

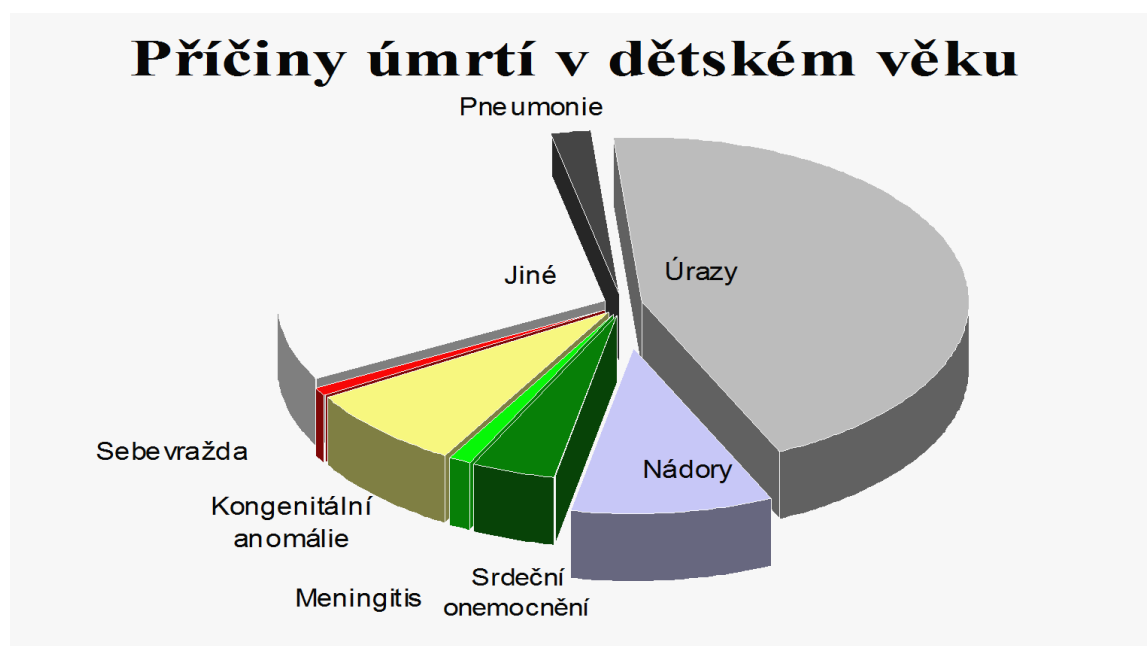
prof. MUDr. Štěřba Jaroslav, Ph.D.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



### Dětská onkologie na počátku třetího tisíciletí

Každý rok je v ČR diagnostikováno více než 60 000 nových případů zhoubných onemocnění. Nádorová onemocnění u dětí však představují z tohoto množství přibližně 0.5%. V rozvinutých zemích, včetně České republiky, jsou však nádory 2. nejčastější příčinou úmrtí u dětí za úrazy, a tím vlastně nejčastější příčinou úmrtí u dětí mezi nemocemi (graf č. 1). Ve věkové kategorii 0 - 20 let postihne zhoubný nádor každého třiatřicátého člověka. Incidence dětských nádorových onemocnění stoupala počátkem druhé poloviny minulého století přibližně o 1% za rok, ale od konce 80. let již není vzestup incidence patrný.

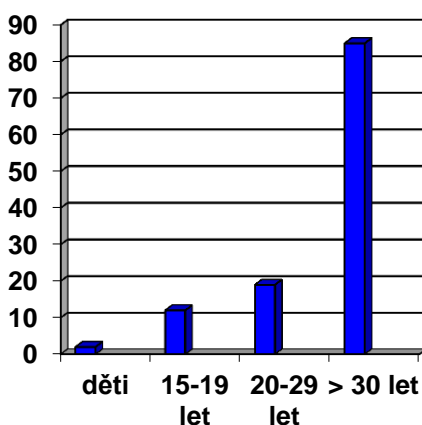


Graf č. 1: Příčiny úmrtí v dětském věku

Pokrok dosažený v léčbě nádorových onemocnění u dětí je velmi dramatický a patří k největším úspěchům medicíny vůbec. S nedávným dokončením projektu lidského genomu a

obrovským pokrokem v molekulární a buněčné biologii mají dnes lékaři k dispozici další, dosud nevídané množství informací a technologií, které velmi pravděpodobně naprosto změny naše chápání řady onemocnění, včetně nádorových, a dramaticky také zlepší naše možnosti jejich diagnostiky, léčby, ale i prevence. Tyto technologické pokroky kladou velké nároky na všechny, kteří se dnes o nádorem nemocné děti starají, protože kromě tradiční, klinické dětské hematologie a onkologie, musí mít také odpovídající znalosti z tzv. „nové biologie“ ve vztahu k dětské hematologii a onkologii.

