

Kolorektální karcinom v dětském věku

Lucie Poš¹, Blanka Rousková¹, Martin Kynčl², David Sumerauer³, Richard Škába¹

¹Klinika dětské chirurgie, Katedra dětské chirurgie IPVZ, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Klinika zobrazovacích metod, 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kolorektální karcinom u dětí je velmi vzácné onemocnění. Léčebné výsledky jsou neuspokojivé a celkové přežití dětských pacientů s kolorektálním karcinomem je nízké. Pacienti mají často histologicky nepříznivý typ nádoru a často jsou diagnostikováni až v pokročilém stadiu onemocnění. Na diagnózu kolorektálního karcinomu by mělo být pomýšleno u všech dětí s nejasnými bolestmi břicha provázených intermitentní poruchou střevní pasáže.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, děti, bolesti břicha.

Colorectal carcinoma in children

Carcinoma of the colon and rectum is a rare malignancy in children. The overall survival rate in children with colon carcinoma is poor due to the advanced stage of disease at the time of diagnosis and due to unfavorable histological features. Therefore, this diagnosis has to be considered in all patients with unclear abdominal symptoms.

Key words: colorectal carcinoma, children, abdominal pain in children.

Onkologie 2015; 9(5): 242–244

Úvod

Kolorektální karcinom u dětí je vzácnou malignitou, jeho incidence v Evropě a USA se uvádí přibližně 1 na milion dětí (1). Ačkoliv představuje kolorektální karcinom (CRC) méně než 1 % dětských nádorů, je po karcinoidu druhou nejčastější primární malignitou gastrointestinálního traktu (2). U pacientů do 25 let věku se CRC vyskytuje většinou sporadicky, na jinak zdravém střevě, familiární výskyt je méně častý a predispoziční faktory bývají odhaleny jen u 10 % pacientů (3–5). Na rozdíl od dospělých jsou 2× častěji postiženy dívky než chlapci (3). Pacienti bývají v naprosté většině případů starší 10 let, ačkoliv CRC byl popsán i u 9 měsíčního kojence (6, 7).

Při opakovaných bolestech břicha u dětí a dospívajících nebývá na CRC, vzhledem k jeho vzácnému výskytu, pomýšleno. U většiny dětí je tak onemocnění diagnostikováno v pokročilejším stadiu a až 60 % pacientů přichází s příznaky střevní obstrukce (5, 8).

Celkové pětileté přežití dětských pacientů s CRC je výrazně horší než u dospělých a pohybuje se mezi 12–40 % (6, 7). Příčinou takto vysoké úmrtnosti je především pozdní diagnóza s pokročilým stadiem onemocnění. Až 50 % pacientů má v době stanovení diagnózy vzdálené metastázy (9). U dětí je také častěji diagnostikován nepříznivý histopatologický subtyp CRC – adenokarcinom mucinózní nebo karcinom z prstenčitých buněk (1, 2).

Klinické příznaky, diagnostika a léčba

Nejčastěji popisované příznaky jsou bolesti břicha a zvracení. Pro svou nespecifičnost však

bývají dlouho přehlíženy a trvání potíží před stanovením diagnózy se pohybuje od 3 měsíců do 2 let (8). Více než polovina pacientů tak dospěje až do stadia střevní obstrukce. U dospělých pacientů se přitom střevní obstrukce vyskytuje pouze v 18 % případů. Krvácení z konečníku, běžný příznak CRC u dospělých, bývá pozorováno vzácně (5, 8). Pozornosti lékaře by neměla uniknout změna ve vyprazdňovacím stereotypu dítěte, ať už ve směru zácpy či průjmu, úbytek hmotnosti, nechutenství či anemický syndrom. Opakované infekce močových cest mohou také vést k diagnóze CRC (3). Poměrně vysoký počet pacientů podstoupí appendektomii před stanovením diagnózy malignity tlustého střeva (10).

