

# Základy klinické onkologie

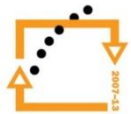
## Nádory u dětí

Karel Zitterbart, Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



**V současnosti žije v České republice na 780 hemofiliků, z nichž 230 jsou hemofilici ve věku 0-18 let**

**Na hemofilii se u dítěte s krvácivými projevy vždy myslí...**

zdroj: [www.hemofilici.cz](http://www.hemofilici.cz), MUDr.Světlana Köhlerová, OKH, Dětská nemocnice Brno)

**ale :**

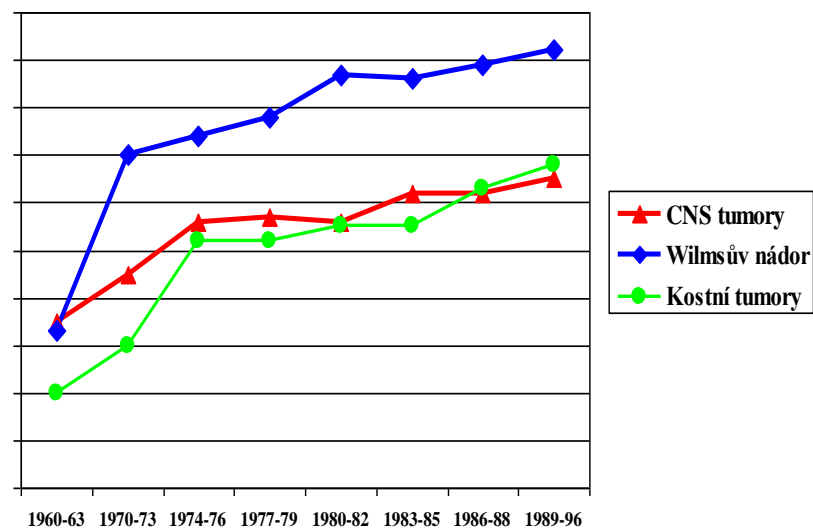
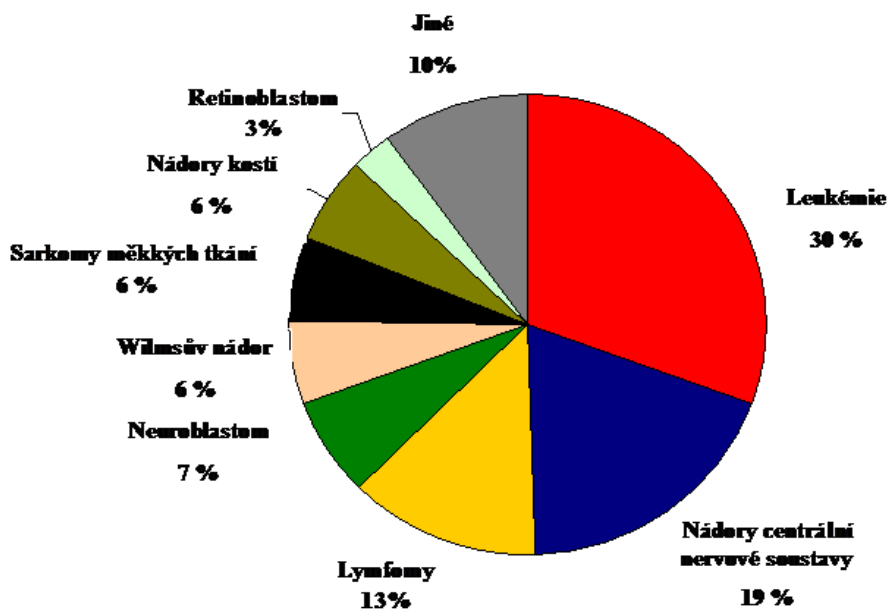
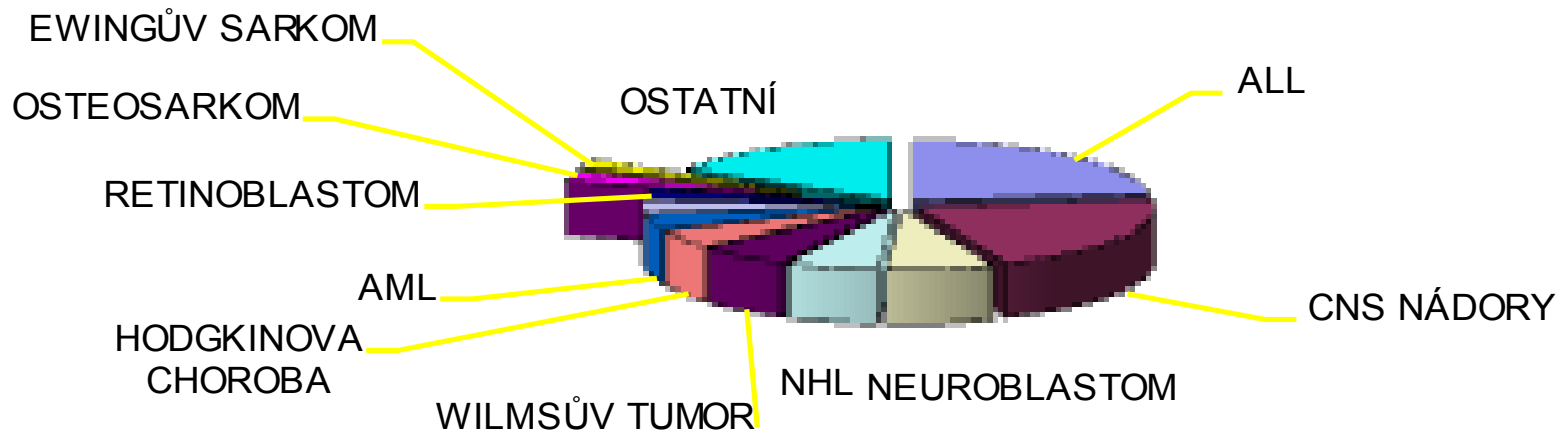
**• Nádory u dětí vzácné, ne vždy se na ně u dětí myslí („ raději nemyslet...“)**

**avšak ročně onemocní v ČR nádorem cca 350 dětí**

**nejčastější příčina úmrtí mezi nemocemi (po úrazech) v socio-ekonomicky vyspělých zemích**

**Nádory u dětí častější než fenylketonurie apod.**

# Zastoupení nádorů v dětském věku



# Rozdíly mezi dětskou onkologií a onkologií dospělých

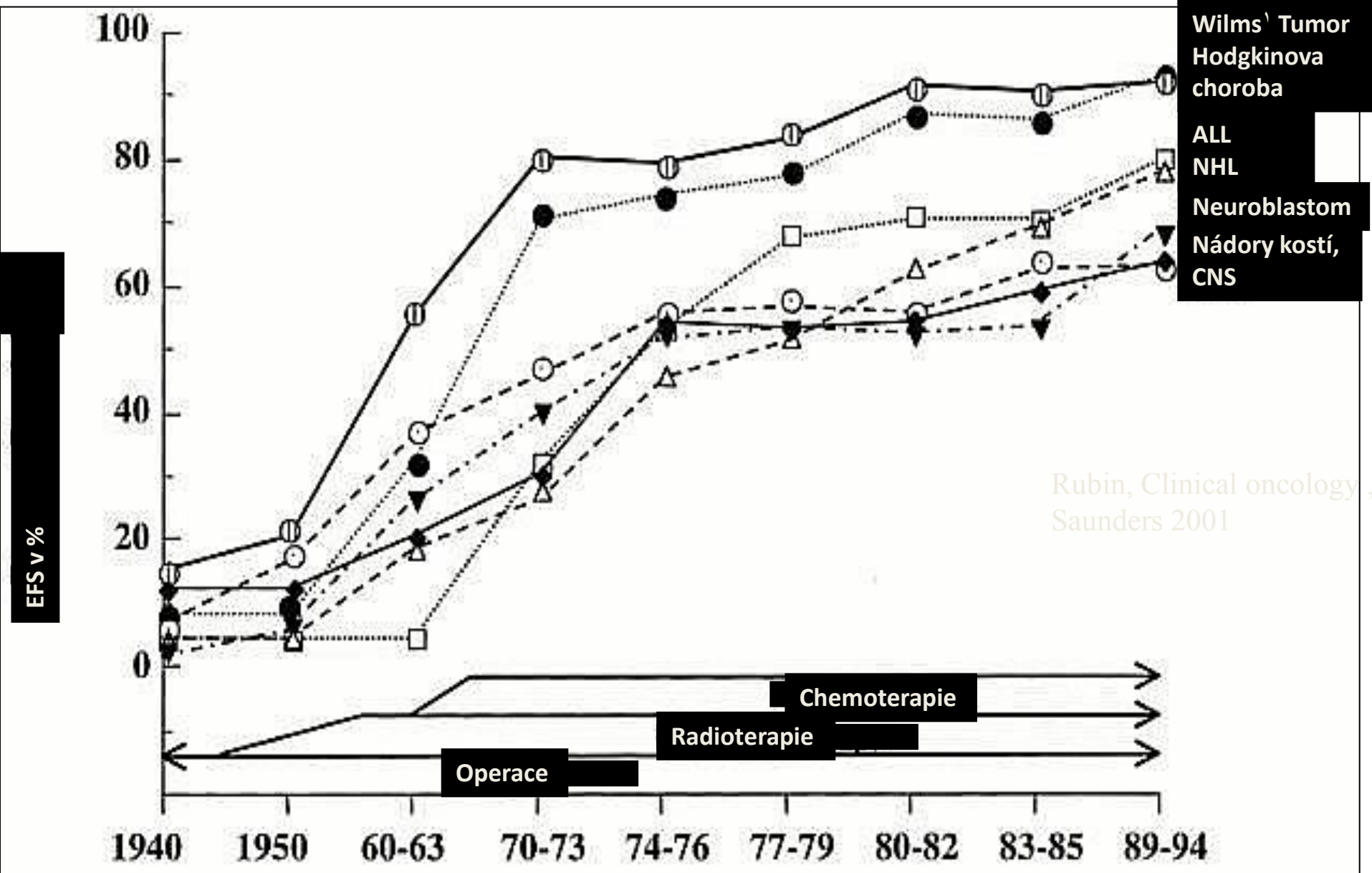
**Dítě není zmenšený dospělý.....**

- **Typy a distribuce jednotlivých nádorů**
  - Zásadně odlišná u dětí a dospělých
- **Etiologie a biologie nádorového procesu**
  - Histogeneze, doubling time..
- **Filozofie a organizace péče.....a výsledky**
  - Cílem je vyléčit s minimem nežádoucích účinků
  - Paliace je spíše výjimečná..
  - Velmi dobrá organizace na národní i mezinárodní úrovni – koncentrace pacientů a vs. dostupnost péče. Z důvodů ekonomických i odborných – 1 centrum / 4 - 5 miliónů obyvatel.

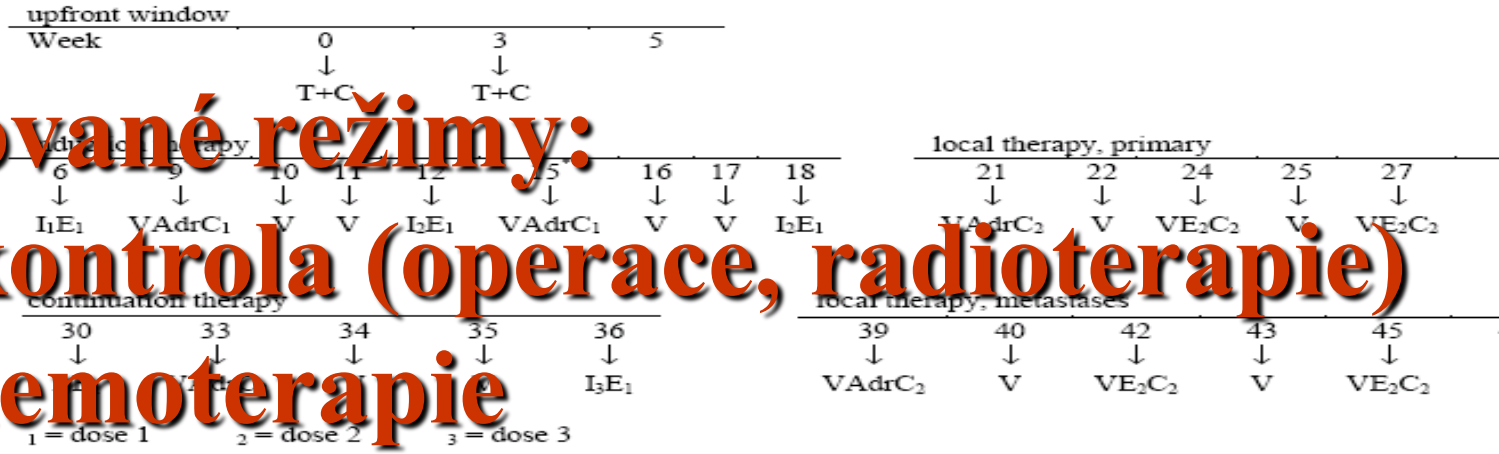




# CHT = základní léčebná modalita v dětské onkologii



**kombinované režimy:  
lokální kontrola (operace, radioterapie)  
+ polychemoterapie**



DOSAGES

Window:  
Topotecan 0.75mg/m<sup>2</sup>/day, daily for 5 days  
Cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup>/day, daily for 5 days

**Induction:**  
V = Vincristine 2mg/m<sup>2</sup> (max. 2mg)  
Adr = Adriamycin 75mg/m<sup>2</sup> CI, 48 hrs  
C<sub>1</sub> = Cyclophosphamide 2.1g/m<sup>2</sup>, daily x 2  
I<sub>1</sub> = Ifosfamide 3.6g/m<sup>2</sup> with mesna, daily x 5  
I<sub>2</sub> = Ifosfamide 2.8 g/m<sup>2</sup> with mesna, daily x 5  
E<sub>1</sub> = Etoposide (VP-16) 100mg/m<sup>2</sup>, daily x 5

**Local Therapy, primary:**  
V = Vincristine 2mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg)  
Adr = Adriamycin 75mg/m<sup>2</sup> CI, 48 hrs  
C<sub>2</sub> = Cyclophosphamide 1.5g/m<sup>2</sup>  
E<sub>2</sub> = Etoposide 150mg/m<sup>2</sup>, daily x 3

**Meduloblastom kojenci INDUCTION CHEMOTHERAPY**

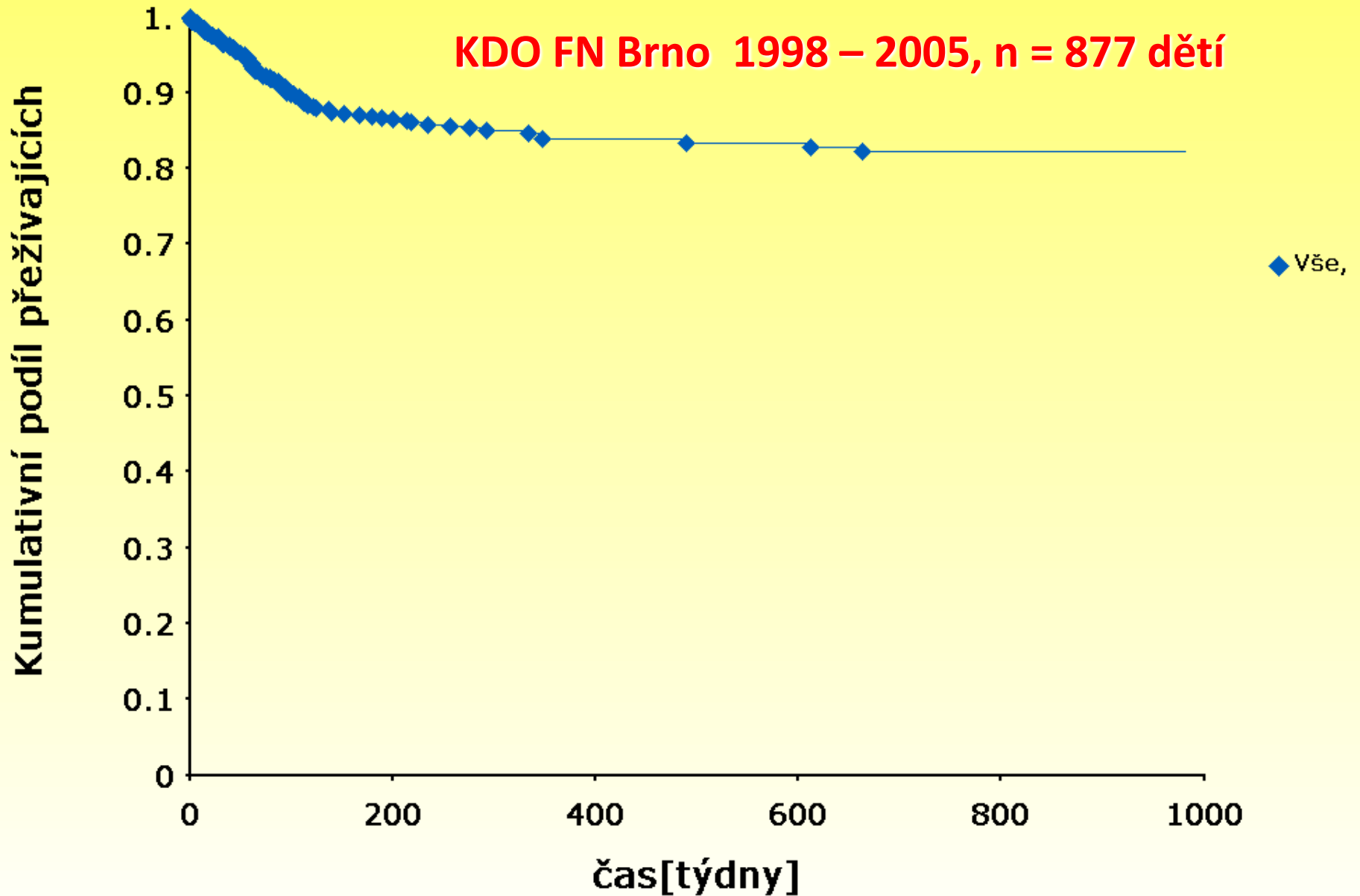
DAY:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Cisplatin 3.5 mg/kg	X																												
Cyclophosphamide 65 mg/kg		X																											
Vincristine 0.065 mg/kg*	X						X								X														
Etoposide 1.7mg/kg PO		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						

\* 1.5 mg maximum

Repeat the 28-day course 4 times for a total of 16 weeks  
Submit End of Course Report #1 at 18 weeks (prior to second surgery)

# Analýza přežití

KDO FN Brno 1998 – 2005, n = 877 dětí



# 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)

# Příznaky nádorových onemocnění u dětí

Nádor jako náhodný,  
asymptomatický  
nález

**Nádor jako náhlá  
příhoda**

Nádor jako příčina  
nespecifických  
obtíží dítěte

Nádor projevující se  
specifickými  
příznaky

# Náhlé příhody v onkologii

- **Mortalita v dětské onkologii: pokles z 85 na 15% za posledních 4 - 5 dekad**
- **Syndrom akutní lýzy tumoru**
- **Syndrom horní duté žíly**
- **Syndrom ICH**
- **Syndrom míšního útlaku (Spinal cord compression)**
- **Syndrom inadekvátní sekrece ADH**
- **Febrilní netropenie**

# Podpůrná péče – často na JIP..

- Nezbytná podmínka aby pacient vůbec onkologickou léčbu přežil
- Léčba důsledků růstu nádoru
- Léčba důsledků imunosuprese
- Nutriční podpora
- Psychická a spirituální podpora
- .....

