih petih desetletjih*

*(Vir: Enota za sledenje kasnih posledic zdravljenja raka, Onkološki inštitut Ljubljana)*

Ugotovili so, da se pri nekaterih vrstah tumorjev oziroma skupinah bolnikov z ugodnimi prognostičnimi kazalci obsevanju lahko izognemo oziroma lahko obsevamo z nižjimi odmerki ionizirajočega sevanja ob eventualnem zvišanju odmerkov citostatikov oziroma aplikaciji več citostatikov, ne da bi s tem zmanjšali možnost ozdravitve otrok z rakom. Če je obsevanje potrebno, je zelo pomembno, da ga izvajamo čim bolj natančno, s čim bolj omejenim obsevalnim poljem, ki vključuje čim manj zdravih tkiv. Slednje nam omogoča hiter razvoj tehnike obsevanja (uporaba načrtovanja obsevanja s CT, MRI, PET) in vedno bolj natančnih obsevalnih naprav in tehnik obsevanja (IMRT, rapid arc, stereotaktično obsevanje) (Halperin, CH., et al., 2011).

## Vloga obsevalnega zdravljenja pri najpogostejših vrstah tumorjev pri otrocih

### Levkemija

Pri zdravljenju levkemij igra bistveno vlogo kemoterapija, ki je v zadnjih desetletjih doživela izreden razvoj. Tako je danes potrebno profilaktično obsevanje glave - upošteva je prognostične kazalce - le pri peščici otrok z levkemijo. Pri visokorizičnih bolnikih z ALL ter pri večini bolnikov z AML in KML pa je pomemben del zdravljenja tudi presaditev krvotvornih matičnih celic po visokodozni mieloablativni kemoterapiji z/brez obsevanja celega telesa (TBI) (Štabuc, B., et al. eds., 2006).

**Tumorji osrednjega živčevja (TOŽ)** so najpogostejši solidni tumorji pri otrocih. So zelo heterogena skupina več kot 100 vrst tumorjev. Zdravljenje TOŽ je odvisno od vrste tumorja, njegove lokalizacije in starosti otroka (Štabuc, B., et al. eds., 2006).

Pri tumorjih nizke stopnje malignosti, kot so nizkomaligni gliomi, običajno zadostuje le kirurško zdravljenje. Obsevanje je potrebno le, če je tumor lokaliziran na takem mestu, da ni možna operativna odstranitev (npr. gliom optične poti), ali ob nepopolni odstranitvi tumorja, če ta povzroča simptome. Obsevamo le tumor z odmerkom 50 do 54 Gy.

Tumorje z visoko stopnjo malignosti pa je treba po operativnem posegu še dodatno zdraviti z obsevanjem in eventualno še s kemoterapijo. Obsevanje je lahko le lokalno, na predel ležišča tumorja, pri nekaterih vrstah TOŽ, ki pogosto zasevajo v likvorski prostor oz. meninge (npr. meduloblastom, germinalni tumorji...), pa je potrebno obsevanje celotne kraniospinalne osi, to je glave in spinalnega kanala.

- Tako otroke z najpogostejšo maligno neoplazmo TOŽ pri otrocih (25 %), meduloblastomom, pooperativno obsevamo. Na predel kraniospinalne osi (glave in spinalne osi) prejmejo odmerek 24 Gy, na predel ležišča tumorja v zadnji lobanjski kotanji pa 54 Gy. Po zaključenem obsevanju prejemajo še kemoterapijo, ki vsebuje Platinol.
- Pri otrocih z drugim najpogostejšim malignim tumorjem TOŽ, anaplastičnim astroцитomom ali pa glioblastomom (15 %), je po operaciji potrebno lokalno obsevanje ležišča tumorja z odmerkom 60 Gy in kemoterapija s Temozolamidom.
- Če gre histološko za anaplastični ependimom (10 %), po operativnem posegu obsevamo ležišče tumorja z odmerkom 60 Gy, in če bolezen ni

v celoti odstranjena, obsevamo ostanek bolezni z dodatnimi odmerkom 8 Gy v dveh frakcijah.

