

Nádory dětského věku

MUDr. Marta Ježová, Ph.D.

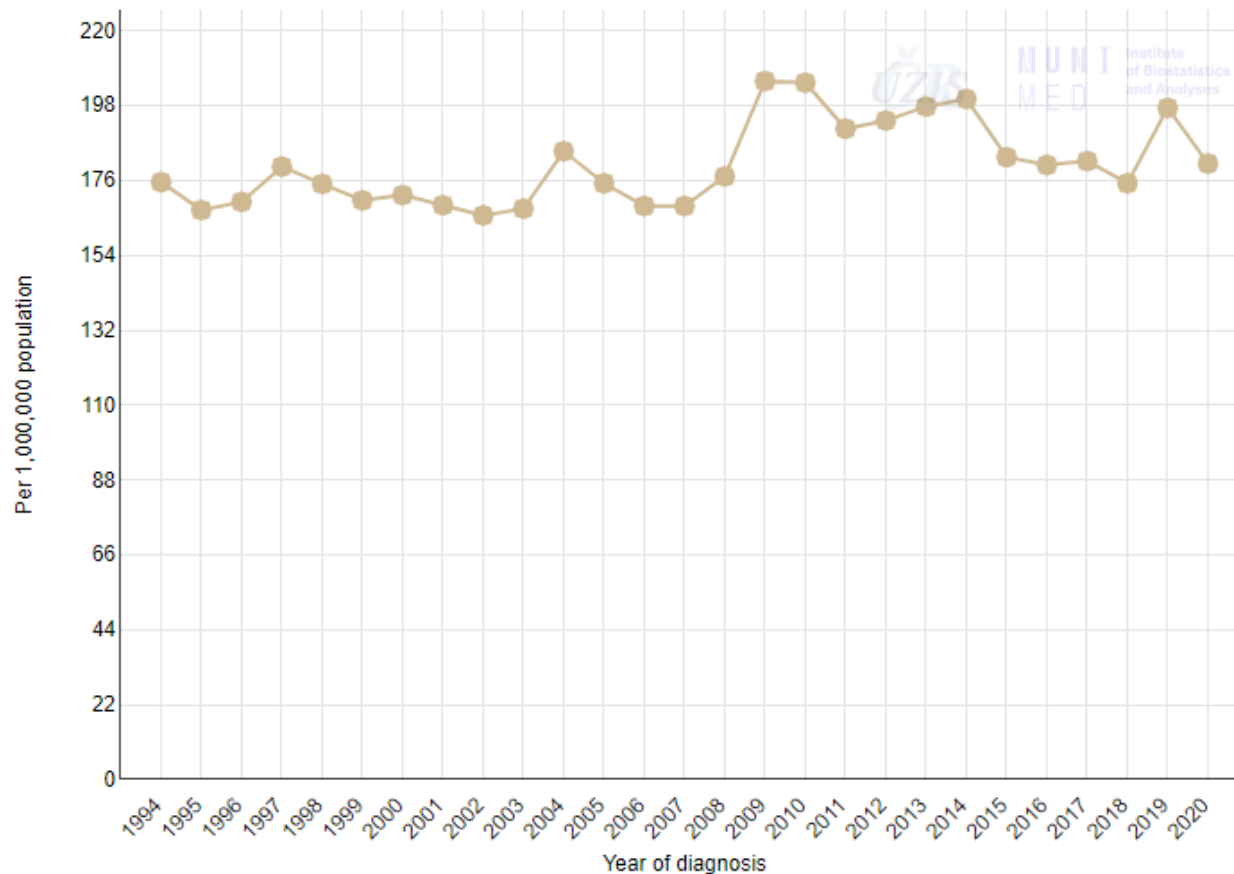
Ústav patologie FN Brno

Úvod

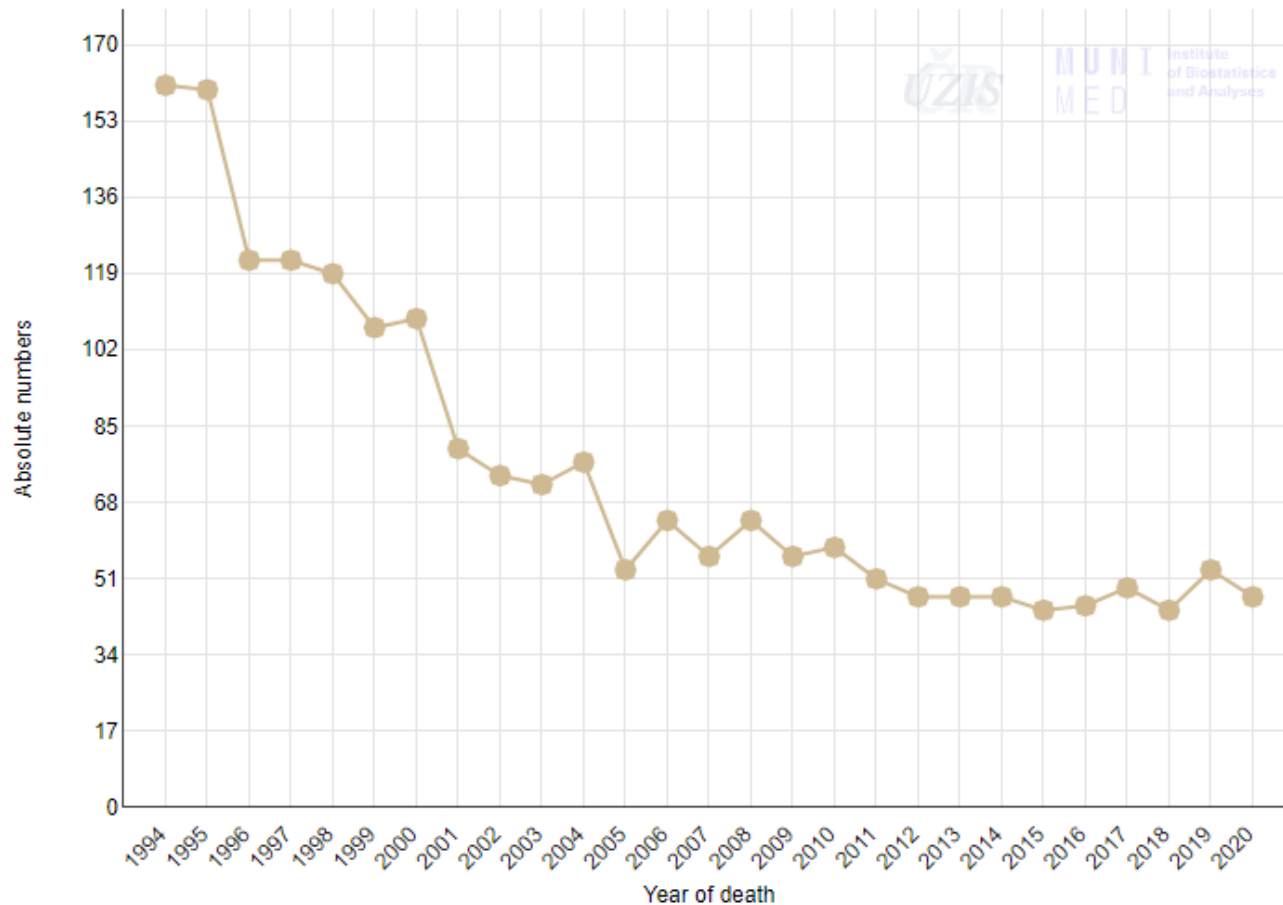
- Nádory patří ve vyspělých zemích k nejčastějším příčinám úmrtí u dětí
 - Věk 5-14let: druhá příčina po úrazech/nehodách
- V mnoha ohledech se liší od nádorů v dospělosti
 - Etiologie
 - Histogeneze
 - Rychlost růstu
 - Odpověď na terapii
- Většinou agresivní, ale obecně poměrně dobře léčitelné (85% se vyléčí)
- Kapitola v nové učebnici patologie

