

Simptomi in čas do diagnoze pri otrocih z možganskim tumorjem

Izvirni znanstveni članek /
Original scientific article

Symptoms and time to diagnosis of children with brain tumor

Andrej Lipužič, Janez Jazbec,
Lidija Kitanovski, Barbara Faganel Kotnik,
Nataša Šuštar, Ivana Kreft Hausmeister,
Milica Stefanović

Izvleček

Tumorji osrednjega živčnega sistema (OŽS) so pri otrocih najpogostejša vrsta solidnih tumorjev in druga najpogostejša skupina malignomov. Simptomi so pogosto nespecifični, kar otežuje zgodnje prepoznavanje bolezni. Eden pomembnih dejavnikov pri obravnavi je preddiagnostični simptomatski interval (PSI), čas med pojavom simptomov in postavitvijo diagnoze, ki lahko vpliva na nevrološke izide. Namen raziskave je bil oceniti trajanje PSI pri otrocih z možganskimi tumorji v Sloveniji v obdobju 2015–2020 ter preučiti dejavnike, ki nanj vplivajo.

V retrospektivno raziskavo smo vključili 116 otrok in mladostnikov, starih 0–19 let, pri katerih je bil med letoma 2015 in 2020 diagnosticiran možganski tumor. Podatke smo pridobili iz informacijskega sistema Pediatrične klinike (ISPEK). Zbrali smo podatke o spolu, starosti, vrsti in lokaciji tumorja, simptomih ob prvi predstavitvi ter trajanju PSI.

V slovenski populaciji otrok z možganskimi tumorji je bil PSI primerljiv ali krajši kot v večini tujih raziskav. Na trajanje PSI sta vplivala biološka agresivnost tumorja in starost bolnika. V otroški populaciji so lahko znak nastanka tumorja OŽS popolnoma nespecifični simptomi. Zato je potrebno tudi na te biti pozoren, še zlasti, kadar se ponavljajo ali vztrajajo.

Poudarjamo pomen natančne anamneze in usmerjenega nevrološkega pregleda kot ključnih dejavnikov pri zgodnji prepoznavi bolezni in skrajševanju časa do diagnoze.

Ključne besede: otroci, možganski tumorji, preddiagnostični simptomatski interval, osrednji živčni sistem, pregled podatkov.

Abstract

Tumours of the central nervous system (CNS) are the most common solid tumours in children and the second most common group of childhood malignancies. Their symptoms are often non-specific, making early recognition of the disease difficult. An important factor in patient management is the pre-diagnostic symptomatic interval (PSI), defined as the period between symptom onset and diagnosis, which may influence neurological outcomes. This study aimed to determine the duration of the PSI in children with brain tumours in Slovenia between 2015 and 2020 and to identify the factors affecting it.

This retrospective study included 116 children and adolescents aged 0–19 years who were diagnosed with a brain tumour between 2015 and 2020. Data were obtained from the information system of the Paediatric Clinic (ISPEK). Information was collected on sex, age, tumour type and location, symptoms at initial presentation, and PSI duration.

In the Slovenian paediatric population with brain tumours, the PSI was comparable to or shorter than that reported in most international studies. The biological aggressiveness of the tumour and the patient's age had a significant effect on PSI duration. CNS tumours in paediatric patients may present with entirely non-specific symptoms; therefore, such symptoms should also be carefully considered, particularly when they recur or persist. We emphasise the importance of taking a thorough medical history and performing a focused neurological examination as key measures for the early recognition of the disease and for reducing the time to diagnosis.

Keywords: children, brain tumours, pre-diagnostic symptomatic interval, central nervous system, retrospective study.

Mlajši od 5 let	Otroci 5–11 let	Mladostniki 12–18 let
Možganski tumorji se lahko pojavijo! Opozorilni simptomi	Možganski tumorji se lahko pojavijo! Opozorilni simptomi	Možganski tumorji se lahko pojavijo! Opozorilni simptomi
Vztrajno ali ponavljajoče se bruhanje.	Vztrajen ali ponavljajoč se glavobol.	Vztrajen ali ponavljajoč se glavobol.
Težave z ravnotežjem, koordinacijo ali hojo.	Vztrajno ali ponavljajoče se bruhanje.	Vztrajno ali ponavljajoče se bruhanje.
Nenormalni gibi oči.	Težave z ravnotežjem, koordinacijo ali hojo.	Težave z ravnotežjem, koordinacijo ali hojo.
Spremembe vedenja, zlasti zaspanost ali letargija.	Nenormalni gibi oči.	Nenormalni gibi oči.
Krči ali epileptični napadi (ki niso povezani z vročino).	Zamegljen ali dvojni vid.	Zamegljen ali dvojni vid.
Nenormalna drža glave (npr. nagnjena glava, nazaj nagnjeni vrat, tortikolis).	Spremembe vedenja.	Spremembe vedenja.
	Krči ali epileptični napadi.	Krči ali epileptični napadi.
	Nenormalna drža glave (npr. nagnjena glava, nazaj nagnjen vrat, tortikolis).	Zapozneta ali upočasnjena puberteta, počasna rast.

