

Postępy w onkologii dziecięcej – wczoraj, dziś, jutro

Nowotwory dziecięce należą do chorób rzadko występujących. Stanowią zaledwie 3% wszystkich chorób nowotworowych występujących u ludzi. W Polsce rocznie rozpoznaje się około 1300-1500 nowych zachorowań. Choroby te wykazują specyfikę i odrębność w porównaniu z chorobami nowotworowymi występującymi u dorosłych. Wiele z różnych typów nowotworów wieku rozwojowego wywodzi się z niedojrzałych tkanek okresu embrionalnego.

Onkologia dziecięca jest młodą podspecjalnością pediatrii, która dynamicznie rozwija się od 70 lat. Wprawdzie choroby nowotworowe towarzyszą ludzkości od początków jej istnienia, jednak brak odpowiednich technik diagnostycznych, jak i metod terapeutycznych uniemożliwiał ich leczenie przez wiele wieków. Szybki rozwój nauk podstawowych, jaki nastąpił od końca XIX w. oraz rozwój chirurgii i anestezjologii przyczyniły się do podejmowania pierwszych prób leczenia złośliwych guzów litych. Początki XX w. przyniosły też nową broń w walce z nowotworami złośliwymi, jaką stała się radioterapia, po odkryciu promieni X przez Wilhelma Roentgena. Pierwsze pozytywne wyniki leczenia operacyjnego z następującą radioterapią zastosowaną nałożę po usunięciu guzie złośliwym opisano w latach 30. XX w. – dotyczyły dzieci z rozpoznaniem złośliwym guzem nerki (guzem Wilmsa). Te pierwsze sukcesy odnoszone w walce z chorobą nowotworową były możliwe, gdyż guzy Wilmsa należą do szczególnie wrażliwych nowotworów na radioterapię i chemioterapię. Kolejnym milowym krokiem w terapii onkologicznej było wprowadzenie cytostatyków. W 1947 r. po raz pierwszy Sidney Farber w Bostonie podał małemu pacjentowi z ostrą białaczką limfoblastyczną aminopterynę (dzisiejszy metotreksat), uzyskując kliniczną remisję choroby. Efekt leczenia był tak spektakularny, że wiadomość o tym błyskawicznie opublikowano, a rok 1947 został ogłoszony rokiem cudu w onkologii. Niestety cud ten trwał krótko, zaledwie kilka miesięcy i nastąpił nawrót choroby. Wkrótce przekonano się, że aby uzyskać długotrwały lub trwały efekt leczenia, systemowa chemioterapia musi być stosowana w powtarzających się cyklach leczenia przez dłuższy czas. Jednak ten pierwszy udokumentowany przypadek znakomitej odpowiedzi pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną zapoczątkował gwałtowny rozwój badań i w latach 50. XX w. wprowadzono do leczenia onkologicznego wiele innych skutecznych cytostatyków, które stosowane są dziś. Znaczna wrażliwość nowotworów dziecięcych na leczenie cytostatykami i radioterapią przyczyniła się do szybkiego wzrostu wyleczalności tych chorób z 15% w latach 60. XX w. do niemal 80% obecnie. W dążeniu do stałej poprawy wyleczalności już od lat 60. minionego stulecia stosowano u dzieci tzw. terapię kompleksową, łączącą różne dostępne metody leczenia. W przypadku złośliwych guzów litych przez

30 kolejnych lat leczenie kompleksowe obejmowało chirurgię, wielolekową chemioterapię systemową przed – i pooperacyjną oraz radioterapię. Leczenie hematologicznych chorób nowotworowych oparte było o coraz bardziej rozbudowywane schematy wielolekowej chemioterapii skojarzonej w niektórych grupach nowotworów ze sterydoterapią. U części chorych uzupełniająco była i jest stosowana również radioterapia.

