

II.5. Choroby nowotworowe wieku dziecięcego

dr n. med. Wanda Badowska, mgr piel. Anna Kołakowska

Nowotwory u dzieci i młodzieży stanowią około 0,75% ogólnej liczby nowotworów w populacji. W krajach rozwiniętych występują z częstotliwością od 12 do 15 nowych zachorowań rocznie na 100 tysięcy mieszkańców do 18. r.ż. **W Polsce odnotowuje się** około 1100–1200 nowych zachorowań rocznie. **W wieku rozwojowym stanowią drugą** (po wypadkach i urazach) przyczynę zgonów. **Lokalizacja oraz częstotliwość** występowania nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży różnią się w sposób zasadniczy od nowotworów u dorosłych. Coraz większa liczba dzieci i młodych dorosłych, wyleczonych z nowotworów stanowi nową, specyficzną grupę pacjentów z problemami zarówno psychofizycznymi, jak i socjalnymi, którą należy objąć specjalistyczną opieką [1,3].

Tabela II.27. Zachorowalności na choroby nowotworowe wieku dziecięcego w Polsce na 1 mln dzieci w wieku od 0 do 18 r.ż. [1]

| Rodzaj choroby nowotworowej | Liczba zachorowań na 1 mln |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Białaczki | 35,4 |
| Nowotwory mózgu | 29,8 |
| Chłoniaki | 21,2 |
| Mięsaki tkanek miękkich | 10,6 |
| Nerwiak zarodkowy (Neuroblastoma) | 9,3 |
| Nerczak zarodkowy (Guz Wilmsa) | 7,4 |
| Nowotwory zarodkowe | 6,3 |
| Nowotwory kości | 6,0 |
| Retinoblastoma | 3,7 |
| Nowotwory nabłonkowe | 2,7 |
| Nowotwory wątroby | 1,3 |
| Inne nowotwory | 0,4 |
| Ogółem | 134,1 |

W poniższym rozdziale zawarte zostały przede wszystkim informacje dotyczące symptomatologii nowotworów wieku dziecięcego oraz stanów nagłych związanych bezpośrednio z chorobą jak i z powikłaniami w trakcie terapii.

Etiopatogeneza chorób nowotworowych u dzieci

Powstawanie nowotworów wynika z uszkodzenia genomu uprzednio zdrowej komórki. Komórki człowieka wykazują największą wrażliwość na uszkodzenie w okresie intensywnego rozwoju wewnątrzłonowego. Nowotwory dziecięce wywodzą się głównie z niedojrzałych form komórek, z których rozwijają się narządy lub komórki krwi. Z niedojrzałych komórek leukocytów (blastów) może rozwinąć się ostra białaczka limfoblastyczna lub mieloblastyczna, ze zwojów współczulnych – nerwiak zarodkowy, z komórek metanefrycznych – guz Wilmsa, z prekursorowych komórek wątrobowych – hepatoblastoma. Mechanizmy powstawania nowotworów u dzieci są inne niż u osób dorosłych, a także występują inne typy nowotworów. W populacji dziecięcej niezwykle rzadko występują nowotwory nabłonkowe (raki), które dominują u dorosłych.

Wśród czynników usposabiających do rozwoju procesu nowotworowego w wieku dziecięcym jak i u dorosłych należą genetycznie uwarunkowane zespoły chorobowe takie jak: zespoły neurologiczno-skinne (neurofibromatosis), zaburzenia liczby chromosomów (zespół Downa, Klinefeltera), anemia Fanconiego, ataksja-teleangiektazja, zespoły zaburzeń odporności (agamaglobulinemia, pospolity zmienny niedobór odporności), polipowatość jelit, przewlekłe choroby zapalne jelit. Czynniki środowiskowe odgrywają mniejszą rolę w powstawaniu nowotworów wieku dziecięcego w porównaniu do populacji dorosłych pacjentów. Biorąc pod uwagę często bardzo młody wiek w czasie rozpoznania choroby można przypuszczać, że potencjalne uszkodzenie genomu występuje w życiu wewnątrzłonowym lub jeszcze przed poczęciem. Palenie papierosów, używanie alkoholu, narkotyków przez rodziców, a także infekcje o etiologii wirusowej w okresie przed i w czasie ciąży znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu u dzieci. Znaczenie może mieć zawodowa ekspozycja rodziców w okresie okołokoncepcyjnym, w tym również ojców (np. na rozpuszczalniki, farby, produkty ropy naftowej, pestycydy, metale), a także matki na metale, węglowodory, farby (do włosów).

Ochronne działanie na komórki płodu w okresie wczesnej ciąży ma spożywanie warzyw, owoców, kwasu foliowego, preparatów multiwitaminowych [3,4]. Ciąża jest okresem ekstremalnego zapotrzebowania na kwas foliowy. Niedobory kwasu foliowego powodują nieprawidłową inkorporację Uracylu w łańcuchu DNA co skutkuje dwuniciowymi pęknięciami DNA.

