

Základy klinické onkologie

06 – Dětská onkologie embryonální nádory

Bajčiová V., Zitterbart K.,

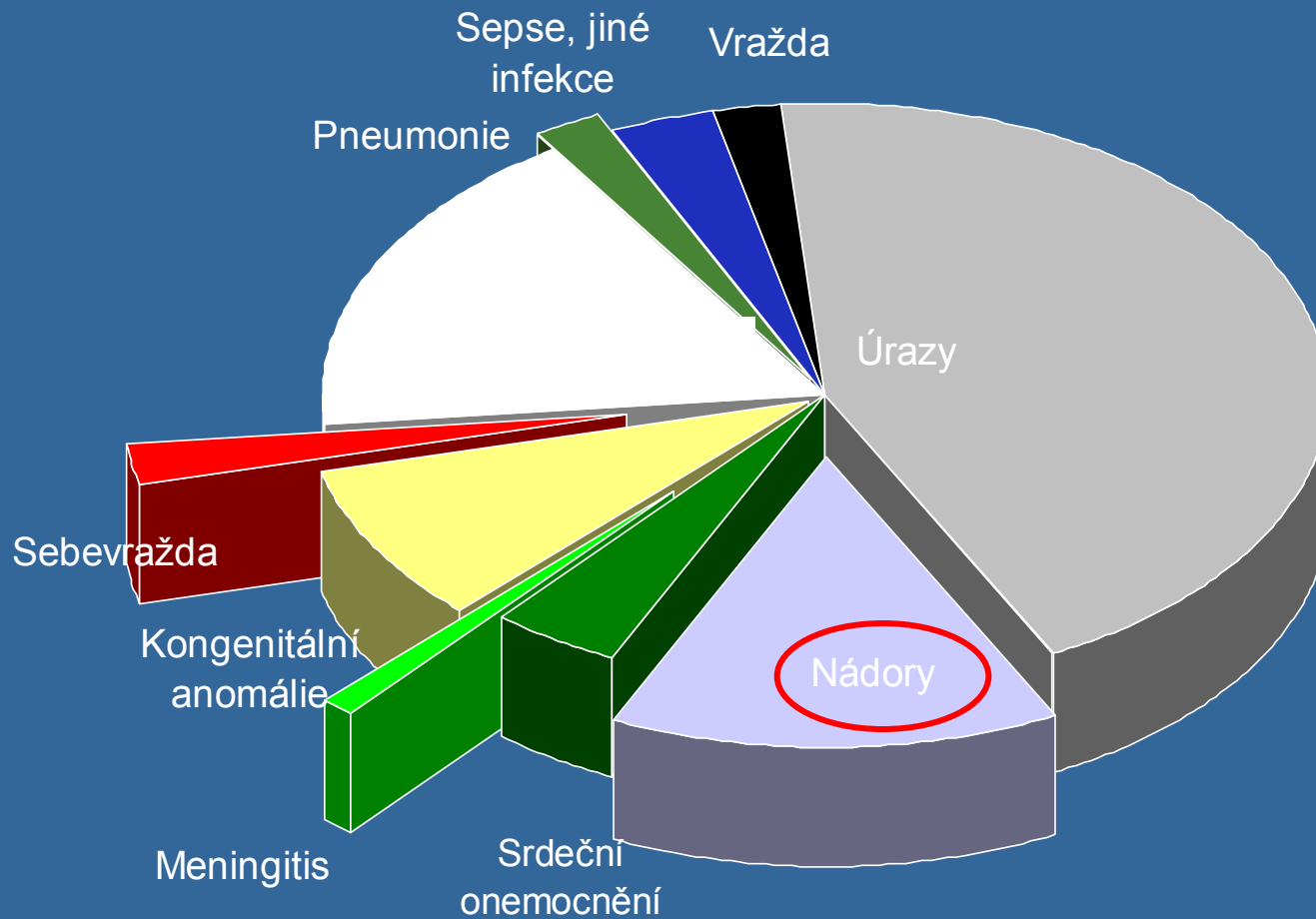
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



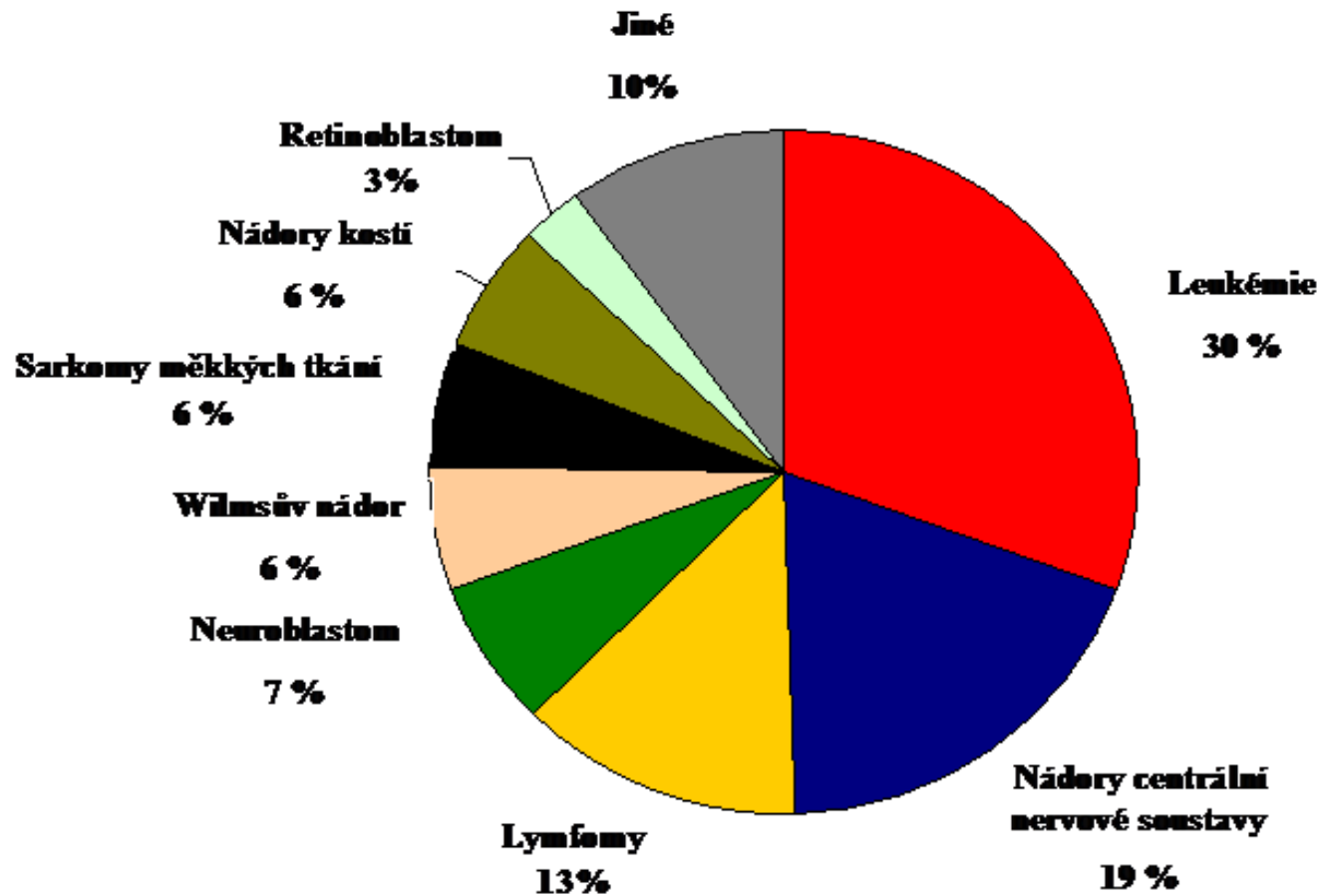
EVROPSKÁ UNIE



Příčiny úmrtí u dětí do 15 let v „ekonomicky vyspělém“ světě



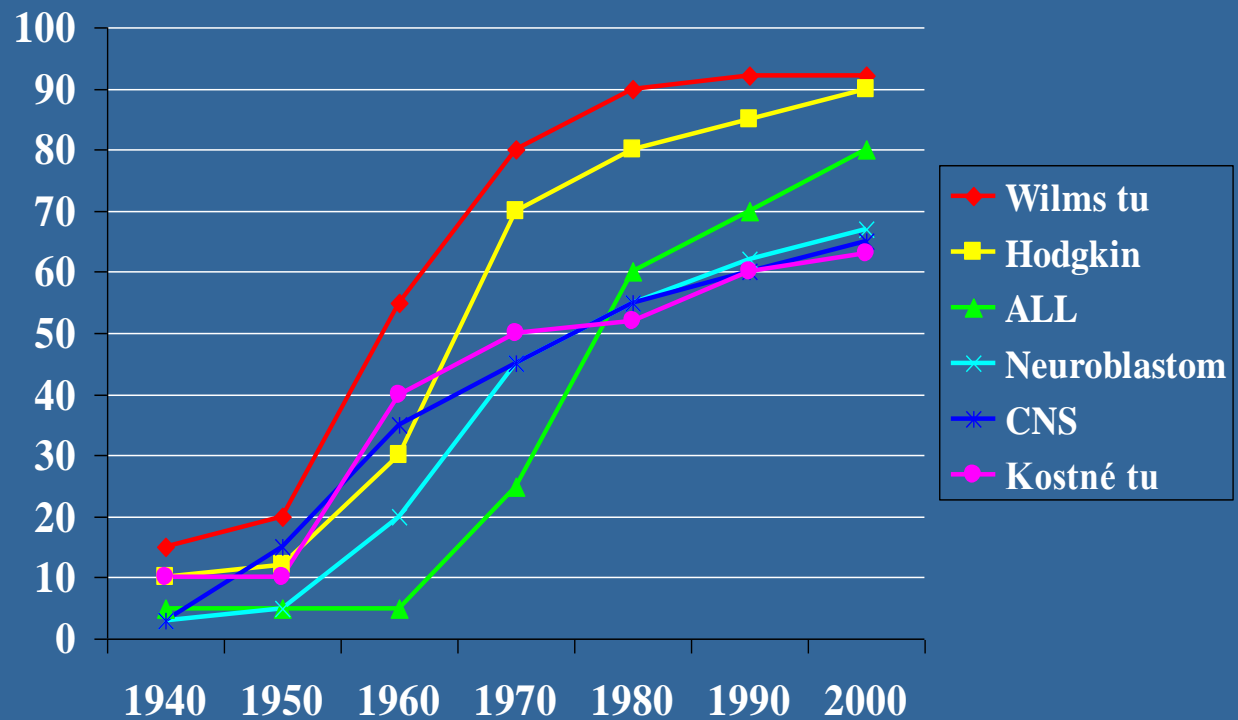
Nejčastější typy malignit u dětí pod 15 let