TABELA 1. POMEMBNI OPOZORILNI SIMPTOMI IN ZNAKI, NAMENJENI STARŠEM, RAZDELJENI PO STAROSTNIH SKUPINAH BOLNIKOV (PRIREJENO PO HEADSMART (8)).

TABLE 1. IMPORTANT WARNING SYMPTOMS AND SIGNS FOR PARENTS, CATEGORIZED BY PATIENTS' AGE GROUPS (ADAPTED FROM HEADSMART (8)).

Pomembno:

Če ima otrok **enega** od teh znakov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ima otrok **dva ali več** znakov, **zahtevajte nujno napotitev**.

Pri mladostnikih bodite še posebej pozorni, če sta **rast ali puberteta upočasnjena**.

Uvod

Tumorji osrednjega živčnega sistema (OŽS) so najpogostejši solidni tumorji pri otrocih in najpogostejši vzrok smrti med otroki z rakom v zahodnem svetu (1–3).

Podatki kažejo, da njihova pojavnost v zahodnem svetu pri otrocih in mladostnikih do 19. leta starosti znaša med 5 in 6 na 100.000 (4).

V nemški študiji so ugotavljali, da se je starostno specifična incidenca tumorjev OŽS povečala z 28,6 v letih 1990–1999 na 43,3 na milijon v letih 2010–2019. To pa je verjetno le delno odraz dejanskega porasta. V večini gre za posledico boljšega dokumentiranja in v manjši meri izboljšanja odkrivanja primerov teh bolezni (1).

Klinična slika tumorjev OŽS je pogosto nespecifična, raznolika in se lahko prekriva z običajnimi benignimi otroškimi boleznimi, kar lahko povzroči zamudo pri prepoznavi bolezni ter postavitvi diagnoze (2, 4–6). Zgodnje diagnosticiranje je ključnega pome-

na, saj lahko pravočasna identifikacija tumorja zmanjša tveganje za razvoj trajnih nevroloških posledic, omogoči hitrejšo uvedbo ustreznega zdravljenja ter v nekaterih primerih ugodno vpliva na izid bolezni.

Preddiagnostični simptomatski interval (PSI), opredeljen kot čas od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze, se med otroki močno razlikuje, hkrati pa lahko služi kot pomemben kazalnik kakovosti zgodnje obravnave (5, 6). Nanj vplivajo številni dejavniki, med najpomembnejšimi pa so starost otroka, lokalizacija in gradus tumorja, hitrost rasti ter predvsem vrsta in jasnost začetnih simptomov. Hitro rastoči tumorji visokega gradusa pogosteje povzročajo akutne in izrazite nevrološke simptome, zaradi česar so praviloma hitreje prepoznani. Po drugi strani tumorji nizkega gradusa, zlasti supratentorialni, navadno rastejo počasi in se kažejo s postopnimi, subtilnimi spremembami, ki jih starši in zdravniki hitro pripišejo drugim vzrokom, kar vodi v podaljšan PSI odkrivanja tumorjev OŽS (5).

Pediater na primarni ravni ima ključno vlogo pri zgodnjem prepoznavanju otrok s simptomi in znaki ter nevrološkimi izpadi, ki bi lahko kazali na razvoj ekspanzivne spremembe v OŽS (7). Obenem se je izkazalo, da je splošno populacijo pomembno ozaveščati o obstoju tumorjev OŽS pri otrocih (8). Čeprav je večina simptomov, ki jih srečamo tudi pri otrocih s tumorji OŽS, kot so glavobol, bruhanje ali utrujenost, povezana z boleznimi, ki v svojem bistvu niso življenje ogrožajoče, obstaja nabor t. i. **opozorilnih simptomov in/ali znakov**. Ti morajo sprožiti večjo pozornost, tako staršev, ki se odločijo o obravnavi pri zdravniku, kot tudi zdravnika, ki prvi vzpostavi stik z otrokom in se odloča o nadaljnjih napotitvah. V Tabeli 1 predstavljamo opozorilne simptome oz. znake, sicer namenjene staršem in povzete iz britanskih priporočil HeadSmart.

Zlasti pomembno je, da pediater prepozna **časovni vzorec simptomov**. Akutno nastali simptomi, kot so motnje zavesti, hitro napredujoča hemipareza ali ponavljajoče se bruhanje brez dru-

gih simptomov okužbe, ki govorijo v prid prizadetosti prebavil, zahtevajo urgentno obravnavo. Po drugi strani pa subtilne, kronične spremembe pogosto vodijo v ponavljajoče se obiske pri zdravniku, ki lahko podcenjuje simptome. Zato ima primarni pediater ključno nalogo. Razlikovati mora med benignimi in potencialno nevarnimi simptomi, smiselno izvesti usmerjen nevrološki pregled ter pravočasno napotiti otroka na nujne slikovne preiskave ali na sekundarno raven obravnave. Skrajšanje PSI ni odvisno zgolj od bioloških značilnosti tumorja, temveč tudi od kakovosti kliničnega razmisleka in poznavanja opozorilnih znakov na primarni ravni.