Rozpoznanie nowotworów dziecięcych

Nowotwór u dziecka rozwija się znacznie szybciej w porównaniu do osób dorosłych. Niezwykle ważne jest ustalenie jak najwcześniejszej diagnozy, co ma bezpośredni wpływ na wyniki leczenia, a niezwykle pozwala uniknąć zagrożenia życia u chorego dziecka.

Wczesne objawy choroby nowotworowej u dzieci mogą być niespecyficzne, przypominające inne schorzenia występujące w tym wieku jak na przykład: nawracające infekcje, stany gorączkowe bez uchwytnego przyczyny, osłabienie, łatwiejsze męczenie się i senność zmiana usposobienia. Do rzadszych objawów w chorobach nowotworowych u dzieci należy: utrata masy ciała, zespół nerczycowy, zespół objawów paranowotworowych oraz zaburzenia neurologiczne jak: opsoklonie i mioklonie, zatrzymanie w rozwoju psychoruchowego.

Do specyficznych, alarmujących objawów choroby nowotworowej u dzieci można zaliczyć: narastające powiększanie się węzłów chłonnych, uporczywe bóle głowy z towarzyszącymi porannymi wymiotami, pojawienie się w jakiegokolwiek okolicy ciała guzka i szybkie jego powiększanie się, pojawienie się nagłe zeza u małego dziecka lub nieprzezierny źrenicy, pogrubienie lub opada-

nie powieki, wylewy okularowe, asymetria twarzy, powiększenie obwodu brzucha, wysuwanie się mas groniastych ze szpary sromowej, bóle kostne (trudności w chodzeniu, utykanie, zaniki mięśniowe) z towarzyszącym uwypukleniem kości.

Powiększenie się węzłów chłonnych jest dość częstym objawem zarówno nienowotworowych, jak i nowotworowych chorób wieku dziecięcego. Węzły chłonne większe niż 10 mm, a pachwinowe powyżej 15 mm, uważa się za nieprawidłowe. Węzły chłonne związane z procesem rozrostowym zwykle są twarde, mają tendencję do łączenia się w pakiety, zrastają się z otaczającymi tkankami, nie można ich przesunąć względem podłoża.

Badanie USG jest dobrą metodą do oceny węzłów chłonnych zlokalizowanych w okolicy szyjnej, w jamie brzusznej, w dołach pachowych i pachwinowych. Okrągły lub owalny węzeł chłonny, o zmienionej echostrukturze (hypoechogeniczny, mieszany), może budzić podejrzenie o charakter złośliwy. Każde powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, jest podejrzane, może towarzyszyć zajęciu śródpiersia przez proces nowotworowy.

Bóle kostne u dzieci nie powinny być bagatelizowane, ponieważ mogą mieć związek z pierwotnymi nowotworami kości lub naciekami komórkami nowotworów pierwotnie uogólnionych (białaczka, chłoniak), rzadziej z przerzutami występującymi w przebiegu innych nowotworów.

Krwawienia najczęściej są objawem małopłytkowości związanej z zajęciem szpiku kostnego przez proces nowotworowy. Krwawienie z nosa może być objawem nowotworu nosogardła jak np. rhabdomyosarcoma, angiofibroma. Podobnie krwawienie z dróg moczowo-płciowych może wystąpić w przebiegu rhabdomyosarcoma z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w pochwie, macicy i pęcherzu moczowym oraz w guzie Wilmsa.

Szybko narastający guz śródpiersia górnego staje się przyczyną objawów wynikających z ucisku na otaczające zdrowe narządy np. zespołu żyły głównej górnej (zasinienie, obrzęk twarzy i szyi, wypływanie pod ciśnieniem krwi przy nakłuciu żył kończyn górnych). Guzy rozwijające się ze zwojów przykręgosłupowych mogą wnikać do kanału kręgowego, powodując objawy uciskowe rdzenia kręgowego.

Objawy powiększającej się masy nowotworowej w obrębie jamy brzusznej są niecharakterystyczne i zazwyczaj pierwszym sygnałem rozwijającej się choroby nowotworowej jest guz/opór, stwierdzony w podczas badania dziecka. W przypadku młodych niemowląt najczęściej w jamie brzusznej występuje guz Wilmsa, w dalszej kolejności neuroblastoma, a następnie hepatoblastoma. Przy oglądaniu dziecka z guzem Wilmsa stwierdza się zatarcie talii po stronie guza – uwypuklenie okolicy lędźwiowej. Przy palpacji wyczuwa się wyraźny gładki opór sięgający często od łuku żebrowego do talerza biodrowego przekraczający linię środkową ciała. Nie należy uciśkać guza w czasie badania, ponieważ może on ulec pęknięciu. Guzowi Wilmsa mogą towarzyszyć wady rozwojowe, najczęściej układu moczowo-płciowego, połowiczny przerost ciała.