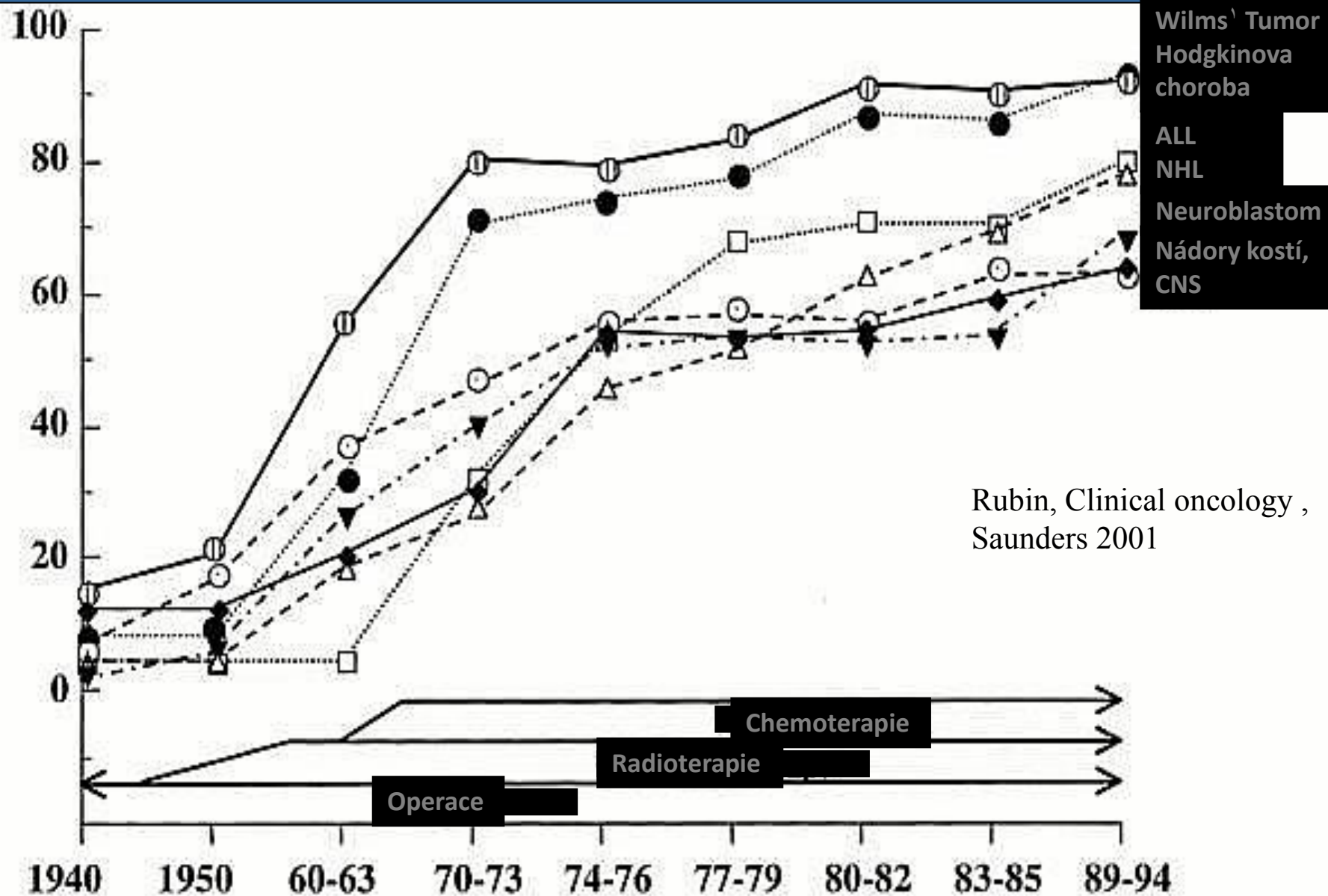
Pokroky dosažené v přežívání dětských onkologických pacientů

Přežívání v letech:

- 1950 10 - 20%
- 1960 40 - 55%
- 1970 75 - 83%
- 1980 83 - 85%
- 1990 do současnosti 85 - 90%



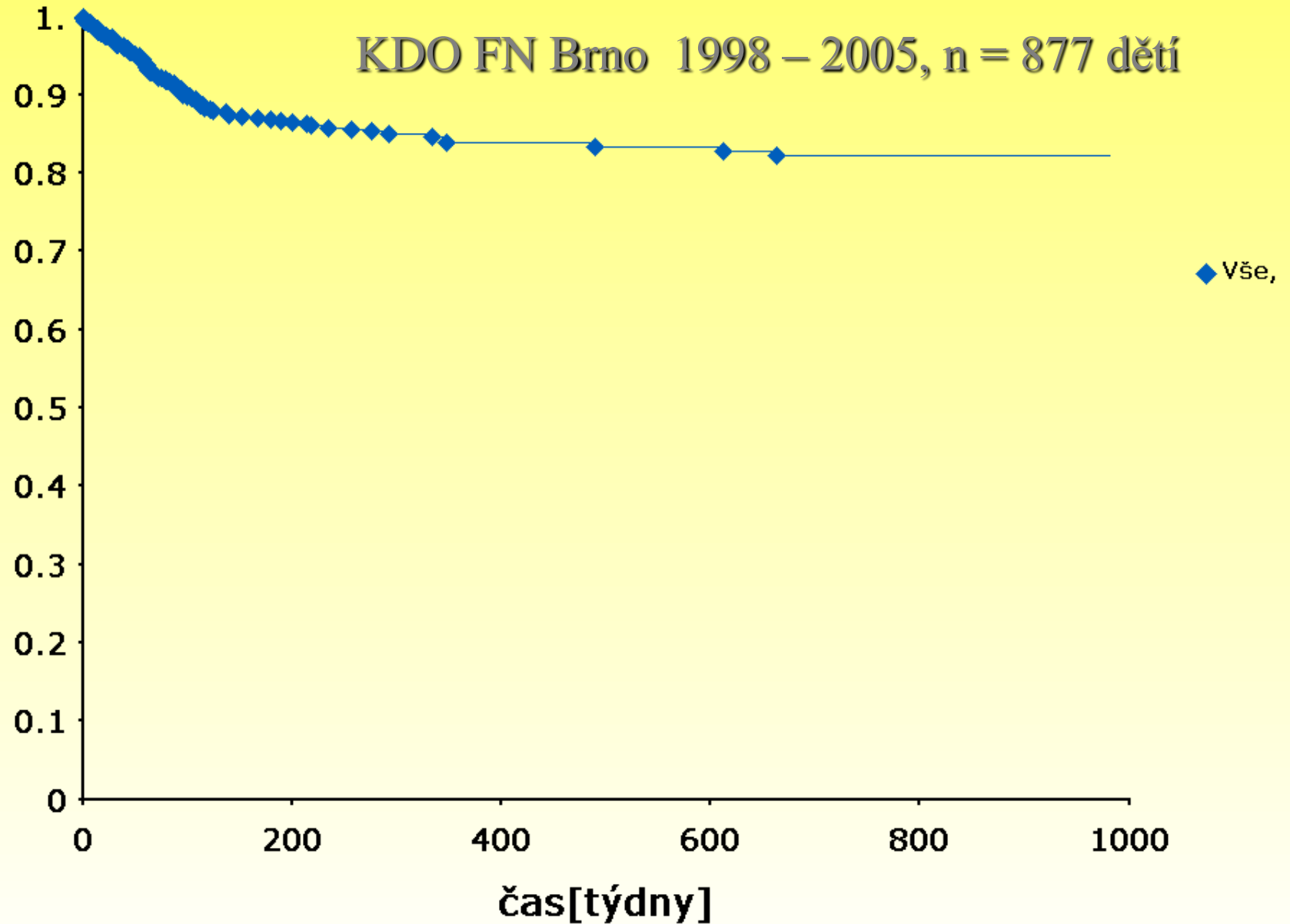
CHT = základní léčebná modalita v dětské onkologii



Analýza přežití

KDO FN Brno 1998 – 2005, n = 877 dětí

Kumulativní podíl přežívajících



Význam dětské onkologie

- Stálý pomalý nárůst incidence:
 - meziroční nárůst 0.8%
 - výjimka: MM 1%, nádory varlat 2%, NHL 2%
- Rozdíly v incidenci geografické i rasové
- Výrazné léčebné úspěchy – zvyšuje se počet přežívajících pacientů – survivors
 - v roce 2010 bude 1 z 1000 mladých lidí vyléčený dětský onkologický pacient
- Otázka kvality života - lidský faktor
 - ekonomický faktor

Rozdíly nádorů dětí a dospělých

Nositel nádoru - dítě



- **Není zmenšený „dospělý“**
- Růst tkání
- Vývoj orgánů
- Limitace pro léčbu
- Lepší tolerance léčby
- Riziko pozdních následků
- RT - věk dítěte
 - dávka záření
 - ozařovaný orgán
- CHT : - funkční poruchy
 - sterilita
 - sekundární malignity
- Chirurgie: - mutilační zákrok

Rozdíly nádorů dětí a dospělých

Nádor samotný

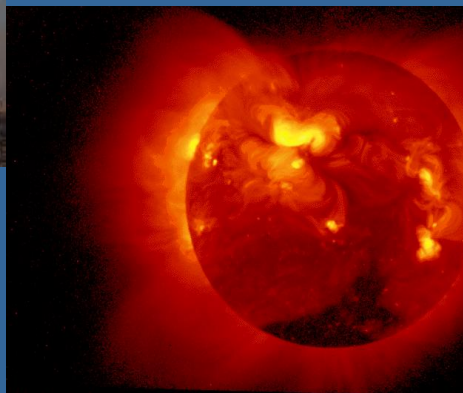
Typy a distribuce jednotlivých nádorů

- ◆ U dětí: nádory z nediferencovaných tkání
embryonální, mesenchymální nádory
2 věkové vrcholy výskytu
- ◆ U dospělých: dediferenciace už zralých tkání
epiteliální nádory
nárůst incidence s věkem

Etiologie a biologie nádorového procesu

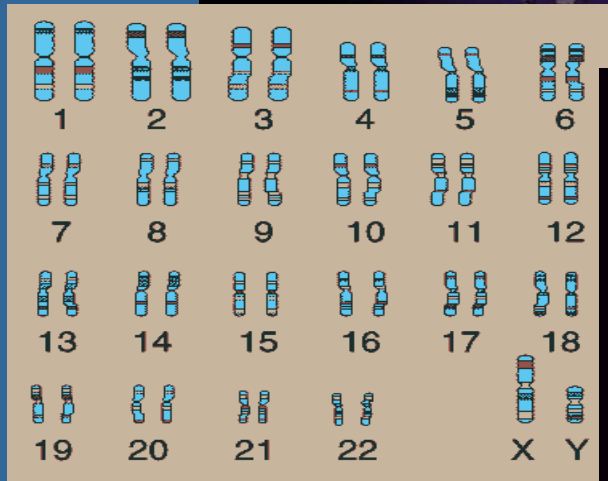
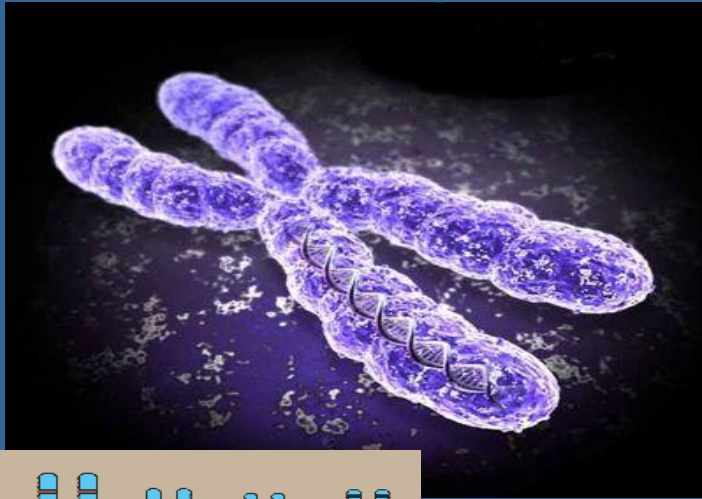
- ◆ Histogeneze, doubling time
- ◆ Biologická charakteristika , agresivita chemosenzitivita, rychlá diseminace

