

ZNAKI RAKA PRI OTROKU

Jožica Anžič

Izvleček

Rak je redka bolezen v otroštvu. Pozna prepoznavna ima lahko neugodne posledice za izid bolezni. Znaki otroških novotvorb so posledica tumorske bule in motenj, ki jih bula povzroči na okolnih zdravih tkivih. Izrodne celice lahko izločajo snovi, ki povzročijo sistemske znake bolezni. Opisani so klinični znaki najbolj pogostih vrst raka pri otroku. Nekatere podedovane motnje so povezane s povečanim tveganjem za nastanek raka. Tudi pri otrocih, ki so preboleli raka, je višja verjetnost nove novotvorbe. Zdravniki se morajo zavedati možnosti raka v otroštvu. Pri pregledu vsakega bolnika mora zdravnik poskušati najti razlago za bolezenske znake. Skrbna anamneza in pregled lahko pripomoreta k zgodnjemu odkritju bolezni.

Abstract

Cancers in children are rare diseases. A delayed recognition could have adverse effects on the outcome of the disease. Signs and symptoms of childhood malignancies are due to a tumor mass and its effect on surrounding normal tissues. Substances secreted by the neoplastic cells can produce systemic disturbances. Usual presenting clinical features of the most common childhood cancers are described. Some genetic disorders are associated with an increased risk of malignancy. The survivors of pediatric cancer also have an increased disposition for a second neoplastic disorder. Physicians must be aware of childhood cancer. In evaluating any patient the physician should try to find an explanation for his / her signs and symptoms. A careful history and examination could help for an earlier recognition of cancer.

Uvod

Rak pri otroku je redka bolezen in zdravnik v osnovni zdravstveni mreži bo zelo redko srečal onkološko bolnega otroka. Po drugi strani pa je rak pri otroku v zdravstveno razvitih deželah populacijsko pomembna bolezen, ker sodi med najpogostejše vzroke smrtnosti otrok. Prepozna prepoznavna boleznima ima lahko usodne posledice za izid zdravljenja.

Rak nima zanj specifičnih simptomov in znakov. Vidne bule so lahko tudi posledica vnetja, malformacija ali nedolžen tumor. Tudi sistemski paraneoplastični znaki novotvorbe niso specifični in so lahko izraz nerakavih bolezni.

Vzroki za simptome in znake raka

Vidne bule

Vidna bula je lahko opozorilni znak primarnega tumorja ali pa že predstavlja regionalne zasevke (povečane bezgavke) ali sistemske zasevke. Tumorji, ki po-

gosto opozore nase z nastankom vidne bule na površini telesa, so: maligni limfomi, tumorji mehkih tkiv, kostni tumorji, nekateri teratomi. Pri zunanjem pregledu otroka lahko pogosto opazimo oddaljene zasevke pri nevroblastomu (infiltracija orbite, podkožni zasevki). Nekateri limfomi in otroške levkemije tudi zasevajo v kožo. Akutna limfatična levkemija lahko povzroči povečanje testisov.

Nekateri tumorji, ki vzniknejo globoko v notranjosti telesa, hitro toliko narastejo, da razobličijo telesne obrise in vzbudijo sum na bolezen (npr. velik trebuh zaradi Wilmsovega tumorja, nevroblastoma ali hepatoblastoma).

Moteno delovanje in poškodba zdravih tkiv zaradi ekspanzivne bule

Simptomi in znaki, ki so posledica okvare zdravih sosednjih struktur, so odvisni od mesta bule in njene velikosti. Ni pomembno, ali jih povzročajo primarni tumor ali njegova metastaza, tudi vrsta tumorja ni pomembna.

Bolečina je pogost simptom, ki nastopi zaradi okvare sosednjih tkiv ob ekspanzivni tumorski rašči (npr. bolečine v kosteh pri akutnih levkemijah, glavoboli pri možganskih tumorjih, bolečine v trebuhu zaradi tam nastajajočega tumorja, bolečina pri kostnem raku).

Zaradi pritiska tumorja na možganske živce ali zaradi njihove neoplastične infiltracije se pojavijo izpadi v delovanju možganskih živcev. Zaradi ovire pretoka likvorja se pojavlja bruhanje.