# „Oncologic emergencies“

Postiženy mohou být všechny systémy a orgány..

- Způsobeny nádorem samotným i protinádorovou léčbou:
  - mechanicky - útlak vitálně důležitých struktur nádorem, invazivita dg a léčebných procesů
  - cytopenií
  - metabolickými, či hormonálními poruchami
- Zpravidla kombinace příčin..



# „Oncologic emergencies“

- Mohou být přítomny v okamžiku diagnosy nádorového onemocnění, event. se objevují v průběhu protinádorové léčby, či v době relapsu
- **Všechny „náhlé příhody“ jsou reverzibilní, jsou li včas rozpoznány a adekvátně léčeny.**

# Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu

## Nádor

invazivní růst

infiltrativní růst

metabolické/paraneoplastické projevy

obstrukce

sy superior v cava  
sy horního mediastina  
sy míšní komprese  
sy ICH  
ileus  
obstrukce moč. cest  
bronchiální obstrukce

perforace výpotek

střevo perikardiální  
pleurální  
ascites

tumor lysis sy  
hyperviskosní sy  
hyperkalcemie  
hypertenzní krize  
sy inadekvátní sekrece ADH

# Náhlá příhoda jako důsledek léčby nádoru

**chemoterapie**

**RT**

**Invazivita vyšetření a léčby**

**myelosuprese**

**Leukopenie**

**Trombocytopenie**

**Anemie**

**Mucositida,**

**ulcerace**

**Imunosuprese**

**Porušení kožní integrity**

**Obtížné hojení ran**

**CVK – infekce, trombosy,**

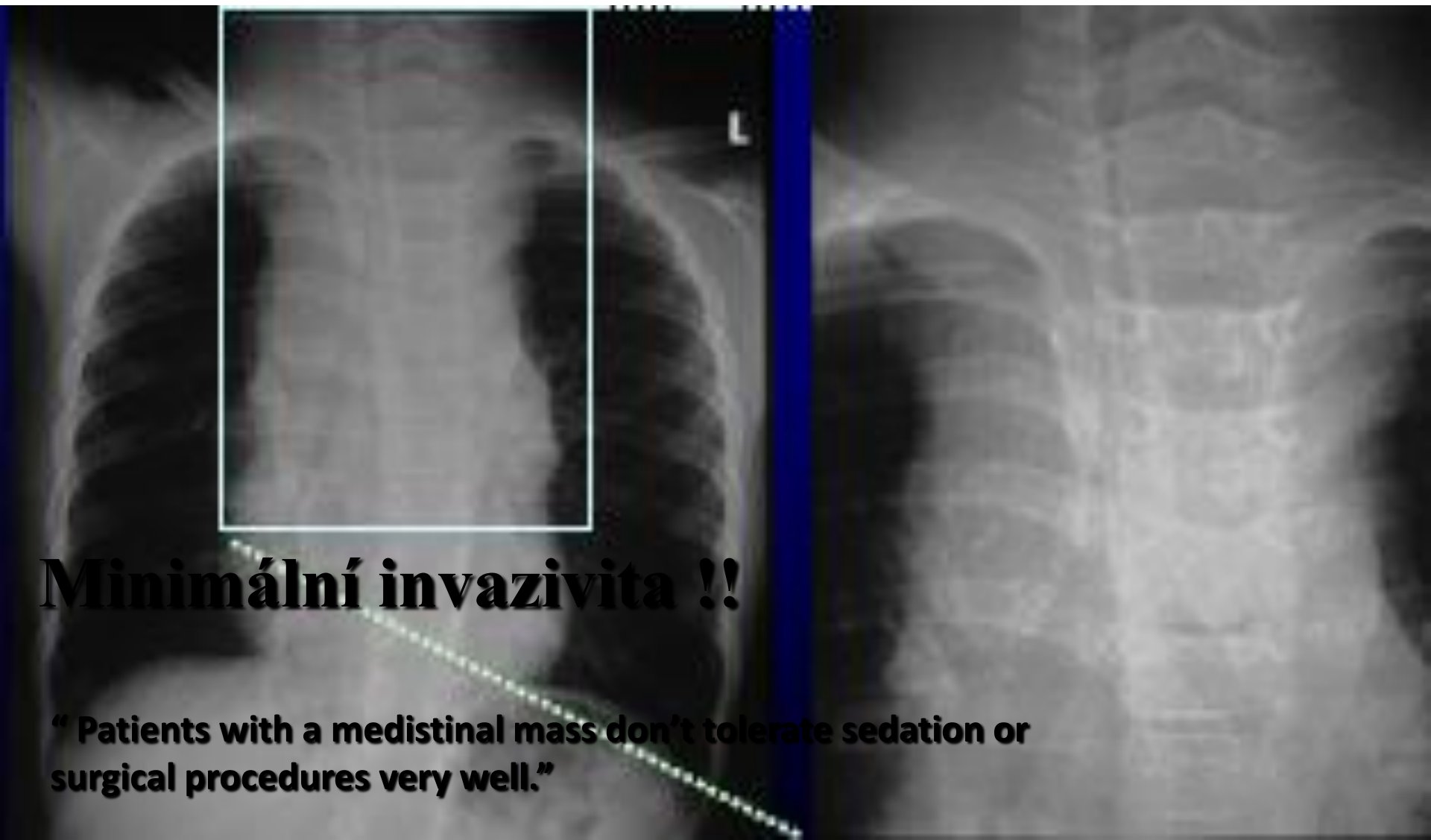
**embolizace**

**Stomie...**

# „Oncologic emergencies“

- Metabolické komplikace
  - Tu lysis sy
  - Hyperkalcémie
  - Sy inadekvátní sekrece ADH
- Hyperleukocytóza
- Sy horní duté žíly/sy horního mediastina
- Pleurální/perikardiální výpotek
- Neurologické komplikace
  - Sy míšní komprese, poruchy vědomí
- Náhlé příhody břišní (appendicitis, typhlitis, pankreatitis)
- Infekční komplikace (nejčastěji febrilní neutropenie, oportunní infekce)

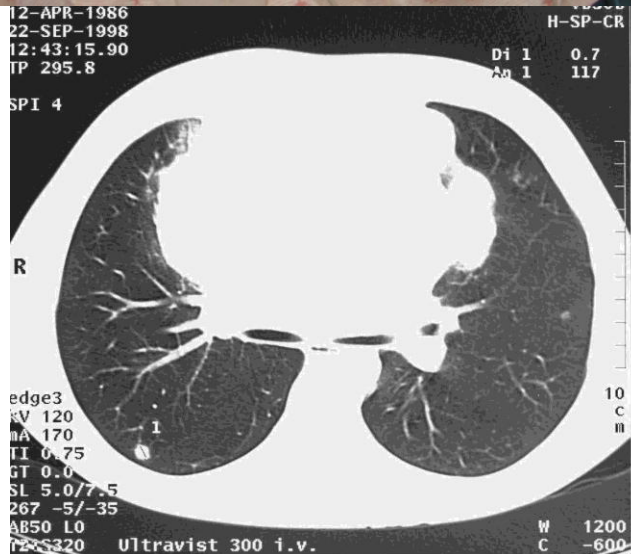
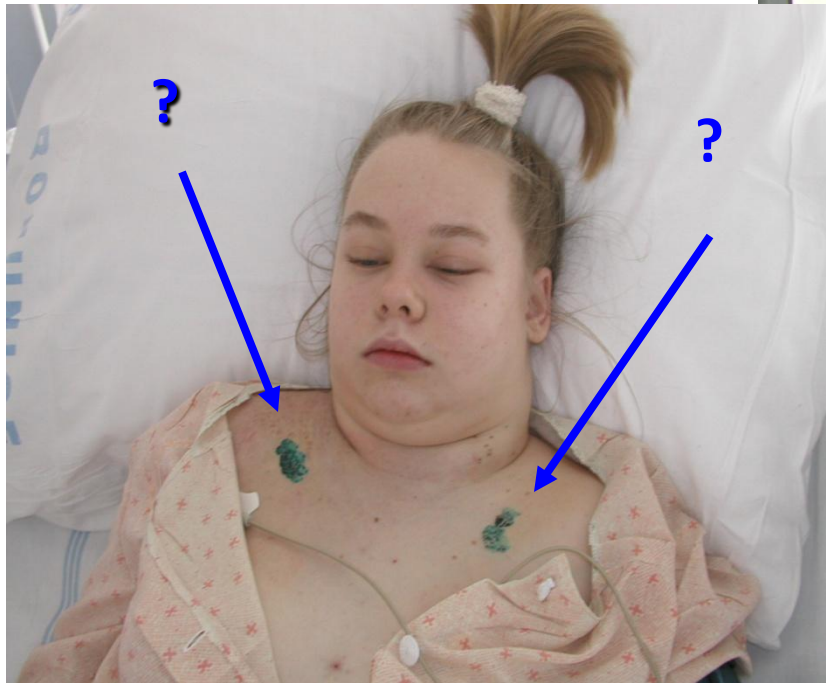
# Sy VCS/tracheální komprese: NHL



**Minimální invazivita !!**

**“ Patients with a mediastinal mass don't tolerate sedation or surgical procedures very well.”**

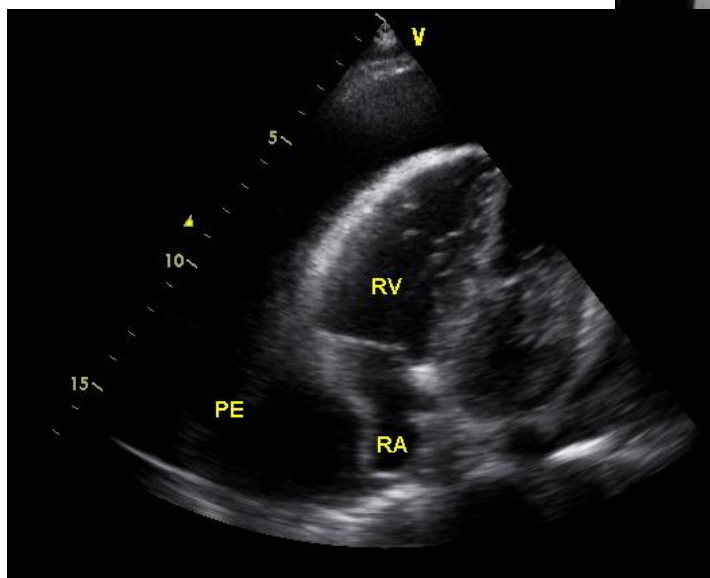
# NHL mediastina – sy VCS



**Cave řečiště VCS !!**

Masivní perikardiální výpotek,

kolaps P síně



# Sy horní duté žíly – terapie

**Minimální invazivita:** biopsie periferní LU v lokální anestezii (riziko ventilační podpory po CA), thorakoskopie, punkce KD, výpotku, markery (GCT)

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

**Prevence syndromu nádorového rozpadu**

Žilní přístup do dolních končetin...

**Kauzální terapie** (po odběru materiálu z tu): nízké dávky kortikoidů a cyclo (NHL), cílená CHT (GCT, NBL)

Mustargen, radioterapie: spíše dospělá onkologie



# Syndrom akutní lýzy nádoru I

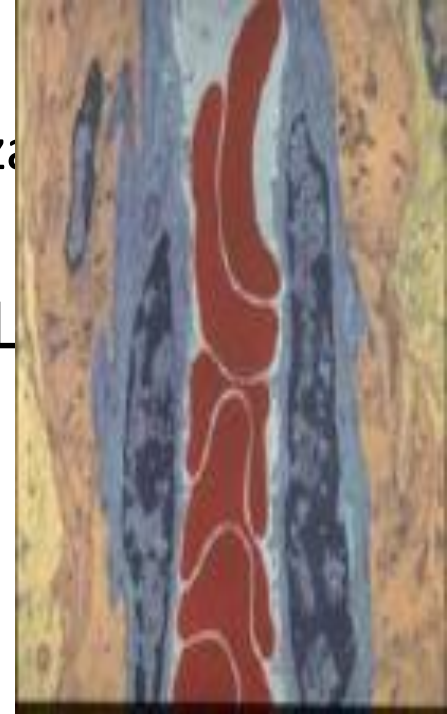
- kombinace metabolických abnormit v důsledku rychlého rozpadu maligních buněk a uvolnění původně intracelulárních komponent do plasmy
- zejména. K, P, nukleové kyseliny - kyselina močová
- důsledkem: hyperkalémie, hyperurikémie, hyperfosfatémie s hypokalcémií
- neléčený: arytmie, renální selhání, křeče, koma, DIC, smrt.
- výskyt: ALL, NHL. Spontánně, i jako důsledek terapie. Cave steroidy....

# Syndrom lýzy nádoru II- léčba

- Základem terapie je prevence
- přísné monitorování bilance tekutin, pH moče v každé porci, zpravidla nutno zacévkovat
- vážit alespoň 2 x d
- monitoring elektrolytů, kyseliny močové, Ca, kreatinin á 6 - 8h
- monitor ekg
- léčba hyperkalémie
- Rasburikasa – falešný pocit bezpečí ??

# Hyperleukocytóza I

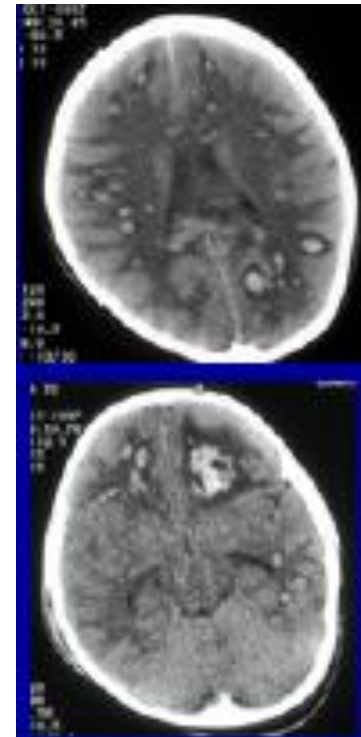
- definice:  $WBC > 100\ 000 / mm^3$
- výrazné zvýšení viskozity krve, nádorová embolizace poškozující mikrocirkulaci
- výskyt: 9 - 13% dětí s ALL a 5- 22% dětí s ANLL (AML), prakticky všechny děti s CML
- hyperleukocytóza je spoluodpovědná za 23% mortality u AML a 5% u ALL
- Lokální hypoxie – vysoká spotřeba  $O_2$  blasty.
- příčiny smrti u hyperleukocytosy: IKK u trombózy, plicní krvácení, leukostáza s následnými poruchami mikrocirkulace (hlavně AML - blasty jsou větší), u ALL metabolické



# Hyperleukocytóza II



- klinické příznaky:
- CNS: poruchy vizu, zmatenost, poruchy vědomí, edem papil, abnormality na CT/MRI mozku (krvácení, leukemické infiltráty)
- plicní: tachypnoe, dyspnoe, hypoxie (sy primární leukostázy: t
- genitourinární: oligurie, anurie, priapismus
- prevence: společná se sy lýzy tu (hydratace !!),
  - dále: O<sub>2</sub>, transfuse podávat až při Hb < 60 - 65 g/l,
- léčba: výměnná transfúze, leukaforéza (spíše až hodnotách leuko > 300 000), LD RT CNS
- Trombocyty nezvyšují viskozitu krve, substituovat !