Etiologie nádorů - zevní faktory



- mají v dětské onkologii jen podružní roli
- účinek zevních faktorů je ovlivněn délkou expozice
- nevysvětlují existenci/rozvoj nádorů u novorozenců
- vliv na dětské nádory je nepřímý – expozice rodičů , germinální mutace u rodičů
- nutná osvěta populace
- zdravý životní styl
- virová infekce:
 - HPV infekce – ca čípku,
 - hepatitis B - hepatocelulární ca
 - EBV – M.Hodgkin, NPC

Etiologie nádorů – vnitřní faktory

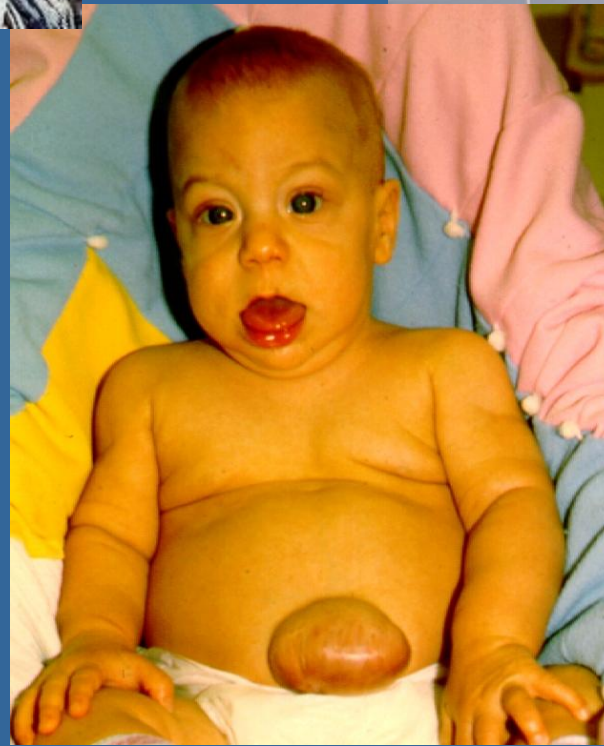


- Sy chromozomální instability
- Vrozené vývojové chyby:
 - hemohypertrofi
 - anomálie genitourinární
- Vrozené syndromy a asociace s nádory :Wiedeman-Beckwith sy
Denis-Drash sy
fakomatozy
neurofibromatosis
- Imunodeficit: primární
stav po imusupres.th
- Knudson: two hits hypothesis
- Chromozomální aberace:
 - Down sy
 - Li Fraumeni sy

Cafe au lait skvrny (NF1)



Hemihypertrofi



Nijmegen-breakage syndrom

Wiedeman- Beckwith syndrom

Rozdíly nádorů dětí a dospělých

Filozofie léčby

■ Filozofie a organizace péče

◆ Cíl - kurativní

- vyléčit s minimem nežádoucích účinků

◆ Paliace je spíše výjimečná

- důležité rozeznat hranici paliace

- péče nejen o dítě, ale i rodinu, sourozence

◆ Nutná velmi dobrá organizace na národní i mezinárodní úrovni

– koncentrace pacientů, dostupnost péče

- 1 centrum / 4 - 5 miliónů obyvatel

Rozdíly mezi dětskými a dospělými nádory

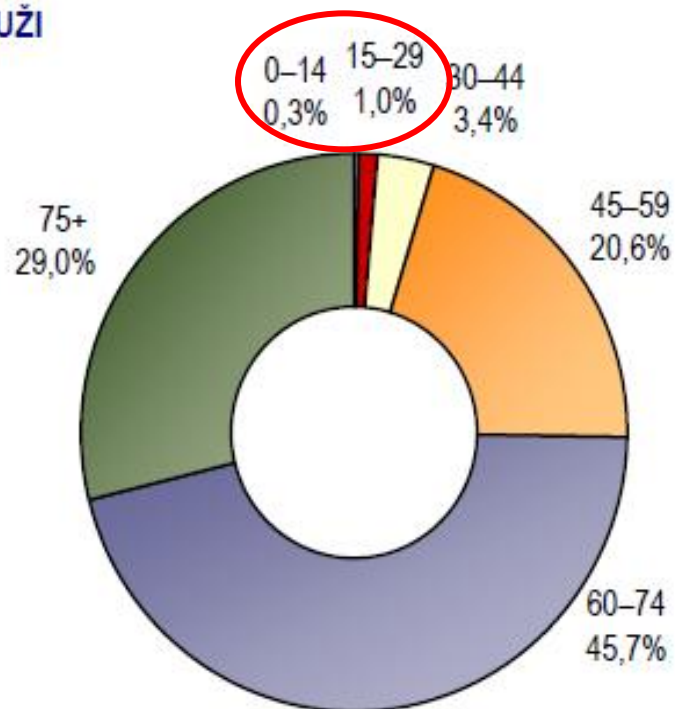
Tumor	Pediatrický typ	Adultní typ
Histogeneze	mesenchymální (sarkomy) embryonální	epiteliální (karcinomy)
Premaligní status (carcinoma in situ)	není popsán	často
Biologická aktivita: klinická agresivita růstová aktivita th response rate	velmi vysoká hodiny/dny velmi dobrá	záleží na typu nádoru týdny/měsíce často limitována
Etiologie: faktory zevního prostředí	většinou neznámá žádný efekt/expozice rodičů	často neznámá důležitý rizikový faktor
Screening	žádný efekt	zásadní efekt
Věk	2 peaky: 0 – 5 roky 10 – 15 let	zvyšující se s věkem
Výsledky léčby	75 – 80% vyléčitelné	> 70% paliace

Charakteristika zhoubných nemocí u dětí

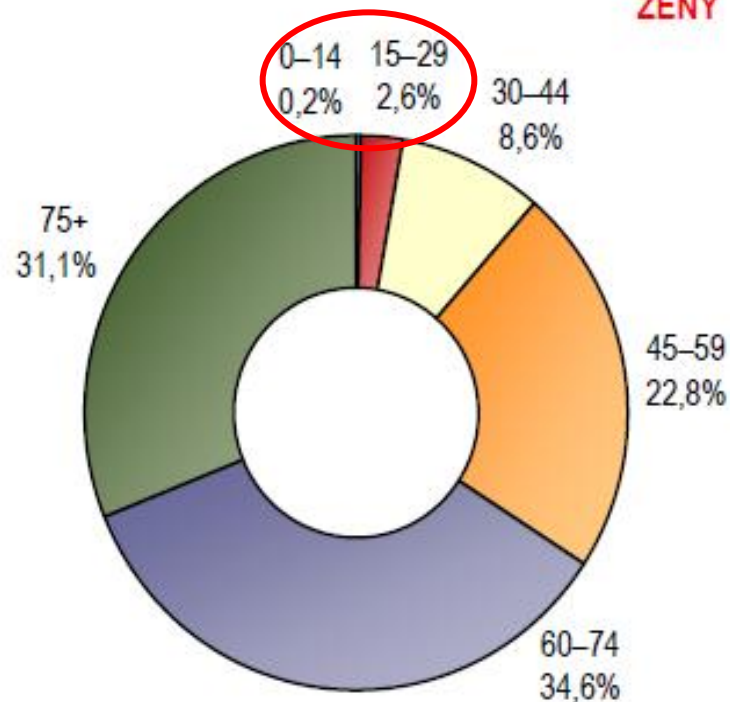
- Zhoubné onemocnění u dětí jsou vzácná:
 - tvoří 0.5 – 1% všech malignit
 - incidence 130 – 140/ 1milion
 - 1:600 dětí
 - ve vysokém % kurabilní
 - bez léčby život ohrožující
- Včasná a správná diagnostika rozhoduje o osudu dítěte
- Příznaky jsou NESPECIFICKÉ, různorodé, podmíněné
 - věkem dítěte
 - typem onemocnění
 - lokalizací a rozsahem nádoru

Věková struktura nově diagnostikovaných novotvarů v ČR v roce 2006

MUŽI



ŽENY



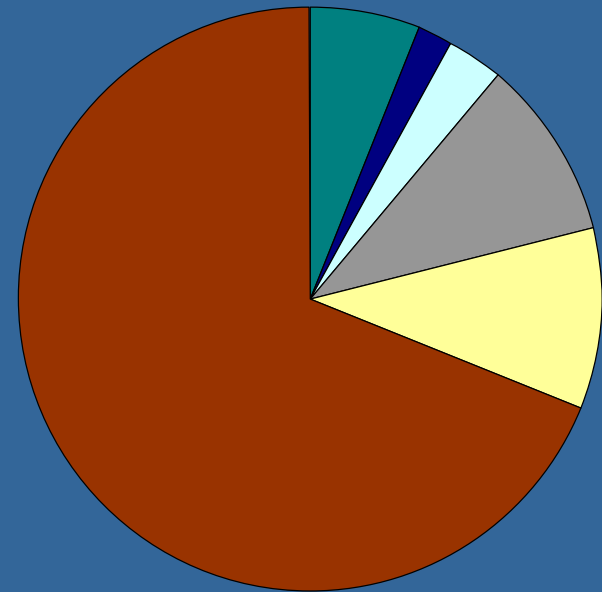
V ČR ročně dg 68 000 malignit, pouze cca 350 u dětí < 15 let, cca 300 u adolescentů do 20 let