Mezi vyšetřovací metody při podezření na CRC patří sonografie (UZ), počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR). Kompletní vyšetření pacienta s CRC pak zahrnuje rtg hrudníku, CT hrudníku, břicha a pánve a scintigrafii skeletu. Přínos fluorodeoxyglukózy pozitronové emisní tomografie (FDG-PET) je diskutabilní. Tato metoda se zdá být v detekci mucinózních lézí, které u dětí dominují, méně užitečná. Mezi další vyšetření patří kompletní krevní obraz, biochemické vyšetření včetně jaterních enzymů a kolonoskopie. Ke stanovení diagnózy je potom nezbytné histopatologické vyšetření tkáně. Způsob odběru je nutné zvážit individuálně u každého pacienta s vědomím, že chirurgický výkon je nejdůležitější léčebná metoda (11).

Biochemické vyšetření specifických nádorových markerů může pomoci stanovení diagnózy, není však specifické a negativní výsledek přítomnosti tumoru nevyvrátí. Vyšetřuje se především

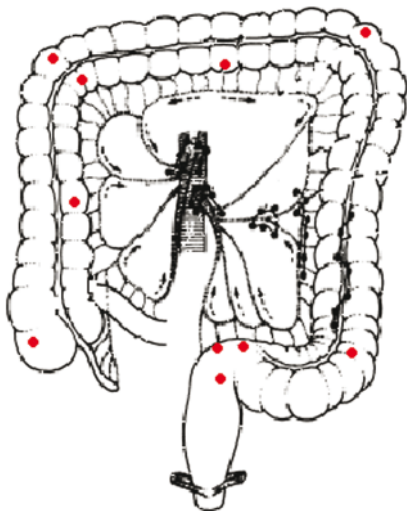
karcinoembryonální antigen (CEA) a karbohydrátový antigen (CA 19–9). Japonští autoři popsali zvýšení CEA u 8 z 10 vyšetřených pacientů, upozorňují však, že k elevaci markerů došlo až u pacientů s pokročilým stadiem onemocnění (6). Jiní autoři naopak popisují normální hladiny CA 19–9 nebo CEA i u pacientů s metastazujícím tumorem (3, 10). Nádorové markery mohou sloužit k monitoraci onemocnění a včasnému zachytu recidivy, i když Angel a spol. (12) konstatuje, že CEA není vhodný marker u dětí. U 9 z 23 pacientů v jeho skupině nekorespondovaly hladiny CEA s reziduální nemocí či s progresí onemocnění.

Standardem je v současné době i molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně u pacientů s metastatickým CRC. Stanovuje se mutační stav rodiny onkogenů RAS, především onkogenů K-ras a N-ras. Průkaz aktivní mutace K-ras predikuje rezistenci k inhibitorům receptoru pro epidermální růstový faktor a tím ovlivňuje případnou léčbu (15).

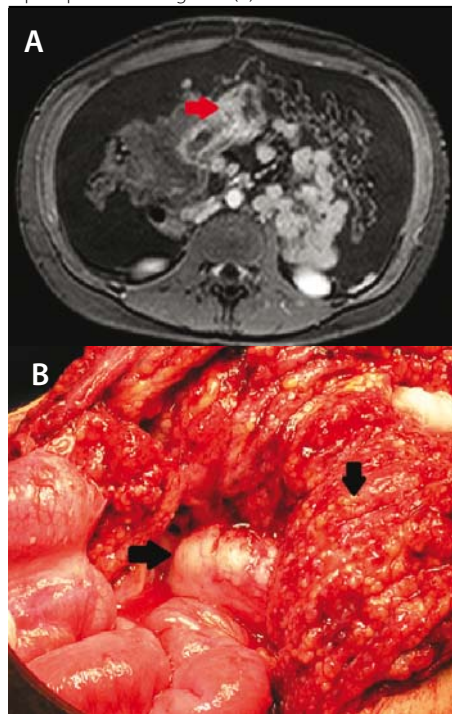
Zatímco u dospělých pacientů převládá postižení sestupného tračníku a rekta, u mladých pacientů bývají rovnoměrně postiženy všechny části tlustého střeva (6).