Nádory u dětí v ČR

- Incidence (absolutní počet): 350 - 400 ročně
- Trend mírně rostoucí



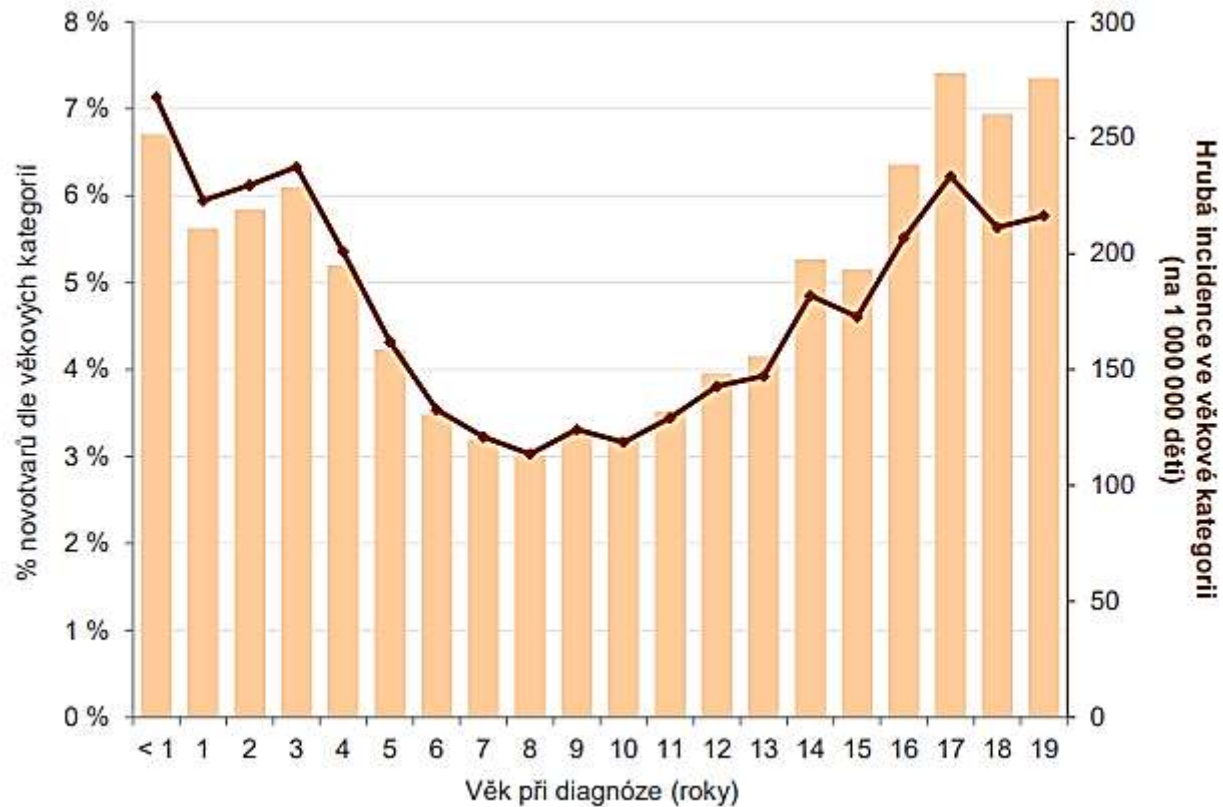
Nádory v ČR u dětí - mortalita



Specifika pediatrických nádorů

- Značná část způsobena genetickými vlivy (= bez vlivu životního stylu nebo prostředí)
 - souvislost s chromozomálními aberacemi (m. Down – leukémie)
 - nádorové predispoziční syndromy
 - Dědičné, nejvíce AD
 - Neurofibromatóza typu 1
 - Familiární retinoblastom (*Knudson 1971; two hit-hypothesis*)
 - FAP (adenomové polypy střeva, hepatoblastom)
- Vlivy prostředí, např. infekce EBV
 - Hodgkinův lymfom, nazofaryngeální karcinom
- Vzhledem k relativní vzácnosti je diagnostika a terapie soustředována do dvou specializovaných center (FN Brno – KDO, Dětská nemocnice/ FN Motol Praha)