# Sy inadekvátní sekrece ADH I

- ADH - způsobuje resorpci volné vody v tubulech
- normálně je uvolňován z hypofýzy jako odpověď na hyperosmolaritu zachycenou osmoreceptory v hypotalamu a volum receptory v LA a aortě.
- SIADH - masivní uvolnění ADH při absenci volumové deplece a vysoké osmolarity
- způsobeno paraneoplasticky malignitou samotnou (leukémie, lymfomy, Ewing, CNS tu) event. léky (cytostatika, opiáty) event. trauma hlavy, infekce

# Sy inadekvátní sekrece ADH II

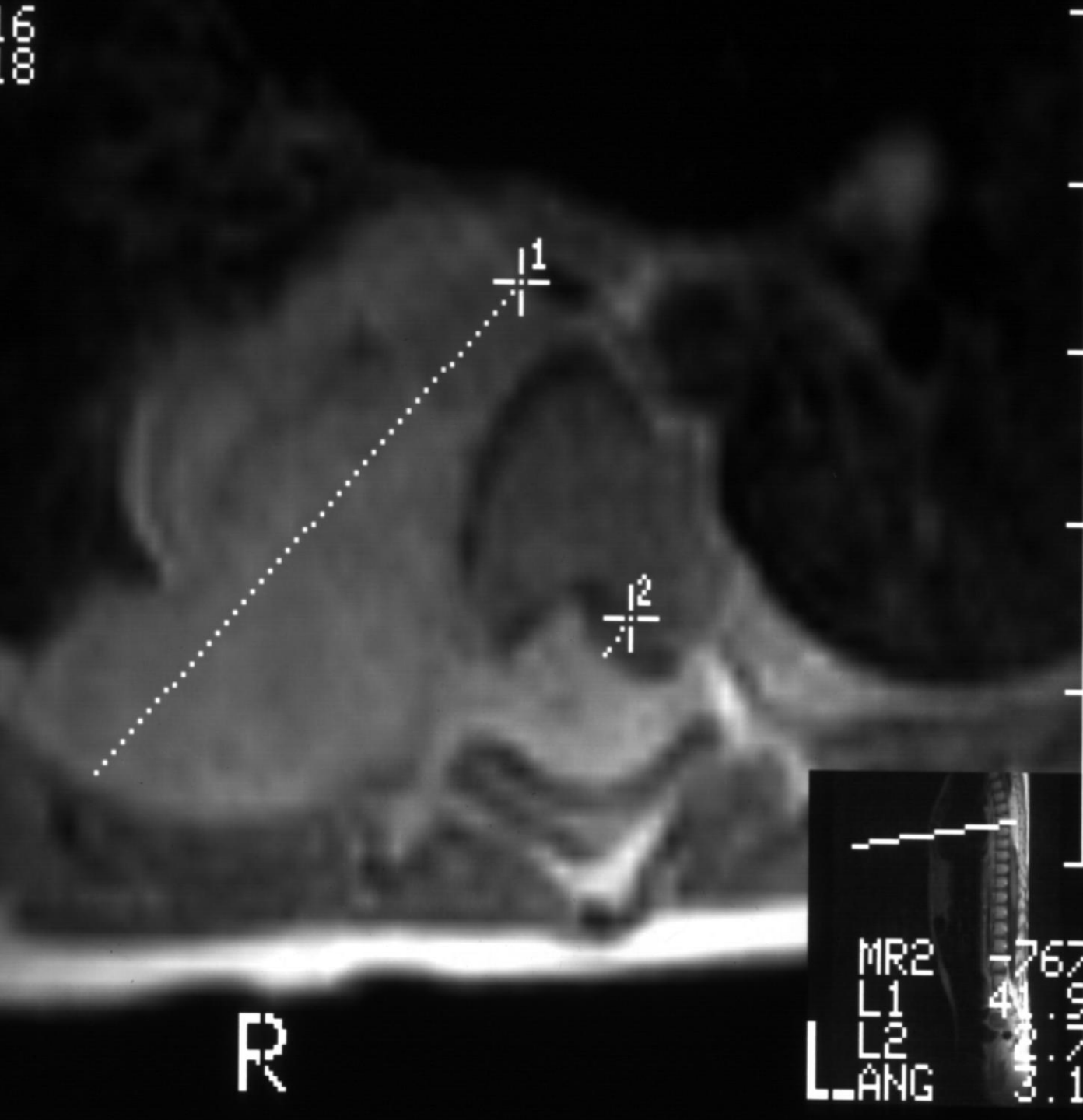
- dg: hyponatremie, nízká sérová osmolarita, vysoká exkrece Na močí
- dig dg: volumová deplece, insuficience nadledvinek, srdeční selhání
- Léčba:restrikce tekutin (hrazení ztrát + 500ml FR/m<sup>2</sup>/ den), furosemid
- rychlost korekce hyponatrémie: pouze 2mmol/hod (riziko centrální pontinní myelinolýzy)
- Demeclocyline -inhibice působení ADH na tubuly

# Syndrom míšního útlaku

## (spinal cord compression)

- podezření na útlak míšního kanálu náhlou příhodou, odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu
- rizikové pacienti - všechny děti s nádory, zejm. NBL, sarkomy, lymfomy, CNS tu
- mechanismus - hematogenní rozsev
- drop meta u nádorů CNS (MBL)
- přímá invaze cestou foramina intervertebralia (lymfomy, NBL)
- kolaps obratle a jeho zhroucení při meta postižení (NBL, sarkomy, lymfomy)

0000



TH 4

TH 3



MR2 1767  
L1 41.00  
L2 41.00  
LANG 3.1



# Syndrom míšního útlaku II

- příznaky - bolesti v zádech lokalizované centrálně s iradiací bolestí, u malých dětí neobvyklá dráždivost, nervozita, změna pohybového stereotypu, bolestivost na poklep, poruchy citivosti, změny motoriky
- poruchy vyprazdňování
- **bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není !**
- **dg - MRI**

# SCC - léčba

- kolaps obratle - laminectomie, fixace
- SCC vlivem vlastního tu: vysoké dávky kortikoidů, adekvátní chemoterapie
- laminectomie zde jen vyjímečně, při selhání jiné léčby, event. při zhoršování navzdory terapii !

# Infekce - významná příčina morbidity i mortality v onkologii

- Onkologicky nemocní –významně snížená obranyschopnost.

Příčiny komplexní, kombinace příčin

- vlivem vlastního nádorového onemocnění
- v souvislosti s protinádorovou léčbou
  - útlum kostní dřeně po chemoterapii a radioterapii
  - porušení fyziologických bariér, malnutrice

Základní léčebná modalita v dětské onkologii – chemoterapie

Cytostatika – nízký terapeutický index, užívány toxické dávky

Pacienti jsou vystaveni riziku nekontrolovaného šíření infekce

# Febrilní neutropenie

nejčastější manifestace infekce u onkologicky nemocných =  
náhlá příhoda v onkologii

- horečka+neutropenie=febrilní neutropenie
  - **závažný stav, často jediná manifestace systémové, potenciálně letální infekce, hrozba septického šoku**
- neutropenie =  $ANC < 500/mm^3$
- febrilie : 1 T  $> 38,5$  nebo 3 vzestupy  $> 38,0$  během 24 h  
(cave rektální měření T !)

**FN: nejčastější manifestací infekce u onkologicky nemocných**  
zásadní význam - **neutrofilní granulocyty** (Bodey a spol. 1966)  
- dramatický vzestup incidence infekcí při  $ANC < 500/mm^3$

# Příčiny horečky u neutropenických pacientů

Infekční - endogenní, exogenní

Neinfekční - pyretická reakce na léky, krevní deriváty

Zásadní problém: odlišit na počátku epizody (spolehlivě)

- **potenciálně letální systémová infekce**
- **banální virový infekční či potrtransfusní reakce**

- Klinická ani mikrobiologická příčina FN není zřejmá u více než 50% dětí.

- část- neinfekční příčiny horečky
- většina - okultní infekce s nejasným zdrojem, neboť pacient je zavčas a adekvátně léčen

4 - 37% pacientů s horečkou a neutropenií má bakterémii !

– Med Pediatr Oncol Nov. 2003, (5) 436 - 443

# Febrilní neutropenie – léčba

- 1971 - Schimpff: koncepce empirické ATB terapie
- 1979 - Pizzo - vysoké riziko recidivy infekce, jsou li antibiotika vysazena dříve než za 7 dní a před normalizací periferie
- standardní postup léčby febrilní neutropenie: širokospektrá, baktericidní parenterální antibiotika v kombinaci, nasazovaná naslepo, na základě přítomnosti horečky a neutropenie, optimálně do 2h po vzniku horečky u neutropenického pacienta. Léčit do úpravy neutropenie, alespoň 7 dní
- Pokles mortality FN z 60 – 80% v 60.l na cca 2 – 5 %
- Úmrtí v CR či indukci = selhání podpůrné péče

# Aktuální trendy v léčbě FN

- nová antibiotika x intenzivnější onkologické léčba
- výborné výsledky x náklady standardní terapie FN

- FN heterogenní sy. Trend:

- Stratifikovat pacienty s různým stupněm rizika nepříznivého průběhu epizody FN. (systémové infekce, septického šoku, změny atb...)
- Cíl: individualizace terapie, odpovídající stupni rizika, časový faktor !!
- část epizod FN: double, triple infekce 5- 20 – ?? %
  - (AML.. HD ARA-C.. virid strept.. mykocy.. aspergilus, )



# Tradiční hodnocení stupně rizika FN

	<b>Nízké riziko</b>	<b>Vysoké riziko</b>
<b>Hloubka neutropenie</b> (počet neutrofilů x10.9/l)	<b>nad 0,1</b>	<b>pod 0,1</b>
<b>Trvání neutropenie</b>	<b>méně než 7 dní</b>	<b>více než 14 dní</b>
<b>Známky dřevové regenerace</b>	<b>přítomny</b>	<b>nepřítomny</b>
<b>Remise základního onemocnění</b>	<b>dosažena</b>	<b>nedosažena, nebo recidiva</b>
<b>Klinické známky infekce</b> (Somatitis, celulitida apod.)	<b>nepřítomny</b>	<b>přítomny</b>
<b>Krevní tlak</b>	<b>normotenze</b>	<b>hypotenze</b>
<b>Celkový klinický stav</b>	<b>bez alterace</b>	<b>alterován, celková slabost, únavnost</b>
<b>Třesavka</b>	<b>nepřítomna</b>	<b>přítomna</b>
<b>Potřeba parenterální suplementace tekutin</b>	<b>ne</b>	<b>ano</b>
<b>Typ základního nádorového onemocnění</b>	<b>solidní nádor</b>	<b>hematologická malignita, zejména AML</b>

# Individualizace terapie

- Step down strategie –
  - zkracování doby hospitalizace a léčby antibiotiky
  - ambulantní i.v. antibiotika
  - sekvenční léčba, event. pouze p.o. léčba
- Výhody: zlepšení kvality života, snížení nákladů
- Riziko: málo účinná terapie FN
  - spolehlivost pacienta a rodiny
  - dostupnost péče
  - nárůst resistance po empirické terapii a profylaxi (ESBL, VRE...)
- **pacienty nízkého rizika neléčit empiricky ? ! ? !**
  - (Freifeld NEJM 99: 9% + HK, Aquino, Cancer 2000 – 4% + HK, Mullen, Cancer 99: 5%)
- Podmínkou individualizace – spolehlivá predikce rizika

# Prevence infekcí u onkologicky nemocných I

Prevence akvizice nových mikrobů, ovlivnění endogenní flóry

- handwashing + restrikce ve stravě (**přírozená kontaminace ovoce a zeleniny** *K. pneumoniae, E. coli, P. aeruginosa*)
- **Izolační systémy** –reversní izolace, totální protektivní izolace – význam pouze u alloBMT.. snad..
- **Profylaktická antibiotika** – PNC, vanco, colistin, chinolony, meronem - dekontaminace, selektivní dekontaminace GIT – *redukce aerobní flory s ponecháním anaerobů* – problém resistance a compliance
- **Profylaxe atb..nesnížila mortalitu, ale publikace stále..**(Castagnola, *Pediatr Infect Dis April 2003*)

# Prevence infekcí u onkologicky nemocných II

- Antifungální profylaxe – fluconazol význam pouze u pacientů po alloBMT, jinak velmi problematické
- Antivirová profylaxe: acyklovir 250mg/m<sup>2</sup> q 8h efektivní prevence reaktivace seropositivních osob,

**Ganciclovir – raději preemptivně, CMV PCR, viral load**

- Pneumocystová profylaxe – zcela zásadní, TMP-SMX u všech dětí.

- Profylaxe neutropenie – **G-CSF, GM-CSF - ano, ale...**
- **Nejdůležitější: správná technika a dodržování umývání rukou – nezastupitelná role sester !**

# Co to znamená „časná diagnosa“ ?

- **Definice WHO: stanovení diagnosy tak, aby pacient nebyl vystaven vyššímu riziku mortality, ani morbidity**
- **Na časnosti dg se podílí:**
- Doba od počátku symptomů k lékaři primární péče
  - faktory sociální, kulturní apod. (remote areas déle)
- Doba od lékaře primární péče k dětskému onkologovi
  - faktory související se systémem zdravotní péče (středně velké nemocnice déle)
- Doba od přijetí na dětskou onkologii do zahájení léčby
  - typ nádorového onemocnění

# Příznaky nádorových onemocnění u dětí

Nádor jako náhodný,  
asymptomatický  
nález

Nádor jako náhlá  
příhoda

Nádor jako příčina  
nespecifických  
obtíží dítěte

Nádor projevující se  
specifickými  
příznaky

# Nejčastější nespecifické příznaky nádorových onemocnění u dětí

**neprospívání, únava, malátnost**

**hmotnostní úbytek, nechutenství**

**nevysvětlitelné subfebrilie/febrilie, bledost**

**oční příznaky, poruchy funkce hlavových nervů**

**poruchy chování, změny povahy, změny nálad**

**poruchy spánku**

**poruchy, změny pohybového stereotypu**

**Nadory u dětí - nízká incidence**

**Dg v časných stádiích - velmi obtížná symptomatologie - nespecifická, snadno vysvětlitelná mnohem pravděpodobnějšími dg.**

**Na onkologické dg se nemyslí (vzácné)**

**na onkologickou dg. „raději ani nemyslet“ . . . .**

# Hlavní nespecifické příznaky dětských nádorových onemocnění

- bolest hlavy, ranní zvracení
- lymfadenopatie
- **bolesti kostí, kloubů, horečky**
- vzedmuté břicho
- zvětšení varlete u adolescentů
- migréna, sinusitida/ *mozkové nádory*
- infekce/ *lymfom*
- infekce, trauma/ *leukemie, kostní nádory, nbl, NHL*
- obstipace, renální cysta, plný močový měchýř/ *Wilms, hepatoblastom, NBL*
- Fysiologické dospívání, torse varlete/ *germinální tu*



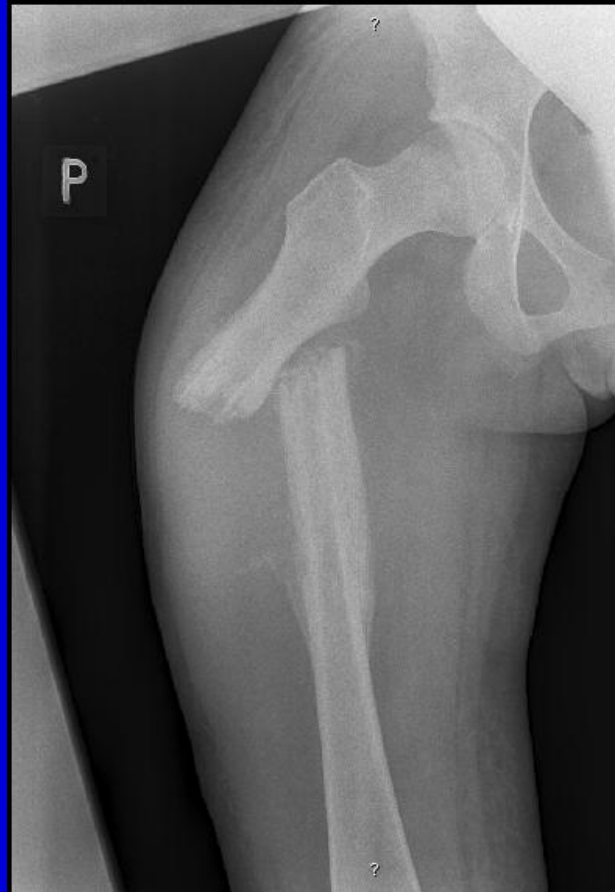
# Bolesti kostí, kloubů, změna pohybového stereotypu

- **Diferenciální dg je velmi široká**
- Traumata, ortopedické stavy
- Zánětlivé afekce
- Infekční a postinfekční stavy
- Různé další stavy
  - Polékové reakce
  - Neuropatické artropatie
  - Sickle cell disease
  - .....
  - .....
  - **Malignity**

# Bolesti kostí a kloubů, změna pohybového stereotypu - !

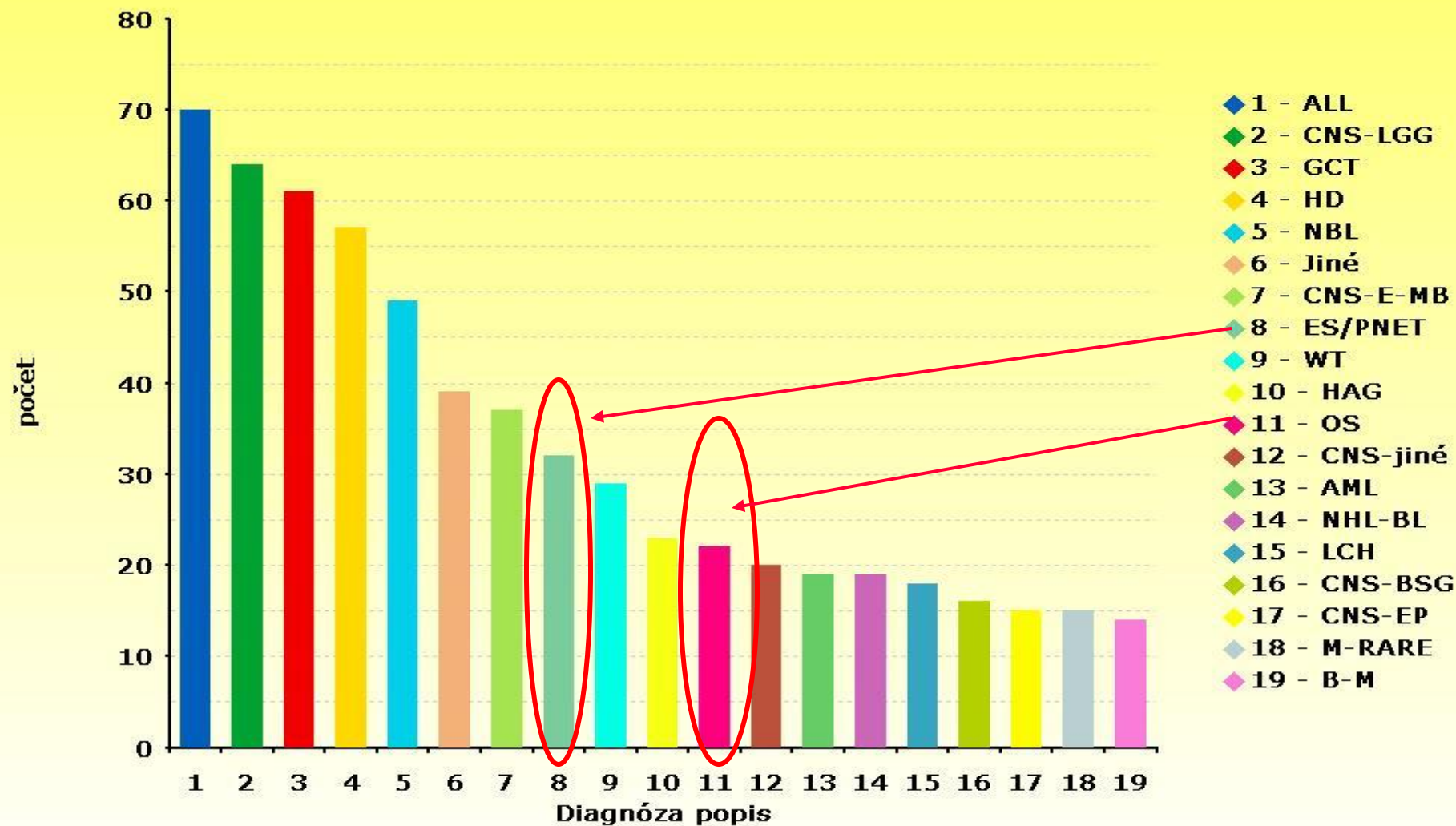
- primární kostní nádory, leukemie, lymfomy, NBL, sarkomy
- Bolesti kloubů a kostí 1/3 dětí s akutní leukemií/NHL, cave steroidy !! Bolesti kostí, kloubů u dětí s AL/NHL jsou výraznější, než by odpovídalo objektivnímu nálezu
- 90% dětí s Ewing sa a osteosarkomem - bolest jako vedoucí symptom při diagnose
  - interval mezi nástupem bolesti a dg 8 - 12 měsíců
  - bolesti zprvu intermitentní, postupně nárůst intenzity
  - cave - bolesti u Ewing sa mohou spontánně vymizet na řadu týdnů i měsíců !