- Tumorji možganskega debla predstavljajo približno 10 % vseh TOŽ, pri čimer gre večinoma za difuzni intrinzični pontini gliom, pri katerem je preživetje zelo slabo. Bolnike obsevamo lokalno z odmerkom 56 Gy.
- Pri tumorjih zarodnih celic histološke vrste germinom po biopsiji in kemoterapiji obsevamo cel ventrikularni sistem z odmerkom 24 Gy in ležišče tumorja do skupnega odmerka 40 Gy. Pri negerminomskih (oz. sekretirajočih) tumorjih zarodnih celic pa po operaciji in kemoterapiji obsevamo le ležišče tumorja z odmerkom 54 Gy. Če gre za multifokalno ali metastatsko bolezen, je treba pri tumorjih zarodnih celic obsevati tudi celo kraniospinalno os z odmerkom 24 do 36 Gy.

Pri nekaterih vrstah TOŽ oziroma pri otrocih, mlajših od treh let, se želimo z uporabo kemoterapije izogniti obsevanju oz. ga izvajati kasneje, čez več mesecev ali let, ko je otrok starejši in so kvarni učinki obsevanja na zdravo tkivo OŽ manjši.

**Limfomi** so maligna obolenja, ki vzniknejo iz celic limfatičnega tkiva. Delimo jih na Hodgkinove limfome (HL in ne-Hodgkinove limfome (NHL) (Štabuc, B., et al. eds., 2006).

- Zdravljenje HL je zelo uspešno, saj pozdravimo preko 90 % bolnikov. Vsi bolniki prejmejo kemoterapijo, katere vrsta in trajanje sta odvisna od stadija bolezni. Obsevamo le bolnike, pri katerih po dveh ciklusih kemoterapije preiskava PET-CT še pokaže aktivno bolezen oz. se limfom zmanjša za manj kot 75 %. Prizadete bezgavke z varnostnim robom oz. organe obsevamo z odmerkom 20 do 30 Gy.
- Bolnike z NHL zdravimo s kemoterapijo, obsevanje običajno ni potrebno.

**Mehkotkivni sarkomi** izvirajo iz nezrelih mezenhimalnih celic. Pri otrocih se v 70-80 % pojavlja rabdomiosarkom (RMS), redkeje pa ekstraosalni Ewingov sarkom, periferni PNET, sinovijski sarkom, fibrosarkom, maligni tumor perifernih živčnih ovojnic in drugi. Rabdomiosarkom (RMS) običajno zdravimo kombinirano. Po predoperativni kemoterapiji je otrok operiran. Po operaciji je potrebno obsevanje pri vseh bolnikih, razen pri lokaliziranih, popolnoma odstranjenih tumorjih z ugodno histološko strukturo. Obsevamo ležišče tumorja in ev. prizadete regionalne bezgavke z odmerkom 36 do 56 Gy.

### **Kostni sarkomi:**

- Osteogeni sarkom je najpogostejši primarni rak kosti pri otrocih, vendar je radiorezistenten tumor, ki ne reagira na obsevanje, zato je to redko del zdravljenja.
- Ewingov sarkom je okroglocelični tumor otroške dobe, ki vznikne iz nevroepitelijskih elementov in je podoben tumorjem vrste PNET. Zdravljenje je kombinirano. Običajno začnemo zdraviti s predoperativno kemoterapijo, ki ji nato priključimo še operacijo in pooperativno obsevanje (razen če tumor odstranimo v celoti in če je odgovor na kemoterapijo dober). Obsevamo ležišče tumorja ob diagnozi z varnostnim robom z odmerkom 45 do 54 Gy. Če je tumor mejno operabilen, lahko obsevanje ležišča tumorja z varnostnim robom z 54 Gy priključimo pred operacijo. Če tumorja ni mogoče operirati oz. da bi se izognili obsežni operaciji, pa lahko lokalno zdravimo le obsevanjem. V tem primeru obsevamo z višjim odmerkom (60 Gy) s tehniko zmanjševanja polj.