Embryonální typy nádorů

Hlavní typy embryonálních nádorů

- Nefroblastom (WT)
- Retinoblastom
- Neuroblastom
- Medulloblastom
- Hepatoblastom
- Jiné(vzácné):PPB

nediferencovaný

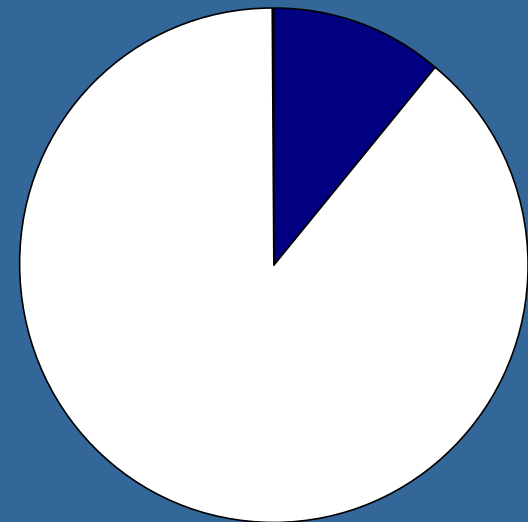


Neuroblastom

- Nejčastější solidní extrakraniální nádor dětského věku
- 7-10% všech dětských nádorových onemocnění
- 15% úmrtí na nádorové onemocnění v dětství
- Věk v době diagnózy: 40% do 1 roku
75% do 4 let věku
98% do 10 let věku

medián: 18 měsíců

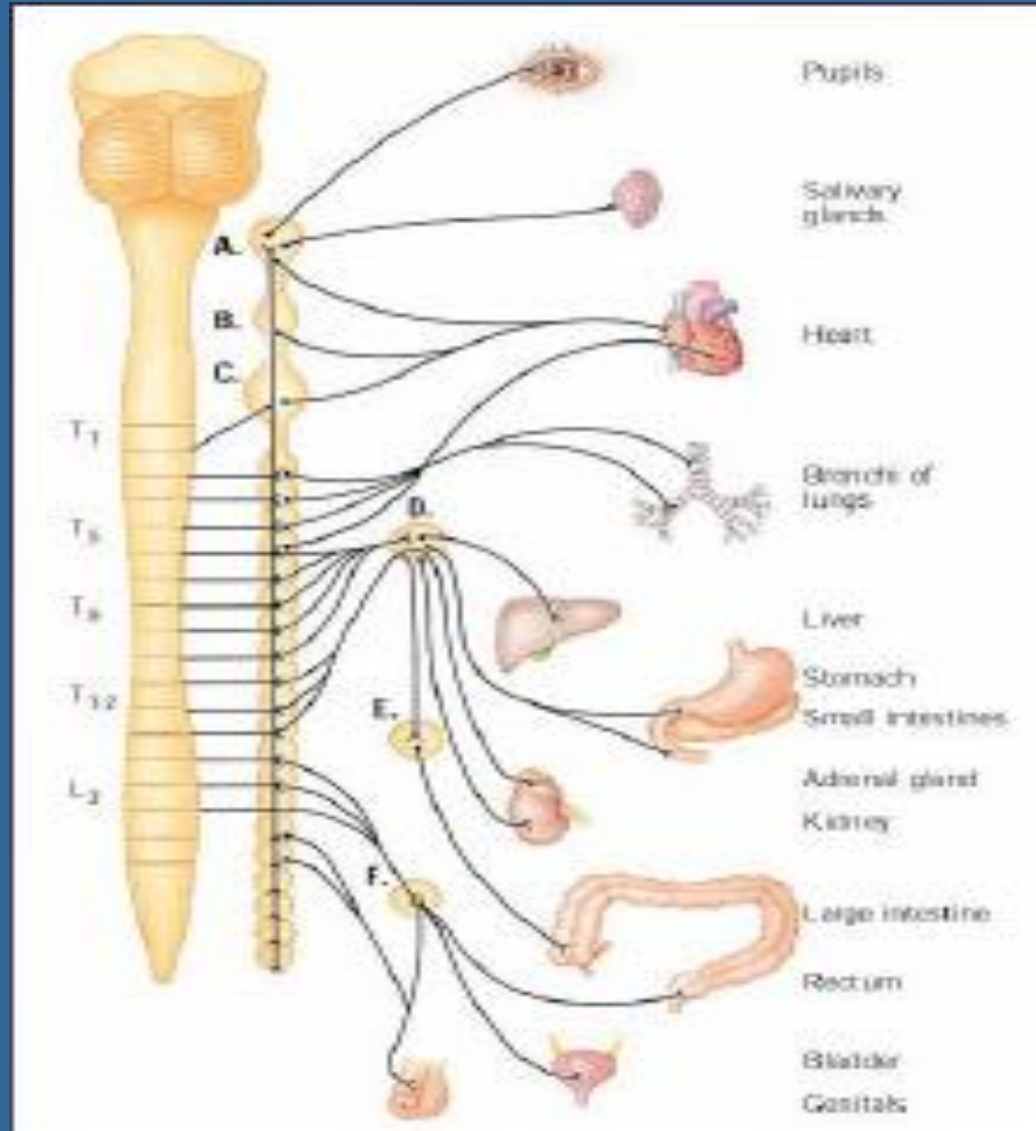
- Incidence onemocnění neuroblastomem je cca 1:7000 živě narozených dětí
- Incidence in situ neuroblastomu zjištěná při autopsiích dětí mladších 3 měsíců věku je 1:259



■ NBL ■ jiné nádory

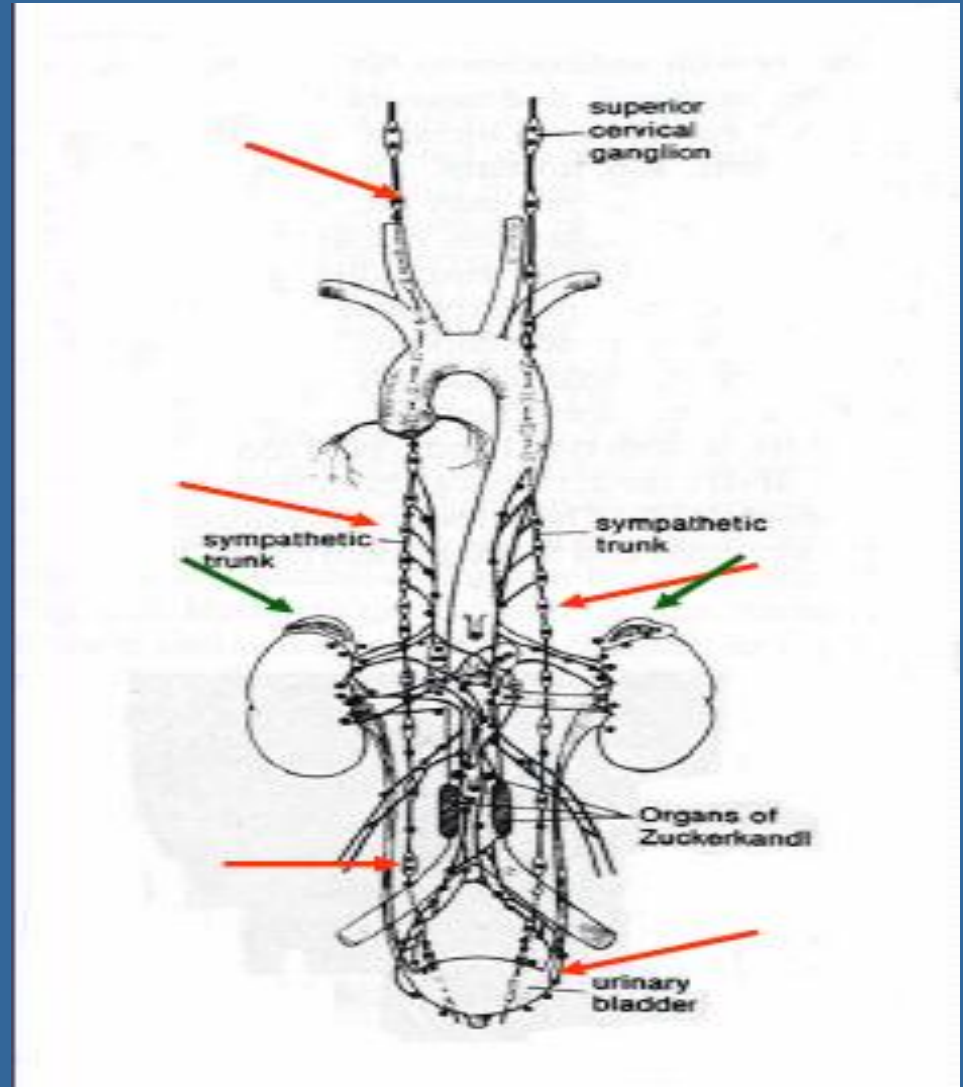
Neuroblastom

- **Prekurzorová buňka:**
primitivní adrenergní neuroblast
neurální lišty
- **Dorsolaterální výběžky neurální lišty:**
- spinální ganglia
- dorsální spinální nervové kořeny
- chromafinní buňky



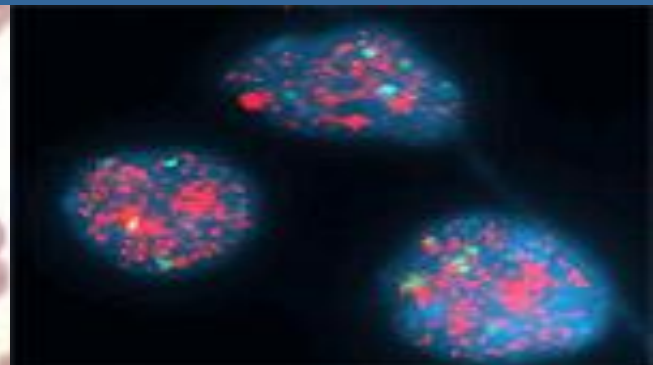
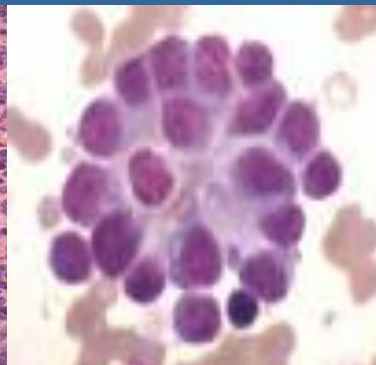
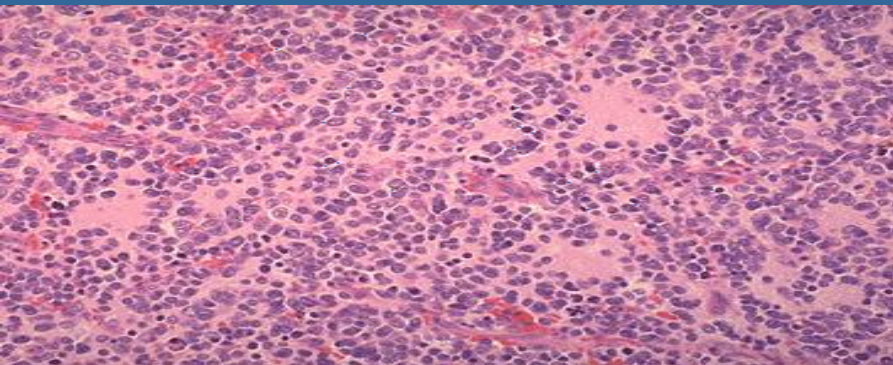
Lokalizace

- **Primární tumor**
- **dřeň nadledviny (35%)**
- **paraspinální ganglia**
- **dutina břišní (30%)**
- **zadní mediastinum(20%)**



Etiologie

- Environmentální vlivy: kouření v graviditě (tabák nepravděpodobně)
marihuana ??
alkohol v těhotenství
léky , pohlavní hormony
diuretika
- Virové infekce – chronická inf. – MFV virus
- Toxiny - těžké kovy - barvy na vlasy v těhotenství
- Vzácně dědičná predispozice (<5% pacientů s posit. RA)



