

Wczesne rozpoznawanie nowotworów u dzieci

Early diagnosis of cancer in children

Summary

Early childhood cancer diagnosis means diagnosis in a phase which is curable in most cases. Knowledge about early cancer symptoms, self-control (lymph nodes, skin, oral cavity, breast) and prophylactic examinations (eg. routine pediatric check-ups) help in the early diagnosis of malignancies. Some of the clinical cancer signs are discussed in detail: hepatosplenomegaly, palor, lymphadenopathy.

Słowa kluczowe: nowotwory, dzieci, objawy, hepatosplenomegalia, limfadenopatia.

Keywords: cancer, children, symptoms, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy.

*Prof. dr hab. n. med. Alicja Chybicka
Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii
i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Alicja Chybicka*

Wczesna wykrywalność nowotworów oznacza rozpoznanie choroby w fazie najbardziej nadającej się do leczenia. W Polsce ponad 70% rozpoznanych u dzieci nowotworów jest w III i IV stopniu zaawansowania choroby. Wyleczalność w tych stadiach choroby to tylko 20-30% podczas gdy, nowotwór w I i II stadium jest wyleczalny w 90-100%. Wczesne rozpoznanie nowotworów u dzieci w dużej mierze zależy od czujności onkologicznej lekarzy pierwszego kontaktu, wiedzy i świadomości rodziców, opiekunów oraz samego dziecka. Dzieci wstydlive, nieśmiałe, nieświadome zagrożeń zdrowotnych mogą ukryć wiele objawów. Niektóre z powodu lęku maskują lub bagatelizują objawy i nieprawidłowości, które dotychczas nie występowały.

Niezbędne są staranne, profilaktyczne badania okresowe z oceną stanu zdrowia dziecka.

Nowotworem może być dotknięte dziecko w każdym wieku, również noworodek i niemowlę. W Polsce odnotowuje się około 1200 nowych zachorowań na nowotwory rocznie. Guzy łe stanowią około 50% nowotworów u dzieci, pozostała część to białaczki i chłoniaki. Nowotwory dziecięce są drugą po urazach, zatruciach i wypadkach przyczyną zgonów u dzieci powyżej pierwszego roku życia. Uzyskany w ostatnich latach znaczący postęp w diagnostyce i leczeniu nowotworów u dzieci wyraża się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń (większość w około 60%, wyleczalność niektórych sięga 90%). Przewiduje się, iż w pierwszej dekadzie bieżącego stulecia jedna osoba spośród 900 dorosłych między 18. a 44. rokiem życia będzie ozdrowieńcem z choroby nowotworowej przebytej w dzieciństwie (1,4,7). Znajomość wczesnych objawów nowotworów złośliwych, samokontrola (węzły chłonne,

skóra, jama ustna, piersi) i zgłaszanie się z dzieckiem na kontrolne badania profilaktyczne (np. bilanse pediatryczne) umożliwiają wczesne wykrycie nowotworów złośliwych. Rola lekarza pierwszego kontaktu (rodzinnego, laryngologa, chirurga dziecięcego, okulisty, ortopedy, neurologa) w onkologii sprowadza się do stosowania medycznej profilaktyki pierwotnej i wtórnej, czyli zorganizowanym i celowym działaniem zmierzającym do:

- zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych schorzeń przez zmniejszenie narażenia na szkodliwe czynniki środowiska
- wczesnego rozpoznawania nowotworów

Uzyskany w ostatnich latach znaczący postęp w leczeniu nowotworów u dzieci, wyrażający się wzrostem odsetka uzyskiwanych remisji całkowitych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych oraz zwiększeniem liczby trwałych wyleczeń, można by zwiększyć, gdyby pacjenci wcześniej trafiali do onkologów.

Wczesne objawy nowotworu

Czujność onkologiczna lekarza pierwszego kontaktu nakazuje analizę dolegliwości częstych w wieku dziecięcym. Jakże banalne objawy u dzieci mogą nasuwać podejrzenie nowotworu?