Rzadkość występowania i zróżnicowanie dziecięcych chorób nowotworowych utrudniały gromadzenie doświadczeń i ocenę skuteczności leczenia w oparciu o odpowiednio duży materiał kliniczny. Lekarze zajmujący się leczeniem nowotworów w tej grupie wiekowej dostrzegli potrzebę współpracy wieloosrodkowej i podjęli decyzję o opracowaniu jednolitych schematów leczenia, wspólnym gromadzeniu danych klinicznych celem ich analizy i oceny zebranych wyników oraz obserwowanych toksyczności. Na tej podstawie i w oparciu o bieżące doświadczenia kliniczne w stosowaniu nowych leków były konstruowane kolejne międzynarodowe protokoły diagnostyczno-terapeutyczne dla poszczególnych typów nowotworów dziecięcych. Były one i są stale modyfikowane w odstępach kilkuletnich, a wprowadzane zmiany są oceniane w oparciu o badania randomizacyjne. Przygotowanie i nadzór nad protokołami terapeutycznymi sprawują powołane grupy robocze ekspertów – onkologów dziecięcych działające niezależnie w USA i w Europie. Pierwsze protokoły pojawiły się w latach 60. XX w. i dotyczyły leczenia najczęściej występującej choroby nowotworowej u dzieci – ostrej białaczki limfoblastycznej. Zostały opracowane przez niemieckich ekspertów w tak zwanej grupie BFM (Berlin–Frankfurt–Monachium). Spektakularna poprawa wyników leczenia tej choroby nowotworowej w efekcie zastosowania zaproponowanych schematów wielolekowej chemioterapii, umotywwowała onkologów dziecięcych do powoływania kolejnych grup roboczych celem opracowania następnych protokołów terapeutycznych dla poszczególnych nowotworów występujących u dzieci i młodzieży. Obecnie dla każdego typu nowotworu dziecięcego istnieją aktywnie działające międzynarodowe grupy robocze odpowiedzialne za tworzenie i realizację odpowiednich protokołów terapeutycznych. Są one powoływane przez Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Dziecięcej. Wspólne zbieranie doświadczeń w dużych międzynarodowych programach terapeutycznych przyczyniło się w sposób zasadniczy do osiągania coraz lepszych wyników leczenia. Spójna organizacja terapii tych rzadko występujących chorób u dzieci i wspólne zbieranie doświadczeń stały się podstawą i standardem postępowania we wszystkich uznanych ośrodkach onkologii dziecięcej na całym świecie.

Ważnym elementem rozwoju onkologii dziecięcej, poza udoskonalaniem metod leczenia, był ogromny postęp w diagnostyce tych chorób. Dostępność różnorodnych technik obrazowania – rozwój ultrasonografii, tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i badań izotopowych pozwoliły na coraz doskonalszą identyfikację zmian nowotworowych we wczesnym etapie ich rozwoju. Szerokie wykorzystanie tych badań w praktyce pediatrycznej sprawia, że rośnie liczba dzieci, które rozpoczynają leczenie we wczesnej fazie choroby nowotworowej. Przyczynia się to do zwiększenia skuteczności leczenia i zmniejszenia jego intensywności. Rozwój cytometrii przepływowej, zastosowanie badań immunohistochemicznych, badań cytogenetycznych i molekularnych pozwalają coraz bardziej precyzyjnie określać typ nowotworu, defekty genetyczne komórek nowotworowych, definiować czynniki prognostyczne i dostosować leczenie do odpowiedniej grupy ryzyka.

W minionych latach w dążeniu do stałej poprawy wyleczalności do protokołów terapeutycznych wprowadzane były nowe cytostatyki i jednocześnie stopniowo intensyfikowano chemioterapię. Stosowano coraz wyższe dawki cytostatyków i coraz bardziej skomplikowane wielolekowe schematy chemioterapii. Nowe formy radioterapii oraz zwiększenie precyzji w wyznaczaniu pola napromieniania rozszerzyły możliwości terapeutycznego zastosowania naświetlań u dzieci. Postęp w technikach chirurgicznych pozwolił na przeprowadzanie radykalnych zabiegów w coraz większym zakresie. Dookonalenie metod przeszczepiania komórek krwiotwórczych i rozwój immunologii przyczynił się do coraz szerszego stosowania leczenia mieloablacyjnego, a więc ekstremalnej intensyfikacji leczenia. Ceną za coraz bardziej agresywne leczenie onkologiczne cytostatykami była narastająca częstość ciężkich powikłań toksycznych występujących zarówno w postaci ostrej jak i przewlekłej. Obecnie powikłania stanowią kluczowy problem w onkologii dziecięcej. Narastająca toksyczność stała się stymulatorem do rozwijania różnych form leczenia wspomagającego. Do schematów terapii zostały wprowadzone leki zmniejszające toksyczność np. kardioprotektory w czasie stosowania antracyklin czy leki przyspieszające odnowę tkanek prawidłowych, w tym czynniki wzrostu, które przyspieszają regenerację szpiku. Opracowano nowe, mniej toksyczne formy cytostatyków do których należy np. liposomalna postać doksorubicyny. Nastąpił postęp w monitorowaniu i leczeniu powikłań infekcyjnych, a dzięki rozszerzeniu arsenału skutecznych leków przeciwwirusowych, przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych leczenie przeciwinfekcyjne zmniejszyło śmiertelności w wyniku tych powikłań u dzieci leczonych intensywną chemioterapią. Niemalą rolę w skutecznym leczeniu powikłań infekcyjnych odegrał postęp we wczesnej identyfikacji zakażeń w diagnostyce obrazowej (ultrasonografia, rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa), jak również wprowadzenie testów laboratoryjnych wykrywających wczesne markery zapalne i testów mikrobiologicznych identyfikujących specyficzne patogeny. Dzięki rozwo-

jowi diagnostyki zakażeń możliwe stało się wczesne zastosowanie celowanego leczenia infekcji.