**Nefroblastom (Wilmsov tumor)** je najpogostejši abdominalni tumor pri otrocih. Je maligna embrionalna neoplazma ledvic. Zdravljenje je podobno kot pri drugih tumorjih pri otrocih prilagojeno posameznemu bolniku oz. skupini bolnikov, ki imajo tumor z enakimi lastnostmi. Nefroblastom je bil v organizaciji SIOP nekakšen model za klinične raziskave, v katere so bili oziroma so vključeni tudi pediatrični onkologi v Sloveniji. Že v retrospektivni študiji je bilo dokazano, da je predoperativno obsevanje bistvenega pomena za ozdravitev pri bolj razširjenih tumorjih, v prospektivnih študijah pa se je izkazalo, da je predoperativna kemoterapija enako učinkovita kot predoperativno obsevanje. V nadaljnjih študijah so obsevanje vedno bolj opuščali, preživetje pa je kljub temu stalno naraščalo in je danes že 90-% (Štabuc, B., et al. eds., 2006). Danes so otroci zdravljeni s kratkotrajno predoperativno kemoterapijo, ki ji sledi operativna odstranitev ledvice in nato glede na izsledke operativnega posega in histološkega izvida odstranjenega tumorja in bezgavk pooperativna kemoterapija (ali ne) in eventualno lokoregionalno obsevanje. To pride v poštev pri bolnikih, ki so imeli ob operaciji zasevke v regionalnih bezgavkah ali pri katerih tumor ni bil odstranjen v celoti. Na ležišče tumorja in ev. pozitivne bezgavke apliciramo odmerek 10 do 25 Gy.

**Nevroblastom** je embrionalni tumor simpatičnega živčnega sistema, ki izhaja iz primitivnega nevralnega grebena. Zdravljenje je odvisno od starosti otroka, razširjenosti bolezni ter histoloških in genetskih značilnosti tumorja. Pri loka-



lizirani boleznimi z ugodnimi prognozičnimi kazalci zadostuje le lokalno, večinoma le operativno zdravljenje. Pri razširjeni oziroma prognozično neugodni boleznimi pa je potrebno intenzivno zdravljenje s kemoterapijo, avtologno presaditvijo kostnega mozga, operacijo, obsevanjem ležišča tumorja z odmerkom 21 Gy in vzdrževalnim zdravljenjem s 13-cis-retinojsko kislino, ki povzroči diferenciacijo tumorja. Pri otrocih, starih manj kot eno leto, z ugodnimi genetskimi značilnostmi tumorja, običajno tumor spontano regresira, minimalno zdravljenje je potrebno le ob kliničnih težavah (Štabuc, B., et al. eds., 2006).

**Tumorji zarodnih celic (GCT)** so zelo heterogena skupina tumorjev, ki vzniknejo iz totipotentnih primordialnih kličnih celic, sposobnih embrionalne in ekstraembrionalne diferenciacije. Zdravljenje je kombinirano. GCT so kemosenzitivni, zato jih zdravimo s kemoterapijo (pooperativno ali predoperativno), večinoma v kombinaciji z operativnim posegom. Obsevamo največkrat le GCT, ki so lokalizirani v OŽ.

**Retinoblastom** je maligni intraokularni tumor otrok, ki vznikne v mrežnici. Zdravljenje je odvisno od obsežnosti bolezni. Zdravljenje je kombinacija lokalnega zdravljenja (s kriokoagulacijo in fotokoagulacijo, eventualno operacijo, redkeje z obsevanjem) in kemoterapije, običajno že predoperativne, z namenom zmanjšanja tumorja in večje možnosti ohranitve vida, kar je seveda naš cilj.