Več mednarodnih pediatričnih organizacij poudarja, da je prav pediater na primarni ravni ključni člen v verigi zgodnje prepoznavne možganskih tumorjev (7, 9, 10).

Ključnega pomena je pravočasno prepoznati opozorilne simptome in znake ter otroka napotiti na urgentne ali hitre slikovne preiskave in ga tudi napotiti v sekundarni oz. terciarni center na nadaljnje diagnosticiranje.

Metode

V retrospektivni raziskavi smo zajeli bolnike, pri katerih je bil med januarjem 2015 in decembrom 2020 ugotovljen tumor OŽS. Podatke o vrsti in trajanju simptomov in znakov bolezni smo pridobili iz zapisa prvega zabeleženega pregleda v ambulantni PeK v Ljubljani ali iz zapisov predhodnih obravnav, kadar so bile te opravljene v drugih ustanovah, ki so bili dostopni v informacijskem sistemu PeK (ISPEK). Datum potrditve diagnoze smo določili na podlagi izvida prvega slikanja z magnetno resonanco (MRI) ali računalniško tomografijo (CT), ki je zaznalo obstoj tumorja OŽS.

Od skupnega števila otrok, katerim je bil v omenjenem obdobju diagnosticiran tumor OŽS, jih je bilo iz raziskave

izključenih 7, pri katerih iz informacijskega sistema, nismo pridobili vseh potrebnih podatkov. Posebno skupino, ki je bila posebej analizirana, so predstavljali bolniki z nevrofibromatozo tipa 1 (NF1) in tuberozno sklerozo (TS), pri katerih je bil možganski tumor odkrit v okviru rednega spremljanja otrok s predispozicijskimi sindromi.

Iz zdravstvenih zapisov smo pridobili podatke o spolu, datumu diagnoze, starosti bolnika ob postavitvi diagnoze, vrsti in trajanju simptomov in znakov ob prvi prezentaciji bolezni ter vrsti in lokaciji tumorja. Raziskavo je odobrila Etična komisija republike Slovenije (0120-307/2026-2711-3).

Podatke smo analizirali s pomočjo programa JASP. Uporabili smo Kruskal-Wallisov test, Mann-Whitneyjev-test in neodvisni t-test, pri čemer smo kot spremenljivke upoštevali PSI, simptome, starost ob diagnozi (<10 let vs. ≥10 let), lokacijo tumorja, vrsto tumorja in malignost. Vrednosti p, manjše od 0,05, smo šteli za statistično pomembne. Zaradi izstopajočih podatkov in majhnih podskupin smo v analizi kot osnovno vrednost uporabljali mediano, kar uporabljajo tudi v primerljivih raziskavah iz tujine.

Rezultati

Značilnosti bolnikov in tumorjev

Skupno število bolnikov, pri katerih je bil v navedenem obdobju diagnosticiran možganski tumor, je znašalo 146. Iz raziskave je bilo izključenih 7 bolnikov zaradi pomanjkanja potrebnih podatkov. Posebno skupino je predstavljalo 23 bolnikov s predispozicijskimi sindromi: 20 z NF1 in trije s TS.

Tako je bilo v raziskavo vključenih 116 bolnikov, pri katerih je bil med januarjem 2015 in decembrom 2020 diagnosticiran tumor OŽS kot prva onkološka diagnoza in pri katerih smo v informacijskem sistemu PeK razpolagali z vsemi potrebnimi podatki o trajanju

Vsi bolniki (N=116)	N (%)
Spol	
Ženski	55 (47,41 %)
Moški	61 (52,58 %)
Starostne skupine	
0–10	69 (59,48 %)
10–19	47 (40,51 %)

TABELA 2. DEMOGRAFSKI PODATKI O BOLNIKIH.
TABLE 2. PATIENT DEMOGRAPHIC DATA.

Vsi bolniki (N=116)	N (%)
Lokacija	
Kortikalno	33 (28,45 %)
Subkortikalno	9 (7,76 %)
Središčna linija	4 (3,45 %)
Supraselarno	12 (10,34 %)
Optična pot	4 (3,45 %)
Stranski ventrikli	3 (2,59 %)
Možgansko deblo	11 (9,48 %)
Zadnja kotanja	35 (30,17 %)
Hrbtenjača	5 (4,31 %)
Vrsta tumorja	
DIPG	7 (6,03 %)
Embrionalni tumorji	18 (15,52 %)
Ependimom	8 (6,90 %)
Germinativni tumor	6 (5,17 %)
HGG	11 (9,48 %)
Kraniofaringeom	7 (6,03 %)
LGG	46 (39,66 %)
Ostalo	13 (11,21 %)
Malignost	
Benigni	62 (53,45 %)
Maligni	54 (46,55 %)

TABELA 3. EPIDEMIOLOŠKI PODATKI O LOKACIJI, VRSTI IN MALIGNOSTI TUMORJEV.
TABLE 3. EPIDEMIOLOGIC DATA OF LOCATION, TYPE AND MALIGNANCY OF TUMORS.
Legenda: N – število bolnikov.