Věkové rozložení

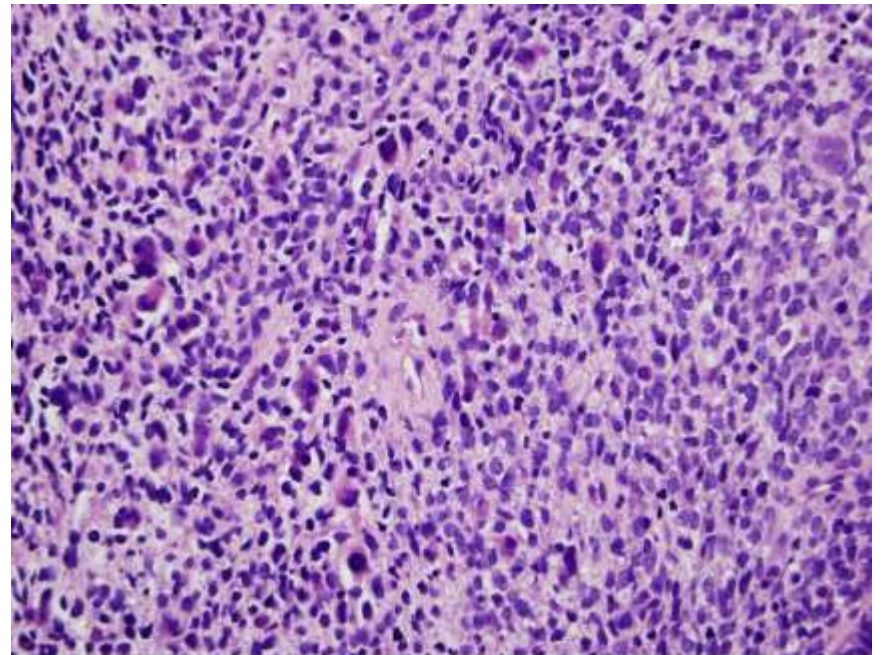
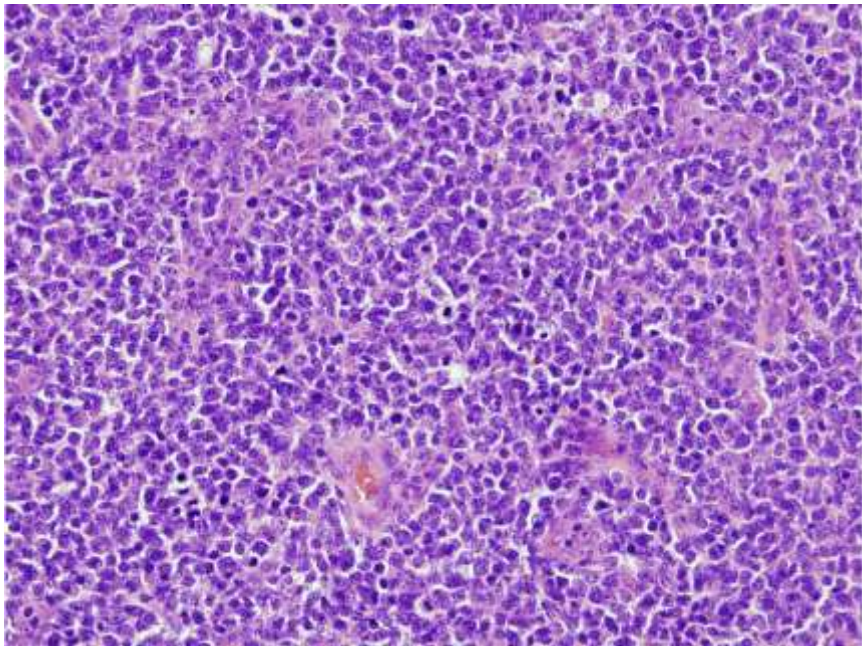
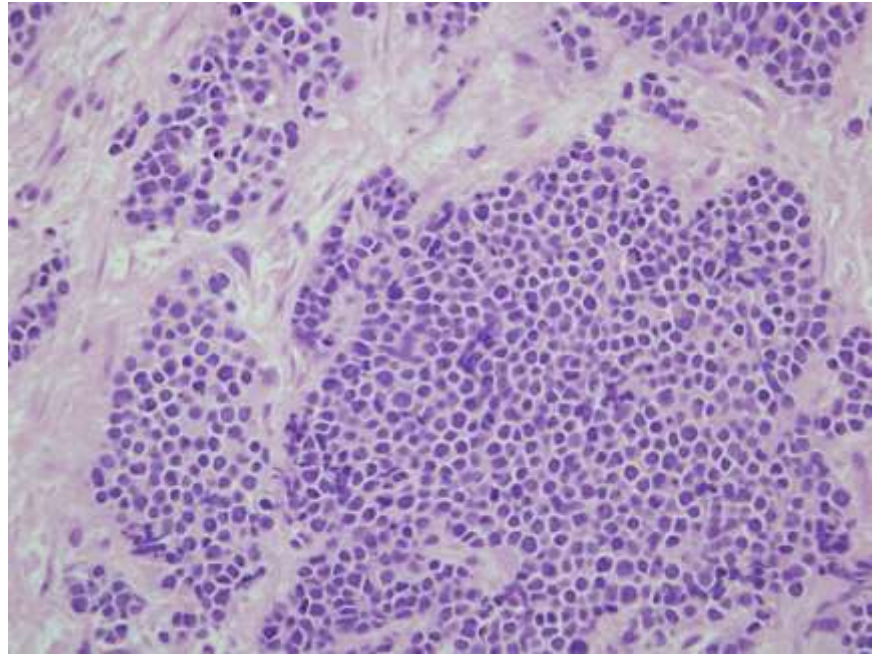
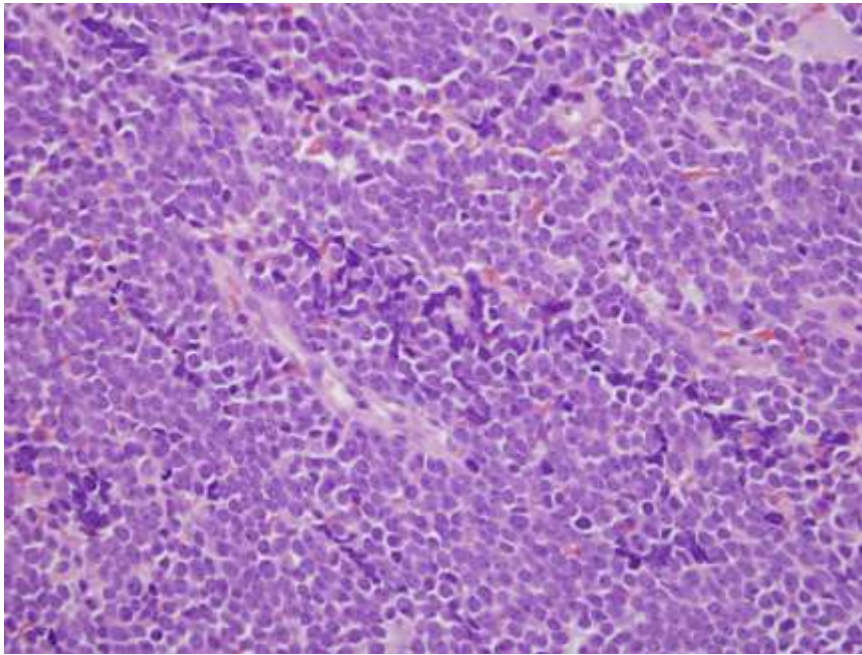


Nejčastější maligní dětské nádory

- **Leukémie (akutní)**
- **Lymfomy**
 - Hodgkinův lymfom
 - Non-Hodgkinské: lymfoblastový lymfom B/T, Burkittův lymfom
- **Nádory neuroektodermové**
 - Nádory CNS (celá řada typů)
- **Sarkomy kostí a měkkých tkání**
 - Rhabdomyosarkom
 - Osteosarkom
 - Ewingův sarkom
- **Embryonální nádory = RYZE DĚTSKÉ**
 - Napodobují vývojová stádia orgánů – embryonální, fetální
 - Neuroblastom – NADLEDVINA
 - Medulloblastom - MOZEČEK
 - Willmsův tumor (nefroblastom) - LEDVINA
 - Retinoblastom - OKO
 - Hepatoblastom - JÁTRA