- bóle kostne (białaczki, guzy kości)
- powiększenie węzłów chłonnych szyjnych (ewolucyjny charakter limfadenopatii)
- przedłużające się niewyjaśnione gorączki (ponad 2 tygodnie nieuzasadnione wynikiem badania klinicznego wskazującego na infekcję)
- wymioty (ranne, z bólem głowy)
- guzowate obrzmienia tkanek i narządów
- zaparcia
- przewlekły kaszel, duszność, chrypka (guzy śródpiersia)
- zaburzenia w oddawaniu moczu, krwiomocz (guzy nerek i pęcherza)
- powiększenie wątroby i śledziony (hepatosplenomegalia)

Hepatosplenomegalia jest to powiększenie wątroby i śledziony przekraczające wymiary charakterystyczne dla wieku dziecka. Dolny brzeg prawidłowej wątroby często jest macalny w linii środkowo-obojęzycznej na granicy lub nieco poniżej prawego łuku żeberowego, zaś śledziony - łuku lewego. W wielu stanach chorobowych śledziona i wątroba mogą osiągnąć masę od kilku do kilkunastu kilogramów. Równie ważna jak wielkość jest ocena jej konsystencji przy badaniu palpacyjnym.

Nieprawidłowości śledziony są prawie zawsze wtórne względem innych chorób pierwotnych, zaś pierwotne powiększenie wątroby występuje o wiele częściej. Przyczyny hepatomegalii przedstawiono w tabeli 1.

Najgroźniejszym powikłaniem znacznego powiększenia śledziony jest hipersplenizm. Do głównych objawów hi-

Tabela 1. Rozpoznanie różnicowe hepatomegalii

Ograniczone	Rozlane
Nowotwory złośliwe	Białaczki
Rak wątrobianokomórkowy-hepatoblastoma	Chłoniaki
Rak pierwotny wątroby	Stfuszczenie
Przerzuty nowotworowe	Marskość
Potworniaki	Wątroba bliznowata
Czerniaki	Zapalenie wirusowe wątroby HCV, HBI i jego następstwa
Przyczyny łagodne	Zakaźna mononukleozą
Ropień	Zapalenie dróg żółciowych
Torbiele	Żółtaczką Weilą
Bąblowiec	Zimnica
Naczyniak	Choroby krwi Zespół Brill-Symmersa Zastój pochodzenia sercowego Zarostowe zapalenie żył Choroba Budd-Chiarlego Choroba Boecką Gruźlica Kifa Żółtaczką pozapalną Żółtaczką polekową Spichrzanie żelazo, miedź lipidy glikogen amyloid

persplenizmu zalicza się obniżenie jednego lub więcej elementów morfotycznych krwi, czego skutkiem jest niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia. Przyczyny powiększenia śledziony przedstawiono w tabeli 2.

Powiększenie węzłów chłonnych. Limfadenopatia

Węzły chłonne (*noduli lymphatici*) to ponad 500 niewielkich narządów limfoidalnych rozproszonych w całym organizmie. Powiększenie węzłów chłonnych polega na zwiększeniu masy komórkowej, rzadziej utkania łącznotkankowego węzła i jest często fizjologicznym wyrazem nadreaktywności immunologicznej w wieku dziecięcym. Powiększenie węzłów chłonnych stwierdzone jest u 50% dzieci badanych przez lekarza pediatrę.

Liczbę swą mogą powiększyć komórki siateczki, limfocyty, histiocyty, komórki plazmatyczne, granulocyty, a także różne komórki nowotworowe.

Prolifercja może mieć charakter samoistny, tj. o nieznannej przyczynie i wtórny spotykany w:

- zakażeniach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pierwotniakowych)
- magazynowaniu substancji zewnątrz- i wewnątrzustrojowych
- procesach immunologicznych
- nowotworach

Różnicując stany przebiegające z powiększeniem węzłów chłonnych, należy wziąć pod uwagę stany pierwotne i wtórne zarówno izolowane, jak i rozsiane.