W ostatnim okresie narastała świadomość, że mimo rozbudowanego leczenia wspomagającego został osiągnięty pułap intensywności chemioterapii systemowej. Podejmowane próby modyfikacji schematów terapeutycznych w ostatnich latach jedynie nieznacznie poprawiły wyniki leczenia. Onkologia dziecięca oczekiwała na nowe formy terapii. Szansę taką przyniósł rozwój badań genetycznych i molekularnych, które pozwoliły wyjaśnić wiele etapów procesu kancerogenezy i patomechanizmów chorób nowotworowych. Pogłębienie wiedzy o istniejących defektach genetycznych i molekularnych stało się oczywistym motorem dalszego postępu w onkologii. W okresie ostatniego dziesięciolecia w części chorób nowotworowych odkryte zostały specyficzne zaburzenia szlaków molekularnych, które prowadzą do niekontrolowanego wzrostu i proliferacji komórek nowotworowych, hamują apoptozę, wpływają na angiogenezę i umożliwiają tworzenie przerzutów. Rozwój wiedzy dotyczącej funkcjonowania komórek nowotworowych na poziomie molekularnym i mechanizmów transformacji nowotworów ukształtował nowe podejście do leczenia nowotworów, poprzez działania ukierunkowane wybiórczo na tkanki i komórki nowotworowe. Ten nowy rodzaj terapii nazwano terapią celowaną lub ukierunkowaną. Terapia celowana wykorzystuje mechanizmy blokowania specyficznych zaburzeń genetycznych i molekularnych, które różnią komórki nowotworowe od komórek prawidłowych. Jej celem może być zmieniony gen lub białko zaangażowane w zaburzone szlaki metaboliczne. Przełomem w onkologii stało się wprowadzenie przed laty inhibitorów kinaz tyrozynowych. Kinazy tyrozynowe pełnią w wielu nowotworach kluczową rolę w przekazywaniu do komórki sygnałów, które pobudzają szlaki molekularne decydujące o wzroście i proliferacji komórek. Stałe pobudzenie tych szlaków molekularnych jest zasadniczym elementem rozwoju przewlekłej białaczki szpikowej i niektórych innych nowotworów. Pierwszym lekiem tej grupy wprowadzonym do praktyki klinicznej był imatinib. Lek ten jest znalazł zastosowanie w monoterapii przewlekłej białaczki szpikowej, występującej także u dzieci oraz jako element schematu w połączeniu z klasyczną chemioterapią w standardowym leczeniu dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Philadelphia. Rozwijająca się u części chorych oporność komórek nowotworowych na imatinib w czasie jego stosowania spowodowała wprowadzenie innych inhibitorów kinaz tyrozynowych o różnych punktach uchwytu. W onkologii dziecięcej leki te są obecnie oceniane w prowadzonych badaniach klinicznych.

Identyfikacja specyficznych antygenów komórek nowotworowych, dzięki rozwojowi cytometrii przepływowej zapoczątkowała wprowadzenie nowej grupy leków celowanych do których należą przeciwciała monoklonalne. Niektóre przeciwciała monoklonalne w onkologii dziecięcej znalazły już swoje miejsce w standardowym leczeniu jako jeden z istotnych elementów terapii kompleksowej. Jednym z pierwszych zastosowanych przeciwciał monoklonalnych