N=116	N (%)
Glavobol	65 (56,03 %)
Bruhanje	59 (50,86 %)
Motnje ravnotežja in koordinacije	43 (37,07 %)
Motnje motorike	37 (31,90 %)
Utrujenost	28 (24,14 %)
Motnje vida	27 (23,28 %)
Motnje bulbomotorike	26 (22,41 %)
Tortikolis	18 (15,52 %)
Nistagmus	17 (14,66 %)
Pareza facialisa	15 (12,93 %)
Vrtoglavica	12 (10,34 %)
Epileptični napadi	11 (9,48 %)
Upad učnega uspeha	10 (8,62 %)
Inapetenca	9 (7,76 %)
Trd vrat	7 (6,03 %)
Spremenjena osebnost	6 (5,17 %)
Zaspanost	5 (4,31 %)
Hujšanje	4 (3,45 %)
Motnje govora in razumevanja	2 (1,72 %)
Drugi simptomi	6 (5,17 %)

TABELA 4. SIMPTOMI IN ZNAKI OB PRVEM PREGLEDU.
TABLE 4. SYMPTOMS AND SIGNS AT FIRST VISIT.

in vrsti simptomov ob prvem specialističnem pregledu. Mediana starosti ob pojavu simptomov je bila 9 let (IQR 3–13 let), s starostnim razponom od 1 dneva do 19 let. Demografski podatki so prikazani v Tabeli 2.

Tumorje smo glede na lokacijo v OŽS razvrstili v 9 kategorij: kortikalno, subkortikalno, središčna linija, supraselarno, optična pot, stranski ventrikli, možgansko deblo, zadnja kotanja, hrbtenjača. Glede na vrsto tumorja smo jih razdelili v 8 kategorij: gliomi nizkega gradusa (LGG), gliomi visokega gradusa (HGG), embrionalni tumorji, ependimomi, germinativni tumorji, kraniofaringeomi, difuzni intrinzični pontini gliomi (DIPG) in ostali. Dodatno smo jih razvrstili na maligne in benigne. Med embrionalne tumorje smo vključili meduloblastome in atipične teratoidne rabdoidne tumorje (ATRT).

Od vseh vključenih bolnikov jih je 63 (54,3 %) imelo tumor, opredeljen kot benigni. Najpogostejši tumor v obeh starostnih skupinah (0–10 in 10–19 let) je bil LGG (37,7 % in 42,5 %). Najpogostejše je bil tumor lociran kortikalno (28,4 %) in v zadnji kotanji (30,2 %). Med malignimi tumorji je bil najpogostejši meduloblastom (14 bolnikov, 25,9 %). Podatki so povzeti v Tabeli 3.

Simptomi in znaki

Zabeležili smo vrsto ter incidenco simptomov in znakov ob prvem pregledu (Tabela 4). Mediana števila simptomov/znakov, zabeleženih ob prvem obisku zdravnika, je znašala 4 (razpon 0–10). Najpogostejši simptom je bil glavobol (56 %, n=65), ki se je pri skoraj vseh bolnikih pojavljal skupaj z drugimi simptomi in/ali znaki (n=60). Pri 94 bolnikih (81 %) smo zabeležili 2 ali več simptomov/znakov, pri 17 (14 %) bolnikih pa le 1 simptom. Kot edini simptom ob prezentaciji tumorja OŽS so se najpogostejše pojavljali epileptični napadi in glavoboli, in sicer pri šestih (5 %) oz. petih bolnikih (4 %), sledijo motnje vida, motnje motorike, pareza obraznega živca in motnje ravnotežja.

Naša analiza kaže, da so zdravniki pogosto prepoznali kombinacijo glavobola in bruhanja kot možen znak tumorjev OŽS. Po drugi strani so druga odstopanja, kot so motnje vida, motnje motorike, utrujenost in motnje delovanja žlez z notranjim izločanjem, težje prepoznali kot možni simptom oz. znak tumorja OŽS.

Preddiagnostični simptomatski interval

Pri 71 % bolnikov je bil PSI krajši od 3 mesecev, pri 83 % krajši od 6 mesecev in pri 93 % krajši od 12 mesecev. Mediana časa od pojava simptomov do diagnoze je bila 30 dni (razpon 0–10 let).