## RAZPRAVA

Delež obsevanih otrok se je v zadnjih treh desetletjih skoraj razpolovil (Halperin, CH., et al., 2011; Štabuc, B., et al. eds., 2006; Voûte, PA. et al., 2005). Vzrok temu so kvarni učinki obsevalnega zdravljenja na zdrava tkiva in organe. Obsevalno zdravljenje pri otrocih namreč povzroči več neželenih učinkov kot pri odraslih, saj otrok še raste in ionizirajoče sevanje lahko zmanjša rast in razvoj tkiv in organov, ki so v obsevalnem polju. Na podlagi izsledkov mednarodnih raziskav pa v zadnjih desetletjih nismo le zmanjšali deleža obsevanih otrok, ampak smo pri večini tudi zmanjšali velikost obsevalnih polj in odmerke obsevanja, kar zmanjša tudi pojavnost posledic zdravljenja. Zelo pomembno je, da je obsevanje čim bolj natančno usmerjeno na tumorsko področje, ki ga želimo obsevati, in je odmerek sevanja na sosednja zdrava tkiva čim manjši. Sodobno načrtovanje obsevanja s slikovnimi preiskavami CT in MRI ter moderne tehnike obsevanja (IMRT, stereotaktična radioterapija in stereotaktična radiokirurgija) nam to omogočajo.

Obsevalno zdravljenje torej ostaja pomemben člen multimodalnega zdravljenja otrok z rakom, predvsem solidnih tumorjev in Hodgkinovega limfoma (Voûte, PA., et al., 2005). Zelo pomembno pa je, da se zavedamo vseh možnih neželenih učinkov obsevalnega zdravljenja, tako somatskih kasnih posledic (žleze z notranjim izločanjem, srce, oko, notranje uho, živčevje, ledvici, mišice in kosti, pljuča, sečni mehur, prebavila, hematopoetski sistem...) (Kveder, R., et al., 2006; Prestor, VV., et al., 2000; Zdravec, ZL., et al., 2004) kot tudi pojavljanja sekundarnih tumorjev (Jazbec, J., et al., 2004) in funkcionalnih motenj na področju inteligence in čustvovanja (Macedoni-Luksic, M., et al., 2003). Potrebno je redno, doživljenjsko sledenje kasnih posledic zdravljenja otrok z rakom zato, da morebitne kasne posledice z ustreznimi preiskavami čimprej odkrijemo, še preden postanejo klinično pomembne, in s pravilnim načinom zdravljenja upočasnimo njihovo napredovanje oz. jih preprečimo (Jereb, B., et al., 2000).

## ZAKLJUČEK

Obsevalno zdravljenje ostaja pomemben člen multimodalnega zdravljenja otrok z rakom, predvsem solidnih tumorjev in Hodgkinovega limfoma. V zadnjih desetletjih se je na podlagi izsledkov mednarodnih raziskav delež obsevanih otrok izrazito zmanjšal, zmanjšali so se tudi obsevalni odmerki in obsevalna polja. Pomembno je, da se zavedamo vseh možnih neželenih učinkov obsevalnega zdravljenja in bolnikom tudi v odrasli dobi ustrezno spremljamo, kar omogoča boljšo kakovost njihovega življenja.

## LITERATURA

Halperin, C.E., Constine, L.S., Tarbell, N.J. & Kun, L.E., eds., 2011. *Pediatric Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.

Jazbec, J., Ecimovic, P. & Jereb, B., 2004. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatric Blood & Cancer*, 42(7), pp. 574-581.

Jereb, B., 2000. Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 34(4), pp. 256-258.

Kveder, R., Jereb, B. & Dremelj, M., 2006. Late consequences on renal function in long term childhood cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, 47(4), p. 495.

Macedoni-Luksic, M., Jereb, B. & Todorovski, L., 2003. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability and handicap. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 20(2), pp. 89-101.

Prestor, V.V., Rakovec, P., Kozelj, M. & Jereb, B., 2000. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 1787(7), pp. 527-540.

Štabuc, B., Primic Žakelj, M. & Zdešar, A. eds., 2006. *14. seminar " In memoriam dr. Dušana Reje" Rak pri otrocih in mladostnikih*. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku.

Voûte, P.A., Barrett, A., Stevens, M.C.G. & Caron, H.N. eds., 2005. *Cancer in children: clinical management*, 5th ed. New York: Oxford University Press.

Zadravec, Z.L., Bratanic, N. & Jereb, B., 2004. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leukemia & Lymphoma*, 45(9), pp. 1797-1802.