Diagnosa zhoubného nádoru znamená i dnes, v době vysoké kurability, bezprostřední ohrožení života nemocného dítěte. V jednotlivých konkrétních případech není dosud možné spolehlivě předvídat celkový výsledek. Vzhledem k tomu, že zhoubné nádory jsou u dětí onemocněním relativně vzácná, má s nimi většina lékařů a dalších zdravotnických pracovníků jen minimum zkušeností. Na druhou stranu, za podmínky adekvátní diagnostiky a léčby lze dnes úspěšně vracet do života více než 80% dětí nemocných zhoubným nádorem.



Graf. č. 2: Procento zastoupení epiteliálních nádorů v závislosti na věku

Onemocnění zhoubným nádorem znamená také obrovský zásah do života celé rodiny a okolí dítěte, zpravidla naprostou změnu dosavadního žebříčku hodnot. Některé matky našich pacientů přicházejí o práci, část rodin nevydrží obrovskou zátěž, kterou s sebou vlastní onemocnění i nezbytná léčba přináší a rozpadá se. I pro mnoho úspěšně léčených dětí zůstává onkologická péče negativní vzpomínkou a psychickou zátěží, kterou si nesou celý další život. Velikým problémem a jakousi odvrácenou tváří dětské onkologie jsou pozdní následky vlastního onemocnění i proběhlé onkologické léčby ať už v oblasti somatické či psychické. Tyto stavy vyžadují trvalou pozornost nejen ze strany dětských onkologů, ale také dalších lékařů. Díky zlepšujícím se výsledkům léčby zhoubných nádorů u dětí, lze totiž předpokládat, že každý dvoutisící mladý dospělý je v rozvinutých zemích již dnes úspěšně léčeným pediatricko onkologickým pacientem, který si však s sebou nese různě veliké a různě vyjádřené handicap, související s jeho onemocněním a nezbytnou léčbou zhoubného novotvaru. Tato fakta jsou také jedním z důvodů, které nás vedly k sepsání následující publikace a jedním z důvodů, proč je nutné, aby informace o nádorových onemocněních dětského věku měly i další zdravotničtí pracovníci, než pouze ti, kteří nádorem nemocné děti bezprostředně ošetřují v průběhu aktivní protinádorové terapie.

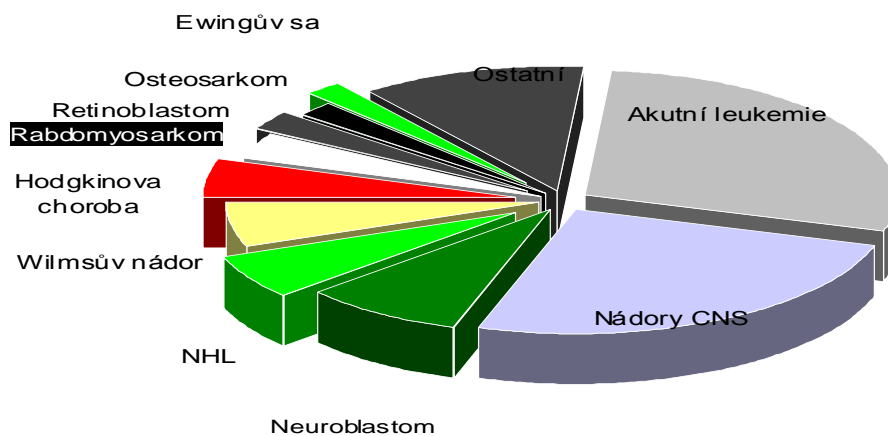
Přestože podle archeologových nálezů nádorovými onemocněními trpěly děti již ve starém Egyptě a progredující zduření na krku u dětí popisuje i Hippokrates, je dětská onkologie oborem relativně mladým.

Dětská onkologie se vymezila oproti onkologii dospělých a pediatrii až v 60. tých letech 20. století na základě významných rozdílů v incidence, etiologii, biologii a léčbě nádorů u dětí a dospělých. Je nepopiratelnou zásluhou především pana profesora Kouteckého pro oblast solidních nádorů a pana profesora Hrodka pro oblast leukémií, že vývoj oboru nebyl v tehdejším Československu zpožděn, a že jako první začali u nás tehdy nevléčitelně nemocným dětem vracet naději.

