ROZDZIAŁ 20

Zasady rozpoznawania i leczenia chorób nowotworowych u dzieci

Jan Styczyński

Skuteczne i bezpieczne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w onkologii opiera się na trzech fazach: wczesne rozpoznanie, precyzyjna diagnostyka i leczenie choroby. Każde podejrzenie choroby nowotworowej u dziecka powinno być traktowane jako potrzeba skierowania do ośrodka onkologii dziecięcej. Im szybciej rozwijały się objawy, tym szybciej dziecko powinno trafić do szpitala. W przypadku wolno rozwijających się objawów, trwających co najmniej kilka tygodni, pacjent może być skierowany na konsultację do poradni hematologii lub onkologii dziecięcej.

Wczesne rozpoznanie

Wczesne rozpoznanie (kliniczne lub laboratoryjne, lub obrazowe): ma na celu jak najwcześniejsze skierowanie pacjenta z po-

dejrzanymi objawami do ośrodka onkologii dziecięcej. Ta faza opiera się na stwierdzeniu obecności objawów chorobowych (standardowych lub alarmujących), wykryciu nieprawidłowości w podstawowych badaniach laboratoryjnych bądź obrazowych. Ta faza jest szczególnie zależna od lekarzy POZ i medycyny rodzinnej. Na wczesne rozpoznanie mogą mieć wpływ również przedstawiciele innych grup zawodowych, którzy mają bezpośredni kontakt z dzieckiem: personel w szkole, przedszkolu czy żłobku. Kluczowym czynnikiem tego etapu jest jak najwcześniejsze rozpoznanie objawów i skierowanie dziecka do ośrodka onkologii dziecięcej.

Każdy pacjent z objawami sugerującymi podejrzenie chorób nowotworowych powinien być skierowany do ośrodka specjalistycznego. W zależności od kierunku podejrzeń, należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne.

Najczęstsze badania laboratoryjne, które mogą zlecić lekarze POZ, to: morfologia krwi z rozmazem, CRP, transaminazy, bilirubina i badanie ogólne moczu. Najczęstsze badania obrazowe to USG brzucha lub innych lokalizacji oraz RTG klatki piersiowej. W praktyce ten etap często jest realizowany na różnych oddziałach szpitalnych lub w poradniach, gdzie dziecko jest diagnozowane z powodu różnych objawów.

Diagnostyka

Precyzyjna diagnostyka

Jest prowadzona w specjalistycznym ośrodku onkologii dziecięcej, zazwyczaj na oddziale, rzadziej w poradni. Ten etap diagnostyki ukierunkowanej wraz z diagnostyką różnicową jest specyficzny w zależności od podejrzenia konkretnej choroby nowotworowej.

Diagnostyka obejmuje dokładny wywiad, badanie kliniczne, badania laboratoryjne krwi i moczu, badania markerów (zazwyczaj LDH, AFP; rzadziej inne, zależnie od kierunku diagnostyki), badania obrazowe (USG, TK, NMR). W przypadku podejrzenia białaczki lub chłoniaka nieziarniczego należy wykonać biopsję aspiracyjną szpiku. Badania scyntygraficzne i PET są wykonywane w przypadku specyficznych wskazań onkologicznych.

Kluczowym czynnikiem tego etapu jest jak najwcześniejsze pobranie materiału biologicznego do badań umożliwiających precyzyjne rozpoznanie choroby nowotworowej. Materiałem biologicznym do diagnostyki onkologicznej najczęściej jest materiał tkankowy z biopsji guza, bioptat aspiracyjny lub trepanobiopat szpiku, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn wysiękowy z jamy opłucnowej lub jamy otrzewnowej, jak również wszelkie inne materiały tkankowe. Aktualne wymagania diagnostyczne w onkologii dziecięcej wymagają konieczności wykonania biopsji otwartej i wykluczają zasadność wykonywania biopsji cienkoigłowej (wyjątek: guzy tarczycy).

Współczesna onkologia dziecięca dopuszcza rozpoczęcie leczenia bez wykonania badania **biopsji tkankowej** w przypadku guzów mózgu, siatkówczaka, guza nerki o typowym obrazie radiologicznym oraz guza germinalnego wydzielającego alfa-fetoproteinę.