Naprostá většina CRC u dětí jsou adenokarcinomy. Zastoupení nízké diferencovaného až nediferencovaného mucinózního subtypu, nebo karcinomu z prstenčitých buněk přesahuje 50 %. Incidence mucinózního adenokarcinomu v nízké věkové kategorii je 4× častější než u dospělých pacientů, kde představuje pouze 5–15 % nádorů (6, 10). Tumory mladých pacientů se také chovají agresivněji – nejen, že mají špatnou odpověď na podanou chemoterapii, ale jsou spojeni

Obrázek 1. Lokalizace primárního tumoru u 10 pacientů KDCH FN Motol



Obrázek 2. Pokročilý nádor kolon transversum s tumorózní infiltrací omenta. Vyšetření MRI (A) a peroperační fotografie (B)



s rozsáhlým intramurálním šířením a karcinomatózou peritonea (13).

Strategie léčby CRC u dětí a dospívajících se neliší od léčebného režimu u dospělých (3, 14). Zásadní význam má chirurgický výkon v kombinaci se systémovou chemoterapií, případně doplněnou o biologickou léčbu (anti-VEGF, anti-EGFR). Chirurgický výkon musí být co nejvíce radikální, neboť je to jediná kurativní metoda. Většina studií uvádí, že mezi přeživšími pacienty jsou pouze ti, kteří podstoupili kompletní resekci nádoru včetně resekce spádových lymfatických uzlin. Kompletní resekce tumoru je však bohužel možná jen u 30–40 % pacientů, protože až 80 %

pacientů přichází s tumorem ve vyšším klinickém stadiu než III (2, 8, 10). Pokud je to technicky možné, doporučuje se i resekce přítomných jaterních a plicních metastáz (10). Omentum a peritoneum bývá častým místem recidiv a při primární operaci je nutné jej pečlivě prohlédnout a resekovat podezřelé afekce. U dívek byl opakovaně popsán i výskyt oboustranných ovariálních metastáz (10).

Adjuvantní systémová chemoterapie je důležitá k eradikaci mikrometastáz, snižuje pravděpodobnost recidivy onemocnění a zvyšuje procento vyléčených pacientů. Protože zatím neexistují věkově specifické klinické studie pro CRC v dětském věku, kopíruje terapie postupy z dospělé onkologie. K léčbě jsou užívány kombinace cytostatik založené na oxaplatině a 5-fluorouracilu (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX). Podmínkou k podání anti-EGFR je přítomnost nemutované (wild-type) varianty K-ras onkogenu. Nebyl prokázán přínos léčby kombinací přípravků ze skupiny anti-VEGF a anti-EGFR (15). Jedním z nových potenciálně účinných přípravků by mohl být regorafenib (multikinázový inhibitor) v kombinaci s chemoterapií (16). Adjuvantní radioterapie je další léčebnou modalitou, její význam v léčbě CRC je spíše paliativní (10).

Genetické příčiny

Přibližně 10 % pacientů je nositelem některého z dědičných genetických syndromů. Nejčastěji (5–6 %) je zastoupen hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), jinak také Lynchův syndrom. Jedná se o dědičné onemocnění způsobené zárodečnými mutacemi mismatch repair (MMR) genů (MSH2, MLH1, PMS1 a PMS2), které za normálních podmínek opravují chyby vzniklé při replikaci DNA. Fenotypovým projevem mutace MMR genů je mikrosatelitní nestabilita (MSI). MSI se vyskytuje u 90 % HNPCC a 10 až 15 % sporadických kolorektálních karcinomů (3, 17). Druhým nejčastějším dědičným syndromem je familiární adenomatózní polypóza (FAP). Protože se u každého pacienta s neléčenou FAP potencionálně vyvine CRC, je standardem léčby časná kolektomie. Optimální načasování chirurgického výkonu u dětí není přesně stanoveno. Polypy tlustého střeva se průměrně objevují kolem 16. roku věku, byly však popsány i u pětiletých dětí. Chemoprolfylaktické podávání COX-2 inhibitorů (např. celecoxib) orální cestou snižuje riziko tvorby nových polypů a prodlužuje signifikantně interval transformace low-grade dysplazie do adenokarcinomu. Většina dětí s FAP, u kterých se vyvinul CRC, měla těžkou formu polypózy s více než 1 000 polypů v tlustém střevě (11).