Dětská onkologie se od onkologie dospělých významně odlišuje:

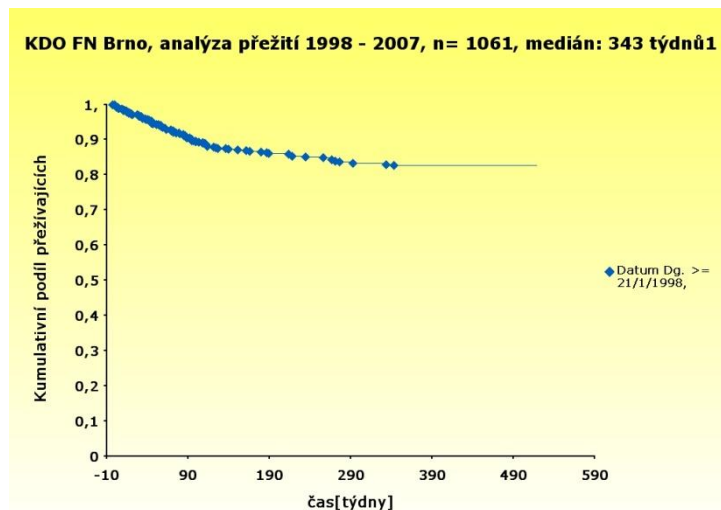
Zásadně se liší zastoupení jednotlivých typů nádorů u dětí a v dospělosti (viz graf. .3). Histogeneticky se u dětí jedná především o nádory z neuroektodermy a mezodermy.

## Typy nádorů v dětském věku



Graf č . 3: Typy nádorů v dětské věku

Epiteliální nádory, převažující u dospělých, jsou u dětí výjimkou. (grafy – Typy nádorů v dětské věku a zastoupení epiteliálních nádorů dle věku)



Graf č. 4: Celkové přežití na KDO LF MU a FN Brno v letech 1998-2007

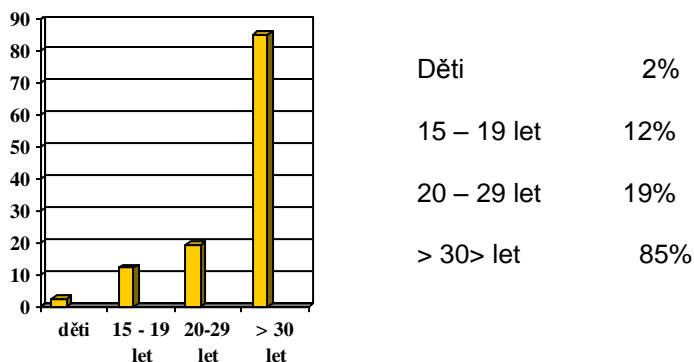
Zcela odlišná je také biologie a etiologie nádorových onemocnění u dětí.

Biologicky jde u dětí o velmi „agresivní“, rychle rostoucí nádory, s vysokým podílem růstové frakce. Například doba, za kterou se zdvojnásobí počet nádorových buněk (tzv. doubling time) je u dětských Burkittových lymfomů, či některých akutních leukemií pouhých 12 – 72h. U typických epiteliálních nádorů dospělého věku je tento čas ve stovkách dnů. Dětské nádory také daleko dříve metastazují a pacienta velmi časně bezprostředně ohrožují na životě. Na druhou stranu díky těmto vlastnostem jsou nádory u dětí daleko více chemosenzitivní a radiosenzitivní než nádory, které se typicky vyskytují v dospělosti (např. karcinom prsu či kolorekta).

Etiologie (nauka o původu a příčinách) naprosté většiny nádorových onemocnění u dětí zůstává nejasná a nepříznivé vlivy vnějšího prostředí hrají jen minoritní anebo nepřímou úlohu, na rozdíl od řady karcinomů dospělého věku. Těžko lze například kojence s neuroblastomem obviňovat, že si za svůj zhoubný nádor může nezřízeným pitím mateřského mléka v prvních měsících života, ale jistě lze nacházet etiologické souvislosti u dlouholetých kuřáků trpících karcinomem plic, či u stravovacích návyků pacientů s karcinomem kolorekta. Faktory genetické u dětí v Evropě či Severní Americe hrají významnější roli přibližně u 5 % nádorem nemocných dětí. Z hlediska etiologie je u typicky dětských nádorů zřejmě nejvýznamnějším obdobím prenatální. V tomto období jsou již detekovatelné určité prvotní změny v dědičné informaci (např. TEL/AML1 translokace), které u části svých nositelů později vedou k manifestnímu onemocnění leukemií. V tomto období také vznikají tzv. změny epigenetické (změny, které se odehrávají mimo vlastní dědičnou informaci), a které mají na pozdější vznik řady onemocnění (nejen onkologických) zřejmě ještě větší vliv.