Precyzyjna diagnostyka onkologiczna

Precyzyjna diagnostyka onkologiczna obejmuje: diagnostykę histopatologiczną, cytomorfologiczną, immunologiczną, cytogenetyczną oraz molekularną (tab. 20.1). Precyzyjna diagnostyka onkologiczna jest warunkiem koniecznym do włączenia właściwego leczenia. Najnowsze kierunki w diagnostyce onkologicznej obejmują: NGS (*Next Generation Sequencing*), profilowanie molekularne i analizy bioinformatyczne. NGS umożliwia analizę wielu genów w jednym badaniu, co przyspiesza diagnostykę i ma wyższą czułość detekcji zmian genetycznych niż klasyczna metoda sekwencjonowania (według Sangera). Poprzez analizę wielu

Tabela 20.1. Zaburzenia genetyczne charakterystyczne dla poszczególnych nowotworów wieku dziecięcego stosowane w celach diagnostycznych (według Trubickiej)

Typ nowotworu	Marker	Rearanżacja genowa	Częstość
AR/TR	Mutacje w genie *SMARCB1* (INI1) lub *BRG1*		100%
Mięsak Ewinga	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	Fuzja EWS-FLI1 Fuzja EWS-ERG	85% 5-10%
Infantile fibrosarcoma	t(12;15)(p13;q26)	Fuzja ETV6--NTRK3	70%
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Fuzja PAX3-FKHR PAX7-FKHR	60-85% 15-20%
Embryonal rhabdomyosarcoma	Trisomia 2q, 8 i 20		> 75%
Schwannoma (łagodny)	Delecja 22q	Inaktywacja NF2	> 80%
Schwannoma (złośliwy, *high--grade*)	Obecność złożonych liczbowych lub strukturalnych aberracji chromosomowych		> 90%
Gastrointestinal stromal tumor	Monosomie 14 i 22 Delecje 1p Mutacje genu *KIT* lub *PDGFRA*		> 75% > 25% > 90%
Synovial sarcoma (*monophasic*)	t(X;18)(p11;q11)	Fuzja SYT-SSX1 lub SYT-SSX2	> 90%
Synovial sarcoma (*biphasic*)	t(X;18)(p11;q11)	Fuzja SYT-SSX1	> 90%
Osteosarcoma (*low-grade*)	Chromosomy pierścieniowe		> 50%
Osteosarcoma (*high-grade*)	Obecność złożonych liczbowych lub strukturalnych aberracji chromosomowych	Inaktywacja Rb i p53	> 80%

genów w jednym badaniu możliwe jest wykluczenie wielu czynników genetycznych jednocześnie.

Marker genetyczny/molekularny to zmiana w strukturze, sekwencji lub ekspresji materiału genetycznego. Techniki moleku-

Tabela 20.2. Przykładowe biomarkery dla nowotworów wieku dziecięcego stosowane do stratyfikacji pacjentów do odpowiednich grup ryzyka (według Trubickiej)

Nowotwór	Biomarker	Częstość występowania [%]	Rokowanie
Neuroblastoma	Hiperdiploidalność bez delecji 1p	40	Korzystne rokowanie
	Delecja 1p	40	Złe rokowanie
	Amplifikacja NMYC	30	Złe rokowanie
	Mutacje i amplifikacje genu *ALK*	15	Wrażliwość na kryzotynib
Medulloblastoma	Mutacje genu *CTNNB1* i monosomia chromosomu 6	10	Korzystne rokowanie (grupa WNT)
	Amplifikacja genu *NMYC*, *CMYC*	5-10	Złe rokowanie
Oligidendroglioma	Delecja 1p/19q	30-45	Korzystne
Glioblastoma multiforme	Hipermetylacja genu *MGMT*	45	Wrażliwość na temozolomid
	EGFR (delecja eksonów 2-7 genu EGFR)	60	Złe rokowanie
	Mutacje genu *IDH1*	10	Korzystny czynnik prognostyczny
Melanoma, nowotwory jelita grubego, tarczycy, *ganglioma*	Mutacje genu *BRAF* (p.V600E)	7	Złe rokowanie, wrażliwość na inhibitory BRAF

larne pozwalają na wykrywanie mutacji charakterystycznych dla danego typu nowotworu w postaci zmian w DNA, RNA. Molekularne markery nowotworowe umożliwiają rozpoznawanie określonego typu nowotworu, pozwalają na monitorowanie i prognozowanie przebiegu choroby. Teoretycznie mogą wskazać najbardziej skuteczną terapię (tab. 20.2).