Histologie dětských nádorů

- Velmi buněčné
- Z rychle se dělících buněk (hodně mitóz)
- Nezralé, primitivní buňky
- ❖ **MALÉ MODRÉ KULATÉ BUŇKY (small round blue cell tumors)**
 - Velikostí podobné lymfocytům či trochu větší
 - Tmavá kulatá bazofilní (tj. modrá) jádra
 - Cytoplazma nezřetelná
- Příklady
 - BLASTOMY: neuroblastom, retinoblastom, meduloblastom
 - SARKOMY: Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom
 - LYMFOMY: lymfoblastický lymfom, Burkittův lymfom
- Problém: odlišení jednotlivých nádorů je pro patologa velmi obtížné, ale má to zásadní význam pro správnou léčbu
- Diagnostika:
 - mikroskopie (HE), imunohistochemie, molekulární genetika
 - hodnocení vyžaduje velké zkušenosti
 - musí být velmi rychlá (některé nádory rostou před očima)



Leukémie dětského věku

- Nejčastější skupina nádorů dětského věku
- Akutní lymfoblastická leukémie
 - cca 80% akutních leukémií
 - vrchol výskytu 2.-4. rok
- Akutní myeloidní leukémie
 - První 2 roky života (včetně vrozené) a adolescenti
- Chronické leukémie jsou v dětství krajně neobvyklé
- Výsledky léčby leukémií u dětí jsou dnes vynikající

Nádory CNS

- Poměrně heterogenní skupina
- Nádory z vývojové řady glie a neuronu - nejčastější
- Lokalizovány ve 2/3 v zadní jámě lební
- U dětí dominují (řazeny dle agresivity)
 - Pilocytární astrocytom je příznivý
 - Ependymomy často recidivují
 - Medulloblastom je zhoubný, metastazuje
 - Středočárové gliomy jsou vysoce zhoubné, prognóza je i dnes infaustní

Medulloblastom

- IV. komora, vermis mozečku
- zakládá metastázy likvorem
- Histologie
 - malé modré kulaté buňky, někdy protáhlé (řepovité)
 - Homer Wrightovy rozety jako u neuroblastomu
- Medulloblastom není jedna nemoc
 - 4 podtypy dle genetiky
 - prognóza i způsob léčby se liší

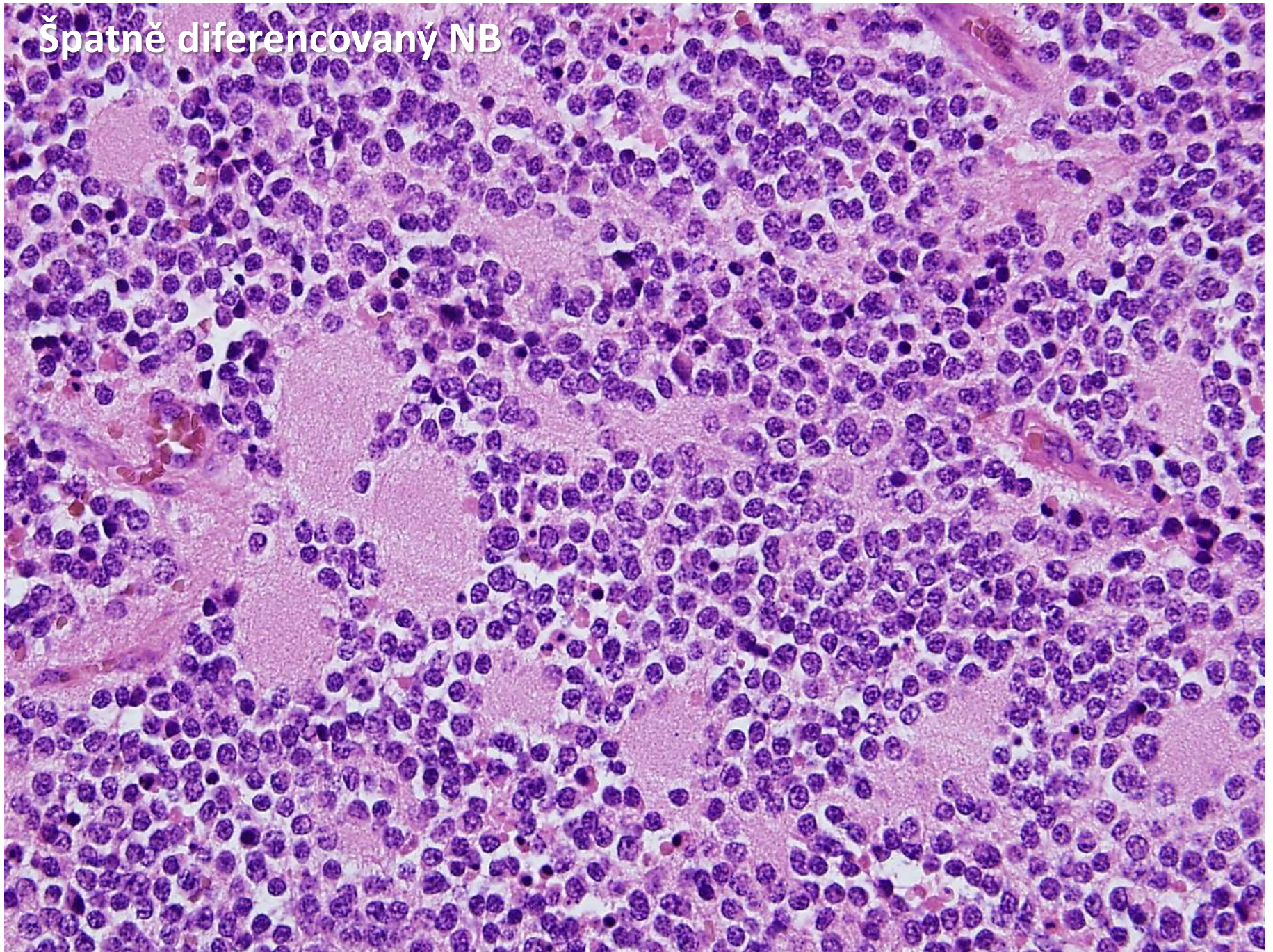
Neuroblastom

- NEJČASTĚJŠÍ SOLIDNÍ MALIGNITA U DĚTÍ
- Věk: 0-4 roky, vzácně starší děti
- Lokalizace: SYMPATICKÁ GANGLIA
 - **Dřeň nadledviny**
 - **Dutina břišní (retroperitoneum)**
 - Dutina hrudní (zadní mediastinum)
 - Bez primárního ložiska
- Chování: maligní
 - Rychlý růst
 - Časná generalizace: metastázy do jater, kostí, kůže, lymfatických uzlin
 - Klinika
 - Hmatná rezistence, velké břicho (meta jater s masivní hepatomegalií = Pepperův syndrom)
 - Bolesti končetin (kulhání, šetření),
 - Únava, teploty...
 - Fialové otoky víček (mývalí oči – metastázy orbity)
 - Kožní metastázy („blueberry muffin baby“)