- Med PSI in spolom ni bilo statistično značilne povezave ($p=0,21$); mediana je bila 45 dni pri deklicah in 30 dni pri dečkih.
- Otroci, stari 0–10 let, so imeli krajši PSI (mediana 30 dni) kot starejši otroci, stari 11–19 let (mediana 60 dni, $p=0,02$).
- Glede na lokacijo tumorja so imeli najdaljši PSI bolniki s tumorji v stranskih ventriklih (mediana 180 dni), toda povezava ni bila statistično značilna ($p=0,46$).
- Glede na vrsto tumorja so imeli najdaljši PSI bolniki z LGG (mediana 90 dni);
- Ugotavljali smo trend k povezavi med lokacijo tumorja in PSI ($p=0,06$).
- Mediana PSI je bila pri malignih tumorjih (30 dni) v primerjavi z benignimi (60 dni), statistično značilno krajša ($p=0,03$).
- Število simptomov/znakov ob prezentaciji ni bilo povezano s PSI ($p=0,8$).

Proučevani dejavniki, ki bi lahko vplivali na PSI, so prikazani v Tabeli 5.

Bolniki z nevrofibromatozo tipa 1 in tuberozno sklerozo

V tej skupini je bilo 23 bolnikov (20 z NF1 in 3 s tuberozno sklerozo). Večina

je bila moškega spola (52 %). Pri približno polovici bolnikov (52 %) je tumor vključeval optično pot; 3 bolniki so imeli tumor, ki je vključeval 2 anatomske lokaciji. Z izjemo ene bolnice z DIPG so imeli vsi ostali otroci LGG (96 %). Mediana starosti ob diagnozi je bila 8 let (razpon 2–17 let). Pri 15 bolnikih ni bil zabeležen PSI, saj so bili tumorji odkriti v okviru rednega spremljanja. Mediana PSI pri preostalih osmih bolnikih je bila 422,5 dni (razpon 21–730 dni).

Razpravljanje

Predstavljena raziskava je prva v Sloveniji, ki sistematično preučuje pred-diagnostični simptomatski interval (PSI) pri otroških tumorjih OŽS. Mediana PSI v naši kohorti je bila 30 dni, kar uvršča Slovenijo med uspešnejše pri hitrosti postavitve diagnoze. V primerljivih mednarodnih raziskavah, kjer so beležili podatke o vrstah in lokacijah tumorjev ter vrsti simptomov in znakov, se mediana PSI giblje med 28 in 123 dnevi (9, 11–14).

V nekaterih prospektivnih študijah, ki so vključevale večje število bolnikov, so poleg PSI analizirali tudi interval od pojava simptomov in znakov bolezni do prvega obiska zdravnika ter interval od pojava simptomov (ali prvega obiska zdravnika) do začetka zdravljenja (8, 12).

Najpogostejša kombinacija simptomov v naši raziskavi sta bila glavobol in bruhanje, podobno kot v prospektivni švedski študiji (12) ter v raziskavi manjšega danskega onkološkega centra (13). To nakazuje, da so zdravniki namenili posebno pozornost sicer najpogostejšim simptomom, ki jih povzročajo tumorji OŽS. Manj pogostih simptomov niso povezali s tumorji OŽS, kar je lahko posledica otežene komunikacije v primeru kompleksnejših simptomov (npr. motnje motorike) ali subjektivnosti poročanja (npr. utrujenost). V nasprotju z nekaterimi poročili (9, 12) v naši raziskavi pojav več različnih simp-

Klinična značilnost bolnika	Število bolnikov	Mediana PSI (razpon)	p vrednost
Skupno	116	30 (14–150)	
Spol			0,2
Ženski	55	45 (1–730)	
Moški	61	30 (1–450)	
Starostne skupine			0,02
0–10	69	30 (1–730)	
10–19	47	60 (1–730)	
Lokacija			0,46
Hrbtenjača	5	30 (15–365)	
Kortikalno	33	45 (1–450)	
Možgansko deblo	11	30 (3–730)	
Optična pot	4	197,5 (30–730)	
Središčna linija	4	120 (30–365)	
Subkortikalno	9	45 (7–730)	
Supraselarno	12	30 (5–365)	
Stranski ventrikli	3	180 (60–120)	
Zadnja kotanja	35	45 (3–730)	
Vrsta tumorja			0,06
DIPG	7	21 (7–60)	
Embrionalni tumorji	18	30 (3–330)	
Ependimom	9	45 (3–730)	
Germinativni tumor	6	30 (7–365)	
HGG	11	30 (4–150)	
Kraniofaringeom	7	30 (5–30)	
LGG	46	90 (1–730)	
Ostalo ¹	12	165 (10–730)	
Malignost			0,03
Benigni	63	60 (1–730)	
Maligni	53	30 (3–730)	
Število simptomov ob prvem pregledu			0,8
1 simptom	17	90 (3–730)	
2–3 simptomi	37	30 (3–730)	
4 in več	62	30 (1–730)	

TABELA 5. POVEZAVA MED PREDIAGNOSTIČNEM SIMPTOMATSKEM INTERVALU IN KLINIČNIMI ZNAČILNOSTMI BOLNIKOV.
TABLE 5. ASSOCIATION BETWEEN THE PREDIAGNOSTIC SYMPTOMATIC INTERVAL AND PATIENTS' CLINICAL CHARACTERISTICS.
¹Karcinom horoidnega pleteža, švanom, atipični meningeom, papilom horoidnega pleteža, mikroadenom hipofize, heman-gioblastom, pinealni parenhimalni tumor intermediarne diferenciacije.