Specifika neuroblastomu

- Výrazná klinická a biologická variabilita onemocnění
- Spontánní regrese: 5 – 18% (cca 10 – 100x více než u jiných nádorů)
- Spontánní maturace
- Velmi rozdílné léčebné přístupy sledování x operace x chemoterapie x Tx
- Spontánní regrese onemocnění – 5-10%

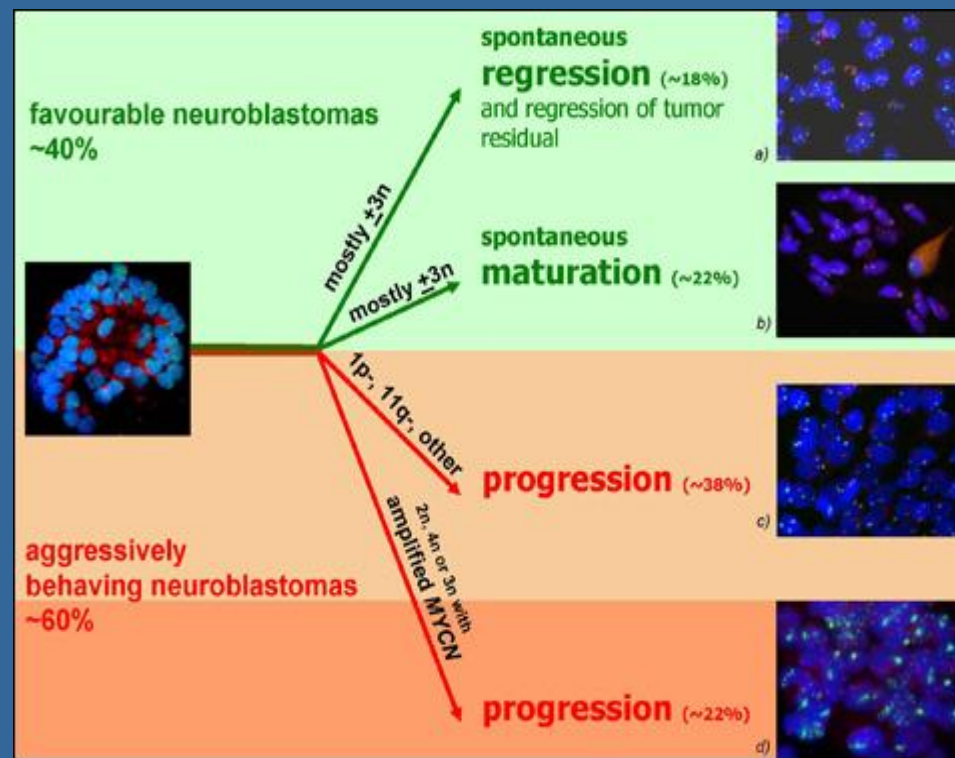


Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

Klinické příznaky

- Systémové příznaky:
 - únava, celková slabost, nechutenství
 - nepropívání, anemie, změny chování
 - teploty, bolesti kloubů a kostí
- Paraneoplastické příznaky:
 - nadměrná produkce katecholaminů, pocení, hypertenze, palpitace, flush
 - nadměrná produkce VIP (průjmy, hypokaliémie, neprospívání)
 - „opsoklonus-myoklonus sy „ (30%), souvisí s autoprotilátkami
- Příznaky lokální
- Spontánní regrese a apoptoza
- Biochemické projevy:
 - VMA/HVA v moči
 - LDH, NSE, ferritin



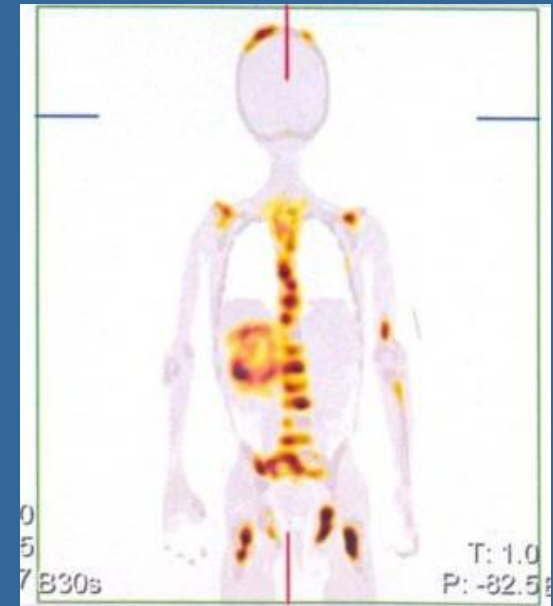
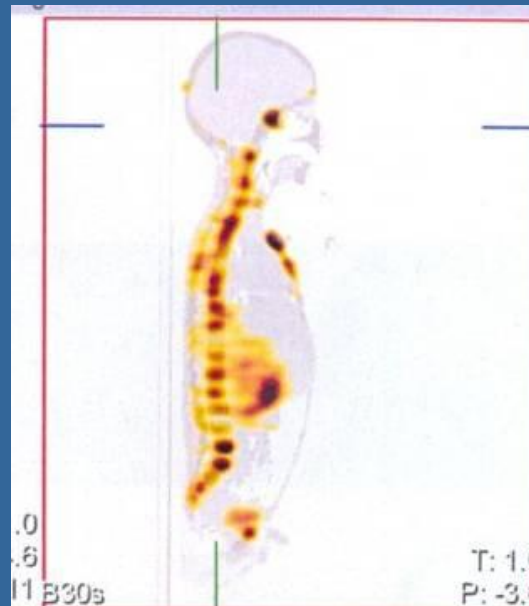
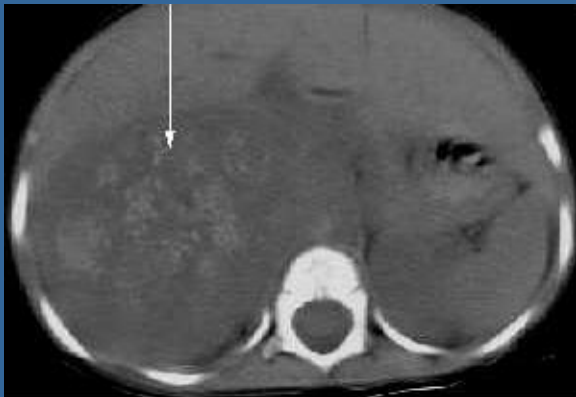
Neuroblastom

příznaky z lokálního růstu primárního tumoru



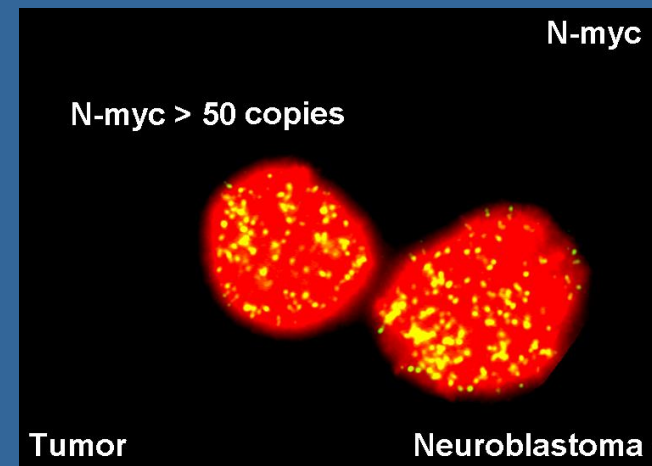
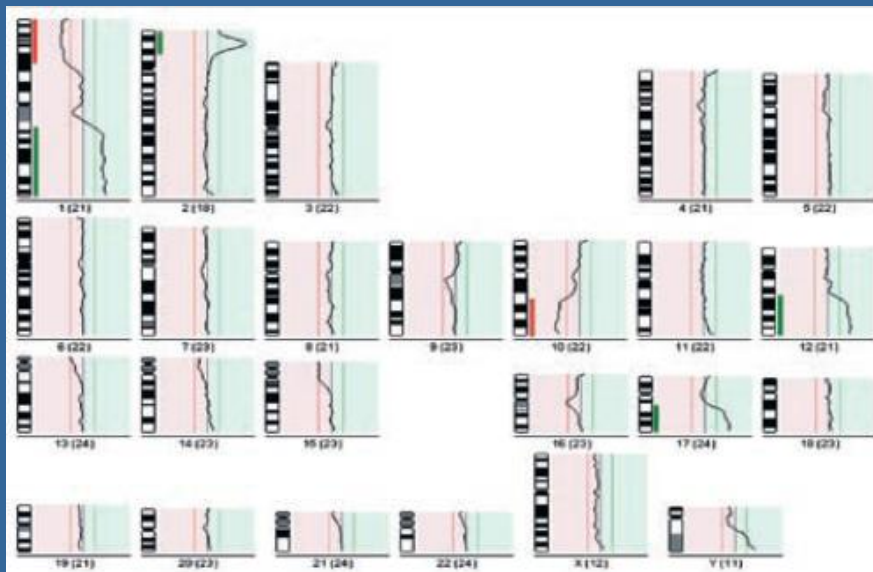
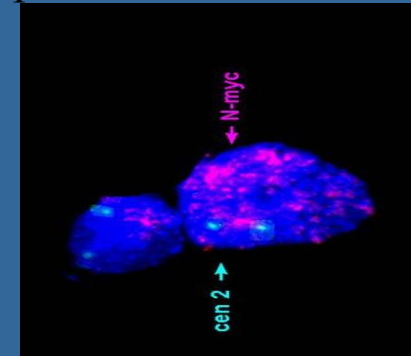
Diagnostika

- Klinické vyšetření
- Nádorové markery: LDH, NSE, ferritin, VMA/HVA a katecholamíny v moči
- Radiologické vyšetření: UZ, rtg, CT/MRI
- MJBG scan
- KD a vyšetření nádorové tkáně – histologie nestačí k určení míry rizika a zahájení adekvátní léčby – biologické studie



Biologické studie

- Zisk genetického materiálu – NMYC
- NMYC – 2p24
- cca 20-25% pacientů
- nezávislý negativní prediktivní faktor přežití
- historie – 1. molekulárně genetický marker použitý k prospektivní terapeutické stratifikaci pacientů!!
- mnohočetné kopie NMYC v buňce – FISH
- amplifikace – obvykle 50-150 kopií



Prognostické faktory



- **Klinické stadium (INSS) (1,2, 4S vs. 3,4)**
- **Věk v době diagnózy (pod/nad 18 měsíců)**
- **NMYC amplifikace**
- **Histologický subtyp**
- **DNA index**
- **del 11q , del 1p 36**
- **17q gain – nově hodnocený faktor**