Tumorji v orbiti ovirajo premike očesnega zrkla in povzročajo eksoftalmos.

Tumorji v mediastinumu povzročijo lahko klinično sliko sindroma zgornje votle vene zaradi motenj odtoka iz drenažnega področja te vene, tj. oteklino obraza, vratu in tudi zgornjih udov.

Intraluminalni B limfomi prebavil povzročajo prebavne motnje kot npr. obstipacijo ali celo subileus pri otroku, ki je imel poprej urejeno prebavo.

Razrast tumorja ob zadajšnji telesni steni v spinalni kanal ali epiduralni zasevki tumorja povzročijo žariščne nevrološke znake vključno z motnjami sfinktra sečnega mehurja in analnega sfinktra.

Sistemske znake zaradi novotvorbe

Sistemske znake in simptome, ki spremljajo raka, so pestri in številni. Ti znaki so posledica aktivacije citokinske mreže, patološke presnove zaradi tumorskih celic, specifičnih hormonov in hormonom podobnih snovi, ki jih izločajo tumorske celice. Tako npr. maligne limfome spremljajo tako imenovani B simptomi: vročina, hujšanje in pretirano znojenje. Z laboratorijskimi preiskavami lahko odkrijemo še pospešeno SR eritrocitov in anemijo.

Pri bolnikih z akutno limfatično levkemijo je lahko motena presnova kalcija s klinično izraženimi znaki hiperkalcemije.

Nevroblastom, nekateri jetrni tumorji, tumorji germinalnih celic in adrenalni tumorji izločajo hormone ali hormonom podobne snovi s sistemskim učinkom.

Znaki in simptomi pogostih vrst otroškega raka

Akutne levkemije

Najpogostejša vrsta otroške levkemije je akutna limfatična levkemija, njena najpogostejša različica pa tako imenovani običajni tip otroške akutne levkemije.

je (po imunofenotipu ustreza nezrelim B celicam). Pojavlja se največ pri otrocih v starosti od treh do pet let (1). Zgodnji opozorilni znaki boleznih so zaradi pomanjkljive dejavnosti kostnega mozga in znaki zaradi širjenja boleznih znotraj kosti. Zaradi razvijajoče se anemije postaja otrok bled, nerazpoložen, manj telesno zmogljiv. Zaradi granulocitopenije pogosteje zboleva za okužbami. Končno se pojavijo tudi pikčaste krvavitve in modrice zaradi trombocitopenije. Bolezen pogosto spremljajo bolečine v skeletu, največ v spodnjih udih.

Biološko agresivnejše podvrste boleznih kot npr. levkemija T celičnega izvora in levkemije zrelih B celic opozorijo nase z drugačno klinično sliko. Zaradi hitre proliferacije tumorskih celic in njihovega ekstramedularnega kopičenja včasih težko ločimo, ali gre za razširjen limfom ali levkemijo. Govorimo o sindromu levkemije/limfoma (po definiciji govorimo o levkemiji, kadar maligne celice predstavljajo več kot 30 % celic z jedrom v kostnem mozgu). Na takšno bolezen pogosto opozorijo močno povečane bezgavke, simptomi zaradi povečane vranice in jeter ali sindrom zgornje votle vene. Izjemoma bolezen odkrijemo slučajno, npr. pregled hemograma zaradi banalne sočasne okužbe odkrije hudo levkocitozo in limfoblaste v diferencialni krvni sliki.

Zelo redko opozore najprej na bolezen znaki ekstramedularne levkemične infiltracije kot npr. enostransko povečanje mod ali priapizem pri dečkih.

Čeprav je leptomeningealna levkemična infiltracija ob diagnozi akutne limfatične levkemije pogosta, pa jo običajno ne spremljajo klinični simptomi in znaki.

Tudi akutna mieloična levkemija se lahko kaže z znaki zatajevanja funkcije zdravega kostnega mozga, včasih tudi z bolečinami v kosteh. Pri tej vrsti boleznih redkeje najdemo povečane bezgavke, lahko pa otipamo znatno povečano vranico ali jetra. Včasih bolezen spremljajo infiltrati v dlesnih, koži ali orbitalni klorom. Bolezen lahko spremljajo znaki nagnjenosti h krvavitvam, ne samo zaradi trombocitopenije ampak tudi zaradi koagulacijskih motenj, ki jih sproži mieloična levkemija.