Nesmírně důležitým faktorem ovlivňujícím léčebný postup je nejen vlastní nádor jako takový, ale především nemocné dítě samotné. Nemocné dítě je složitě se vyvíjející a rostoucí organismus; nikoli malý dospělý. Tento fakt významně limituje radikalitu některých vyšetřovacích a léčebných metod (například použití radioterapie u nádorů CNS, radikalitu chirurgie apod.).

Další odlišností jsou organizace péče a léčebné výsledky. Za podmínky léčby v řádném pediatricko onkologickém centru je u dětských zhoubných nádorů dosahováno kolem 80% přežití bez známkem onemocnění 5 let od diagnózy.



Graf č. 5: Frekvence epitelálních nádorů dle věku

Relativní vzácnost dětských nádorových onemocnění a zároveň velmi dobré výsledky léčby vedly v dětské onkologii již v 70.-tých letech k požadavkům na adekvátní centralizaci a následně i k organizačním opatřením, které jsou především v tzv. solidní onkologii dospělých spíše zřídka nebo v počátcích. Rovnováha mezi dostatečnou koncentrací pacientů a zdravotnických sil i prostředků na straně jedné a odpovídající dostupností tohoto druhu vysoce specializované péče se v řadě zemí hledala a dodnes hledá obtížně. Kromě faktorů objektivních jako je adekvátní počet pacientů, vybavenost centra, zkušenost a kvalifikace personálu, zajištění dostupnosti péče, hrají všude na světě nemalou roli i faktory subjektivní. V rozvinutých zemích Evropy a Severní Ameriky se však z důvodů odborných i ekonomických považuje za optimální existence jednoho pediatricko onkologického centra poskytujícího komplexní péči v plném rozsahu pro oblast se 4 – 5 miliony obyvatel. V řadě rozvinutých zemí mají tato velká centra návaznost na menší regionální pracoviště a efektivně pracují na základě principu sdílené péče (tzv. shared care).

Iniciální příznaky dětských nádorových onemocnění jsou nespecifické, velmi snadno zaměnitelné s mnohem častěji se vyskytujícími onemocněními, a v počátečních fázích onemocnění se s takto nemocným dítětem může setkat kdokoli. Časnost adekvátní diagnózy a následně léčby významně ovlivňuje další osud nemocného, proto je nutno na nádorová onemocnění pomýšlet v rámci diferenciálně diagnostických úvah u všech nejasných, nespecifických stavů, nebo stavů, které neodpovídají obvyklým způsobem na obvyklou terapii v obvyklý čas.

Precisní a detailní diagnostika dětských nádorů neměla před nástupem efektivní chemoterapie (v sedmdesátých a počátkem osmdesátých let minulého století) žádný praktický význam a nebyla proto mnohdy ani vyžadována klinickými lékaři. To se zásadně změnilo s příchodem radioterapie a především efektivní chemoterapie. Některé děti na léčbu odpověděly lépe, jiné méně dobře. Zpočátku byly hledány korelace příznivé či nepříznivé odpovědi na léčbu pouze na základě klinických a histopatologických nálezů (například anaplasie u Wilmsova nádoru), dnes je pro adekvátní léčbu dětských malignit naprosto nezbytná molekulární úroveň diagnostiky.

Znalost molekulární biologie nádoru má dnes zcela konkrétní terapeutický dopad pro většinu onkologicky nemocných dětí. Každé nádorem nemocné dítě by mělo být léčeno s ohledem na individuálně stanovenou míru rizika nepříznivého průběhu onemocnění, které kromě klasické histologie a rozsahu onemocnění (klinické stadium) bude maximálně zohledňovat biologické vlastnosti onemocnění určené za pomoci různých molekulárně biologických metod. (tzv. risk adapted therapy).

### **Cílem je:**

zvýšit intenzitu terapie či hledat zcela nové terapeutické postupy u dětí s nepříznivými formami onemocnění, u kterých lze z intenzifikace léčby odůvodněně očekávat prospěch pro pacienta

snížit intenzitu terapie při zachování stávajících velmi dobrých léčebných výsledků pro pacienty nízkého rizika s příznivými formami onemocnění

zavčas rozeznat děti, u kterých ani dnes neumíme dosahovat déletrvajících remisí onemocnění a těmto dětem nabídnout časnou, efektivní, ale také ekonomicky přijatelnou léčbu paliativní.