Diagnostyka musi zakończyć się potwierdzeniem lub wykluczeniem choroby nowotworowej. W przypadku jej potwierdzenia powinien być wykonany panel badań diagnostycznych specy-

ficzny dla danego rozpoznania, umożliwiający określenie stopnia zaawansowania lub grupy ryzyka danej choroby.

Predyspozycje genetyczne

Ocenia się, że większość nowotworów jest pochodzenia sporadycznego, około 10% ma uwarunkowania rodzinne, 1-2,5% ma charakter wrodzony. Obecnie znanych jest około 200 zespołów genetycznie uwarunkowanych, predysponujących do zwiększonego zachorowania na choroby nowotworowe. Sygnały ostrzegawcze wrodzonych predyspozycji do rozwoju nowotworu: nowotwór u dwóch lub więcej spokrewnionych osób, występowanie nowotworu w kilku generacjach, mnogie nowotwory pierwotne, obustronne lub rzadkie nowotwory, specyficzne zespoły nowotworowe.

Możliwości badań skriningowych i profilaktyki

Inaczej niż w onkologii klinicznej, nie ma obecnie żadnego badania skriningowego w żadnym kraju na świecie, który umożliwia systemowe badania wczesnego wykrywania nowotworów dziecięcych. Wynika to zarówno z rzadkości występowania chorób nowotworowych u dzieci, stosunkowo wysokiego kosztu ewentualnych badań, braku specyficznych markerów nowotworowych oraz szybkiego tempa rozwoju nowotworów dziecięcych. Niektóre nowotwory wieku dziecięcego rozwijają się i ujawniają w przeciągu kilku dni, np. chłoniak Burkitta może podwoić swoją masę w ciągu doby.

Zasady terapii onkologicznej

Leczenie choroby nowotworowej wieku dziecięcego obejmuje leczenie onkologiczne ukierunkowane zgodnie z rozpoznaniem choroby zasadniczej oraz leczenie wspomagające, w tym lecze-

nie powikłań. Tradycyjna, systemowa ścieżka diagnostyki i leczenia pacjenta onkologicznego polega na: rozpoznaniu objawów (lekarz POZ), diagnostyce w kierunku nowotworu (AOS ± oddział zabiegowy), leczeniu (oddział zabiegowy ± onkologia). Wydłużenie, niedostępność, opóźnienia lub zaburzenia koordynacji na tej drodze mogą prowadzić do pogorszenia skuteczności leczenia chorych na nowotwory złośliwe.

Leczenie onkologiczne jest prowadzone zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* (EBM), metodami o udowodnionej skuteczności, tj. chemioterapią, leczeniem chirurgicznym, radioterapią i immunoterapią. Klasyczna chemioterapia obejmuje 3 fazy: indukcja remisji, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. W przypadku większości guzów litych zlokalizowanych poza OUN leczenie polega na chemioterapii przedoperacyjnej (chemioterapia neoadiuwantowa), zabiegu operacyjnym, chemioterapii pooperacyjnej (adiuwantowej) i radioterapii. Uzupełnieniem chemioterapii adiuwantowej może być chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (w nerwiaku zarodkowym współczulnym, mięsaku Ewinga oraz rzadziej w przypadku wznów niektórych innych guzów litych).

Optymalne leczenie w onkologii dziecięcej to zastosowanie w terapii skojarzonej wszystkich możliwych metod według zasad EBM. W większości przypadków leczenie onkologiczne jest prowadzone według międzynarodowych protokołów diagnostyczno-terapeutycznych. Zasadą jest podejście wielodyscyplinarne zapewniające maksymalną skuteczność przy zachowaniu maksymalnego bezpieczeństwa dla pacjenta.

Zasady leczenia nowotworów dziecięcych

Podstawową metodą terapeutyczną w białaczkach i chłoniakach jest chemioterapia, natomiast w guzach litych jest to leczenie skojarzone chemioterapia ± chirurgia ± radioterapia. W obydwu przypadkach w postaciach zaawansowanych, opornych i nawrotowych dodatkową metodą jest immunoterapia.