Maligni limfomi

Ne-Hodkinovi maligni limfomi so pri otroku visoko maligne novotvorbe. Začetni simptomi/znaki ne-Hodgkinovih limfomov so odvisni od primarnega mesta boleznih in hitrosti maligne proliferacije. Bulo lahko zgodaj opazimo, če neoplastična preobrazba nastopi v periferni bezgavki.

Primarno mesto limfoma in hitrost rasti sta pogosto povezana z imunofenotipom limfoma. T celični limfomi s hitro rastočim mediastinalnim tumorjem lahko zgodaj ogroze življenje zaradi pritiska na zgornjo votlo veno ali zaradi dihalne stiske.

B celični limfomi pogosto začno na mestih, ki so že fiziološko bogata z B celicami, tj. na sluznicah zgornjih dihal, žrela in ustne votline ter v votlih prebavnih organih trebuha. B limfomi v nazofarinksu zapirajo pot zraku skozi nos, povzročajo dihanje skozi usta in nočno smrčanje otroka, lahko tudi krvav izcedek iz nosnic. Limfomske mase iz obnosnih votlin lahko infiltrirajo v orbito ali razobličijo obraz. Zaradi limfoma se lahko začno majati in izpadati zobje. Primarni limfomi tonzil in parafaringealni limfomi lahko motijo požiranje in včasih povzročijo opazno povečanje bezgavk na vratu.

B limfomi v trebuhu povzročijo pasažne motnje. Otrok, ki poprej ni imel težav z odvajanjem blata, postane nenadoma obstipiran. Ileocekalni limfom lahko povzroči intususcepcijo in je tako odkrit ob kirurškem posegu zaradi akutne zapore črevesja. Manj pogosto pa abdominalne limfome odkrijemo, ker zatipljemo tumorsko maso pri pregledu trebuha zaradi (ponavljajočih se) bolečin. Primarni limfomi kože (vidni infiltrati), skeleta (bolečine) in drugih organov so redki.

Ne-Hodgkinovi limfomi se pojavljajo vse otroštvo, vendar so redki pri otrocih mlajših od 2 let (2). Hodgkinova bolezen je pogostejša pri otrocih starejših od 10 let, pod 5. letom starosti je redka (3). Začenja običajno v bezgavkah zgornje polovice telesa, pogosto je pridružena tudi mediastinalna bolezen. Ilustrativno opisujejo, da tipljemo paket zaradi Hodgkinove bolezni povečanih bezgavk podobno, kot bi tipali orehe v vrečki. Če začenja bolezen v trebušnih bezgavkah, lahko dalj časa poteka prikrito.

Hodgkinovi boleznimi so pogosto pridruženi B znaki, tj. vročina, hujšanje in pretirano znojenje. Ti znaki lahko spremljajo tudi ne-Hodgkinove maligne limfome. Pri Hodgkinovi bolezni je pogosten tudi hujši srbež kože.

Možganski tumorji

Možganski tumorji so najpogostejše solidne novotvorbe v otroški dobi. Histološko gre za različne vrste tumorja. Za otroštvo so bolj značilni embrionalni tumorji (npr. meduloblastom, PNET, germinalni tumorji). Pojavljajo pa se tudi tumorji glialnega izvora, podobni tumorji kot pri odraslih. Znaki tumorja so zaradi zvišane intrakranialnega pritiska in/ali žariščni znaki nevroloških okvar zaradi pritiska tumorja, ki okvarja ali izpodriva zdravo ortotopno tkivo. Pojavljajo se glavoboli, jutranje bruhanje in slabost, lahko pa se otrok le subtilno vedenjsko spremeni. Pri manjšem otroku lahko zatipamo napeto fontanelo, (pri bolj počasni rašči, se razvije tudi makrocefalija). Žariščni znaki so odvisni od mesta tumorja. Tako meduloblastom zadnje kotanje pogosto povzroča ataksijo in nistagmus. Gliomi debela lahko povzročajo obširne lezije možganskih živcev. Pri supraoptičnih tumorjih so lahko prisotne motnje vida in nistagmus, spremembe mišičnega tonusa in motorike. Zaradi svoje lege (okvara hipotalamično-hipofizarne osi) ali ker je tumor sam hormonsko aktiven, se pri možganskih tumorjih lahko pojavijo endokrinološki simptomi.