# Ewingův sarkom P femoru - patologická zlomenina



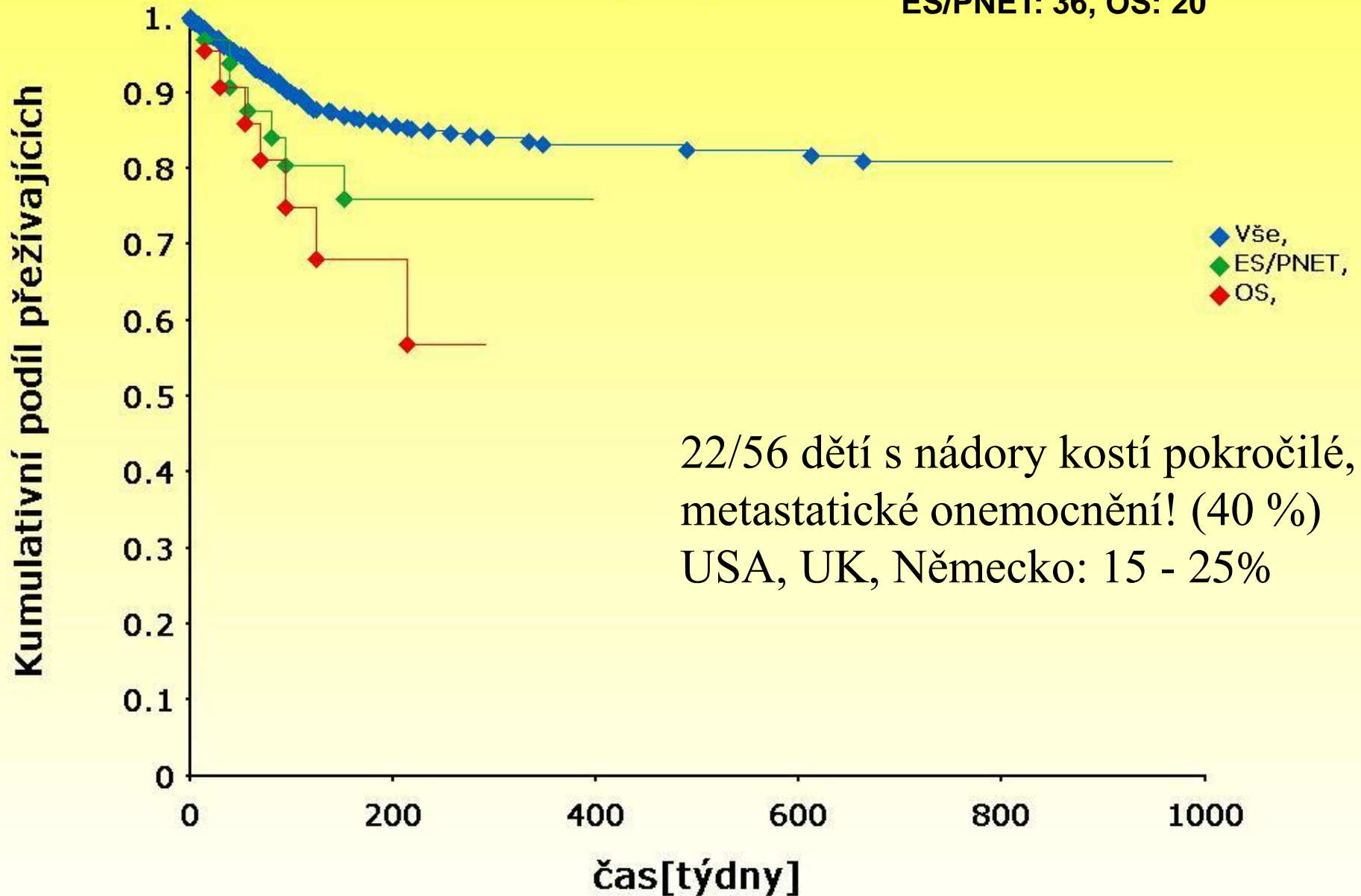
# Sarkomy kostí - KDO Brno, 1998 – 2005, 58/877 (6.6%)

Vybraný parametr: Diagnóza popis



# Analýza přežití (OS) KDO 98-05, n=850

ES/PNET: 36, OS: 20

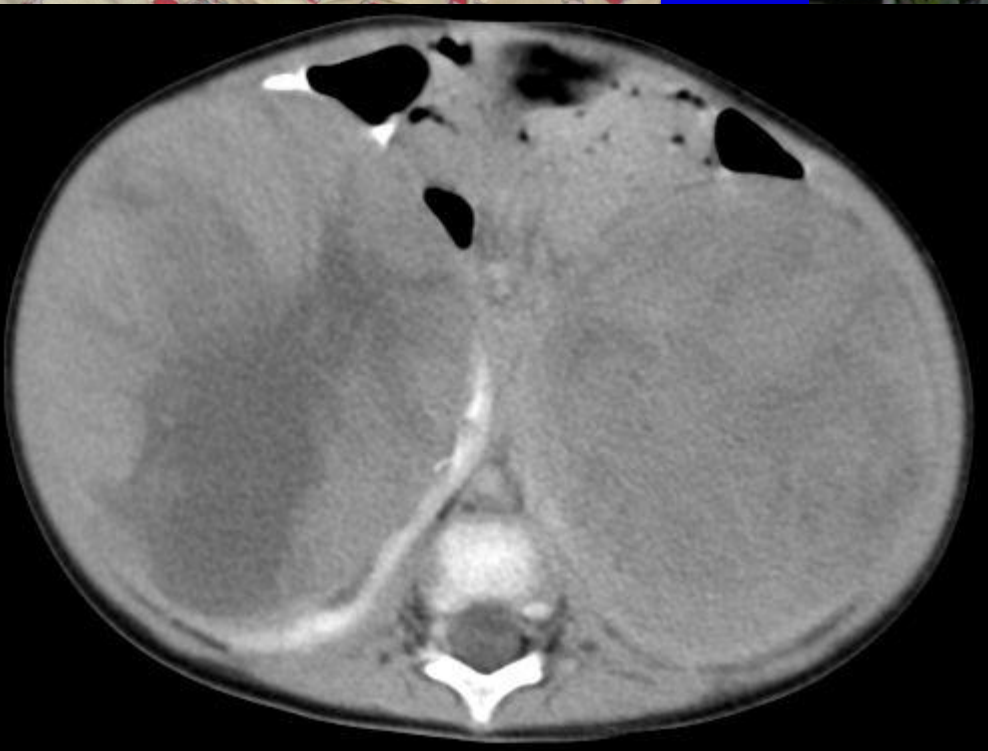


# Hlavní nespecifické příznaky dětských nádorových onemocnění I

- bolest hlavy, ranní zvracení
- lymfadenopatie
- bolesti kostí, kloubů, horečky
- **vzedmuté břicho**
- **zvětšení varlete u adolescentů**
- migréna, sinusitida/ *mozkové nádory*
- infekce/ *lymfom*
- infekce, trauma/ *leukemie, kostní nádory, nbl, NHL*
- obstipace, renální cysta, plný močový měchýř/ *Wilms, hepatoblastom, NBL*
- Fysiologické dospívání, torse varlete/ *germinální tu*



# Abdominální masa – Wilmsův nádor

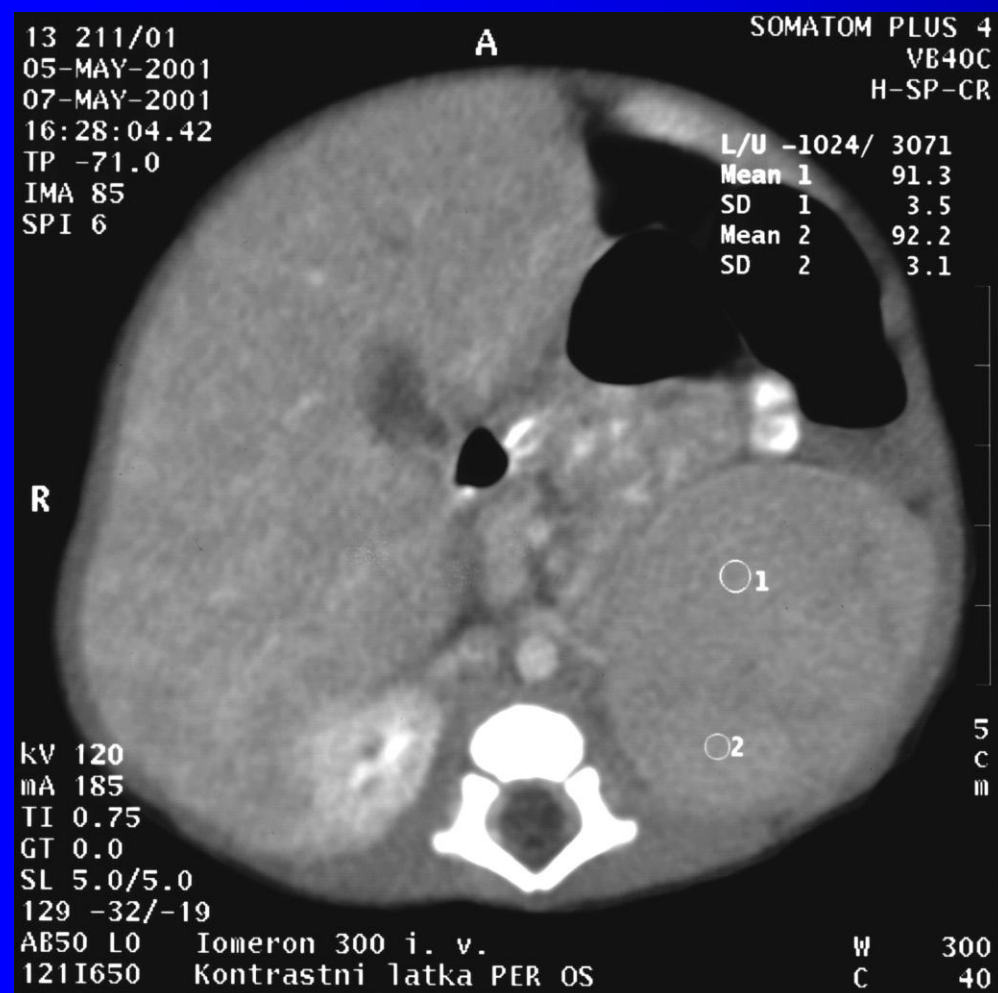


Abdominální masa –  
Wilmsův nádor  
DO NOT TOUCH technika !





# Abdominální masa - NBL



# Hlavní specifické příznaky dětských nádorových onemocnění II

- mediastinální masa
- pancytopenie
- krvácení
- bledost, celková slabost
- bělavý záblesk oka
- infekce, *cysta/lymfom, germinální tumory, neuroblastom*
- infekce/*leukemie, aplastická anemie*
- poruchy koagulace, trombocytů /*leukemie*
- *leukemie, lymfomy*
- *retinoblastom*



# Hlavní příznaky dětských nádorových onemocnění III

- chronický výtok z ucha
- otok tváře a krku, rinolalie
- krvácení z genitálií u děvčátek, hematurie
- otoky víček
- otitis / *rhabdomyosarkom*
- alergie /*leukemie NHL*
- nefritida, poranění, *germinální nádory, rhabdomyosarkom*
- nefritida/*nbl, sarkomy*



Postižení orbit, oční příznaky:

ne každý „otok víček „ je nefritida .....

Neuroblastom

AML



# Kožní příznaky



ALCL



Mycosis fungoides





„Blueberry muffin baby“





„Blueberry muffin baby“





„Blueberry muffin baby“



# Cave adolescenti, mladí dospělí - disimulace

Aktivní sportovec, 16 let,  
maligní melanom

Vyšetřovat celého pacienta...





# Cave adolescenti, mladí dospělí - disimulace



**ing., 24 let, de novo osteosarkom..**



# Nejčastější specifické příznaky Germinální nádory



## GONADÁLNÍ

### ➤ chlapci:

- nebolestivé tuhé zvětšování varlete
- zarudnutí, otok, hydrokéla

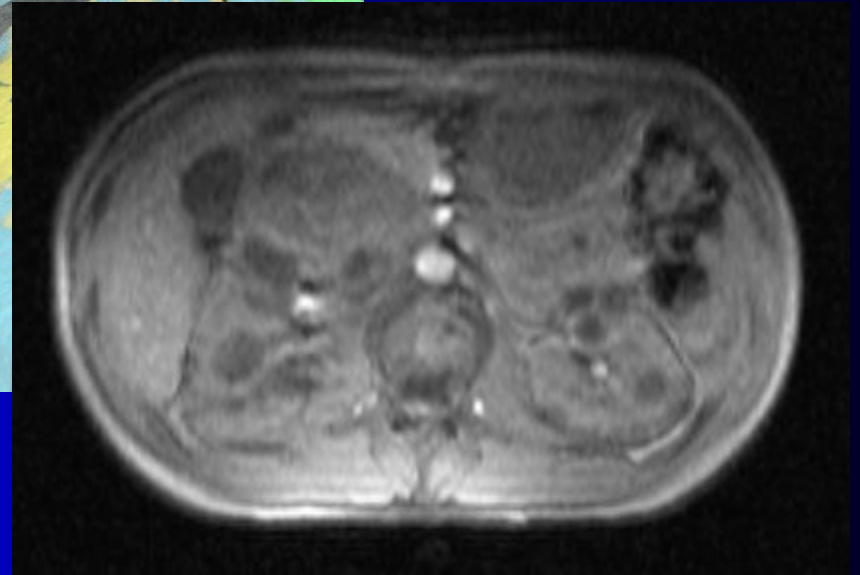
### ➤ dívky:

- bolesti v podbříšku
- hmatná rezistence, zvětšování objemu břicha, poruchy střevní pasáže

### ➤ obě pohlaví - hormonálně aktivní nádory

- předčasná puberta, feminizace, virilizace

# GCT pravého varlete s uzlinovými metastázami





# GCT pravého varlete



Samovyšetřování varlat, preventivní prohlídky... formalita?  
Děti mladší 5 let – vše I-II klinické stádium, >15 let – vše pouze III-IV

# Screening solidních nádorů u dětí

- **Podmínky:**

K dispozici máme efektivní screeningový test

V případě časného záchytu je k dispozici možnost časně intervence

Časný záchyt zlepšuje léčebné výsledky a je tzv. „**Cost effective**“

- **Wilms: Screening**

- **Definování rizikové populace –**

- Všechny děti – 1/10,000

- Děti s aniridií – 1/80

- Beckwith-Wiedeman syndrome – 1/20

- Delece WT1 genu – 1/3

# Wilms- náklady screeningu

- Náklady na 1 nádor detekovaný screeningem
- Všechny děti ve věku 0-7 let: incidence 1:10.000, 98 000 000 Kč
- WAGR Syndrome 1:3.3, 32 000 Kč
- BW/Hemi-Hypertrophy 1:20 – 200 000 Kč
- Předpoklad: 350 bodů/ UZ, 4 UZ/rok, celkem 7 let
- *(Dle: Beckwith, J. Peds, March 1998)*
- **Screening NBL** ve věku 6 měsíců – totální fiasko...