Pierwotne powiększenia węzłów chłonnych

zapalenie węzłów chłonnych spowodowane zakażeniami (*lymphadenitis simplex*)

- bakteryjnymi
 - swoiste - gruźlica
 - swoiste - promienica
 - zmiany ropne o różnej patogenezie
- wirusowymi
 - mononukleozą zakaźną
 - różyczką
 - zakażeniem HIV, AIDS
 - cytomegalia - zakażenie CMV
 - odra
 - gorączką trzyletnią
 - chorobą kociego pazura
 - półpasiec
 - wiatrówką
 - zakażeniami adenowirusami
- grzybiczymi
 - histoplazmozą
 - *coccidioidomycosis*
 - aspergillozą

Spowodowane działaniem jatrogennym

- poszczerpienne
- choroba posurowicza
- nadwrażliwość na leki
- W chorobach układowych
- autoimmunologicznych
 - reumatoidalne zapalenie stawów-rz
 - toczeń rumieniowaty układowy SLE
 - choroba Stillą-Chauffarda
 - zapalenie skórno-mięśniowe-*dermatomyositis*
 - choroba Sjörgena
- alergicznych

W chorobach spichrzeniowych i metabolicznych

- choroba Gauchera
- choroba Niemann-Picka
- choroba Fabryego
- choroba Tangierska
- hipertriglicerynemii
- choroba Kimura
- choroba silikonowa

W chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi:

GVHD

- W chorobach nowotworowych
- białaczkach (ostrych i przewlekłych)

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa powiększenia śledziony		
Przyczyna powiększenia	Obecność powiększonych węzłów chłonnych	Podstawa rozpoznania
1. Choroby infekcyjne: Posocznica, bakteryjne zapalenie wsierdza Salmonelozy Bruceloza Mononukleozą Zapalenie wątroby Gruźlica Kiła Pasożyty (bąblowiec) Choroby tropikalne: zimnica Kal-Azar i in. Kolagenozy Choroba Felty'ego Choroba Still'a-Chauffarda Reumatoidalne zapalenie stawów Toczeń rumieniowaty trzewny	(-) (+) (+) (+) (+) (+) (+) (+) (-) (-) (-) (+) (+) (+) (+)	Dodatkowo posiewy krwi, niedokrwistość, szmery sercowe, tachykardia leukopenia, odczyn Widala, obecność Salmonelli w posiewie obraz krwi, odczyn Paula-Bunnella żółtaczką, wątroba, podwyższenie prób wątrobowych, cechy uszkodzenia wątroby odczyn tuberkulinowy odczyn Wassermann'a odczyny serologiczne krew: plazmodia, typ gorączki wywiad czynnik reumatoidalny zapalenie stawów
2. Powiększenie śledziony pochodzenia naczyniowego: SLE, RZS Nadciśnienie wrotne Zwężenie żył śledzionowych Śledziona zastoinowa Zaciskające zapalenie osierdza Marskość wątroby	(-) (-) (-) (-) (+) (+)	krwawienie z żyłaków przełyku zdjęcie klatki piersiowej
3. Choroby krwi: Białaczki ostre (ALL, AML) przewlekła limfatyczna przewlekła szpikowa Czerwonica prawdziwa Niedokrwistości hemolityczne Niedokrwistości megaloblastyczne Idiopatyczna plamica małopłytkowa Zwłóknienie szpiku	(-) (-) (-) (-) (-) (-) (+) (+)	próby wątrobowe cechy uszkodzenia funkcji wątroby szpik obraz krwi szpiku obraz, krwiobraz krwi szpiku szpik (biopsja)
4. Nowotwory układu limforetykularnego: Choroba Hodgkina Chłoniak nieziarniczy Histiocytoza komórek Langrenowa	(+)	
5. Przerosty łagodne Choroby spłchrzeniowe Choroba Gauchera Choroba Niemann-Picka Sarkoidoza Przerost układu chłonnego w naczynności tarczycy Kolagenozy Torbiele śledziony Skrobiawica	(+) (+) (+) (+) (-) (-)	Odczyn tuberkulinowy

limfatycznych
szpikowych

- zespołach mielodysplastycznych
- chłoniakach
nieziarniczych (NHL)
- złośliwej (choroba Hodgkina)
- guzach litych

W chwili, gdy dziecko trafia do lekarza pediatry z powiększeniem węzłów chłonnych konieczne jest dokonanie oceny, czy jest to zjawisko mieszczące się jeszcze w granicach normy, a więc fizjologii, czy też wykracza poza nią. Prawidłowa diagnostyka powinna obejmować: staranne badanie fizykalne, pozwalające na stwierdzenie powiększenia węzłów chłonnych, a następnie biopsję węzła z badaniem histopatologicznym. Tylko część węzłów chłonnych dostępna jest badaniu fizykalnemu. Węzły głęboko niedostępne badaniu palpacyjnemu można uwidocznić w badaniach USG, TK, limfografii. Zasady postępowania diagnostycznego przedstawiono w tabeli 3.