Nevroblastom

Pogosto že prvi pogled na otroka z nevroblastomom odkrije, da je otrok hudo kronično bolan. Na nevroblastom lahko opozore zelo nenavadni in pestri klinični znaki, ki nastanejo zaradi oddaljenih zasevkov in sistemskih učinkov tumorja. Tumor lahko zgodaj zaseva v kosti, bezgavke, jetra, kostni mozeg, podkožje in orbito. Zasevki v orbito povzročijo očesni hematomi in proptozo zrkla. Tumor pogosto izloča kateholamine s posledičnimi sistemskimi znaki (hipertenzija, bledica, znojenje). Nevroblastom lahko izloča tudi enterohormon, ki povzroča hude diareje.

Poredkoma nevroblastom lahko spremlja nenavaden opsomioklonus sindrom (poplesavanje zrkla, ataksija telesa in mioklonični trzljaji), ki ga verjetno povzroči avtoimunski proces, povezan s tumorjem.

Primarno mesto nevroblastoma je lahko kjerkoli v poteku perifernega simpatičnega živčevja, najpogostejše pa začne v trebuhu (bodisi v retroperitonealnih ganglijah ali v sredici nadledvičnice, bolj redko pa v medenici). Primarni tumor se pojavlja tudi v zadajšnjem mediastinumu, kjer lahko povzroča znake bolezni dihal. Tako iz retroperitonealnega prostora kot iz mediastinuma lahko lokalno vrašča v spinalni kanal in povzroča nevrološke motnje (pareze, motnje delovanja sfinktrov).

Nevroblastom, ki izrašča iz vratnega ganglija, lahko povzroči Hornerjev sindrom.

Večinoma se pojavlja nevroblastom pri otrocih do 5 let starosti, kar približno polovica bolnikov pa je mlajša od 2 let (4).

Wilmsov tumor

Wilmsov tumor lahko slučajno opazijo svojci ali zdravnik ob preventivnem pregledu ali pregledu zaradi druge bolezni. Tumor se razteza nekako navpično izpod rebarnega loka navzdol in običajno ne sega prek mediane črte. Tumor se redkeje pokaže z makroskopsko hematurijo. Zaradi vraščanja v urotrakt se pojavijo motnje mikcije, kar pa je le izjemoma prvi ali vodilni simptom bolezni. Ob diagnozi splošni videz otrok praviloma ni prizadet.

Wilmsov tumor je lahko obojestranski.

Najpogosteje obolevajo otroci okoli 3. leta starosti (5).

Rabdomiosarkom

Rabdomiosarkom je najpogostejši na področju glave in vratu. Pogosto nastane tudi v urogenitalnem področju ali na udih. Druge lokalizacije (telesna stena, retroperitonej, znotraj prsne votline, prebavila, perinej, paraanalno) so manj pogoste.

Rabdomiosarkom v orbiti povzroča proptozo. Če se širi iz ORL področja, povzroča znake zaradi infiltracije okolnih struktur: bolečine v področju obnosnih votlin ali srednjega ušesa, disfagijo, oteženo dihanje na nos, epistakse. Končno lahko razobliči obraz ali zaradi prodora skozi lobanjsko bazo povzroči znake zvišanega intrakranialnega pritiska ali pareze možganskih živcev. Pojavi se lahko tudi kot neboleča bula v mehkih delih obraza in vratu. V urogenitalnem področju tumor pogosto povzroča mikcijske motnje s hematurijo. Pri deklicah se koščki tumorja lahko izločajo skozi nožnico. Pri dečkih se lahko pojavlja neboleča skrotalna otekline zaradi paratestikularnega tumorja. Na udih in telesni steni opazimo rabdomiosarkom kot nebolečo bulo. Ta tumor je najpogostejši v starosti 2 do 6 let, višja incidenca bolezni pa je tudi pri adolescentih (6).