NEUROBLASTOM

Panel: INSS staging system

- 1 Localised tumour with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumour microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumour could be positive)
- 2A Localised tumour with incomplete gross excision; representative ipsilateral non-adherent lymph nodes negative for tumour microscopically
- 2B Localised tumour with or without complete gross excision, with ipsilateral non-adherent lymph nodes positive for tumour. Enlarged contralateral lymph nodes should be negative microscopically
- 3 Unresectable unilateral tumour infiltrating across the midline, with or without regional lymph node involvement; or localised unilateral tumour with contralateral regional lymph node involvement; or midline tumour with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement
- 4 Any primary tumour with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, or other organs (except as defined by stage 4S)
- 4S Localised primary tumour in infants younger than 1 year (as defined for stage 1, 2A, or 2B), with dissemination limited to skin, liver, or bone marrow (<10% malignant cells)

	Age	MYCN	Ploidy	Histology	Other	Risk group
1						Low
2A/2B		Not amplified			>50% resection	Low
		Not amplified			<50% resection	Intermediate
		Not amplified			Biopsy only	Intermediate
		Amplified				High
3	< 547 days	Not amplified				Intermediate
	≥ 547 days	Not amplified		Favourable		Intermediate
	≥ 547 days	Amplified				High
4	≥ 547 days	Not amplified		Unfavourable		High
	<365 days	Amplified				High
	<365 days	Not amplified				Intermediate
	365-547 days	Amplified				High
	365-547 days		DI=1			High
	365-547 days			Unfavourable		High
4S	365-547 days	Not amplified	DI>1	Favourable		Intermediate
	≥547 days				Asymptomatic	Low
	<365 days	Not amplified	DI=1			Intermediate
	<365 days	Missing	Missing	Missing		Intermediate
	<365 days	Not amplified			Symptomatic	Intermediate
	<365 days	Not amplified		Unfavourable		Intermediate
	<365 days	Amplified				High

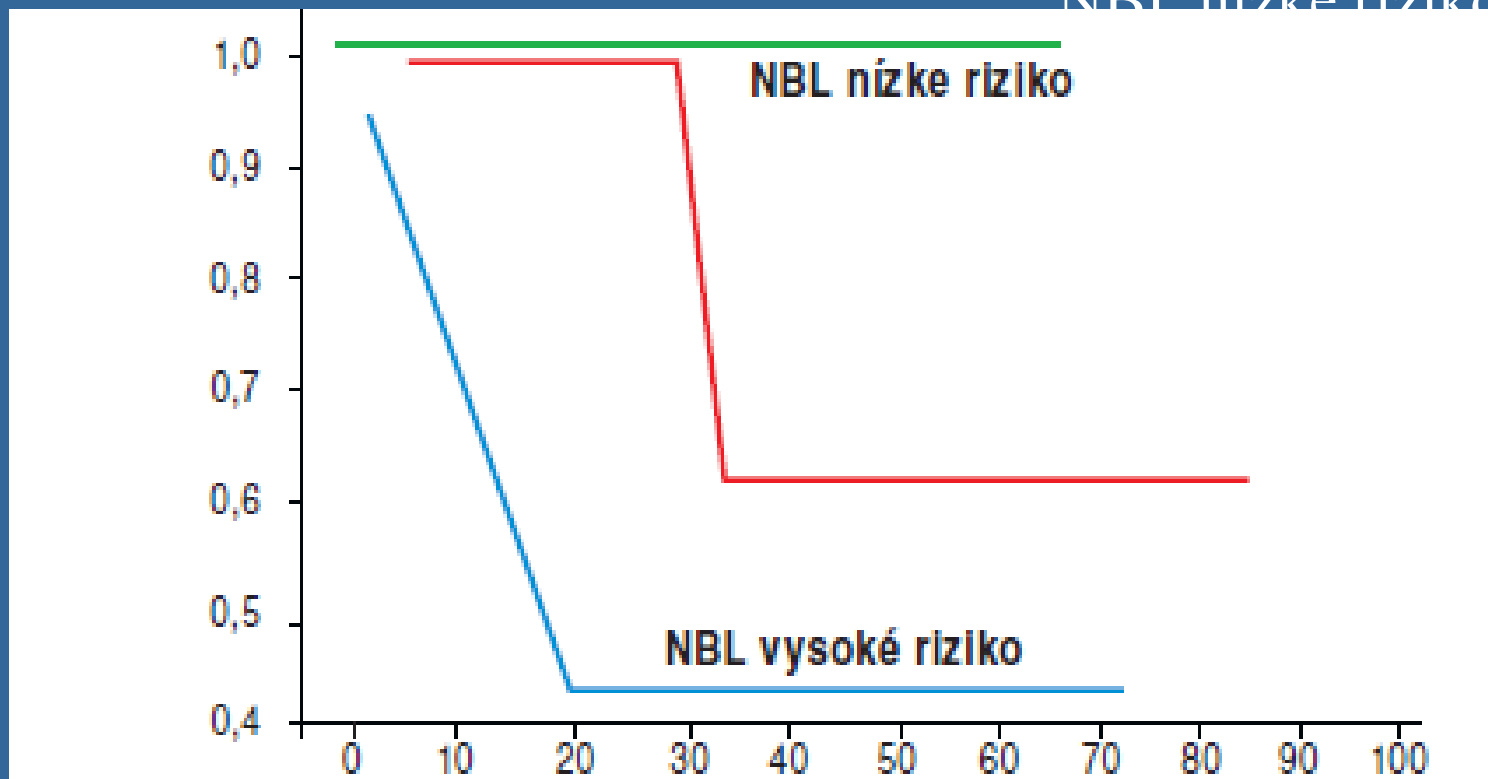
Data do not change risk grouping.

Table: Proposed Children's Oncology Group risk stratification schema, by stage

amplifikace MYCN

Přežití dle rizikových skupin ve FN Brno

NBL nízké riziko



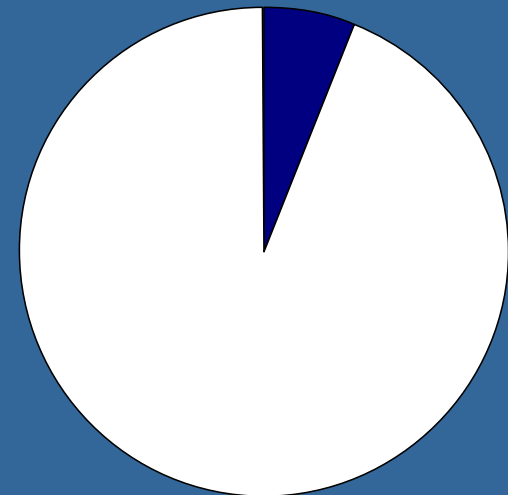
Perinatální neuroblastom



- Neuroblastom u dětí do 3 měsíců věku
- Zvýšená incidence – UZ screening ledvin!!!, vzácně dg. prenatálně
- Lokalizace – dřeň nadledviny
- Diff. Dg. – **krvácení do nadledviny**
- základní přístup – wait&watch – trpělivé sledování
- **Očekávání spontánní regrese** – v případě progresu onemocnění – **operace**

Nefroblastom (Wilmsův nádor)

- incidence 1 : 10 000
- tvoří až 87% nádorů ledvin
- vrchol výskytu do 5 let (medián 3.5 roku), nad 10 let vzácný
- 5 – 10% bilaterální výskyt
- výskyt většinou sporadický, pouze 1% má hereditární charakter



■ Wilms ■ jiné nádory

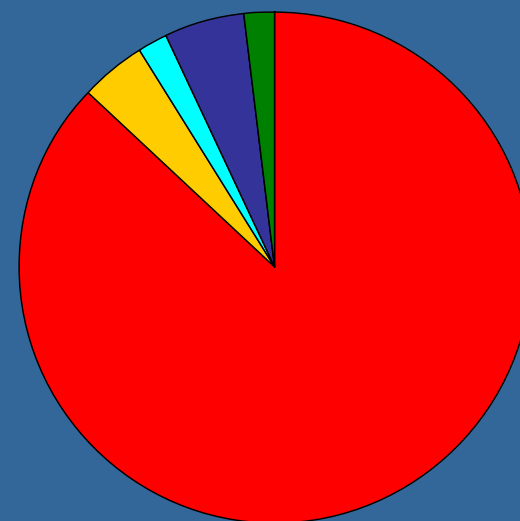
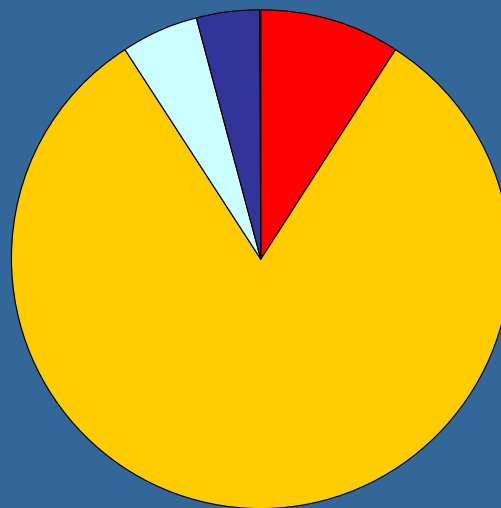
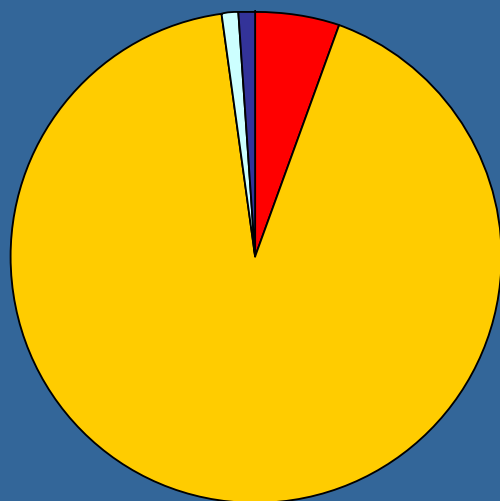
Typy nádorů ledvin dle věku

Dospělí

Adolescenti

Děti

Wilmsův nádor	<5 %	9%	87%
RCC	85%	80%	2 – 4%
Rhabdoid tumor	1 %	5%	2%
Clear cell sarkom	< 1%	4%	4 – 5%
Mesoblast.nefrom	0%	0 %	2%



■ mesobl.n. ■ Wilms ■ RCC ■ Rhabdoid ■ Clear cell

Etiologie

- většinou není známá
- zvýšený výskyt a predispozice ke vzniku WT popsána u hereditárních anomálií a syndromů

<i>Syndrom</i>	<i>Lokus</i>	<i>Genetická léze</i>	<i>Riziko WT</i>
WAGR	11p13	delece WT1 genu	30%
Denys-Drash	11p13	bodová mutace WT1 genu	90%
Frasier	11p13	bodová mutace WT1 intron 9	nízké
Beckwith-Wiedemann	11p15	přesná genet.léze ?? ztráta imprintingu několika genů včetně IGF2,H19,p57	5%

Klinické příznaky

- Nejčastější příznak – asymptomatická hmatná (často i viditelná) nádorová masa
- Často náhodný nález
- Celkový stav dítěte velmi dobrý, bez alterace
- Méně než 1/3 pacientů má nespecifické příznaky:
 - subfebrility
 - únava
 - obstipace, bolesti břicha
- 10 – 30% pacientů má makroskopickou hematurii (někdy pouze přechodná), znamená prorůstání nádoru do dutého systému ledviny
- U 25% dětí se může objevit hypertenze