Poměrně striktní vymezení dětské onkologie oproti onkologii dospělých, které započalo v šedesátých a sedmdesátých letech ve světě i v ČR, mělo svůj nesporný význam a umožnilo již výše zmiňovaný obrovský rozvoj dětské onkologie a vyléčení pro vysoké procento nádorem nemocných dětí. V posledních letech je však tato relativně přísná hranice znovu diskutována. Především s ohledem na problematickou skupinu adolescentů a mladých dospělých s dětskými typy nádorů. Organizace péče i pojišťovenské systémy v řadě zemí, včetně ČR, je mnohdy nastavena na systém 0 – 18 a 18 – nekonečno. V řadě konkrétních případů tento systém striktního oddělení onkologie pod 18 a nad 18 let nevyhovuje.

Je velmi dobře dokumentováno, že adolescenti i mladí dospělí se sarkomy vysokého stupně malignity, akutní lymfoblastickou leukémií, nonhodgkinskými lymfomy vysokého stupně malignity, či embryonálními nádory CNS profitují z léčby podle pediatrických protokolů, potažmo v pediatrických centrech. Například řada současných protokolů mezinárodních kooperativních skupin v Evropě i Severní Americe posunuje věkovou hranici pro zařazení do protokolů pro ALL či Ewingův sarkom nad 30 let.

Na druhou stranu se i u dětí vyskytují nádory, kde je třeba se poučit z postupů používaných v onkologii dospělých. Příkladem mohou být maligní melanomy, gynekologické karcinomy, eventuelně germinální nádory u adolescentů. Například biologická povaha germinálního nádoru 15-letého chlapce je mnohem bližší biologické povaze germinálního nádoru 22-letého muže, než biologické povaze stejně se jmenujícího nádoru u batolete.

Základním principem by měl být prospěch pro pacienta, tj. měl by být léčen tam, kde mu může být poskytnuta nejlepší dostupná péče.

V řadě konkrétních situací není v současné dětské onkologii optimální diagnosticko-terapeutický postup jednoznačně determinován. Je však velmi dobře dokumentováno, že prospektivní, randomizované klinické studie prováděné ve specializovaných centrech přinášejí v dětské onkologii zlepšování léčebných výsledků téměř o 1% za 1 rok. Aktivní účast českých pediatricko-onkologických pracovišť ve velkých prospektivních mezinárodních studiích je dokladem pevného místa české dětské onkologie v evropských i světových pediatricko-onkologických strukturách.

Dnes již naprosto není možné starat se o děti s nádorovými onemocněními bez pevné návaznosti na takovéto mezinárodní struktury, bez úplných přístupových práv k veškerému know-how, podle kterého se děti léčí v zemích Evropské unie či Severní Americe. Naprosto nestačí mít jen „

nějak získané“ protokoly. Je nezbytné mít zpětné a taky okamžité informace o tom, jak systém funguje a jak se vylepšuje, abychom mohli našim dětem poskytovat nejlepší možnou péči v reálném čase.

Další oblastí, která zaznamenala výrazný vývoj v posledních letech je vliv rodičů na rozhodování o způsobech léčby a celkově větší roli rodiny v péči o nádorem nemocné dítě. Rodiče jsou dnes se svým nemocným dítětem v nemocnici prakticky trvale. Tento fakt je nutno hodnotit jednoznačně pozitivně, a to i navzdory tomu, že k rodičům otevřenější systém péče klade na ošetřující personál daleko větší nároky, a i přesto, že existují výjimečné situace, kdy přítomnost a vliv rodiče nemusí být vždy pro dítě přínosem (např. rodiče Svědkové Jehovovi odmítají transfuze i v případě akutního ohrožení života dítěte, členové rodiny podléhající vlivu léčitelů apod. ).

Nádorová onemocnění u dětí jsou různorodou skupinou diagnos se specifickou věkovou vazbou. Přestože pro lékaře a další zdravotnické pracovníky, kteří se dětskou onkologií nezabývají v pediatricko-onkologických centrech, je kontakt s onkologicky nemocným dítětem relativně vzácný, jde vždy o kontakt nesmírně důležitý, vzhledem k výše popsaným specifikům dětských nádorových onemocnění. Všeobecná povědomost a znalost diferenciální diagnostiky těchto stavů, spolu s časným odesláním dítěte s podezřením na nádorové onemocnění na specializované pediatricko-onkologické centrum, se mohou stát jedním z významných pilířů mostu, po kterém mohou nádorem nemocné děti bezpečně přejít.