Chemioterapia

Konwencjonalne leki przeciwnowotworowe (cytostatyki) wywierają efekt niespecyficzny, mają zazwyczaj na celu uszkodzenie DNA komórek nowotworowych. Koncepcja ta wynika z biologii nowotworu: komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na chemioterapię niż zdrowe tkanki, gdyż wykazują znacznie wyższy poziom proliferacji i replikacji DNA. Jednak cytostatyki nie działają wybiórczo, a mechanizm działania na komórki nowotworowe i prawidłowe tkanki jest podobny.

Dawki chemioterapii w onkologii dziecięcej zazwyczaj ustalane są w przeliczeniu na powierzchnię ciała, rzadziej na masę ciała lub połączenie wieku i masy ciała. Dawki cytostatyków określone są w poszczególnych protokołach terapeutycznych. U niemowląt stosuje się zredukowane dawki. Również u pacjentów z zespołem Downa mogą istnieć wskazania do redukcji dawek chemioterapii. Zredukowane dawki stosuje się również w przypadku niewydolności nerek.

Leczenie celowane

Współczesna terapia onkologiczna opiera się na znajomości leczonego nowotworu, aż do poziomu molekularnego, ze znajomością genomu komórki nowotworowej włącznie. Leczenie celowane stanowi dużą nadzieję dla wielu chorych, jednak wydaje się, że w większości nowotworów nie zastąpi tradycyjnej chemioterapii, ale będzie ją z powodzeniem uzupełniać.

Zadaniem terapii celowanej jest zniszczenie punktu wyjścia choroby nowotworowej (ang. *target*; cel). Zasadność terapii celowanej wynika ze stwierdzenia obecności specyficznego celu molekularnego, istnienia leku blokującego lub niszczącego dany cel molekularny o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego. Obecnie znanych jest wiele leków terapii celowanej (np. inhibitory kinaz, przeciwciała monoklonalne). Należy jednak podkreślić, że na etapie przedklinicznym zidentyfikowano wiele potencjalnych leków ukierunkowanych na cele molekularne, ale nie udowodniono ich skuteczności klinicznej.

Leki biologiczne

Wytwarzane są metodami biotechnologicznymi z wykorzystaniem inżynierii genetycznej pozwalającej uzyskać cząsteczki biologicznie czynne, naturalnie występujące w organizmie człowieka lub wpływające na ich naturalne mechanizmy działania. Główne grupy leków biologicznych to: przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne, rekombinowane białka ludzkie, inhibitory szlaków metabolicznych i immunologicznych.

Immunoterapia

Immunoterapia w onkologii to strategia leczenia nowotworów polegająca na aktywacji i mobilizacji układu immunologicznego, który posiada naturalne mechanizmy obronności przeciwnowotworowej. W praktyce obejmuje przeciwciała monoklonalne, inhibitory drobnocząsteczkowe i terapie komórkowe (w tym: przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych, terapie adoptywne, aktywowane limfocyty i komórki NK, terapię limfocytami CAR-T) oraz szczepienia i niespecyficzną immunomodulację. Może oznaczać mobilizowanie aktywności komórek T, ale również hamowanie punktów kontrolnych układu odpornościowego (*check-point inhibitors* – CPI): niwolumab, pembrolizumab i ipilimumab.

W niektórych nowotworach dziecięcych stosuje się immunoterapię: w pierwszej linii leczenia w nerwiaku zarodkowym współczulnym (dinutoksymab-beta), w ostrej białaczce limfoblastycznej (blinatumomab i inotuzumab), chłoniaku Burkitta (rytuksymab).

Radioterapia

To metoda miejscowego leczenia nowotworów wykorzystująca energię promieniowania jonizującego. Obejmuje promieniowanie elektromagnetyczne (promieniowanie gamma emitowane przez naturalne pierwiastki promieniotwórcze lub sztuczne izotopy oraz promieniowanie X wytwarzane przez lampy rentgenowskie lub akceleratory) bądź cząsteczkowe (elektrony, neutrony, protony). Metodami intensywnej radioterapii są radiochi-

rurgia gammaknife (w radioterapii zmian wewnątrzczaszkowych) oraz cyberknife (w leczeniu zmian śród- i pozaczaszkowych, w tym malformacji naczyniowych).