# Trendy v dětské onkologii

- Důraz na časnost diagnosy
- Protokolární léčba, mezinárodní protokoly
- Prediktivní onkologie (vše o nádoru)
- Farmakogenetika (pokud možno vše o pacientovi – hostiteli)
- Nové léčebné postupy:
  - Cílená, targeted terapie
  - Antiangiogenní léčba
  - Diferenciační terapie
  - Buněčná terapie

# Kooperativní klinické studie v dětské onkologii

## COG

- = POG + CCG
  - USA, Kanada, Austrálie
  - Holandsko
  - Švýcarsko
  - Brno ?
- Grant awards from NCI
- Podmínky, pravidla:
  - Striktní podmínky členství
  - Protokoly (strict eligibility/exclusion criteria)
  - Platba za zařazené pacienty
  - Centrální kontroly patologie a radiologie

Přesná odpověď na jasně formulovanou otázku

Nejde o populační data – selekce pacientů

## SIOP

- Zejména Evropa
  - Německo, Francie, UK, Itálie, Polsko, Maďarsko...
- Financování – žádné, či nepravidelné
- Podmínky, pravidla
  - Členství je formální, různá úroveň institucí a péče
  - Volná kriteria pro zařazení či vyřazení ze studie
  - Žádná platba za zařazení pacienta
  - Žádné systematické centrální hodnocení kvality, rtg, či patologie
- Representativní populační data

# Laboratorní diagnostika v dětské onkologii

---

- **biologické vlastnosti nádoru s významem v diferenciální diagnostice**

podobný histologický obraz „tumor z malých modrých, kulatých buněk“

(NBL, ES, RMS, NHL, malobuněčný OS, extrarenální monofázický WT, rhabdoidní tu..)

## **prognóze pacienta**

### **predikci léčebné odpovědi**

přítomnost genu, míra jeho exprese, popř. typ mutace ... je prognostickým znakem / prediktivním faktorem

### **sledování průběhu léčby** minimální reziduální nemoc (MRD)

Operace

Nativní tkáň nádoru



Zhodnocení patologem

Definitivní histologie

- Sterilní odběr reprezentativního vzorku tkáně do kultivačního média

Kultivace tkáně pro  
metafázní analýzy

G-banding, SKY

- Zamražení tkáně v tekutém dusíku a následné uchování při -70°C

Tkáňová banka nádorového materiálu

PCR (event. z parafínových bločků)

CGH, FISH

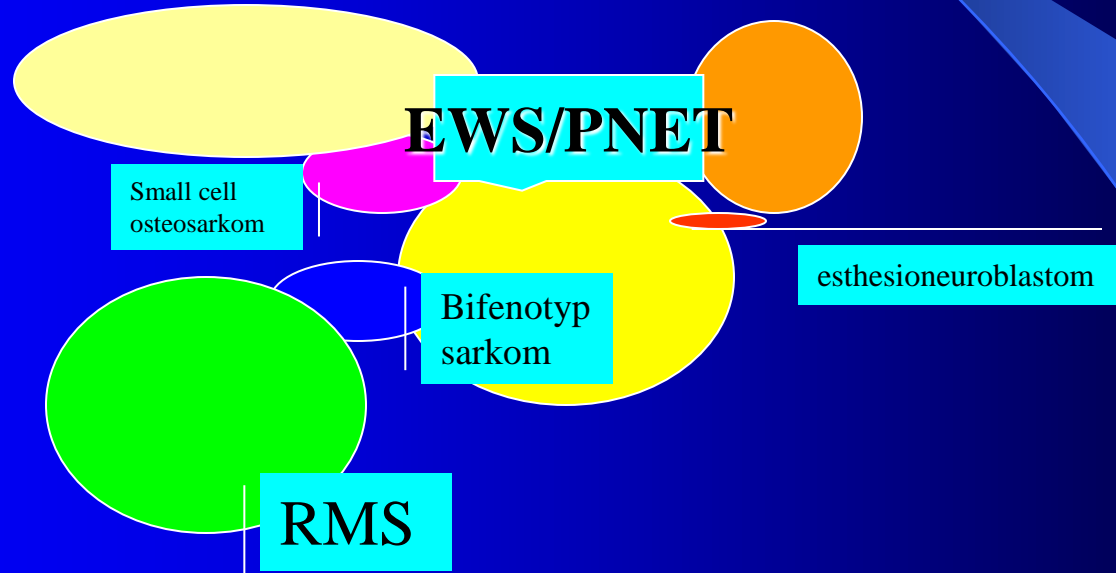
- Otisky tkáně na sklo

cytologie

FISH (event. z parafínových bločků)

# O jaké jde vlastně onemocnění ?

Nádory z malých tmavých kulatých buněk buněk dětského věku „Small round cell tumors of childhood“



# Patomorfologická diagnostika

## „základní kámen laboratorní diagnostiky“

Histochemie, cytochemie, imunohistochemie, elektronová mikroskopie, in situ hybridizace (FISH), PCR metody, další mol. gen. metody (FASAY) ..

**Nediferencované tumory mají často stejný morfologický obraz, ale odlišný imunofenotyp !**

**Imunohistochemicky lze prokazovat:**

antigeny buněčné membrány

proliferační markery

specifické receptory – hormonální, růstové faktory

determinanty struktur cytoplasmy – cytoskelet...

# Patomorfológická diagnostika

**Imunohistochemie (solidní nádory, lymfomy):**

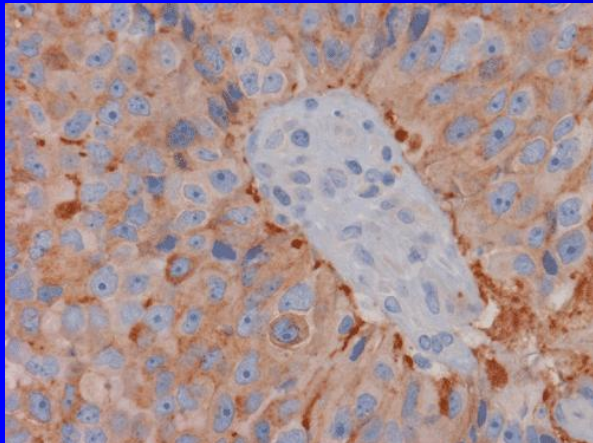
**např. meduloblastom**

**Synaptophysin (SYN)**

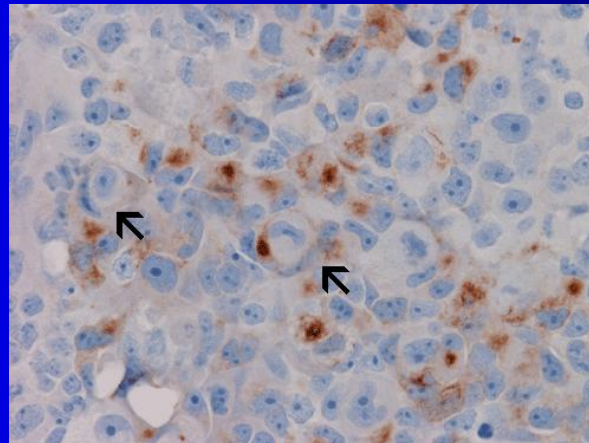
**Neurofilament (NFP)**

**Glial fibrillary acidic protein (GFAP)**

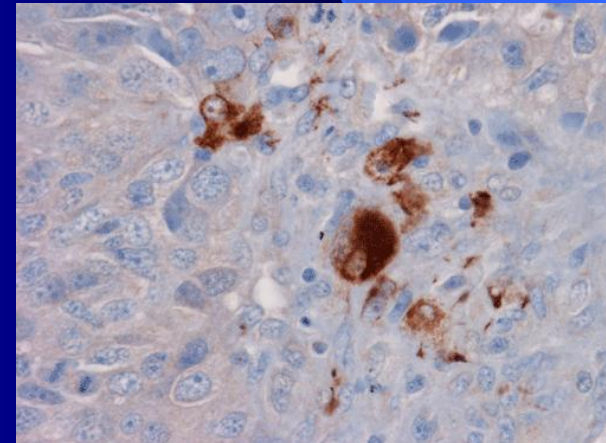
**Desmin, epithelial membrane antigen (EMA), smooth muscle actin:  
Negative in tumor cells.**



synaptofyzin



neurofilamenta

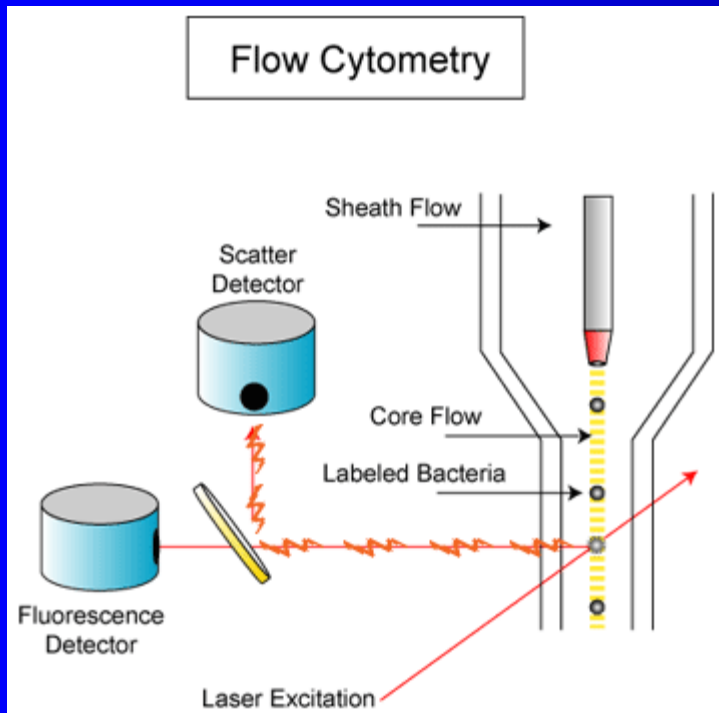


GFAP



# Imunofenotypizace – průtokový cytometr

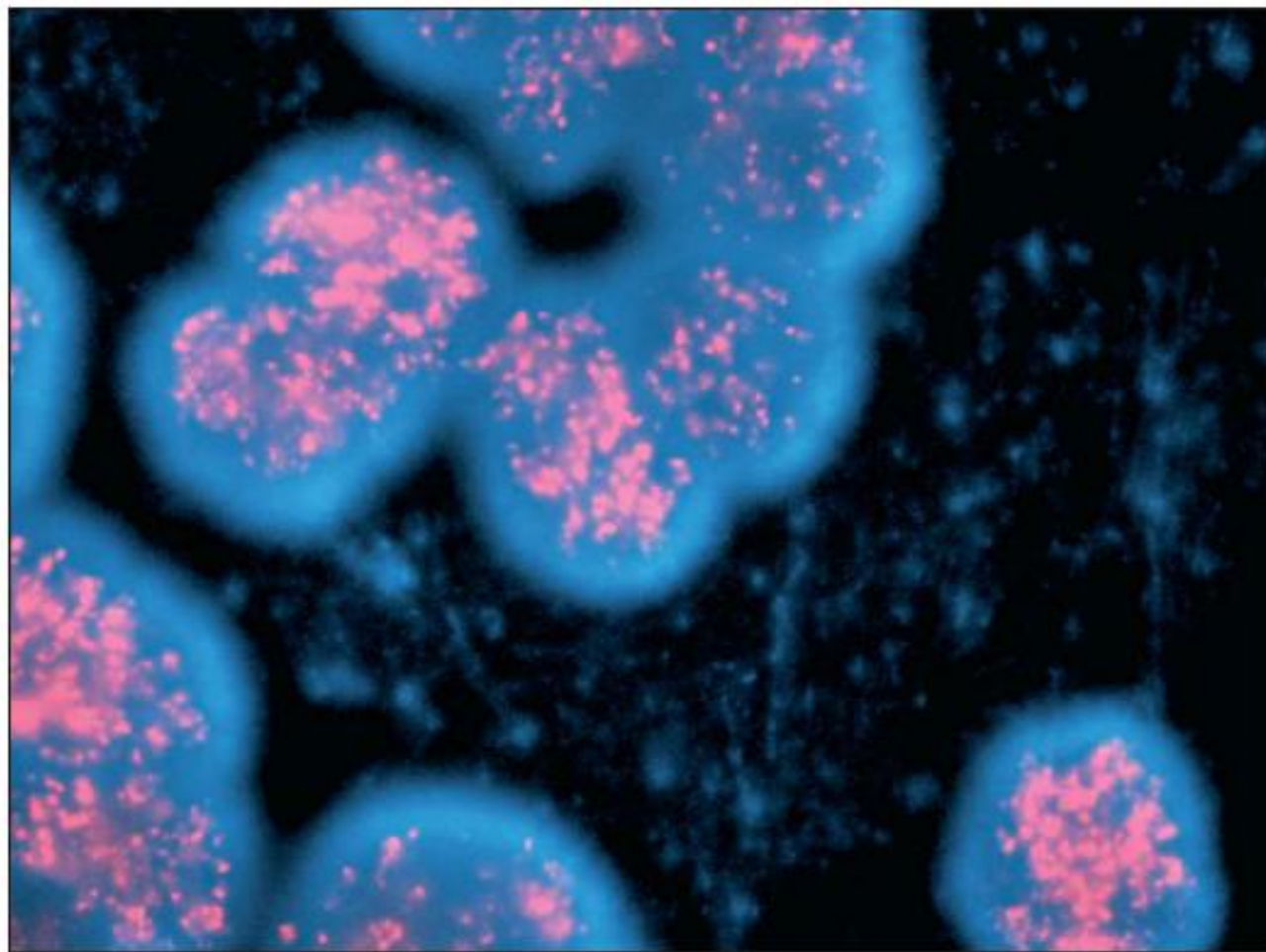
## Imunocytochemie (leukémie, lymfomy):



CD antigeny

imunofenotyp





**Figure 3: MYCN amplification demonstrated by fluorescence in situ hybridisation (FISH)**

The presence of multiple copies of MYCN can be readily detected in tumour cells using a labelled MYCN probe.

Figure provided by L Moreau and A Tom Look, Dana Farber Cancer Institute.

# ALL

Fenotyp leukémie	Chromozomální aberace	gen	Výskyt	Prognóza dle protokolu léčby – 5-letý EFS BFM 90                      St. Jude 91	
B-ALL, Burkitt-Type NHL	t (8;14)(q24;q32)	C-MYC	3%	88% (NHL BFM 86,90,95)	83,6%
	t (8;22)(q24;q11)	C-MYC	3%		
	t (2;8)(p12;q24)	IgK	3%		
Ph1- pozitivní ALL	t (9;22)(q34;q11)	BCR/ABL	3%	33%	26,8%
Pre-B-ALL	t (1;19)(q23;p13)	E2A/PBX1	5%	93%	89,5%
T-ALL	t (11;14)(p13;q11)	TTG1/TTG2	5-10%		68,6%
T-ALL	t (1;14)(p32;q11)	TAL1/SCL/TCL5			
pro B -ALL	t (4;11)(q21;q23)	AF4/MLL	4%	30%	26,7%
common ALL	t (12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	22%	95%	87,5%
Common ALL	hyperploidní > 50		25%	86%	88,3%
Proměnlivé jsou translokace a delece 12. chromozómu					
DNA-aneuploidie se vyskytuje u 40% dětských ALL					

Karyotyp	Genetická změna	Predominantní morfologický podtyp dle FAB	Frekvence %
t(8;21) (q22;q22)	AML1–ETO	M2, eozinofilie	12 – 15
11q23 abnormalita	MLL přeskupení	M4, M5	10 – 15
t(9;11) (p21–22;q23)	MLL–AF9	M5	6 – 8
t(15;17) (q22;q12–22)	PML–RAR $\alpha$	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBF $\beta$ –MYH11	M4 Eo	6 – 8
t(10;11)(p13;q21)	AF10–CALM	Diverzní	2
t( 6;9)(p23;q34)	DEK–CAN	M2, bazofilie	1
t(8;16) (p11;p13)/ inv(8) (p11q13)	MOZ–CBP/TIF2	M4, M5	1
t(1;22) (p13;q13)	RBM15–MKL1	M7	<1
t(3;5) (q25;q34)	NPM–MFL1	M2	<1
t(9;22) (q34;q11)	BCR–ABL	M1	<1
t(11;20) (p15;q11)	NUP98–TOP1	–	<1
Monozomie 7, delece 7q		Dysplazie	2
Trizomie 8		Diverzní	2
Trizomie 21		M7	2
Komplexní abnormality ( $\geq 3$ )		Diverzní	10 – 15
Normální		Diverzní	20 – 25

**Burkittův lymfom:** t(8;14)(q24;q32) ; t(2;8)(p12;q24) ; t(8;22)(q24;q11);  
t(8;14;18) .. translokace c-myc

**Anaplastický velkobuněčný lymfom:** t(2;5)(p23;q35) .. NPM-ALK kinasa

**Folikulární lymfom:** t(14;18) .. overexprese bcl-2

## sarkomy

### Alveolar rhabdomyosarcoma

t(2;13)(q35;q14)

*PAX3-FKHR*

Chimeric transcription factor

t(1;13)(p36;q14)

*PAX7-FKHR*

Chimeric transcription factor

### Ewing's sarcoma

t(11;22)(q24;q12)

*EWS-FLI1*

Chimeric transcription factor

t(21;22)(q22;q12)

*EWS-ERG*

Chimeric transcription factor

t(7;22)(p22;q12)

*EWS-ETV1*

Chimeric transcription factor

### Desmoplastic small round cell tumor

t(11;22)(p13;q12)

*EWS-WT1*

Chimeric transcription factor

### Synovial sarcoma

t(X;18)(p11.2;q11.2)