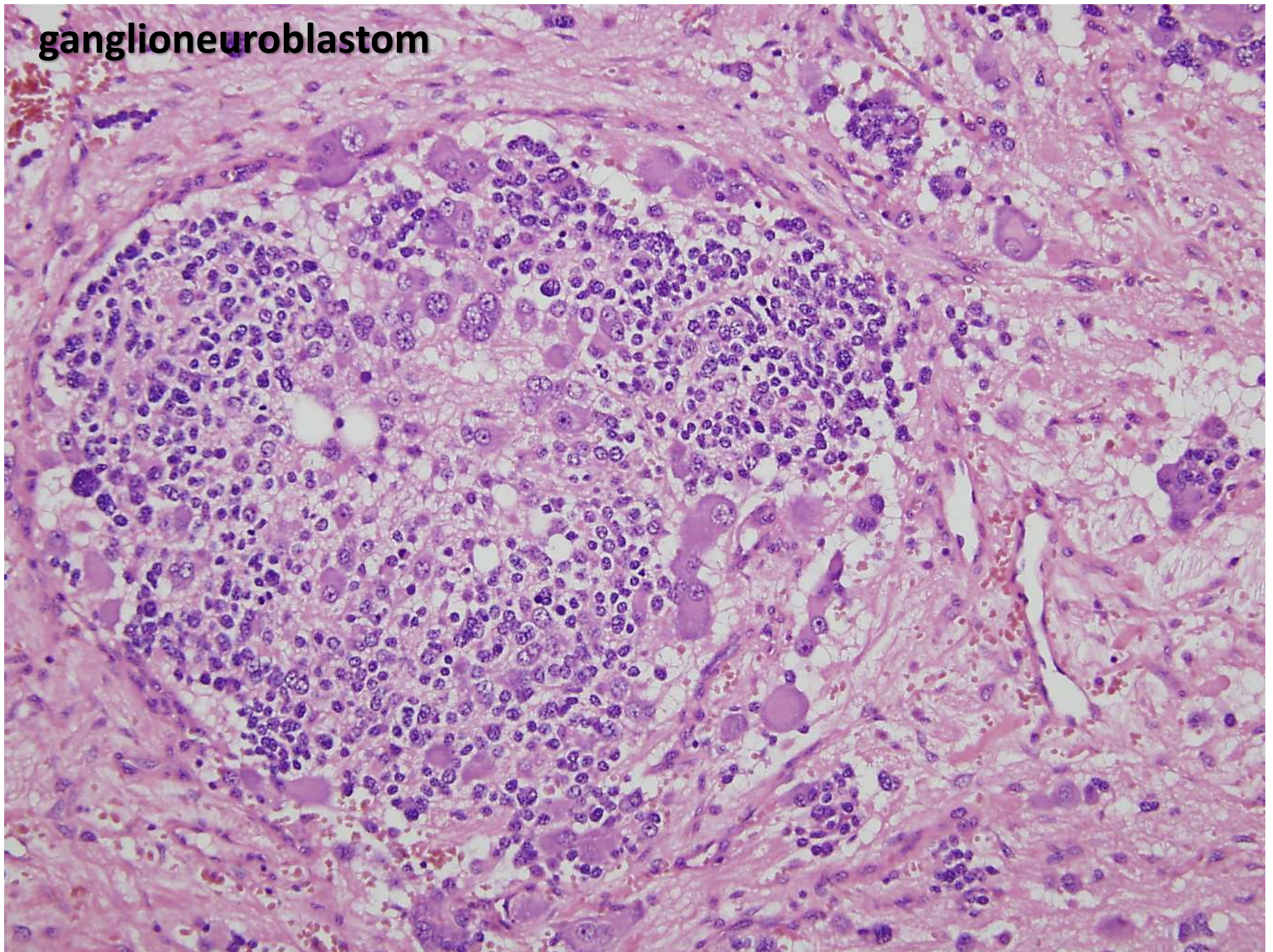
Neuroblastové nádory – klasifikace

- Neuroblastom:
 - Nezralé buňky (neuroblasty)
 - **Homer Wrightovy rozety**: seskupení buněk kolem středu z jemných vláken (květinky)
 - Nekrózy, krvácení, kalcifikace
 - Maligní
- Ganglioneuroblastom
 - Nezralé buňky (neuroblasty) + zralé buňky (gangliové bb., Schwannovy bb.)
 - Maligní, ale PROGNÓZA JE LEPŠÍ
- Ganglioneurom
 - Zralé buňky (gangliové, Schwannovy bb.)
 - Benigní
- Spontánní regrese a spontánní maturace neuroblastomu:
 - pozorováno u nejmladších pacientů (novorozenci, prům. věk 3 měsíce)
 - Nekróza, zvápenatění, vymizení
 - Vyzrávání = maturace v benigní formu ganglioneurom
 - S léčbou lze vyčkat (watch and wait) – vrozené neuroblastomy

Špatně diferencovaný NB



ganglioneuroblastom



Neuroblastom – prognostické faktory

- Věk: čím mladší, tím lepší (12/18 měsíců)
- Stádium (staging)
 - Lokalizované/metastatické
- Histologie
 - Příznivá (favourable)
 - Nepříznivá (unfavourable)
- Genetické znaky (amplifikace genu Nmyc zhoršuje prognózu)
- Neuroblastom není jedna nemoc!
- Léčba dle stupně rizika:
 - Perinatální neuroblastom: sledování, spontánní regrese
 - Nízké a střední riziko: operace , šetrná CHT
 - Vyléčí se většina pacientů
 - NB vysokého rizika: kombinovaná léčba CHT, operace, záření, biodiferenciační léčba retinoidy
 - Vyléčí se cca 40% pacientů

Rhabdomyosarkom

Klasifikace

- **Embryonální RMSa**
 - **Botryoidní – slizniční polypy**
- **Alveolární RMSa**
- Pleomorfní RMSa
- Vřetenobuněčný RMSa
 - Paratestikulárně u dětí