Ważna jest ocena zmian we krwi obwodowej przedstawiona w tabeli 4.

Po ustaleniu przyczyny powiększenia węzłów chłonnych należy zastosować odpowiedni protokół terapeutyczny lub skierować dziecko do lekarza specjalisty: onkologa, hematologa, zakaźnika.

Niedokrwistość, bledość

Bledość (*pala*) jest to zmniejszenie prawidłowego zabarwienia skóry. Może ona dotyczyć nie tylko powłok skórnych, ale także śluzówek jamy ustnej i oka. Jest najczęściej, lecz nie zawsze, objawem niedokrwistości. Niedokrwistość (anemia) jest to spadek stężenia hemoglobi-

Tabela 4. Zmiany we krwi spotykane przy powiększeniu węzłów chłonnych

Leukocytoza obojętnochłonna, zmiany toksyczne: zakażenia bakteryjne, rzadziej wirusowe, procesy nowotworowe (np. HD)
Leukopenia: białaczki, choroby z naciekami w obrębie szpiku

Pojawienie się nieprawidłowych komórek

Małe limfocyty: przewlekłe choroby układu chłonnego; rzadko mięsak limfatyczny

Makroglobulinemia (choroba Waldenströma)

Nietypowe duże limfocyty, limfomonocyty: zakaźna mononukleozą, inne zakażenia wirusowe, toksoplazmoza, cytomegalia

Nietypowe limfoblasty, mieloblasty: ostre białaczki

Komórki monocytoidalne: siatkowice złośliwe, białaczka monocytowa

Prawidłowy obraz krwi

Nie wyklucza żadnej z chorób węzłów chłonnych !!!!

ny w próbce krwi żyłnej pobranej z żylnego krążenia obwodowego w porównaniu z podobnymi wartościami uzyskanymi w populacji kontrolnej (definicja WHO).

Inaczej jest to zespół objawów chorobowych spowodowany obniżeniem liczby krwinek czerwonych i/lub hemoglobiny poniżej wartości optymalnych dla zapewnienia właściwego utlenowania tkanek.

Objawy kliniczne niedokrwistości wynikają z pogorszenia utlenowania narządów:

- ośrodkowego układu nerwowego (osłabienie, bóle i zawroty głowy, omdlenia, trudności w koncentracji, ospałość, senność)

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa limfadenopatii

Wywład	Czas trwania limfadenopatii, towarzyszące objawy (gorączka, kaszel, poty dzienne i nocne, wysypka skórna), używane leki i inne czynniki jatrogenne, dieta, kontakt ze zwierzętami, kontakt z chorymi na choroby zakaźne, narażenie na czynniki środowiskowe
Badania fizykalne	Za pomocą badania palpacyjnego należy określić: liczbę powiększonych węzłów chłonnych, rozległość obszaru, lokalizację, wielkość, spistość, konsystencję, odgraniczenie od otoczenia, przesuwalność i bolesność węzłów chłonnych. Zbadać należy wszystkie dostępne grupy węzłów. Ponadto trzeba ocenić: miejscowe objawy zapalne, powiększenie wątroby i śledziony, uszkodzenia skóry, rumień, świąd skóry, zmiany stawowe. Wykonać badanie otolaryngologiczne
Badania laboratoryjne podstawowe	Morfologia krwi z rozmazem i liczbą płytek krwi (pełna), OB., CRP, biopsja szpiku kostnego, odczyn w kierunku toksoplazmozy - heterofilne przeciwciała, odczyn tuberkulinowy, aminotransferazy, elektroforeza białek, elektrolity
Testy specyficzne	Przeciwciała przeciw/i lub badanie PCR na obecność wirusa EBV, CMV, HIV, HSV, HBV, HCV, różyczki, adenowirusów, przeciwciała przeciwjadrowe, badania w kierunku brucellozy, listeriozy, kiły mononukleozy - odczyn Paul-Bunnella
Badania obrazowe	Rtg klatki piersiowej (boczne i przedniotylnie), usg jamy brzusznej, tomografia komputerowa -TK, rezonans magnetyczny - MRI, limfografia
Zabiegi chirurgiczne	Jeśli powiększone są węzły chłonne w brzuchu: laparatomia zwiadowcza w klatce piersiowej, torakotomia lub mediastinoskopia zwiadowcza z biopsją węzła chłonnego i następnym badaniem histopatologicznym
Biopsja węzła	Badanie histopatologiczne, badanie cytologiczne, posiewy w kierunku grzybów, bakterii, pierwotniaków, badanie immunologiczne, biomolekularne biopsji węzła chłonnego