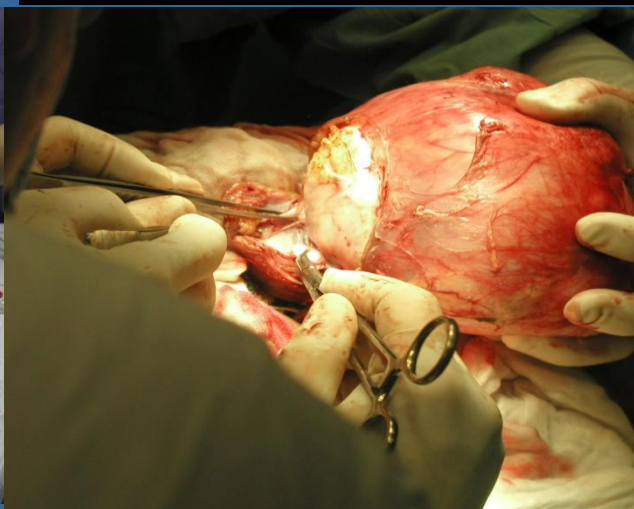


Diagnostika

- Anamnéza
- Klinické vyšetření
- Zobrazovací vyšetření: UZ břicha (+ doppler)
CT břicha, rtg plic a CT plic
+ další vyšetření pro podezření na metastatický proces
- Funkční vyšetření: DTPA ledvin
- Laboratorní vyšetření: hematologické (krevní obraz, event koagulace)
biochemické (ionogram, renální testy, LDH)
neexistuje žádný specifický nádorový marker
- Histologické vyšetření + imunohistochemie
- Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření



Bilaterální Wilmsův nádor

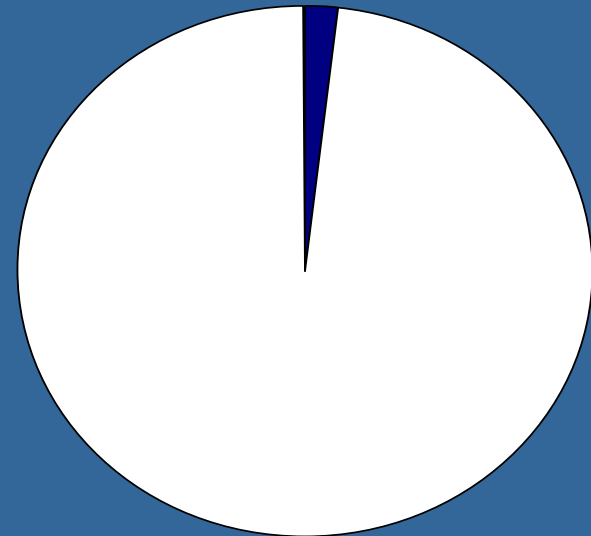


Léčba nádorů ledvin

- Klasifikace a zařazení do rizikových skupin dle individuální míry rizika:
 1. histologie (přesné histologické určení)
 2. věk pacienta
 3. velikost nádoru
 4. biologické charakteristiky nádoru
- Léčebné modality: v kombinaci
 1. chemoterapie
 2. chirurgická léčba: nefrektomie
heminefektomie (v přísně indikovaných případech)
 3. radioterapie: indikace se výrazně redukovaly, RT pouze u:
 - neradikální operace, perforace (ruptura) pouzdra nádoru
 - postižení abdominálních lymfatických uzlin
- Bilaterální nádor: pacienti jsou léčeni individuálně, snaha o zachování co největšího množství funkčního renálního parenchymu

Hepatoblastom

- **Nejčastější maligní nádor jater u dětí:**
- Tvoří 1% nádorů u dětí
- Incidence je 1.5 : 1 milion
- 80% nádorů jater u dětí < 15 let
- vrchol výskytu pod 5 let věku



■ HBL □ jiné nádory

Etiologie

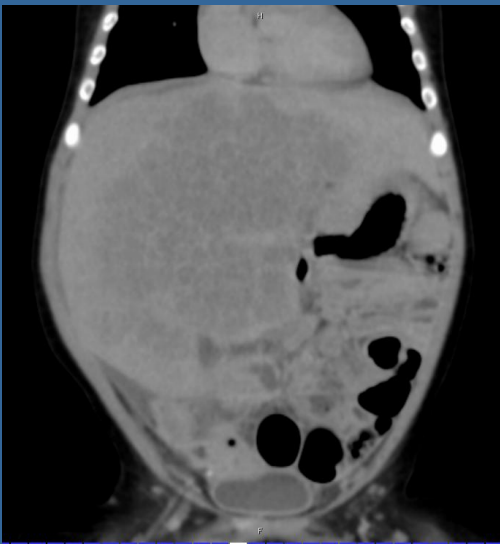
- **Příčiny (etiologie)** : většinou neznámá
- **Asociace s vrozeními faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
 - hemihypertrofie
 - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
 - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

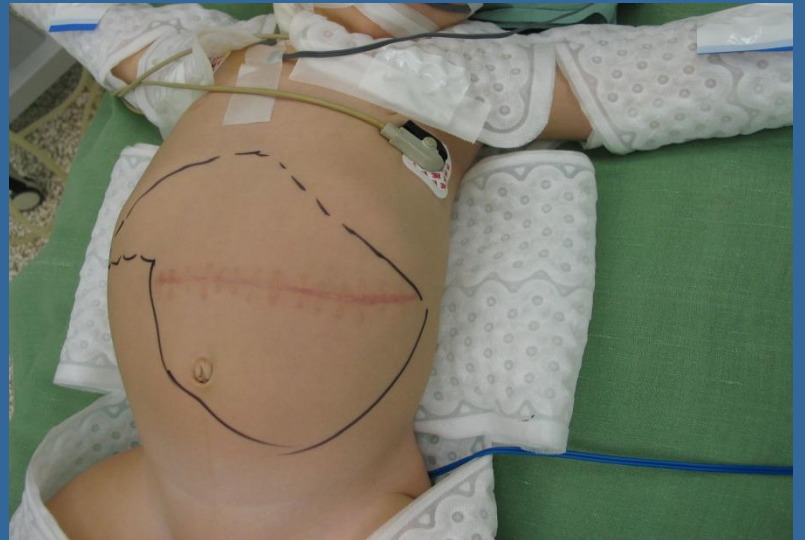
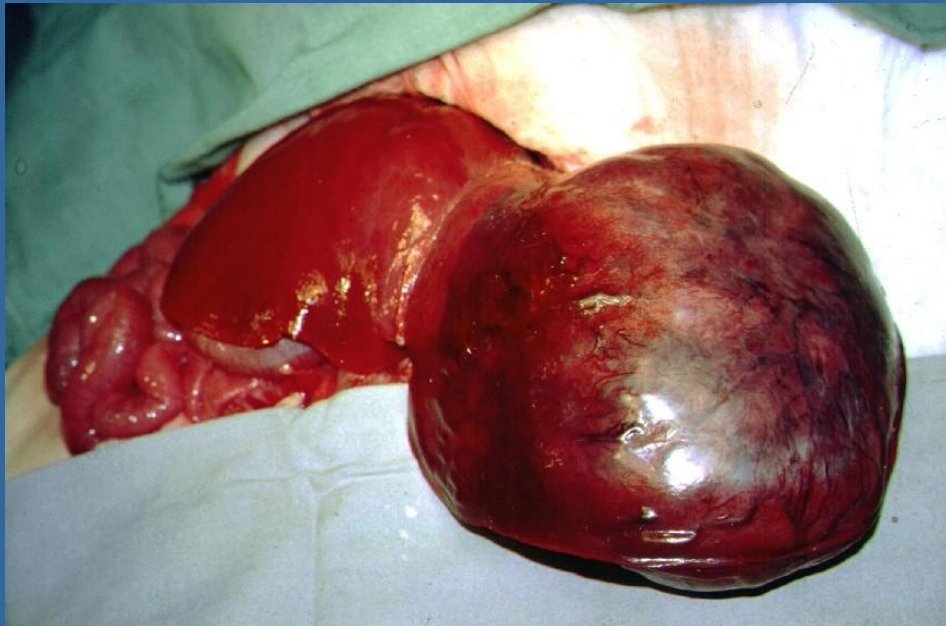
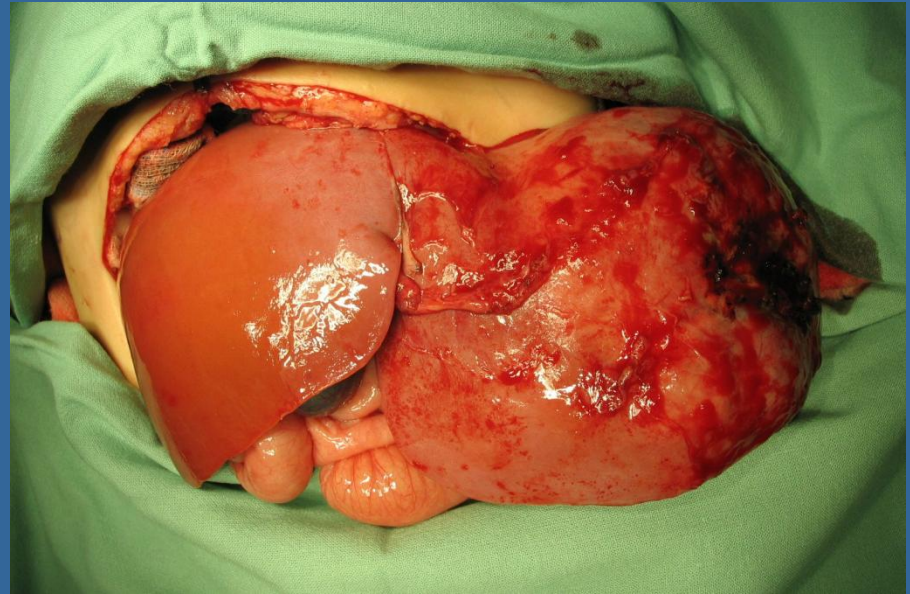
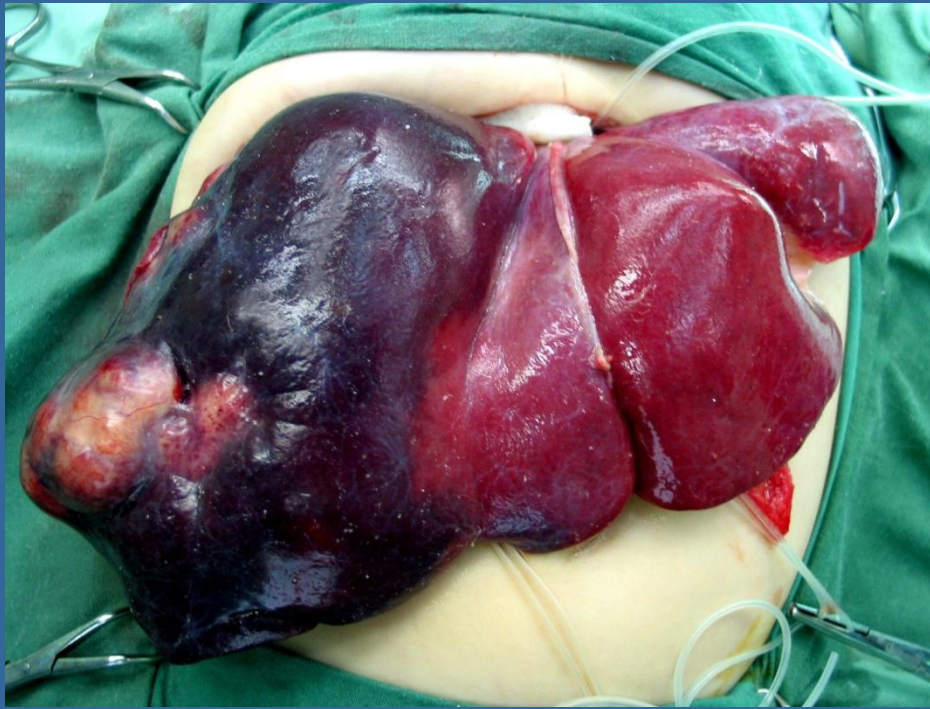