tomov in/ali znakov ob prezentaciji tumorjev OŽS ni bil povezan s krajšim PSI. Podobno kot pri nas so tudi v drugih študijah ugotavljali, da je najbolj pogost izoliran simptom glavobol (19 %), medtem ko so kot najbolj pogosto kombinacijo simptomov poročali o glavobolu z bruhanjem (60 %) (9). V študiji Kiltbo s sodelavci so opazili, da je bil PSI najkrajši, če je bil vodilni simptom bruhanje (30 dni), medtem ko je bil 2,5-krat daljši (75 dni) v primeru glavobola ali ataksije (13).

Zaradi omejene besedne komunikacije pri majhnih otrocih je za prepoznavo bolezni ključnega pomena pozornost staršev, ki opazijo subtilne spremembe v vedenju in delovanju otroka. Pomembno je, da zdravniki aktivno iščejo dodatne simptome in znake, še posebej pri ponavljajočih se obiskih zaradi enakih težav (9, 15). Posebno pozornost pri pridobivanju dobrih anamnestičnih podatkov je treba nameniti tudi kronično bolnim otrokom, pri katerih je klinični pregled pogosto otežen (15). V prospektivni študiji na Švedskem so med drugim ugotavljali, da je čas od začetka težav do postavitve diagnoze tumorja OŽS pomembno daljši, če je bil prvi obisk zaradi teh težav opravljen pri zdravniku družinske medicine ali pri pediatru na primarni ravni, krajši pa, če je otrok obiskal nujno medicinsko pomoč ali univerzitetno bolnišnico (12). Zato je, ob zavedanju lažje dostopnosti dodatnih preiskav na sekundarni in terciarni ravni, pomembno poudariti tudi vlogo zdravnika, ki prvi pride v stik z bolnikom. Njegova naloga je, da poleg sistematične in usmerjene anamneze izvede natančen usmerjen somatski in nevrološki pregled z zavedanjem, da se tumorji OŽS lahko, čeprav redko, pojavljajo prav v vseh starostnih skupinah otrok.

V veliki ameriški študiji, ki je zajela 45 urgentnih centrov, so pri otrocih, ki so na prvi pregled prišli zaradi glavobola, resno nevrološko ali nenevrološko diagnozo ugotavljali pri le 0,5 % bolnikov (16).

Čas trajanja PSI ni bil statistično značilno povezan z lokacijo ali vrsto tumorja. Je pa obstajala pričakovana statistično pomembna razlika v trajanju PSI med bolniki z malignimi in benignimi tumorji. Menimo, da je vzrok za odsotnost statističnih razlik med trajanjem PSI in vrsto tumorja majhno število bolnikov v posameznih podskupinah. Večje število manjših podskupin primerov je zmanjšalo statistično moč analiz. V tuji prospektivni študiji, ki je vključevala večje število bolnikov, so uspeli dokazati pomembne razlike v časovnih intervalih od pojava simptomov do začetka zdravljenja med tumorji različnih lokacij in histoloških tipov (12). Najdaljši PSI, glede na lokacijo, so opazili pri spinalnih tumorjih, glede na vrsto tumorja pa pri optičnih gliomih (12). Benigni spinalni tumorji se namreč pogosto kažejo s še bolj nespecifičnimi težavami, kar je eden od razlogov, da je čas do postavitve diagnoze še daljši kot pri možganskih tumorjih (17). Podobno kot v naši raziskavi tudi drugi avtorji ugotavljajo, da je krajši PSI povezan z višjim gradusom tumorja (14, 18). Vpliv daljšega intervala do postavitve diagnoze na napoved izida, ozdravljivost in pojavnost akutnih zapletov bi bilo smiselno preučiti ločeno za vsako vrsto tumorja. Izvedba tovrstnih raziskav je zelo težka zaradi velike heterogenosti bolezni, celo znotraj iste vrste tumorja, in bi morala vključiti izjemno veliko število bolnikov. V literaturi sicer ugotavljajo, da zgodnejša diagnoza ni povezana z boljšim preživetjem bolnikov (18), lahko pa je povezana z boljšim funkcionalnim izidom (14).

V naši raziskavi je bil daljši PSI povezan z višjo starostjo bolnikov (> 10 let). Med osmimi bolniki s PSI nad 12 mesecev jih je bilo 7 starejših od 10 let. To je v skladu z rezultati sistematske analize Kehoe s sodelavci, ki je pokazal pozitivno korelacijo med višjo starostjo in daljšim PSI (18). Tudi Kukal in soavtorji opisujejo pomembno krajši interval med pojavom težav in prvim obiskom zdravnika pri majhnih otrocih ter omenjajo manjšo verjetnost, da bo najstnik sam obiskal zdravnika zaradi novona-

stalih težav (19). Nespecifični simptomi in včasih omejena komunikacija ter pomanjkljiva anamneza in status dodatno prispevajo k podaljšanju PSI pri mladostnikih. Ugotavljali so tudi, da včasih starši bolj kot zdravniki opazijo, da ima otrok težave ter te težave pripišejo resnejšem stanju (11, 20).