Protonoterapia

Zaletą tej formy radioterapii jest rozkład dawki oszczędzający zdrowe tkanki wokół guza, co sprzyja obniżeniu toksyczności radioterapii. Jednak brak jest wyników długoletnich obserwacji wskazujących na jednoznaczne korzyści wynikające z takiego rozkładu dawki. Dodatkowym problemem w Polsce jest wysoki koszt i ograniczona dostępność metody dla małych dzieci.

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające to postępowanie mające na celu poprawę jakości życia chorych z ciężką bądź zagrażającą życiu chorobą. Leczenie wspomagające to zapobieganie powikłaniom leczenia podstawowego oraz leczenie powikłań wczesnych (toksycznych narządowych i metabolicznych, infekcyjnych, immunologicznych). Obejmuje zapobieganie i leczenie wymiotów, powikłań hematologicznych, cytoprotekcję, powikłań infekcyjnych, leczenie przeładowania żelazem, zespołu lizy guza i innych powikłań metabolicznych, wyrównywanie niedoborów odżywienia, leczenie przeciwbólowe. Dotyczy to także problemów psychosocjalnych zaistniałych podczas i po zakończeniu leczenia.

W fazie zaawansowanej choroby nowotworowej o charakterze progresji, oporności lub nawrotowości należy rozważyć różne formy **leczenia paliatywnego**, w tym leczenie metronomiczne (cytostatyki podawane są codziennie lub kilka razy w tygodniu, doustnie w małych dawkach).

Postępowanie ambulatoryjne

Opieka nad pacjentem

W trakcie leczenia intensywnego i podtrzymującego oraz po jego zakończeniu pacjent pozostaje pod opieką oddziału i poradni ośrodka onkologicznego (na poziomie ośrodka uniwersyteckiego lub instytutu resortowego). Zakres tej opieki obejmuje również opiekę długoterminową, monitorowanie efektów odległych i leczenie późnych powikłań. W chwili obecnej nie ma jeszcze w Polsce systemu opieki długoterminowej po zakończonym leczeniu onkologicznym.

Rola POZ lub lekarza rodzinnego w opiece nad pacjentem onkologicznym

W każdym z wyżej wymienionych etapów, gdy pacjent przebywa w miejscu swojego zamieszkania, mogą wydarzyć się liczne sytuacje wymagające interwencji lekarza POZ lub najbliżej zlokalizowanego ośrodka opieki medycznej.

Objawy, z którymi pacjent w trakcie terapii onkologicznej może zgłosić się do POZ

Objawy, z którymi pacjent w trakcie terapii onkologicznej może zgłosić się do POZ, są zazwyczaj niespecyficzne: objawy ogólne (męczenie się, bóle mięśni, bóle i zawroty głowy, stany depresyjne), gorączka, kaszel, duszność, biegunka, bolesność, nudności, zmiany skórne (wysypka lub skaza krwotoczna), zmiana ilości moczu, ból, zmiany barwy moczu, zmiany w ostrości wzroku, nadwrażliwość na światło i inne. W przypadku możliwości związku z chorobą podstawową onkologiczną pacjenta należy skierować do ośrodka onkologicznego; w każdym innym przypadku należy podjąć standardowe w danej sytuacji postępowanie. Niezależnie od tego, zawsze należy udzielić pomocy doraźnej, zapewniającej bezpieczeństwo pacjentowi.

Podsumowanie

- Skuteczne i bezpieczne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w onkologii opiera się na trzech fazach: wczesne rozpoznanie, precyzyjna diagnostyka i leczenie choroby.
- Każde podejrzenie choroby nowotworowej u dziecka powinno być traktowane jako potrzeba skierowania do ośrodka onkologii dziecięcej.
- Optymalne leczenie w onkologii dziecięcej to zastosowanie w terapii skojarzonej wszystkich możliwych metod według zasad EBM. W większości przypadków leczenie onkologiczne jest prowadzone według międzynarodowych protokołów diagnostyczno-terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Styczyński J, Balwierz W, Dembowska-Bagińska B i wsp. Pediatric oncology and hematology in Poland. Polish Journal of Pediatrics (Pediatria Polska) 2018;93:451-461.
2. Trubicka J. Diagnostyka molekularna nowotworów. Wprowadzenie do specjalizacji w onkologii i hematologii dziecięcej. Kurs CMKP. Warszawa 2019.