Dalším vzácným onemocněním spojeným s výskytem maligních nádorů v oblasti gastrointestinálního traktu je syndrom konstitucionálního deficitu mismatch opravného systému (CMMR-D), zejména forma s biálelickou zárodečnou mutací PKS2 genu. Z genetických příčin CRC jsou také popisovány změny na chromozomu 14, které mohou mít důležitou roli u stabilní mikrosatelitní karcinogeneze kolon. Ztráta chromozomu 14 je častá u agresivních nádorů a u nádorů mladých dospělých (3).

Sdružení CRC s nádorem mozku při popsané MSI je nazýváno Turcotovým syndromem, Gardnerův syndrom sdružuje CRC s osteomy.

Kolorektální karcinom a zánětlivé onemocnění střev

V poslední době je diskutováno zvýšené riziko vzniku CRC u pacientů se zánětlivým onemocněním střev (IBD), především u pacientů s ulcerózní kolitidou (UC). Příčina tohoto zvýšeného rizika zatím nebyla plně vysvětlena, ale předpokládá se, že roli hraje zvýšený obrát enterocytů v chronicky zaníceném střevě, dlouhodobá imunosupresivní terapie i vlastní skrytý předpoklad pacientů s IBD k tvorbě malignity. Riziko vzniku CRC jsou vystaveni především pacienti s pankolitidou a ti, u nichž byla diagnóza UC stanovena v raném dětství. Riziko se také postupně zvyšuje s délkou trvání nemoci. Ve studiích, které zahrnují od 25 do 137 dětí, s věkem v době diagnózy od 5 do 16 let, s trváním nemoci od 5 do 25 let a s dobou sledování od 2,5 do 22 let, dosáhla incidence CRC od 3,2 do 4,6 % (18). Ze souboru 396 pacientů mladších 14 let, kterým byla UC diagnostikována v letech 1919–1965 na Mayo klinice, bylo stanoveno, že kumulativní riziko vzniku CRC dosahuje 43 % 35 let po stanovení diagnózy. V prvních 10 letech onemocnění je riziko vzniku CRC velmi malé, nicméně silným prediktorem je nízký věk v době diagnózy (5–9 let) a rozsah postižení střeva (19). Pokud má pacient s IBD blízkého příbuzného s CRC, pak se riziko vzniku tumoru u něj zdvojnásobuje. Pokud tento příbuzný onemocněl před 50. rokem věku, pak je riziko devítinásobné (18). Riziko CRC je rovněž vyšší u pacientů s primární sklerotizující cholangitidou (PSC) a UC. Současná doporučení zní, aby byla každoročně prováděna kompletní kolonoskopie u všech pacientů s UC a PSC. Vzhledem k riziku vzniku CRC by měla být u vybraných pacientů s UC zvažována časná kolektomie (18).

Vlastní soubor pacientů a výsledky

Od roku 1983 do roku 2014 bylo na naší klinice léčeno celkem 13 pacientů s CRC (8 dí-

vek). Průměrný věk pacientů v době diagnózy byl 15 let, nejmladší pacient byl 11letý. Tři pacienti žijí bez známek onemocnění – 27 let, 20 let a 25 měsíců od stanovení diagnózy. Deset ze 13 pacientů zemřelo a medián přežití těchto pacientů byl pouhých 8,5 měsíce. Pouze u jednoho pacienta byla odhalena a geneticky potvrzena predispozice ke vzniku CRC – Lynchův syndrom.

Kompletní klinická data byla k dispozici u 10 pacientů. Klinické potíže pacientů před stanovením diagnózy trvaly od 2 dní do 2 let. Všechny děti si stěžovaly na bolest břicha a u 40 % z nich se tumor projevil až jako akutní subileózní až ileózní stav. Krvácení z rektu udávala jediná pacientka.

Podle umístění primárního tumoru se dá říci, že byly zastoupeny všechny úseky tlustého střeva s mírnou predominancí v rektosigmoideální oblasti (obrázek 1). U 80 % pacientů byl CRC zastižen v pokročilém klinickém stadiu (Duke's C+D), u 60 % pacientů byly v době diagnózy přítomny vzdálené metastázy (obrázek 2). Histologicky se u dvou třetin pacientů jednalo o tubulární adenokarcinom s výraznou hlenotvorbou, u třetiny pacientů byl stanoven disociovaný karcinom z prstenčitých buněk. Oba typy jsou prognosticky nepříznivé.