Da bi zmanjšali število bolnikov z zakasnjeno postavitvijo diagnoze tumorja OŽS je potrebna posebna pozornost pri otrocih z večkratnimi obiski zaradi istih ali ponavljajočih se simptomov, ter pri otrocih s kroničnimi boleznimi, kjer lahko simptomi tumorja ostanejo prikriti (10, 15). Krajši čas do postavitve diagnoze tumorja OŽS največkrat ne vodi v boljše preživetje zaradi osnovne bolezni, prepreči pa lahko, da bi do diagnoze prišlo šele ob razvoju akutnih zapletov. (7, 8, 14, 19).

V strokovni literaturi ni mednarodno uveljavljenih smernic za diagnosticiranje pediatričnih tumorjev. Dobro orodje so britanske smernice HeadSmart (8), ki so v Veliki Britaniji zmanjšale PSI s 14,4 na 6,7 tedna v 4 letih. V Angliji so predstavili zelo uporabna priporočila glede napotitve otrok z določenimi simptomi in znaki, ki so lahko značilni za razvoj tumorjev OŽS, in sicer bodisi na ustrezno slikovno diagnosticiranje bodisi v sekundarno oz. terciarno ustanovo (7). Tudi danska pobuda iz leta 2023 je namenjena zgodnjemu prepoznavanju simptomov in znakov ob razvoju ekspanzivne lezije v OŽS (9). Spletna orodja so dostopna preko mybrainfirst.org in hjernetegn.dk.

Omejitve raziskave

Ker gre za retrospektivno raziskavo, se kakovost zapisov o bolnikov razlikuje od bolnika do bolnika, na kar seveda nismo imeli vpliva. Pri določanju časa začetka simptomov obstaja možnost priklisne pristranskosti, posebno kadar je od začetka simptomov minilo več tednov ali mesecev. To lahko pomeni napačno oceno trajanja simptomov pred postavitvijo diagnoze. Na rezultate vpliva tudi majhno število bolnikov v posameznih

podskupinah, kar zmanjšuje statistično moč testov in možnost posploševanja za redkejšer vrste tumorjev. Na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana obravnavamo večino primerov otrok z možganskimi tumorji v Sloveniji, zato podatki temeljijo le na eni terciarni ustanovi. Zaradi enocentrične narave zbiranja podatkov pa rezultati ne kažejo povsem realnega stanja na področju širše regije.

Zaključek

Pot do diagnoze tumorja OŽS pri otrocih je pogosto dolga in zahtevna. Naši rezultati kažejo, da je prediagnostični simptomatski interval (PSI) v veliki meri odvisen od agresivnosti rasti tumorja, ob njem pa tudi drugi dejavniki, kot so starost bolnika, tip tumorja ter pozornost zdravnikov in staršev, pomembno vplivajo na čas do postavitve diagnoze.

Daljši PSI opažamo pogosteje pri tumorjih z boljšo napovedjo izida oz. s počasnejšo rastjo, kar pa ne zmanjšuje pomena postavitve zgodnjega suma na razvoj tumorjev OŽS in hitre diagnostične obravnave bolnika. Simptomi in znaki so pogosto nespecifični in večinoma povezani z manj resnimi ali prehodnimi bolezenskimi stanji. To dodatno otežuje prepoznavanje bolezni. Čeprav spadajo tumorji OŽS med zelo redke bolezni, so resni in življenje ogrožajoči. Dobro poznavanje simptomov in znakov pediatričnih tumorjev OŽS je temelj vsake obravnave otroka s sumom na tumor. Zdravnikova strokovna presoja, natančna anamneza in klinični pregled, pa tudi pozornost in opazovanje staršev, so ključnega pomena za zgodnje prepoznavanje bolezni.

Za zmanjšanje števila zakasnenih diagnoz moramo posebno pozornost nameniti obravnavi otrok, ki se zaradi istih ali ponavljajočih se simptomov vračajo na pregled, ter pri otrocih s kroničnimi boleznimi, kjer lahko simptomi tumorja ostanejo prikriti.

V cilju izboljšanja obravnave bolnika do postavitve diagnoze bi bilo smisel-

no izvesti dodatne, tudi prospektivne raziskave, kjer bi analizirali vpliv časa od pojava prvih težav do prvega pregleda, čas do odreditve slikovnih preiskav, mesto prvega pregleda, vrsto tumorja, čas do začetka zdravljenja, socialno-ekonomski status ter izobrazbo staršev. Tovrstne raziskave z zadostnim številom bolnikov bi lahko opredelile ključne točke v klinični poti, kjer je mogoče pospešiti pot do diagnoze in morda vplivati na izid bolezni.