*SYT-SSX*

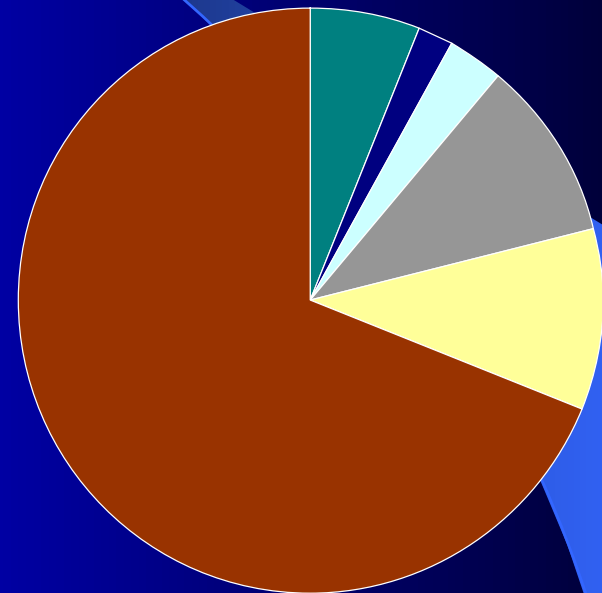
Chimeric transcription factor

# ***Embryonální typy nádorů***



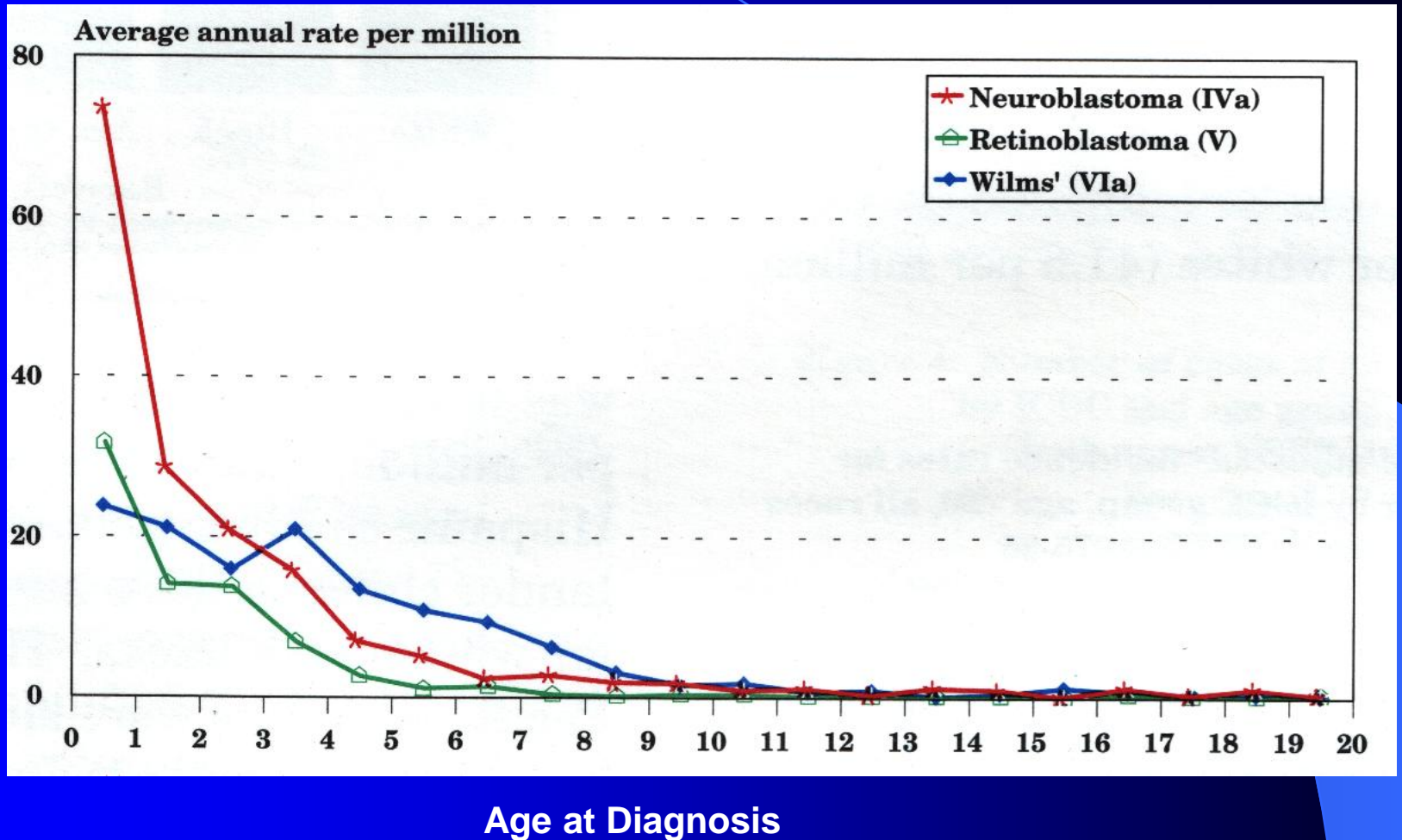
# Hlavní typy embryonálních nádorů

- Nefroblastom (Wilmsův nádor)
- Retinoblastom
- Neuroblastom
- Meduloblastom
- Hepatoblastom
- Jiné (vzácné): pleuropulmonální blastom (PPB)

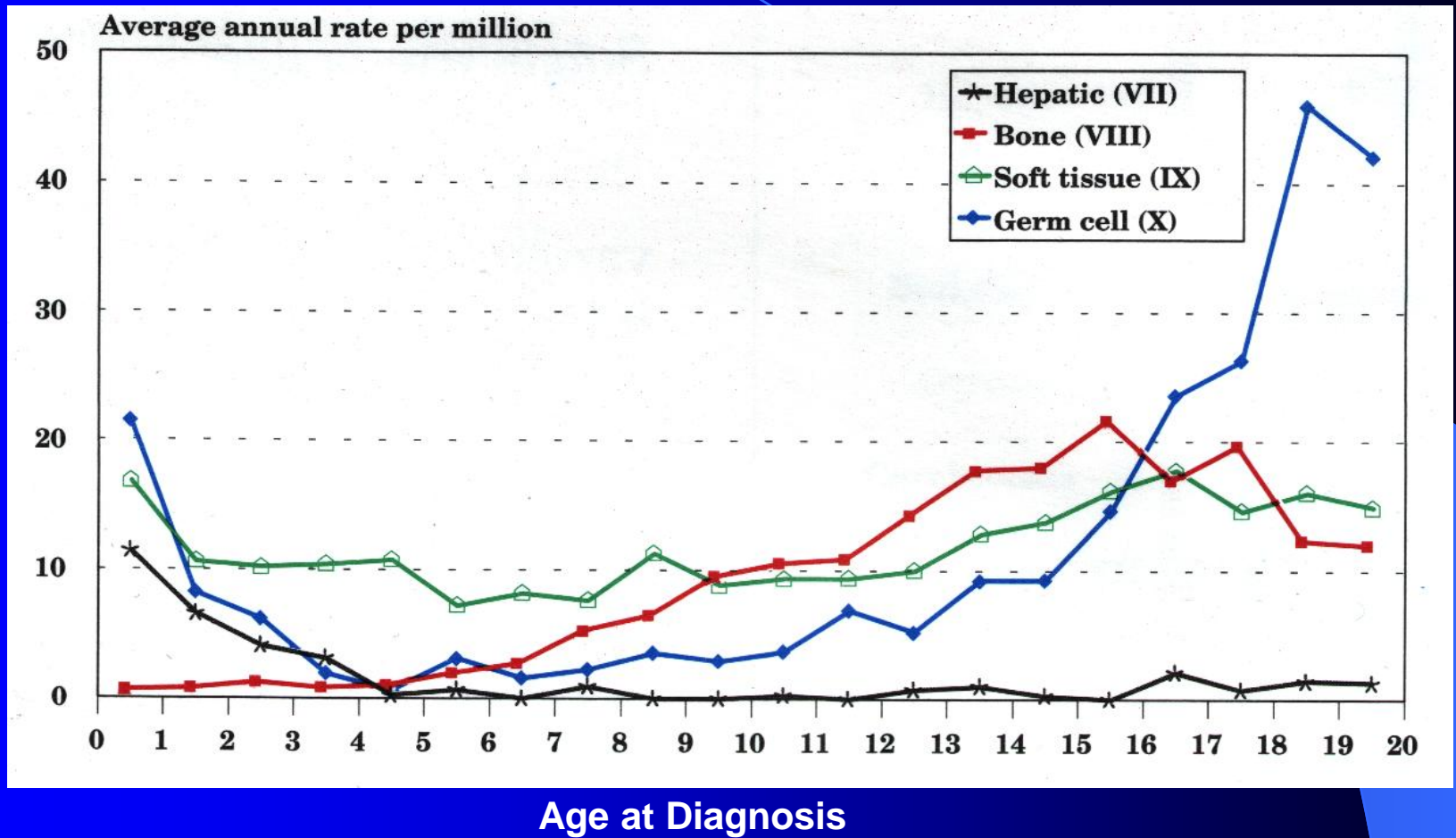


■ WT ■ HBL ■ RBL ■ NBL ■ MBL ■ ostatní nádory dětí

# Age Specific Incidence rates for childhood cancer by ICCC group, all races, both sexes



# Age Specific Incidence rates for childhood cancer by ICCC group, all races, both sexes

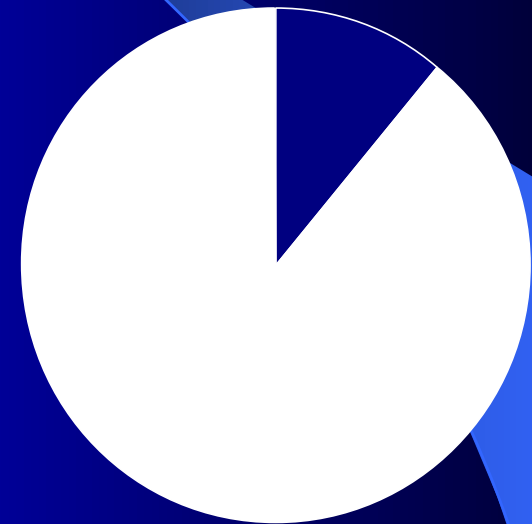


# Neuroblastom

- 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

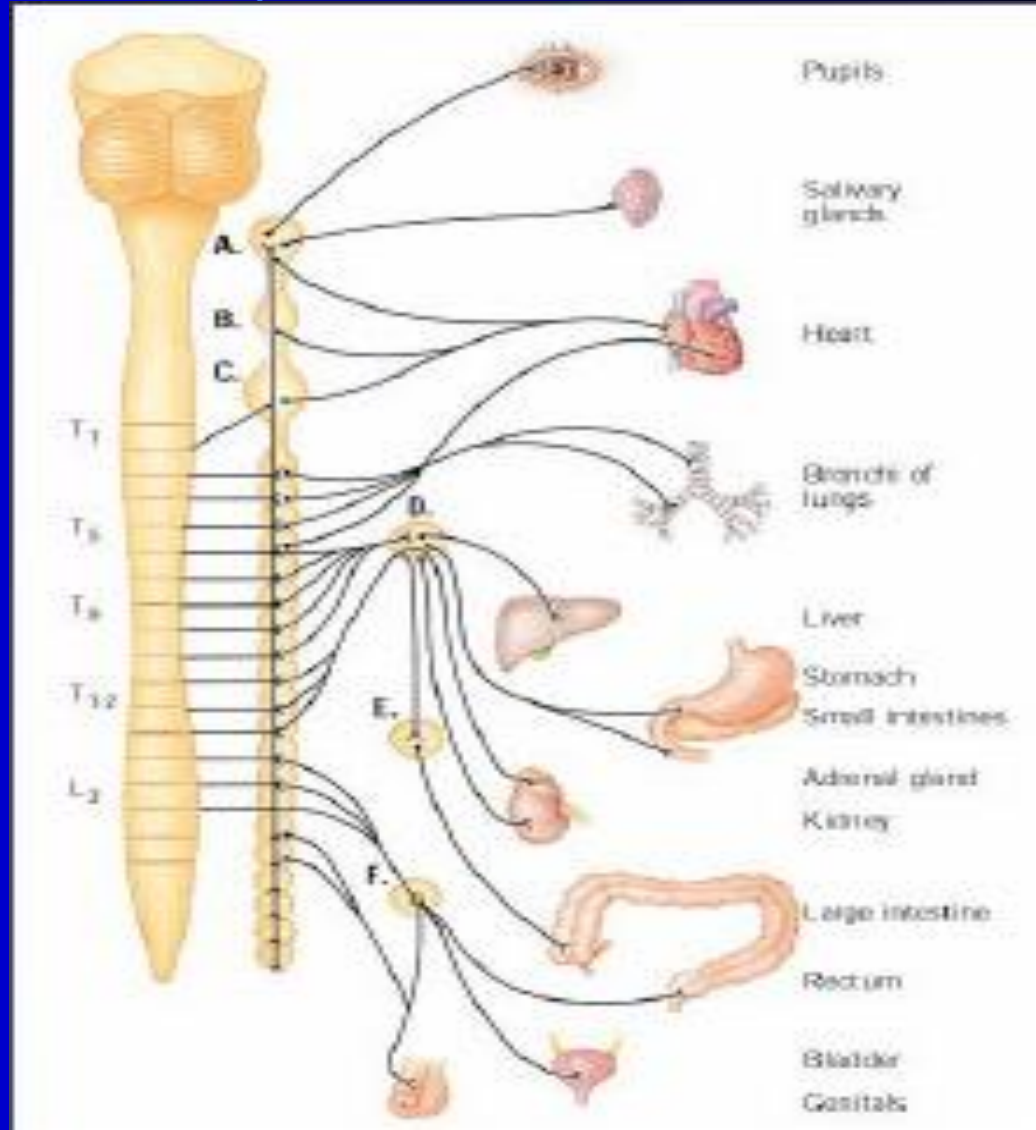
- Incidence onemocnění neuroblastomem je cca 1:7000 živě narozených dětí
- **Incidence neuroblastomu zjištěná při autopsiích=pitvách dětí mladších 3 měsíců věku, kteří zemřeli z jiné příčiny, je 259 : 1 oproti klinickému manifestnímu výskytu**



□ NBL ■ jiné nádory

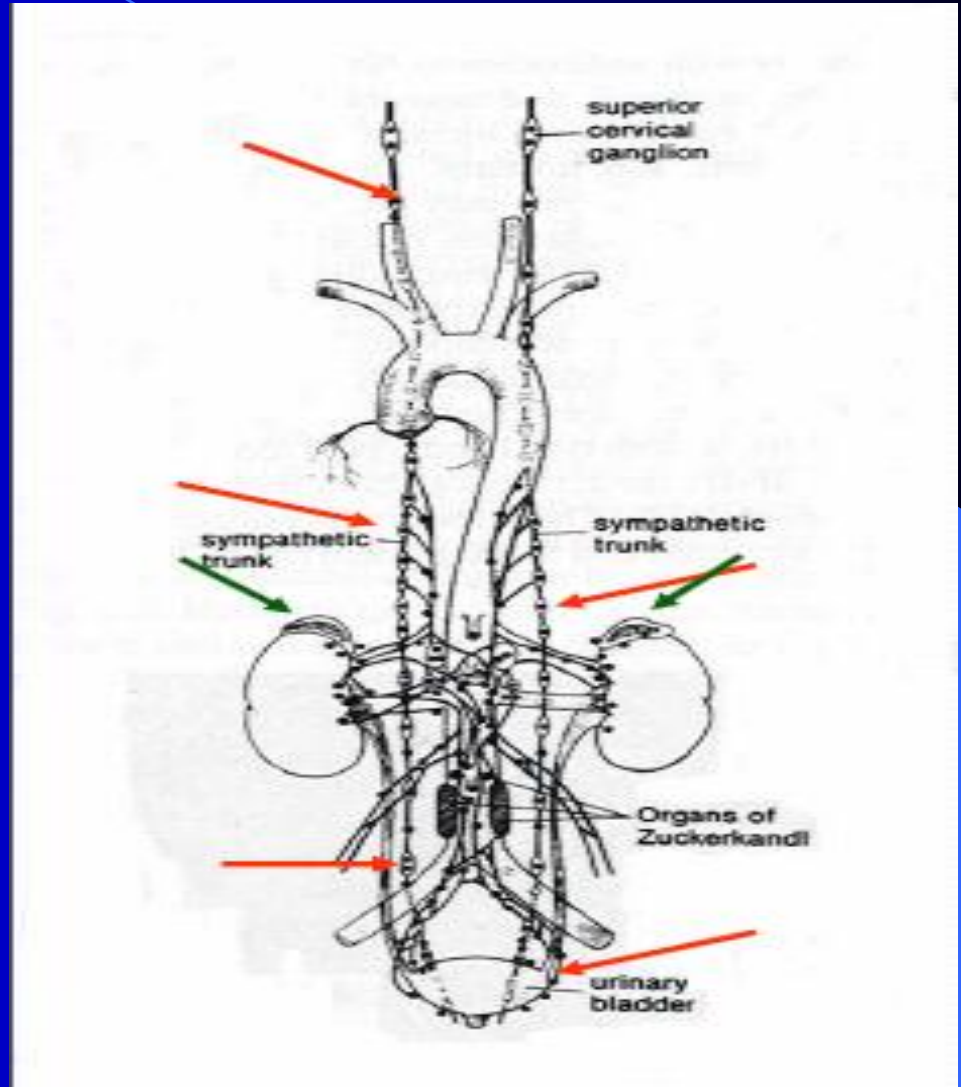
# Neuroblastom

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



# Lokalizace

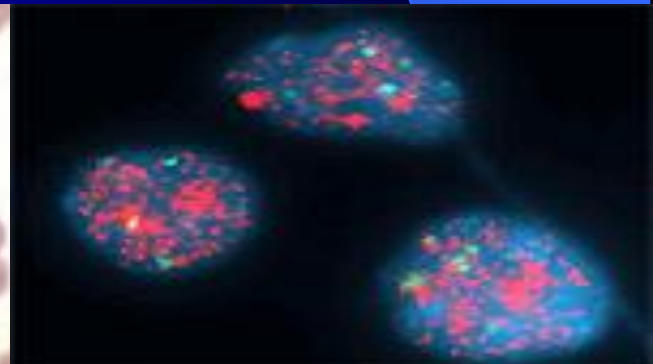
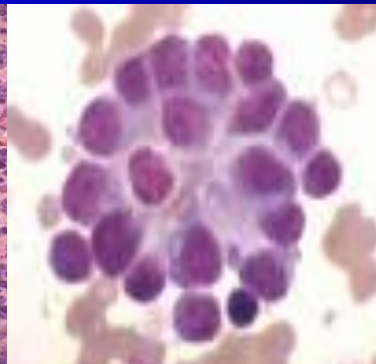
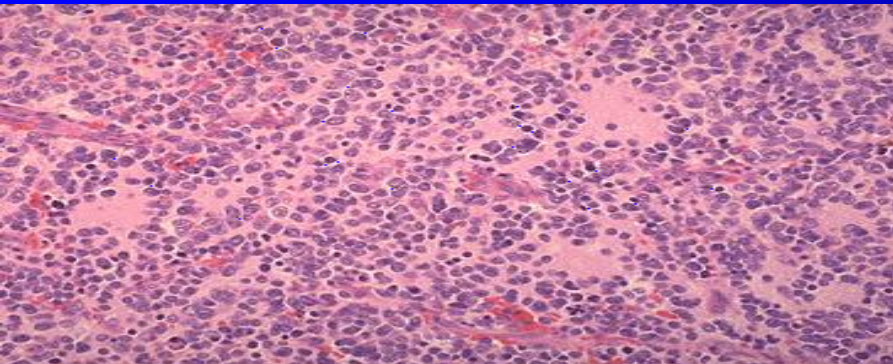
- **Primární tumor**
- **dřeň nadledviny (35%)**
- **paraspinální ganglia**
- **dutina břišní (30%)**
- **zadní mediastinum(20%)**