Tabela 5. Przyczyny białości	
Czynniki, od których zależy zabarwienie skóry	Schorzenia, w których obserwuje się białość powłok skórnych
Zawartość pigmentu melanina	Niedokrwistość Białość konstytucjonalna Bielactwo (<i>vittiligo</i>), albinizm
hemoglobina bilirubina	Białość przebywających w pomieszczeniach zamkniętych Niedoczynność tarczycy
Przepływ krwi spadek ciśnienia	Panhypopituitarismus Brak hormonu melanotropowego
włośniczkowego objętości minutowej szerokość naczyń skórnych	Białość konstytucjonalna Różnice zależne od płci Zapaść, wstrząs, omdlenie (ochłodzenie ciała, zimny pot, drżenie) Choroby nerek Wada aortalna Postać złośliwa nadciśnienia Zatrucie środkami nasennymi
krążenia tętniczego	Choroby infekcyjne Reumatoidalne zapalenie stawów Marskość wątroby
Przeświecalność naczyń przez powłoki skórne obecność obrzęków	Ograniczona białość w miejscowych zaburzeniach krążenia Choroby nerek (nerczyca) Niedoczynność tarczycy

- układu krążenia - przyspieszone bicie serca, zaburzenia rytmu, bóle wieńcowe, niewydolność krążenia
- układu oddechowego - duszność, niewydolność oddechowa
- nerek - skąpomocz, białkomocz, zatrzymanie płynów, niewydolność nerek
- przewodu pokarmowego: brak apetytu, niestrawność, nieregularne wypróżnienia, upośledzone wchłanianie
- układu płciowego - nadmierne krwawienia miesięczne, brak miesiączki, impotencja, zmniejszenie libido
- uszkodzenie siatkówki
- niedokrwienia skóry- białość

Późne objawy nowotworu

Nowotwory rozwijają się z zasady podstępnie i nawet w zaawansowanym procesie nowotworowym często stan ogólny dziecka jest dobry. Wymaga to zachowania czujności onkologicznej przez rodziców, samo dziecko i wreszcie lekarzy pierwszego kontaktu. Niezbędne są staranne badania fizykalne obejmujące całego małego pacjenta. Niedopuszczalne jest rozpoznawanie guzów zlokalizowanych w jamie brzusznej, dopiero gdy powodują deformację brzucha i widoczne są gołym okiem; rozpoznawanie guzów śródpiersia, gdy dochodzi do objawów uciskowych, duszności, zespołu żyły szyjnej górnej itp.

Do przyczyn późnych rozpoznań nowotworów u dzieci należą

- mała częstość występowania w porównaniu z populacją dorosłych

- różnorodność histologiczna, wielorakość lokalizacji
- nietypowe wczesne objawy choroby - ogólne lub zależne od lokalizacji
- niewykonanie badań obrazowych (zdjęcie rtg, usg)
- długi czas oczekiwania na rozpoznanie histopatologiczne
- kierowanie dziecka do jednostek nie posiadających możliwości szybkiej, kompleksowej diagnostyki: TK, MRI, badań izotopowych, histologicznych, histochemicznych, cytogenetycznych, biomolekularnych, specyficznych markerów nowotworowych.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Alicja Chybicka
Kierownik Katedry i Kliniki Transplantacji Szpiku,
Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu
ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław
tel./fax 071 328 20 40
e-mail: klin@pedhemat.am.wroc.pl

Piśmiennictwo:

1. Michener C.M. i wsp.: Genomic and proteomics application of novel technology to early detection and prevention of cancer. *Cancer Prevention and Detection* 2002, 26, 2: 249-255.
2. Franco E.L.: Evidence-based Policy recommendations on cancer screening and prevention. *Cancer Prevention and Detection* 2002, 2: 350-361.
3. Vourlekis J.S, Szabo E.: Predicting succes in cancer prevention trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, 95: 178-179.