Prognóza

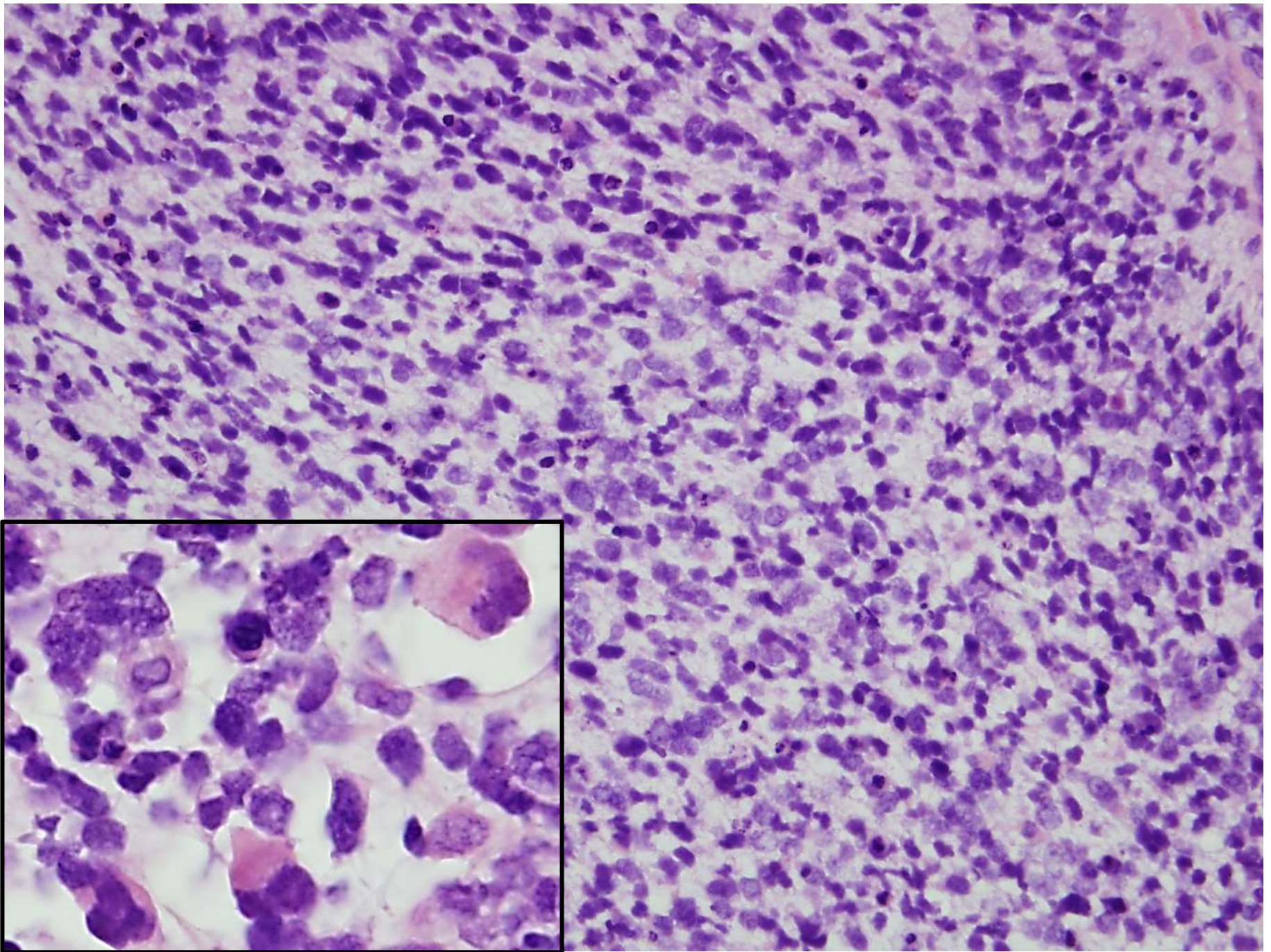
- Dobrá
 - Výborná
- Špatná
- Špatná (jen dospělí)
- Výborná (některé podtypy špatná)

Embryonální rhabdomyosarkom

- Lokalizace:
 - Hlava a krk: nosní dutina a nosohltan (nosní polyp), zvukovod, střední ucho, spojivka
 - Urogenitální: vulva a vagina, cervix, močový měchýř, prostata, paratestikulární
 - Retroperitoneum
- Věk: spíše dětí mladší 10 let
- Bez vazby na kosterní svalovinu
- Klinika: polypovité (hroznovité) útvary v dutých orgánech, porucha močení, zácpa, hmatná rezistence v břiše
- Chování: recidivy časně i pozdní, metastázy pozdní (CNS)

Embryonální rhabdomyosarkom

- Kulaté, cípaté až vřetenité bb.
- Variabilní celularita
 - Hypercelulární (tzv. kambiová vrstva pod epitelem)
 - Myxoidní hypocelulární oblasti
- Rhabdomyoblasty
 - Sytě eozinofilní cytoplazma
 - Excentrické jádro
 - Příčné žíhání
 - Kulaté, ovoidní, pulcovité, řemenovité, pavoukovité, vícejaderné