Mednarodne pobude, kot so britanske smernice HeadSmart (8) ali danska spletna orodja (9), predstavljajo praktične primere, kako lahko ozaveščanje in usmerjena priporočila obravnave skrajšajo PSI in povečajo verjetnost zgodnje diagnoze. Uvajanje podobnih usmeritev v klinično prakso v Sloveniji bi lahko prispevalo k boljši oskrbi otrok s tumorjem OŽS.

Literatura

1. Wellbrock M, Voigt M, Ronckers C, Grabow D, Spix C, Erdmann F. Registration, incidence patterns, and survival trends of central nervous system tumors among children in Germany 1980–2019: An analysis of 40 years based on data from the German Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2024;71(6): e30954.
2. L. Kitanovski, B. Faganel Kotnik. Tumorji osrednjega živčevja pri otrocih in mladostnikih. *Slovenska pediatrija* 2018; 25: 189–97.
3. Curtin SC, Anderson RN. Declines in cancer death rates among children and adolescents less than 20 years of age in the United States, 2001 to 2021. *Hyattsville, MD*; 2023 Nov.
4. Price M, Ballard CAP, Benedetti JR, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021. *Neuro Oncol* 2025; 27(Supplement 1): i1–42.
5. Arnautovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F, Qaddoumi I. Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Child's Nervous System* 2015; 31(7): 1067–77.
6. Sadighi ZS, Curtis E, Zabrowski J, Billups C, Gajjar A, Khan R, et al. Neurologic impairments from pediatric low-grade glioma by tumor location and timing of diagnosis. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(8): e27063.
7. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 2010; 95(7): 534–9.
8. HeadSmart Be Brain Tumour Aware. A new clinical guideline from the Royal College of Paediatrics and Child Health with a national awareness campaign accelerates brain tumor diagnosis in UK

children--“HeadSmart: Be Brain Tumour Aware”. *Neuro Oncol* 2016; 18(3): 445–54.

9. Weile KS, Helligsoe ASL, von Holstein SL, Winther JF, Mathiasen R, Hasle H, et al. Patient- and parent-reported diagnostic delay in children with central nervous system tumors in Denmark. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71(8): e31128.
10. Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S. Brain Tumor Signs and Symptoms: Analysis of Primary Health Care Records From the UKCCS. *Pediatrics* 2010; 125(1): 112–9.
11. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer M. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 2002; 161(12): 663–7.
12. Rask O, Nilsson F, Lähteenmäki P, Ehrstedt C, Holm S, Sandström P, et al. Prospective registration of symptoms and times to diagnosis in children and adolescents with central nervous system tumors: A study of the Swedish Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69(11): e29850.
13. Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, Wehner PS, Carlsen N. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 2011; 58(7): A4285.
14. Fukuoaka K, Yanagisawa T, Suzuki T, Shirahata M, Adachi J, Mishima K, et al. Duration between onset and diagnosis in central nervous system tumors: Impact on prognosis and functional outcome. *Pediatrics International* 2014; 56(6): 829–33.
15. Young AL, Monuteaux MC, Cooney TM, Michelson KA. Predictors of Delayed Diagnosis of Pediatric CNS Tumors in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2023; 39(8): 617–22.
16. Zhou AZ, Marin JR, Hickey RW, Ramgopal S. Serious Diagnoses for Headaches After ED Discharge. *Pediatrics* 2020; 146(5): 1299–1307.
17. Wilne S, Walker D. Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95(2): 47–54.
18. Kehoe K, Sivaguru H, Coulter I, Cowie C. Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours: a systematic review. *Child's Nervous System* 2023; 39(8): 2053–63.
19. Kukal K, Dobrovoljac M, Boltshauser E, Ammann RA, Grotzer MA. Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 2009; 168(3): 303–10.
20. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002; 51(2): 365–72.

Andrej Lipužič, dr. med.

Zdravstveni dom dr. Julija Polca
Kamnik, Kamnik

prof. dr. Janez Jazbec, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična

klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**doc. dr. Barbara Faganel Kotnik, dr.
med.**

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Medicinska
fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana,
Slovenija

Nataša Šuštar, dr. med.

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**dr. Ivana Kreft Hausmeister, univ. dipl.
psih.**

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Medicinska
fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana,
Slovenija

asist. dr. Milica Stefanović, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

Klinični oddelek za otroško
hematologijo in onkologijo, Pediatrična
klinika, Univerzitetni klinični center
Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Medicinska
fakulteta Univerze v Ljubljani,
Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenija
e-naslov: milica.stefanovic@kclj.si

Lipušič A, Jazbec J, Kitanovski L, Faganel Kotnik B,
Šuštar N, Kreft Hausmeister I, Stefanović M. Simptomi
in čas do diagnoze pri otrocih z možganskim tumor-
jem. Slov Pediatr 2025; 33(3): 142–149. [https://doi.
org/10.38031/slovpediatr-2026-3-01](https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2026-3-01).

prispelo / *received*: 24. 2. 2026
sprejeto / *accepted*: 23. 7. 2026