Po stwierdzeniu oporu w jamie brzusznej w trybie pilnym należy wykonać badania obrazowe: USG jamy brzusznej oraz TK przed i po podaniu kontrastu. Jeżeli podejrzewamy neuroblastoma wskazana jest dobowa zbiórka moczu w celu określenia stężenia katecholamin i ich metabolitów. W przypadku podejrzenia nowotworów germinalnych konieczne będzie badanie krwi na obecność biomarkerów takich jak: AFP, B-HCG, CEA. Badanie szpiku kostnego jest konieczne w przypadku podejrzenia białaczki, chłoniaka, neuroblastoma lub mięsaków [4,5].

II.5.1. Ostre białaczki

Ostre białaczki należą do najczęstszych schorzeń nowotworowych występujących u pacjentów w wieku do 18 r.ż. Stanowią one 30–35% wszystkich nowotworów (tj. ok. 330 przypadków w Polsce rocznie [1,2]. **Wskaźnik zapadalności** na tę chorobę wynosi przeciętnie 3,5/100000 osób populacji dziecięcej. Białaczka może pojawić się w każdym wieku, także u noworodków i niemowląt. **U dzieci z zespołem Downa** do 5. r.ż. ryzyko wystąpienia ostrej białaczki jest 50-krotnie większe w porównaniu z rówieśnikami bez tego zespołu.

Współczesna definicja ostrych białaczek brzmi: „jest to heterogenna grupa złośliwych nowotworów, ostrych zespołów mielo- lub limfo-proliferacyjnych, charakteryzujących się zahamowaniem różnicowania i dojrzewania na wczesnych etapach rozwoju ontogenetycznego poszczególnych linii krwinko-twórczych niepoHAMowaną, klonalną ekspresją paraleukoblastów, doprowadzającą do supresji prawidłowego krwiotworzenia, a w konsekwencji do niewydolności szpiku kostnego z pancytopenią obwodową prawidłowych krwinek i jej klinicznymi następstwami”.

Komórki białaczkowe wywodzą się z jednej zmienionej genetycznie komórki macierzystej, tzw. wielopotencjalnej lub ukierunkowanej prekursorowej komórki zapoczątkowującej wzrost nowotworowy. **Komórki nowotworowe** tracą zdolność do dojrzewania, a w związku z tym masa komórek białaczkowych w szpiku kostnym ulega znacznemu zwiększeniu. **Blasty białaczkowe** wydostające się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej mogą naciekać węzły chłonne, wątrobę, śledzionę, centralny układ nerwowy, jądra oraz inne organy pozaszpikowe.

Ostre białaczki w chwili rozpoznania należą najczęściej już do chorób rozsianych. **Całkowita masa komórek białaczkowych** w ustroju może przekraczać 1 kg, co stanowi liczbę około 1012 komórek i wymaga szczególnie starannej diagnostyki w celu wykrycia wszystkich ognisk choroby [6,7].

W wieku dziecięcym występują przede wszystkim ostre białaczki:

- **ostra białaczka limfoblastyczna** (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) 75–85%;
- **ostra białaczka nielimfoblastyczna** (ANLL, *nonlymphoblastic leukemia*), nazwana również **białaczką mieloblastyczną** (AML, *myeloblastic leukemia*) 10–20%;
- **ostra białaczka bi-fenotypowa** (BAL biphenotypic acute leukemia) – poniżej 0,5%;
- **mięsak granulocytarny** (GS, *granulocytic sarcoma*) – bardzo rzadko.

Białaczka szpikowa (PBSZ) dominująca u dorosłych, w populacji dziecięcej występuje bardzo rzadko w 2–3%.

W ostrych białaczkach **wywiad chorobowy jest dość krótki** i wynosi 2–6 tygodni. **Typowe objawy to:** bladość powłok skórnych, postępujące osłabienie, stany gorączkowe, bóle kostne, zwiększona skłonność do wylewów podskórnych, krwawienie z błon śluzowych jamy ustnej i nosa oraz powiększenie węzłów chłonnych obwodowych. Mogą pojawić się **inne nietypowe objawy**, takie jak: powiększenie ślinianek i gruczołów łzowych (zespół Mikulicza), objawy leukostazy (niepokój, zaburzenia oddychania, krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego). Na podstawie **obrazu klinicznego nie jest możliwe** zróżnicowanie ALL i ANLL, Objawem zajęcia OUN mogą być wymioty i bóle głowy, a także porażenie nerwów czaszkowych.

Rozpoznanie ostrej białaczki u dziecka wymaga różnicowania z innymi schorzeniami, które przebiegają z podobnymi objawami. **Wykonanie kompletnych badań** zmniejsza ryzyko błędnych rozpoznań i zastosowanie niewłaściwego leczenia utrudniającego dalszą terapię. Przykładem może być **włączenie steroidoterapii w sytuacji**, kiedy błędnie rozpoznano młodzieńcze zapalenie