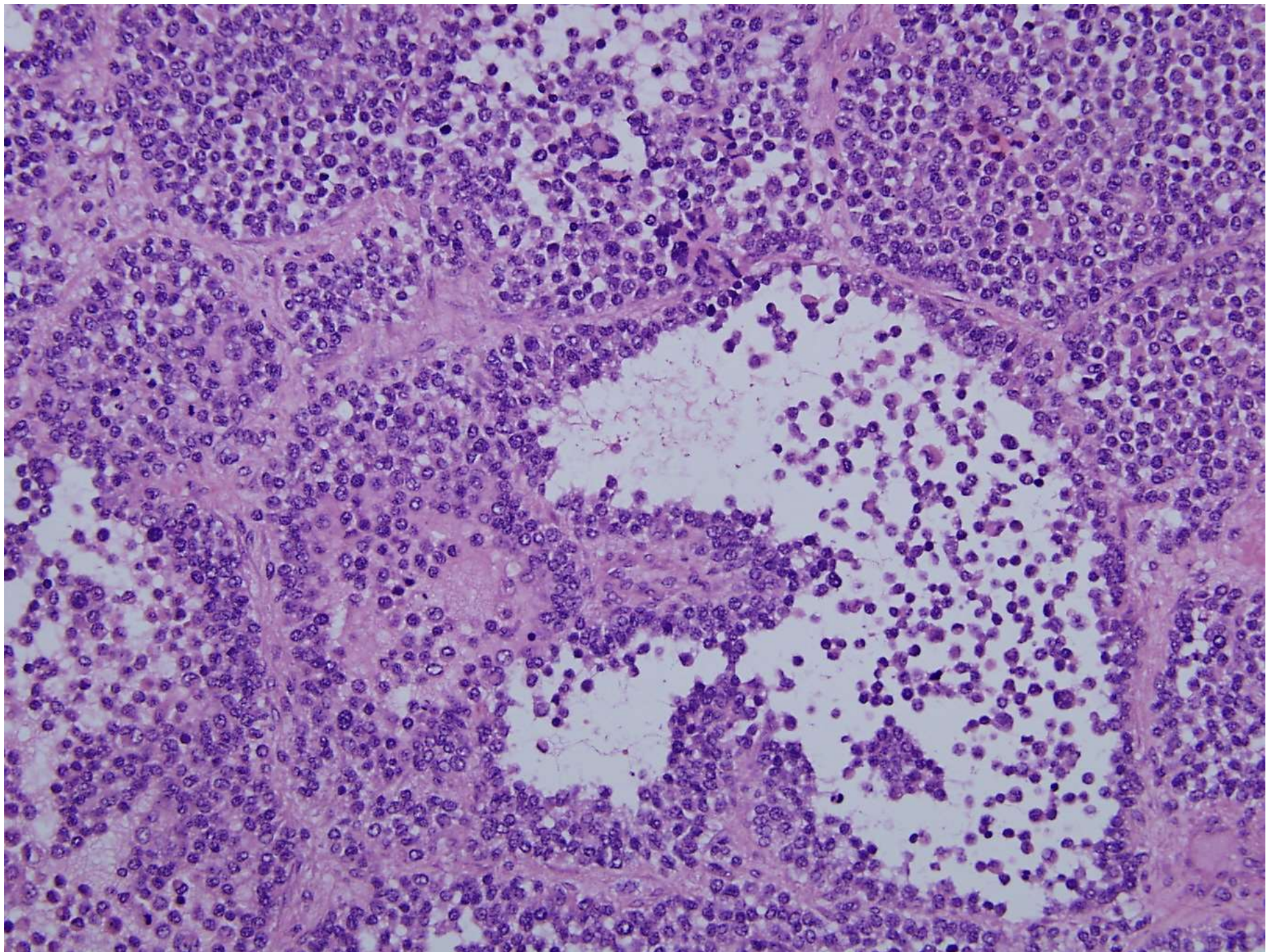


Alveolární rhabdomyosarkom

- Lokalizace:
 - Svaly horní i dolní končetiny
 - Předloktí, malíková hrana ruky
 - Lýtko
 - Trup
 - Perineum, hýždě
 - Paraspinálně
 - Hlava a krk
 - Nos, orbita a víčka
- Věk: spíše starší 10 let
- Jasná vazba na kosterní svalovinu a končetiny
- Chování: tendence k časně generalizaci do LU, plic, pankreatu, kostí, varlat, nadledvin
- Klinika: hmatná rezistence (úraz?), generalizovaný nádor

Alveolární rhabdomyosarkom

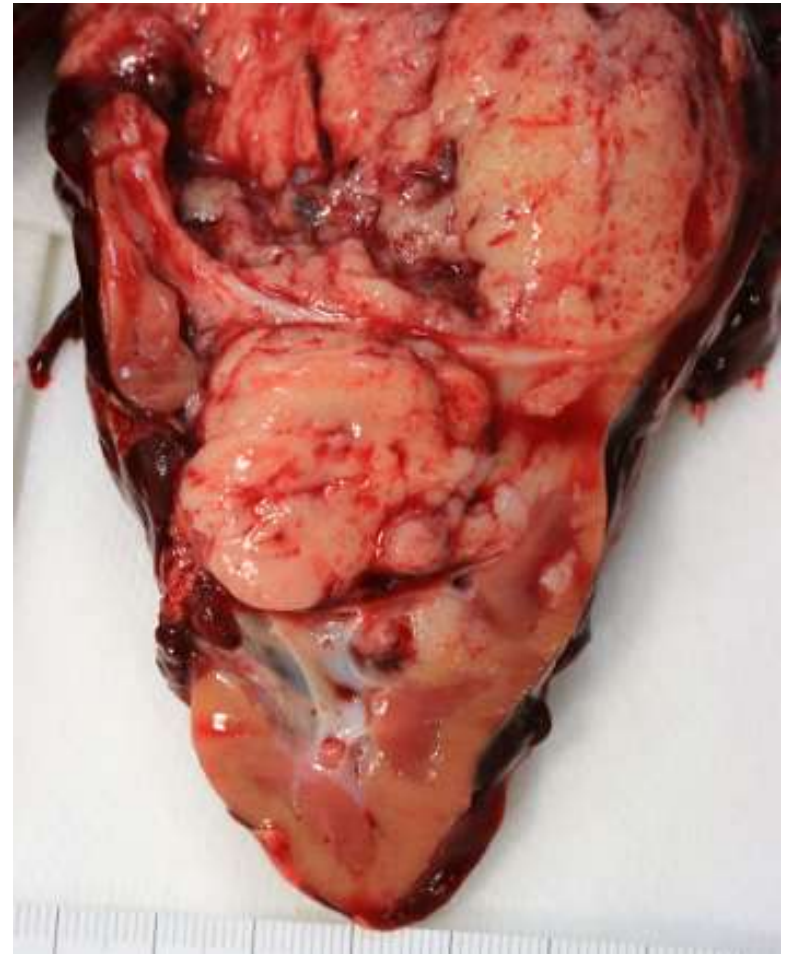
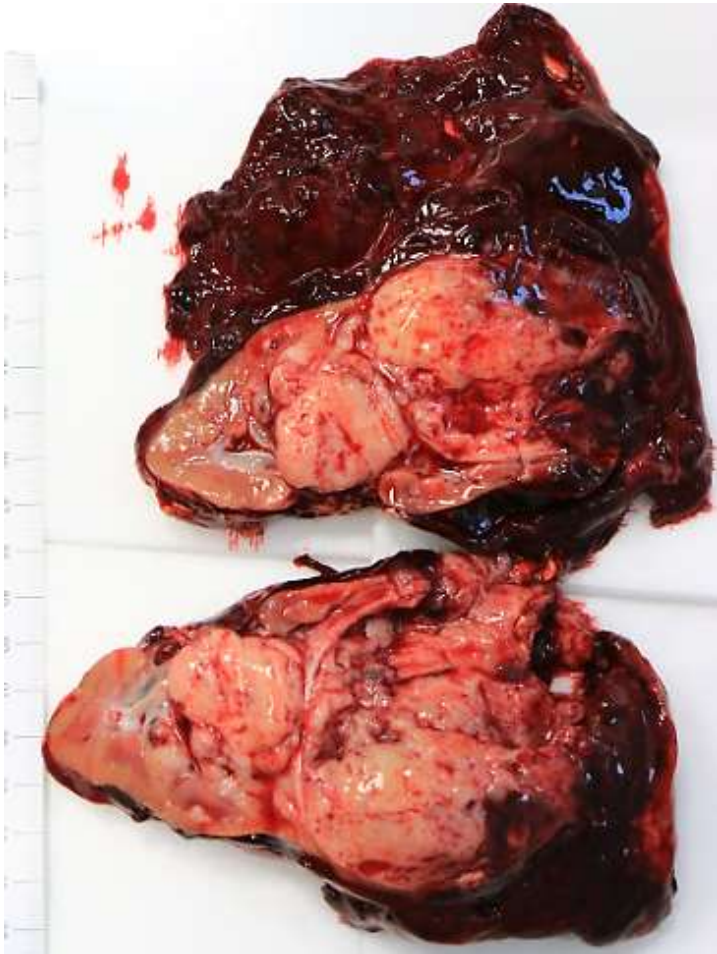
- Kulatobuněčný sarkom
- Rhabdomyoblasty mezi nediferencovanými bb.
- Alveolární růst
 - Ztráta koheze
 - Jakoby „plicní“ alveoly či žlazová lumina