Kompletní resekce tumoru byla možná u 3 pacientů a všichni tito pacienti žijí. Inkompletní resekce byla provedena u 4 pacientů a pouhá biopsie byla u 3 pacientů. Adjuvantní chemoterapii podstoupilo 8 z 10 pacientů (XELOX, FOLFOX). K paliativní radioterapii byli indikováni dva pacienti.

Závěr

Ačkoliv je CRC u dětí extrémně vzácný, je nutné na něj pomýšlet u všech pacientů s nejasnou bolestí břicha. Především včasná diagnóza v kombinaci s radiálním chirurgickým výkonem tak může zlepšit současné nízké přežití.

Publikace podpořena grantem IGA MZČR NT13483–4/2012.

Literatura

1. Kravarusic D, Feigin E, Dlugy E, Steinberg R, Baazov A, Erez I, et al. Colorectal carcinoma in childhood: A retrospective multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 209–211.
2. Karnak I, Gıftci AO, Şenocak ME, Büyükpamukçu N. Colorectal carcinoma in children. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 1499–1504.
3. Mottl H. Problematika kolorektálního karcinomu u dětí a dospívajících. *Lékařské listy.* 2013; (4): 39–40.
4. Angelini C, Crippa S, Uggeri F, Bonardi C, Sartori P, Uggeri F. Colorectal cancer with neuroendocrine differentiation in a child. *Pediatr Surg Int.* 2005; 21: 839–840.
5. Radhakrishnan CN, Bruce J. Colorectal cancers in children without any predisposing factors. A report of eight cases and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg.* 2003; 13: 66–68.
6. Taguchi T, Suita S, Hirata Y, Ishii E, Ueda K. Carcinoma of the colon in children: a case report and review of 41 Japanese cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12(3): 394–399.
7. Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, Casanova M, Gallino G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: A population-based study of 159 cases. *Cancer.* 2010; 116(3): 758–765.
8. Salas-Valverde S, Lizano A, Gamboa Y, Vega S, Barrantes M, Santamaría S, et al. Colon carcinoma in children and adolescents: Prognostic factors and outcome—a review of 11 cases. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25(12): 1073–1076.
9. Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, Cain AM, Rao BN, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: A clinicopathologic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(36): 5808–5814.
10. Vastyan AM, Walker J, Pintér AB, Gerrard M, Kajtar P. Colorectal carcinoma in children and adolescents—a report of seven cases. *Eur J Pediatr Surg.* 2001; 11(5): 338–341.

11. Goldberg JFW. Management of colorectal carcinoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34: 76–79.
12. Angel CA, Pratt CB, Rao BN, Schell MJ, Parham DM, Lobe TE, et al. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate 19–9 antigen as markers for colorectal carcinoma in children and adolescents. *Cancer.* 1992; 69(6): 1487–1491.
13. Koh KJ, Lin LH, Huang SH, Wong JU. CARE—Pediatric Colon Adenocarcinoma. *Medicine.* 2015; 94(6): 503.
14. Ferrari A, Rognone A, Casanova M, Zaffignani E, Piva L, Collini P, et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents: The experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan, Italy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(3): 588–593.
15. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *Clin Ther.* 2010; 32(3): 437–453.
16. Schultheis B, Folprecht G, Kuhlmann J, et al. Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: Results of a multicenter, phase Ib study. *Ann Oncol.* 2013; 24(6): 1560–1567.
17. Singer G, Hoellwarth ME. Colorectal carcinomas in children: An institutional experience. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28(6): 591–595.
18. Rufo P. Inflammatory bowel disease and neoplasia in children. *Dig Dis.* 2014; 32(4): 455–462.
19. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1971; 285(1): 17–21.

Článek doručěn redakci: 31. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 20. 5. 2015

MUDr. Lucie Poš

Klinika dětské chirurgie FN M

V Úvalu 84, 156 00 Praha 6

lucie.pos@fnmotol.cz