było przeciwciałem anti-CD20 (Rituximab). Znalazło ono zastosowanie u dzieci w chłoniaku B-komórkowym opornym na chemioterapię standardową oraz w grupie wysokiego ryzyka. Wprowadzenie Rituximabu niesie nadzieję na dalsze zwiększenie wyleczalności tego nowotworu. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-GD2 w zwojaku zarodkowym współczulnego (neuroblastoma) w prognostycznej grupie wysokiego ryzyka spowodowało wzrost wyleczalności o 20%. Dla wzmocnienia skuteczności przeciwciał monoklonalnych w neuroblastoma wykorzystywana są dodatkowo wykorzystane cytokiny IL-2. W fazie badań klinicznych znajdują się leki o działaniu antyangiogenym, które łącznie z chemioterapią są podawane w leczeniu złośliwych mózgu o złym rokowaniu do których należą glejaki. Takim lekiem jest bevacizumab. Przemysł farmaceutyczny oferuje obecnie przeciwciała o wzmocnionym działaniu przeciwnowotworowym jak np. obecnie stosowane w terapii eksperymentalnej opornej ostrej białaczki limfoblastycznej bispecyficzne przeciwciała, jak np. blinatumomab – przeciwciała łączące się z dwoma antygenami: antygenem CD19 i antygenem CD3 na limfocytach T stymulowanych do niszczenia tych komórek CD19. Kolejną opcją terapeutyczną, która obecnie stosowana jest jedynie jako leczenie eksperymentalne, jest terapia genowa. Celem tej terapii zmierzającej do wybiórczej eliminacji komórek nowotworowych z uszkodzonymi genami. Wykorzystywane są tu różne strategie, których celem może być hamowanie nieprawidłowej ekspresji genów, pobudzanie własnego układu odpornościowego poprzez wszczepianie genów dla cytokin, działanie antyangiogenne przez pobudzenie syntezy rozpuszczalnego receptora dla VEGF, wprowadzanie genów samobójczych kodujących enzym przekształcający nietoksyczny pro-lek w substancję toksyczną. Inną formą jest wprowadzanie do komórek nowotworowych syntetycznych oligonukleotydów komple-

mentarnych do budowy zmienionego genu, dzięki którym można hamować jego działanie. W Polsce eksperymentalnie zastosowano taką terapię w 2001 r. w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej we Wrocławiu u 11-letniego chłopca z rozpoznaniem drugiej wznowy chłoniaka nieziarniczego typu LCALL. Dzięki terapii antysensami z następową chemioterapią systemową uzyskano długotrwałą całkowitą remisję choroby nowotworowej.

Przyszłość onkologii dziecięcej wydaje się być związana z terapią personalizowaną. Dzięki rozbudowie arsenału możliwości badań genetycznych i molekularnych w onkologii dziecięcej coraz bardziej realne staje się określenie charakterystycznych zaburzeń występujących w nowotworach rozwijających się u poszczególnych pacjentów Pozwala to na dostosowanie leku ukierunkowanego na specyficzny profil molekularny nowotworów w indywidualnych przypadkach. Takie badania znajdują się już w zasięgu możliwości praktyki klinicznej, zwłaszcza że liczba dzieci z chorobami źle odpowiadającymi na standardowe leczenie jest ograniczona. Poznawanie zaburzeń molekularnych zmienia podejście terapeutyczne do nowotworów dziecięcych. Znalazienie defektu genetycznego czy molekularnego sprawia, że już w chwili obecnej w nowotworach opornych na leczenie standardowe podejmowane są próby wprowadzania leczenia personalizowanego w ramach terapii eksperymentalnej. Trudno nie zauważyć, że w ostatnich kilku latach jesteśmy świadkami zmieniającej się strategii leczenia nowotworów dziecięcych. W konsekwencji zwiększają się szanse na dalszy wzrost wyleczeń dzieci z chorobą nowotworową. Stanowi to ogromną nadzieję dla naszych młodych pacjentów i ich rodziców.

prof. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska,
kierownik Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Studenci GUMed założyli bloga

Członkowie Studenckiego Koła Naukowego Embriologia założyli bloga o rozwoju prenatalnym człowieka. Zainteresowani dowiedzą się na nim: jak rozwija się dziecko dzień po dniu, czym jest i jakie są metody diagnostyki perinatalnej, jakie zmiany zachodzą podczas ciąży i porodu i jak się do nich przygotować. Studenci udostępniają rzetelne, naukowe informacje opracowane w przystępny sposób. Więcej na: 9miesiecyincognito.pl; fanpage: facebook.com/9miesiecyincognito.

NOWY BLOG
9MIESIECYINCOGNITO.PL

9 miesięcy
INCOGNITO

Spodziewasz się dziecka?
Jesteś położną lub lekarzem?
Interesujesz się rozwojem embrionalnym człowieka?

Zapraszamy na blog członków Studenckiego Koła Naukowego Embriologia.
Dowiedz się na nim:
- ciekawostek z historii Embriologii;
- jak rozwija się dziecko dzień po dniu;
- czym jest i jakie są metody diagnostyki perinatalnej;
- jakie zmiany zachodzą podczas ciąży i porodu;
- jak się do nich przygotować.

Udostępniamy rzetelne, naukowe informacje opracowane w przystępny sposób.
Bądź z nami od zapłodnienia do narodzin!
www.9miesiecyincognito.pl
fanpage: [www.facebook.com/9miesiecyincognito](https://facebook.com/9miesiecyincognito)