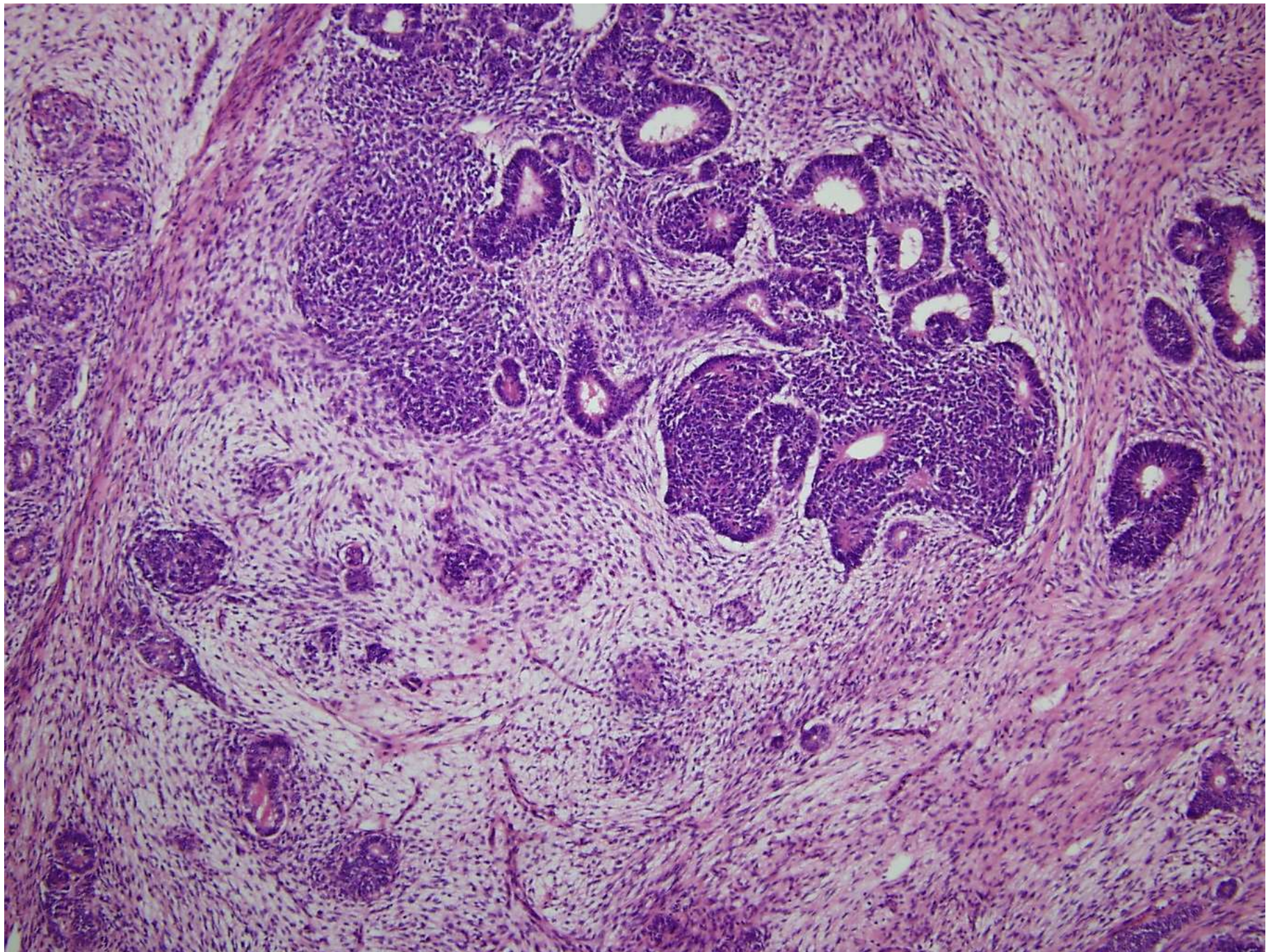


Wilmsův nádor (nefroblastom)

- **Nejčastější nádor ledvin u dětí**
- 3 měsíce – 6 let
- Klinicky: hmatná rezistence v břiše, bolest břicha z ruptury tumoru
- Může být bilaterální (zejména u některých genetických syndromů)
- WT histologie
 - **Smíšený nádor**
 - **Blastém/epitel/stroma = trifazický**
 - Jedna z fází může být v absolutní převaze
 - Čistě epitelový
 - Blastémový
 - Stromální (kosterní svalovina)

WT, primární nefrektomie - ruptura





Retinoblastom

- Věk:
 - První měsíce života, vrchol ve 2 letech
- Jednostranný
- **Oboustranný**
 - Hereditární/familiární
 - AD
- Trilaterální
 - Intrakraniální
 - Glandula pinealis = 3. oko
 - Prognóza velmi špatná
- Histologie
 - Nádor z malých modrých kulatých buněk
 - Flexner-Wintersteinovy rozety

KLINIKA:

Bílý reflex zornice (kočičí oko)

Strabismus

Nádory dětského věku - shrnutí

- Benigní (hemangiom, lymfangiom, osteochondrom...)
- Maligní – VELMI odlišné od nádorů dospělých
 - Leukémie a lymfomy
 - Nádory mozku
 - Medulloblastom – nádor vermis mozečku
 - Sarkomy měkkých tkání a kostí
 - rhabdomyosarkom
 - Blastomy
 - Neuroblastom/ganglioneuroblastom, Willmsův tumor ledviny, retinoblastom
 - Germinální nádory
 - Teratom (sakrokokcygeální)
 - KARCINOMY SE PRAKTICKY NEVYSKYTUJÍ
 - 85% dětí se dnes vyléčí (dlouhodobé následky, sekundární malignity....)
- *V rámci každého nádoru se vyskytují prognosticky příznivé i nepříznivé typy (věk, cytogenetika, molekulární genetika....stále nové poznatky)*
- Histologie: malé modré kulaté buňky, rychle se dělí – mitózy
 - Rozety (neuroblastom, medulloblastom)
 - Rhabdomyoblasty (rhabdomyosarkom)