# 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%

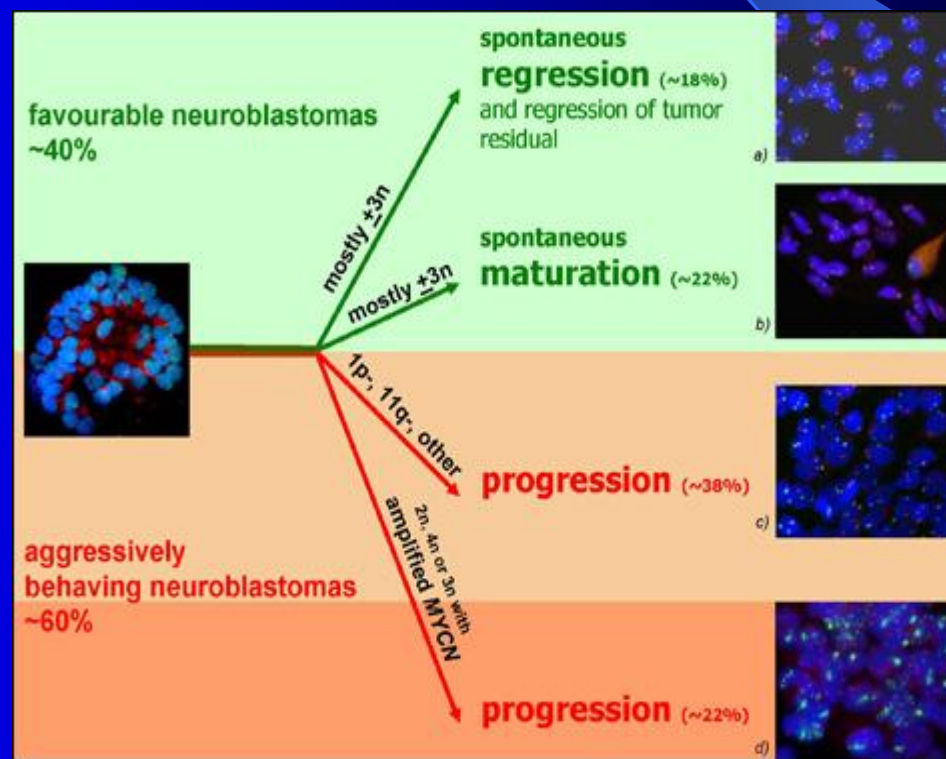


Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

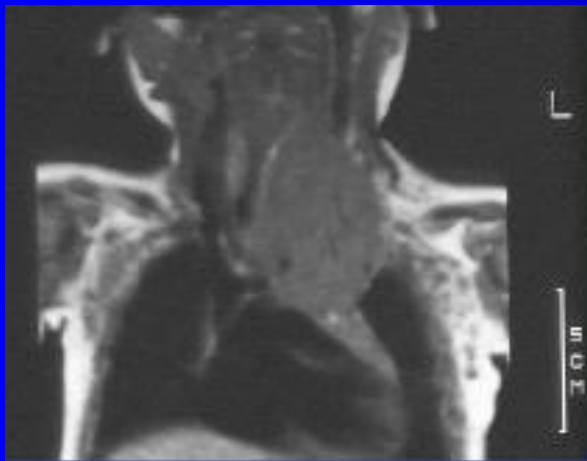
# Klinické příznaky

- 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, neprosívání)
  - „opsoklonus-myoklonus sy „ (30%), souvisí s autoprotilátkami
- Příznaky lokální
- Spontánní regrese a apoptoza
- Biochemické projevy:
  - VMA/HVA v moči
  - LDH, NSE, ferritin



# Neuroblastom

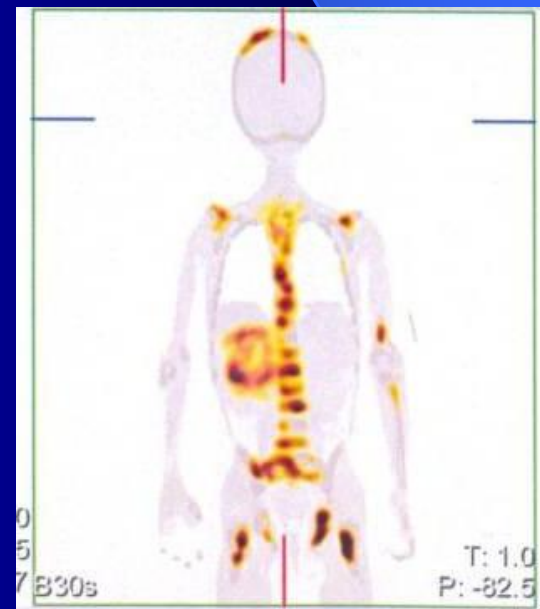
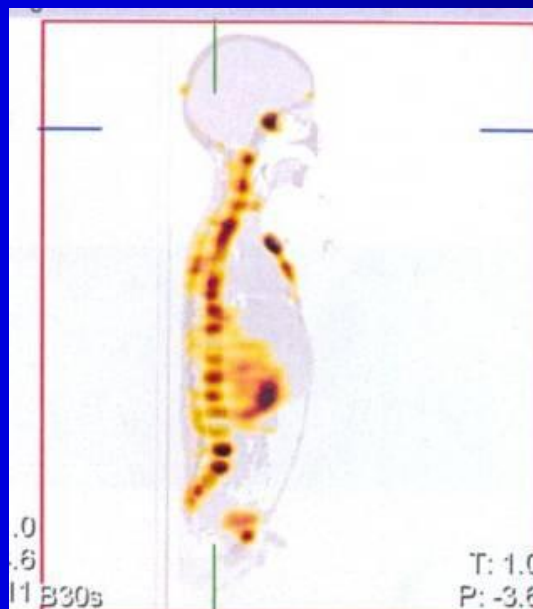
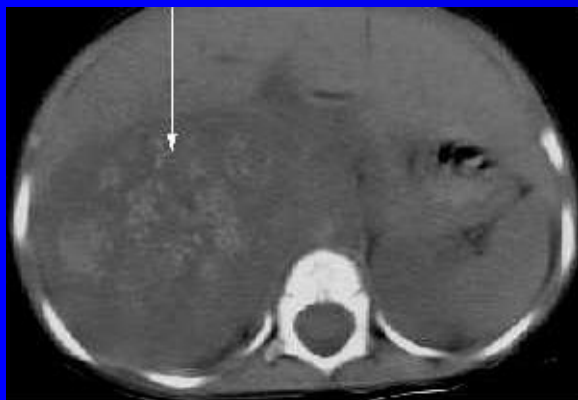
příznaky z lokálního růstu primárního tumoru





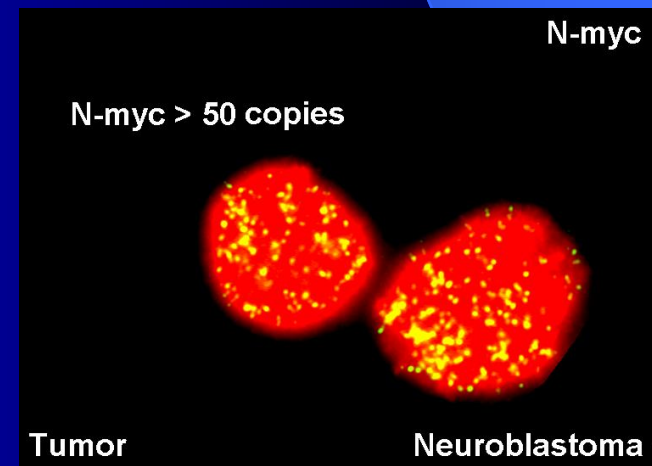
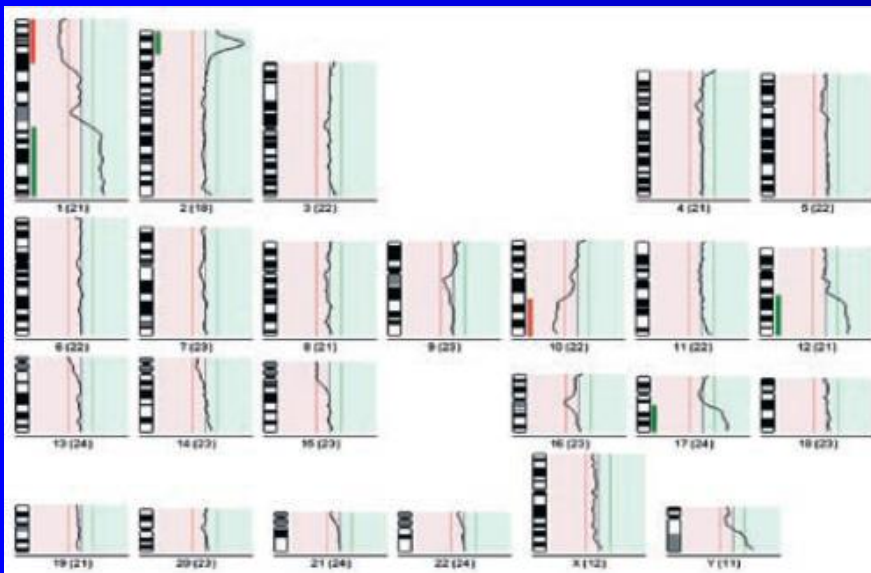
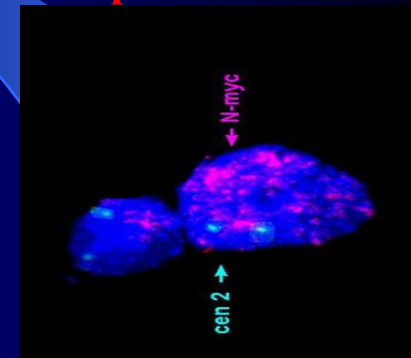
# Diagnostika

- 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

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



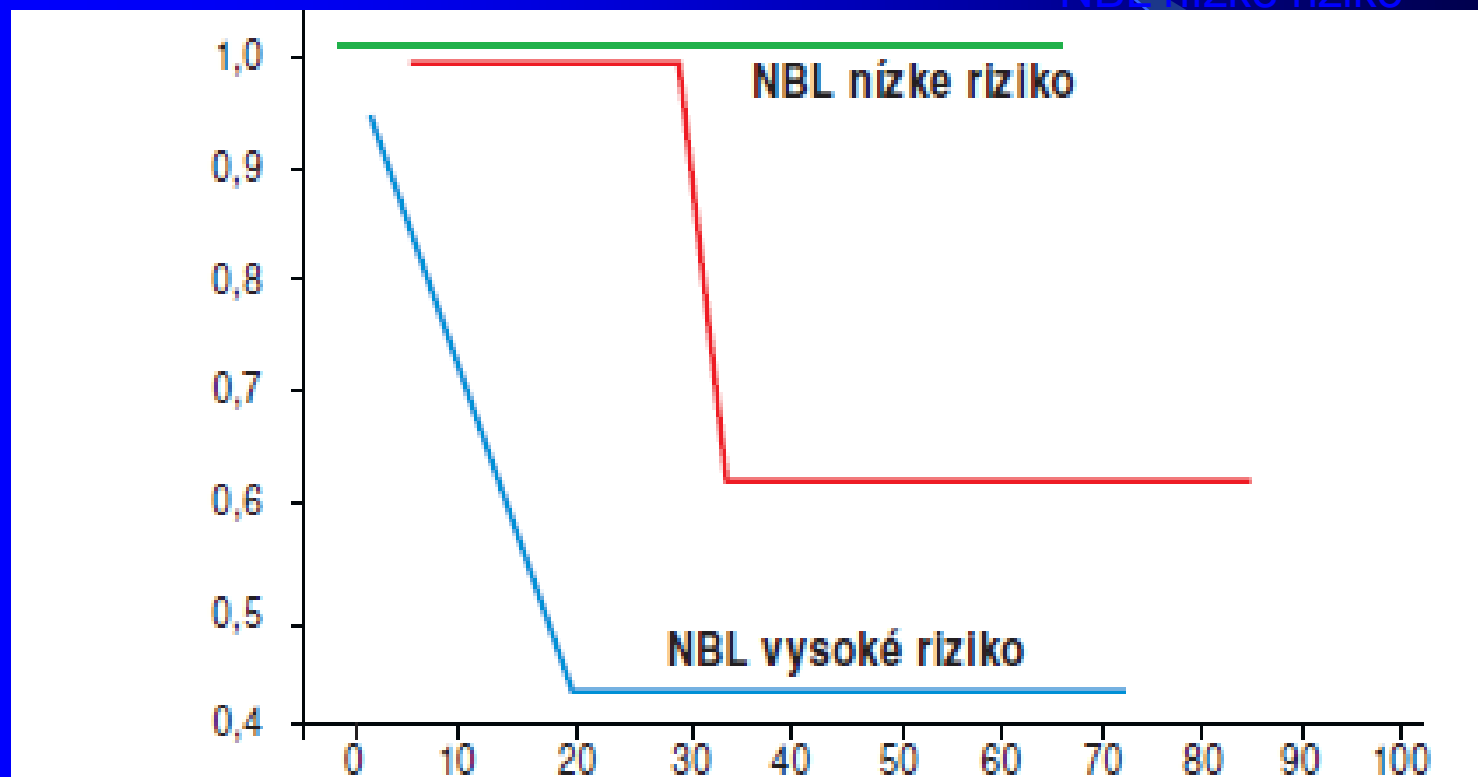


# Prognostické faktory

- **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**

# Přežití dle rizikových skupin ve FN Brno

NBL nízké riziko

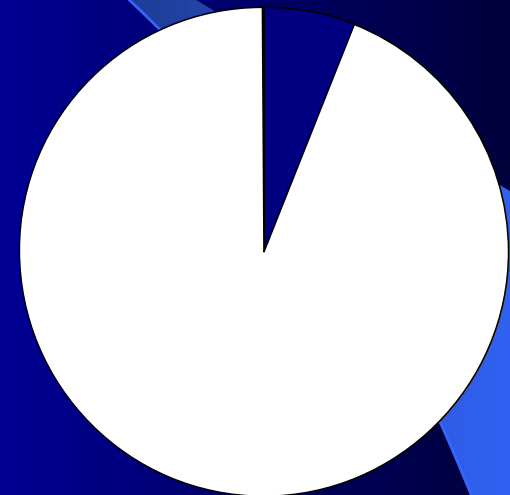


# Perinatální neuroblastom

- **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

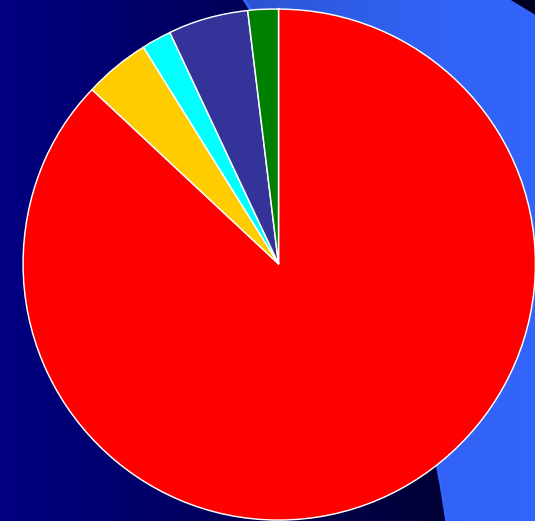
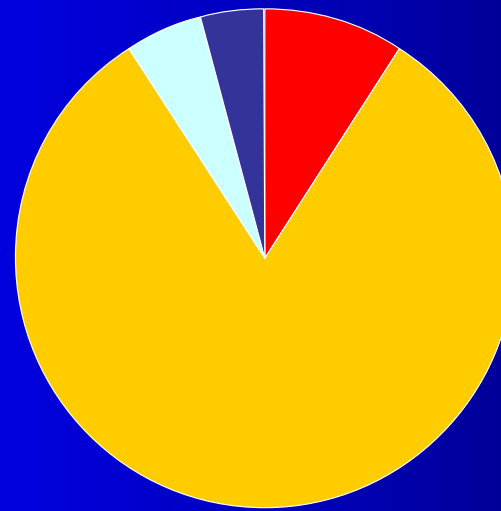
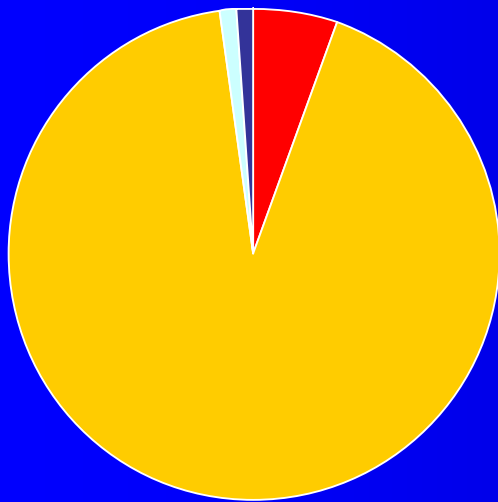
# Typy nádorů ledvin dle věku