Kostni tumorji

Osteosarkom se pojavlja predvsem v metafazah dolgih kosti. Najpogostejša mesta so: distalna stegnenica, proksimalna tibija in proksimalni humerus. Le redko prizadene ploščate kosti ali aksialni skelet. Ewingov sarkom pa najpogosteje nastane v medenici ali v diafazah dolgih kosti. Pogosto prizadene tudi ploščate kosti. Prizadeti del telesa opozarja z bolečino, ki je lahko sprva

nestalna, kasneje pa vse močnejša. Nad prizadetim mestom se najprej pojavlja oteklina, kasneje lahko tudi jasen tumor. Ewingov sarkom pogosto spremlja tudi zvišana telesna temperatura, z osnovnimi laboratorijskimi pregledi pa najdemo pospešeno SR eritrocitov, včasih tudi anemijo in zvišane levkocite, kar vse zavaja na misel o vnetju. Tipična rentgenska slika za osteosarkom je krona kostnih spikul v mehkih tkivih nad tumorjem, za Ewingov sarkom pa spremenjena kostnina, ki jo primerjajo z videzom prerezane čebule. Oba kostna tumorja sta pogostejša v drugi dekadi življenja (7).

Germinalni tumorji

Tumorji izrodnih celic so lahko zreli, nezreli (sčasoma se maligno izrode) ali maligni. Pri majhnem otroku so ti tumorji pogosto zunaj gonad v mediani liniji ali paraaksialno (v trebuhu, prsnem košu, na vratu ali glavi). Pri večjih otrocih pa so ti tumorji pogostejši v gonadah. Pokažejo se kot vidne bule blizu površja telesa ali pa nas opozarjajo z znaki motenega delovanja sosednjih organov, na katere pritiska velika bula v notranjosti telesa. Pri deklicah lahko bula povzroči torzijo ovarija. Če tumorji izločajo horiogonadotropin, se pokažejo tudi znaki prezgodnje pubertete (8).

Povečano tveganje za raka

Nekatere razmeroma pogoste podedovane nepravilnosti so povezane z višjim tveganjem za razvoj raka, npr. neurofibromatoza in nekateri drugi nevrokutani sindromi. Tudi sporadične kongenitalne malformacije so lahko pogostejše povezane z rakom, npr. aniridija (Wilmsov tumor), hemihipertrofija vsega telesa ali le enega telesnega dela (Wilmsov tumor, hepatoblastom, karcinom nadledvičnice). Tudi pri nekaterih bolnikih s kromosomskimi nepravilnostmi, kot so npr. osebe z Downovim sindromom ali Fanconijevo anemijo so rakave bolezni pogostejše. Povečano tveganje za nastanek raka imajo tudi bolniki s prirojenimi ali pridobljenimi stanji imunske pomanjkljivosti. Pri ozdravljenih od raka je tudi večja nevarnost za ponovno maligno novotvorbo (9).

Zaključek

Le malo verjetno je, da bi zdravnik spregledal rakavo bolezen, če jo v diferencialno diagnostičnem razmišljanju upošteva in pozna bolezenske znake raka pri otroku. Poleg skrbne anamneze in pregleda otroka že nekaj osnovnih laboratorijskih pregledov (hemogram, RTG slikanje prsnega koša ali okostja, UZ preiskava trebuha) dovolj utrdijo sum na maligno bolezen, da zdravnik lahko pravočasno napoti otroka na nadaljnje preiskave in zdravljenje v onkološki center.

Literatura

1. Fink FM, Gadner H . Acute Leukaemien in Kindersalter. Wien Med Wochenschr 1991; 141 : 190-5.

2. Patter. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. In: Pinkerton PM eds. Paediatric oncology. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992:198-214.
3. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG eds. Principles and practice of pediatric oncology. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott, 1989: 557-94.
4. Lopez-Ibor B, Schwartz AD. Neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 755-78.
5. Green MD, D'Angio GJ, Beckwith JB et al. Wilms tumor. *Ca* 1996; 46: 46-63.
6. Miser JS. Soft tissue sarcomas in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1985; 32: 779-80.
7. Jurgens H, Winkler K, Gobel U. Bone tumors. In: Plowman PN, Pinkerton CR eds. Paediatric oncology. 1st ed. London: Chapman Hall, 1992: 325-50.
8. Azizkhan RD, Caty MG . Teratomas in childhood. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 287-92.
9. Pratt CB. Some aspects of childhood cancer epidemiology. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:541-56.