Klinické příznaky

Příznaky závisí od velikosti nádoru, rychlosti růstu nádoru, přítomnosti a lokalizaci metastáz a věku dítěte

- Zvětšený objem břicha, hmatná (viditelná) nádorová masa po pr. žeberným obloukem
- Celkový stav dítěte nemusí být alterován
- Nechutenství, bolesti břicha, anemie – méně časté
- Žloutenka, svědění kůže, známky koagulopatie, otoky – vzácné
- Příznaky z metastáz (10-20%): plíce, LU, mozek, kosti





Chemoterapie



- **CHT výrazně zlepšila přežívání pacientů s HBL**
- **Hepatoblastom patří mezi kurabilní typy nádorů**
- **Neoadjuvantní CHT**
 - * **umožní změnu inoperabilního nádoru na operabilní**
 - * **eradikace plicních metastáz**
 - * **eradikace extrajaterní nemoci**

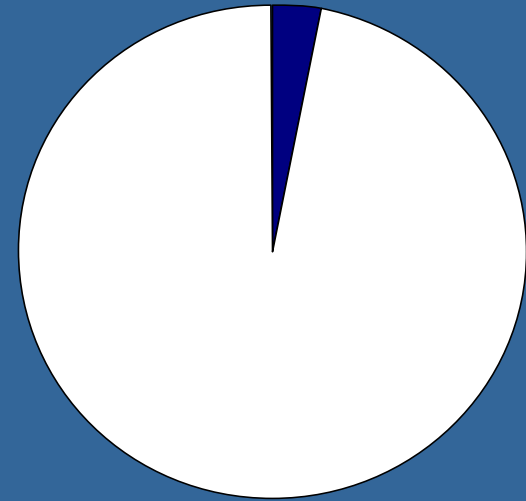
Prognóza hepatoblastomu

- Faktory ovlivňující prognózu:
 1. velikost, rozsah primárního nádoru
 2. přítomnost extrajaterních metastáz
 3. iniciální hladiny AFP
 4. dynamika poklesu AFP
 5. odpověď nádoru na chemoterapii
 6. radikalita operačního zákroku
- 5 let přežívá > 85% dětí

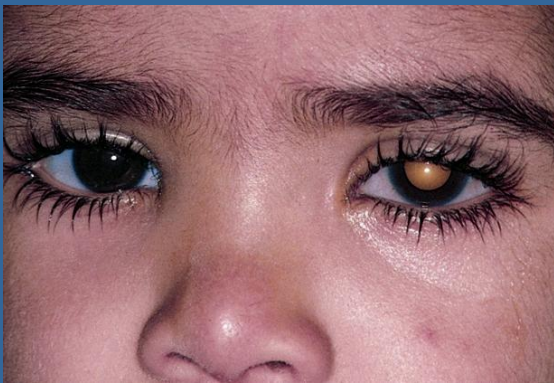


Retinoblastom

- Nejčastější primární nádor oka
- Původ v embryonální retině
- Incidence 1: 20 000 živě narozených
- Celosvětově stále 50% mortalita
- Ve vyspělých zemích téměř 99% RBL vyléčeno
- Příčinou 5% dětské slepoty

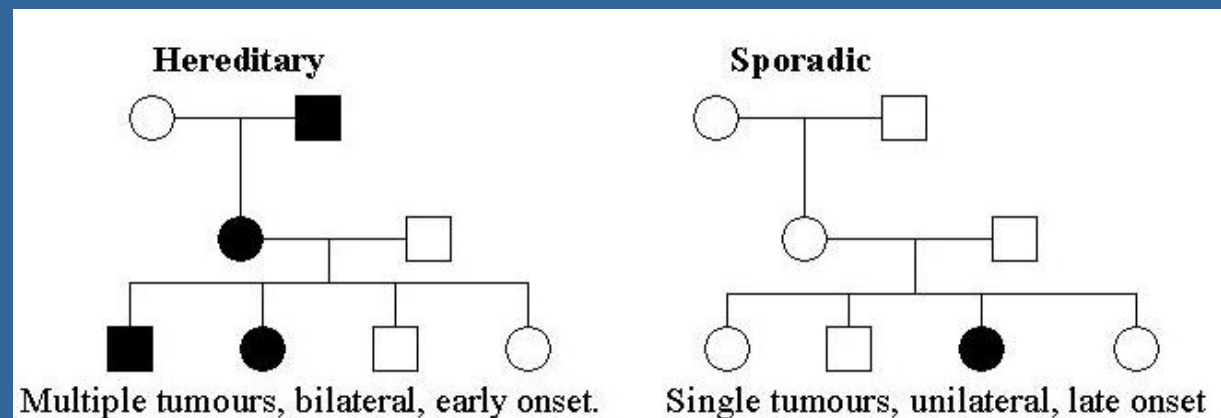


■ RBL ■ jiné nádory



Etiologie

- příčinou onemocnění je maligní zvrát retinoblastů způsobený ztrátou nebo mutací Rb1 genu. Rb1 gen patří mezi nádorové supresorové geny a hraje klíčovou roli v regulaci buněčného cyklu. Pro normální funkci Rb1 genu stačí jedna funkční alela, v případě postižení obou alel dochází k malignímu zvrátu postižené buňky (Knudsonova „two hits“ teorie, 1971)
- jedna třetina dětí s RBL má germinální mutaci
 - s pozitivní rodinnou anamnézou (hereditární forma)
 - de novo mutace na úrovni germinální buňky
- dvě třetiny mají sporadickou formu



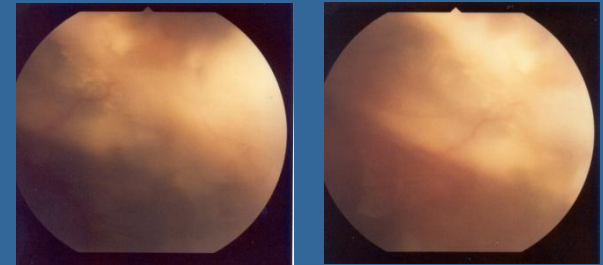
Klinické příznaky a diagnostika

90% dětí má některý z následujících příznaků:

- leukokorie
- strabismus
- glaukom
- ztráta vidění

10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) = „pseudoretinoblastom“

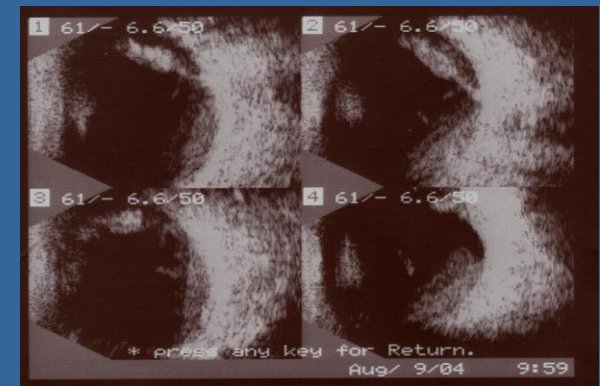
Foto fundu s masivními nádorovými hmotami, a zastřením sklivce RB metastázami před léčbou



Oční vyšetření v celk. anestezii – určení lokálního rozsahu choroby intraokulárně

CT: měkkotkáňová masa s kalcifikacemi postihující retinu, často se šířící do sklivce

MR: masa lehce/středně hyperintenzní v T1, středně/výrazně hypointenzní v T2, kalcifikace mohou být hypointenzní v T1 i T2



ultrasonografie stejného tumoru

Cíle a způsoby léčby

- **Cíle léčby:**
 1. záchrana života
 2. záchrana visu, oka (tzv „eye-free survival“)
 3. minimalizace pozdních následků
- **Metody léčby:**
 1. enukleace
 2. lokální intraokulární léčba: kryoterapie
thermoterapie
laserová terapie
radioaktivní plaky
 3. zevní radioterapie
 4. chemoterapie

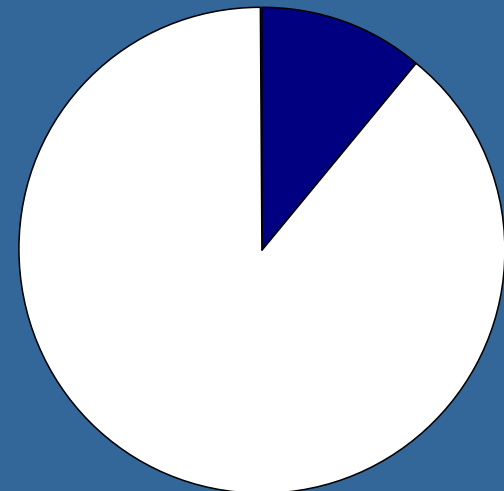
Vzácné embryonální typy nádorů

- Pleuro-pulmonální blastom
- Nediferencovaný blastom



Embryonální nádory CNS

- MBL -10-20% ze všech tumorů CNS, prototyp CNS embryon.nádorů
- Pinealoblastom, PNET
- Heredit. Příčiny – Turkotův sy, Gorlinův sy, Li-Fraumeni, <5% dětí s MBL



■ Embr.CNS ■ jiné nádory

WHO 2000 klasifikace E-CNS nádorů

- Medulloepitheliom
- Ependymoblastom
- **Medulloblastom:** desmoplastický MBL
velkobuněčný MBL
medullomyoblastom
melanotický MBL
- Supratentoriální primitivní neuroektodermální tumor (pinealoblastom)
- Neuroblastom
- Ganglioneuroblastom
- Atypický teratoid/rhabdoid tumor

Nádorová onemocnění dětí a mladistvých

- jsou **vysoce kurabilní onemocnění** (až 80% dlouhodobých remisí v specializovaných centrech)
- jsou život ohrožující nemocí
- včasná a správná diagnostika rozhoduje o osudu dítěte a úspěšnosti léčby (klinické stadium), ale i její náročnosti. (finanční i klinické, i s ohledem na pozdní následky)