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><b>Syndrom</b></i>	<i><b>Lokus</b></i>	<i><b>Genetická léze</b></i>	<i><b>Riziko WT</b></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

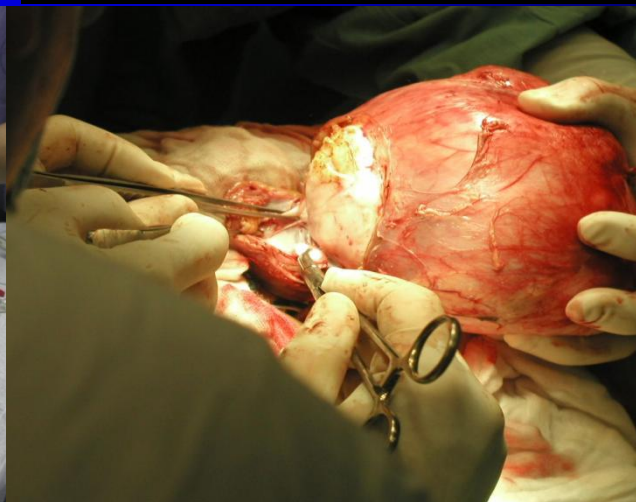
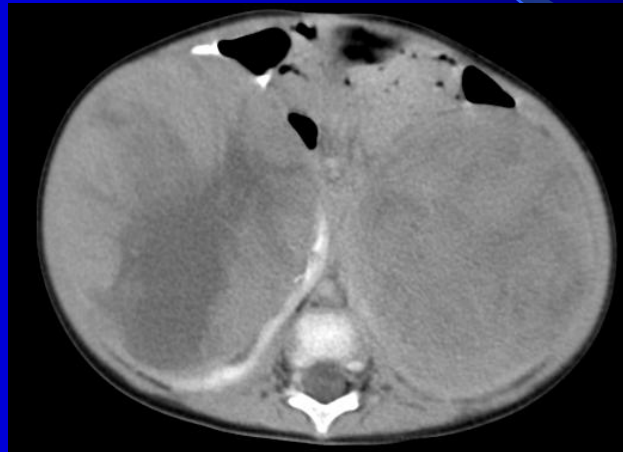


# Diagnostika

- 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

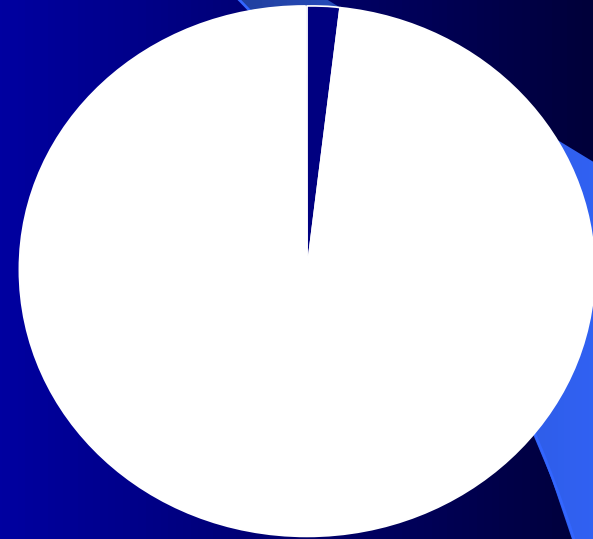


# Léčba nádorů ledvin

- 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 vrozenými faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
  - hemihypertrofiie
  - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
  - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

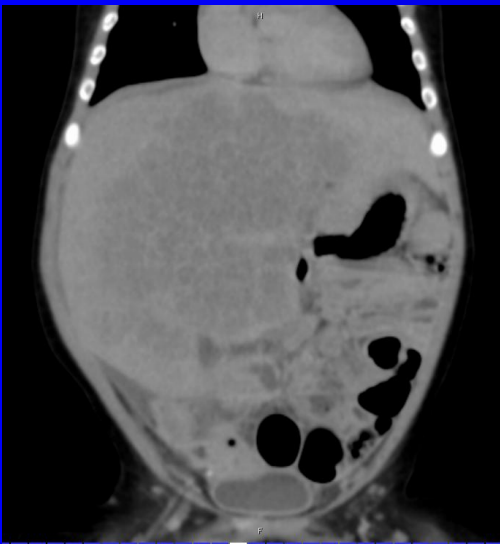


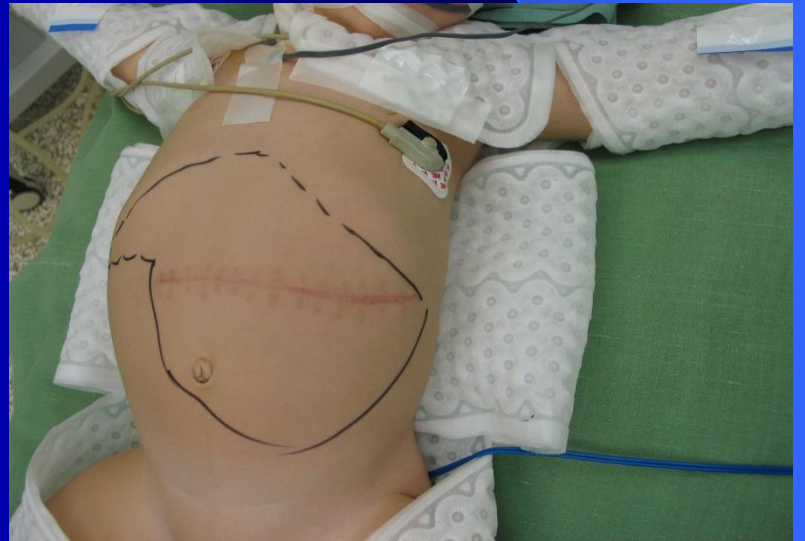
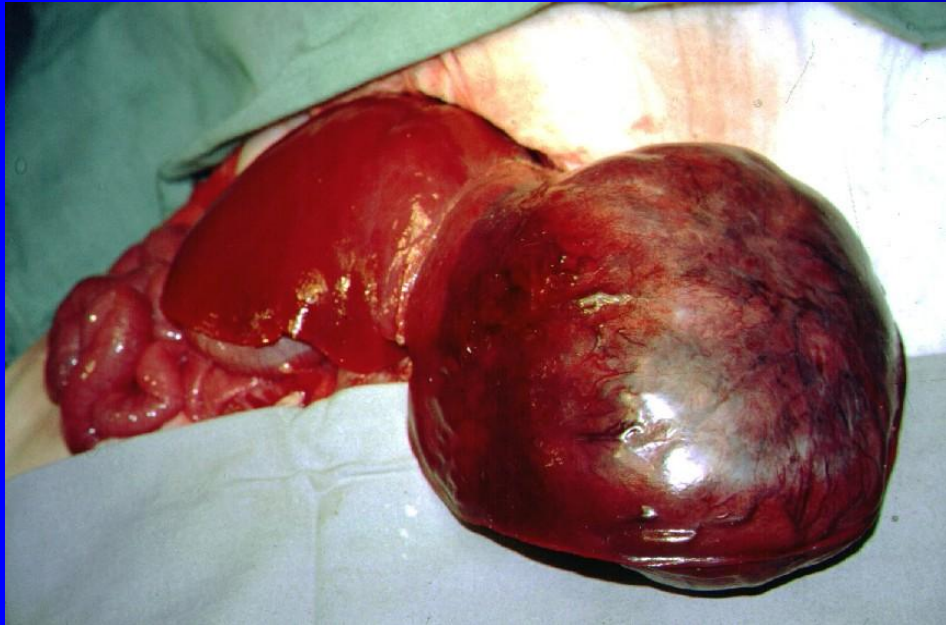
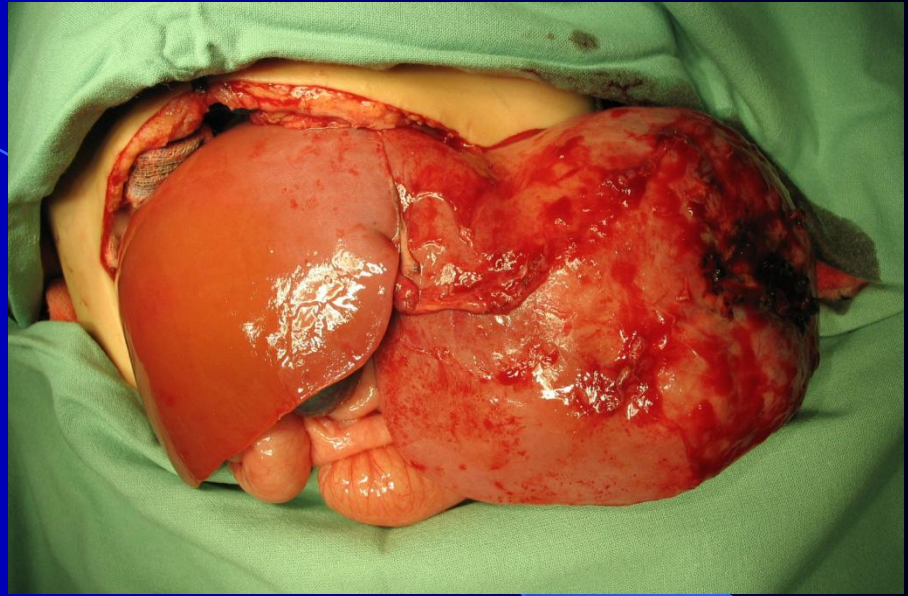
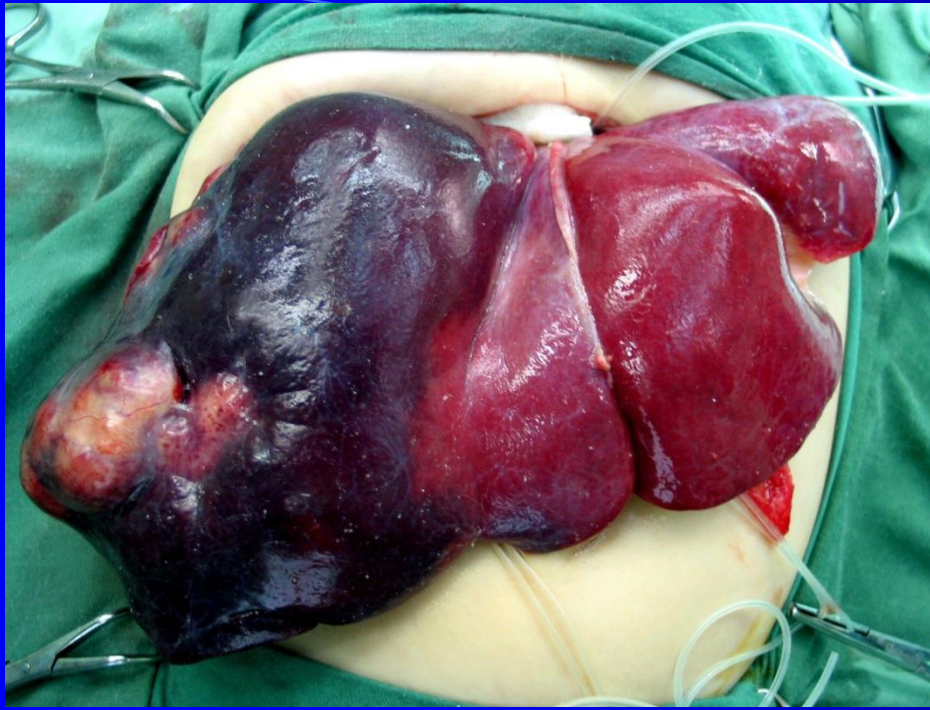


# Klinické příznaky

**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**



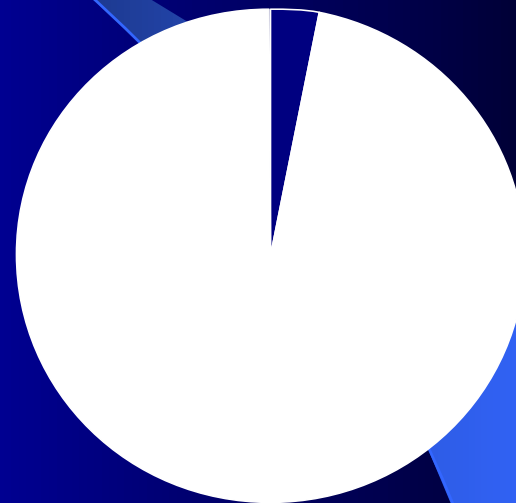
# Prognóza hepatoblastomu

- Faktory ovlivňující prognózu:
  1. velikost, rozsah primárního nádoru
  2. přítomnost extrajaterních metastáz
  3. iničiální 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

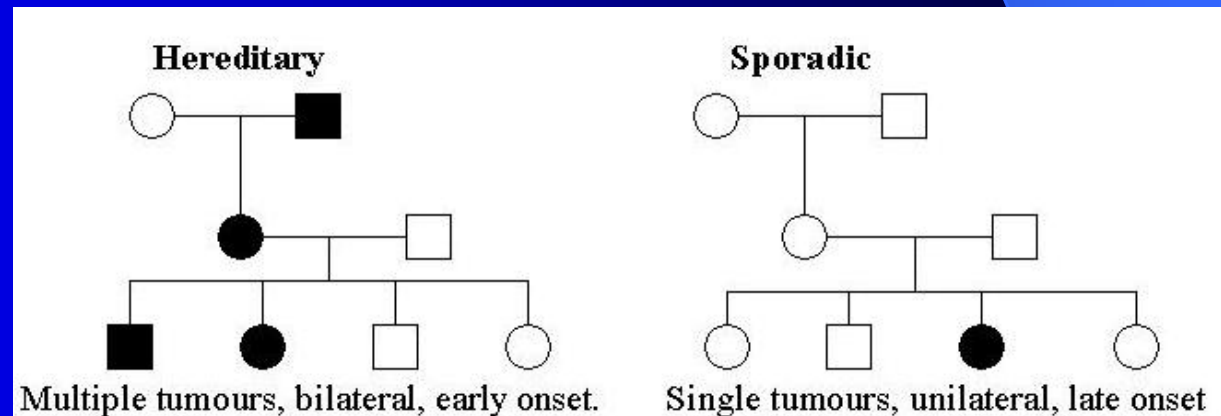


□ RBL ■ jiné nádory



# 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

pacienti s touto chorobou z následující příznaků:

- leukokorie
- strabismus
- glaukom
- ztráta visu

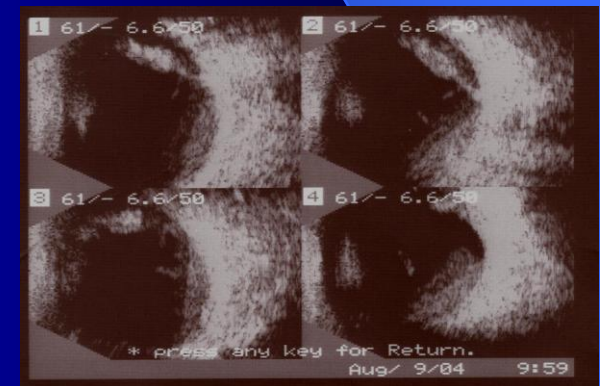
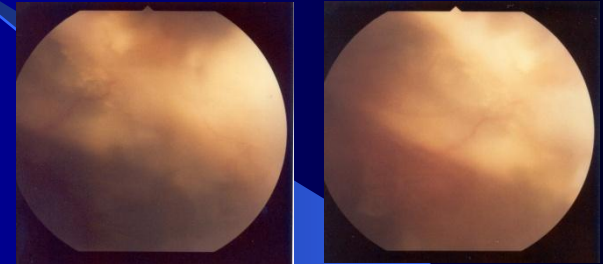
10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) = „pseudoretinoblastom“

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

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



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  
thermotherapie  
laserová terapie  
radioaktivní plaky
  3. zevní radioterapie
  4. chemoterapie

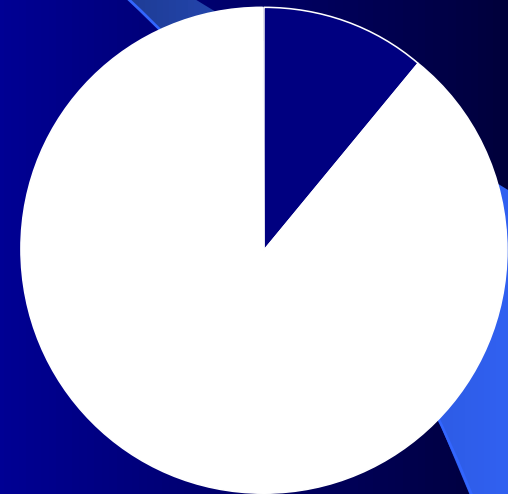
# Vzácné embryonální typy nádorů

- 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 embryon.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 - závěr

- jsou **vysoce kurabilní onemocnění** (až 80% dlouhodobých remisí v specializovaných centrech)
- jsou **život ohrožující nemocí**
- **včasná a správná diagnostika rozhoduje** o osudu dítěte, úspěšnosti léčby, i o její náročnosti.
- Biologie dětských nádorů nedává druhou šanci napravit chybu
- Dítě by se mělo léčit tam, kde mu může být poskytnuta adekvátní péče 24/7/365
- Klíčem k úspěchu je multidisciplinární a multiinstitucionální spolupráce s důrazem na prospěch pro pacienta, nikoli pro instituci, či jednotlivce....