

# 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**

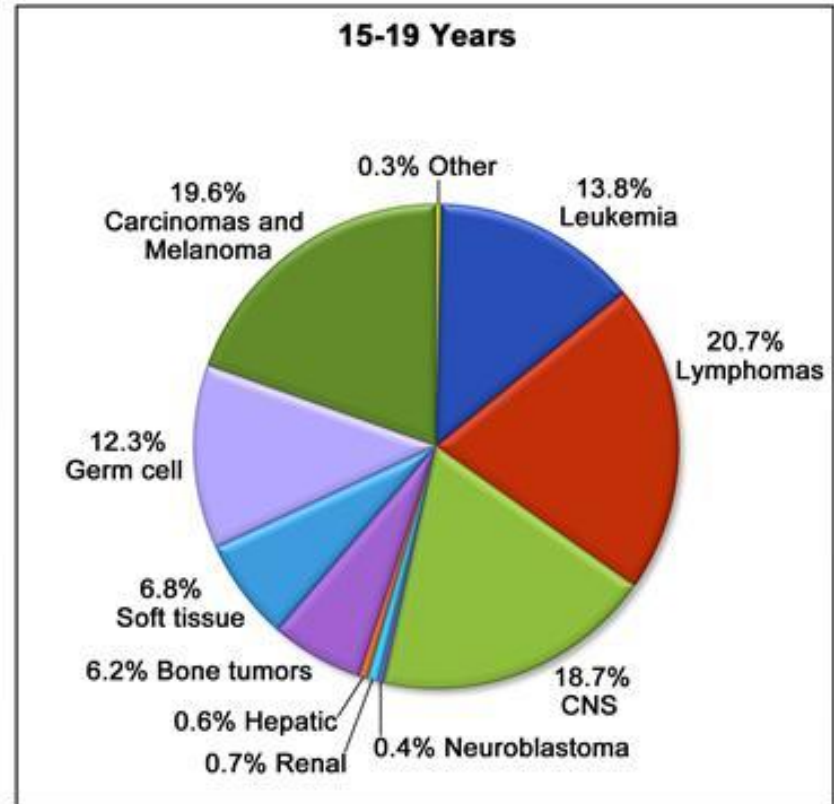
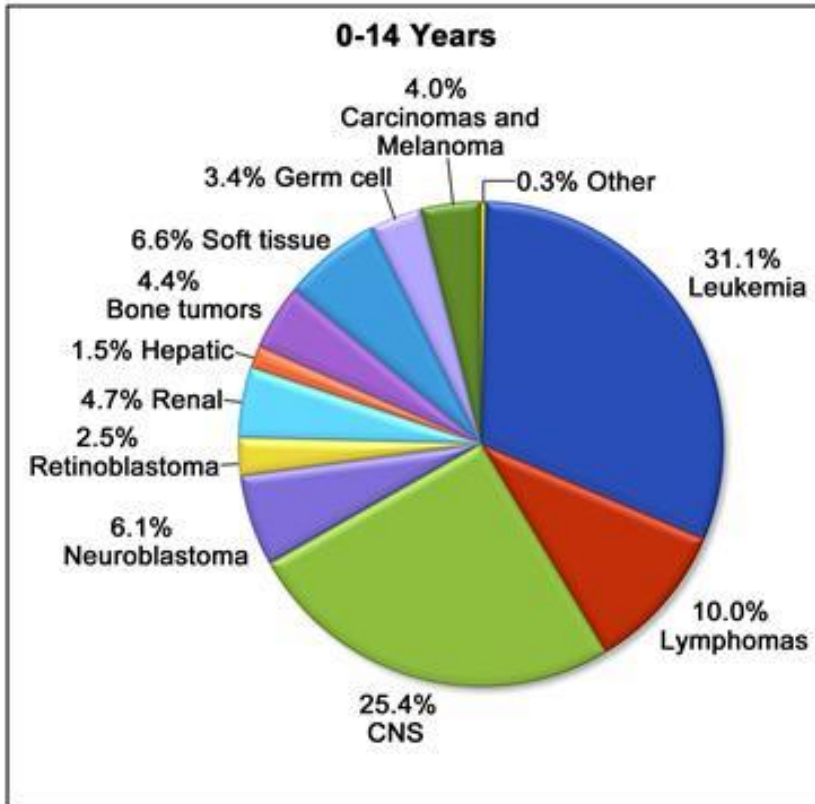
**Nádory u dětí častější než fenylketonurie apod.**

**Table 1.1****Ten Leading Causes of Death among US Children Aged 1–14 years, 2005**

| Rank | Cause of Death                     | Number of Deaths | Total Deaths (%) |
|------|------------------------------------|------------------|------------------|
| 1    | Accidents (unintentional injuries) | 4079             | 36               |
| 2    | Cancer                             | 1377             | 12               |
| 3    | Congenital anomalies               | 918              | 8                |
| 4    | Assault (homicide)                 | 718              | 6                |
| 5    | Heart disease                      | 403              | 4                |
| 6    | Intentional self-harm (suicide)    | 272              | 2                |
| 7    | Influenza and pneumonia            | 216              | 2                |
| 8    | Septicemia                         | 166              | 2                |
| 9    | Chronic lower respiratory disease  | 160              | 1                |
| 10   | Cerebrovascular disease            | 157              | 1                |

Data from Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71–96.

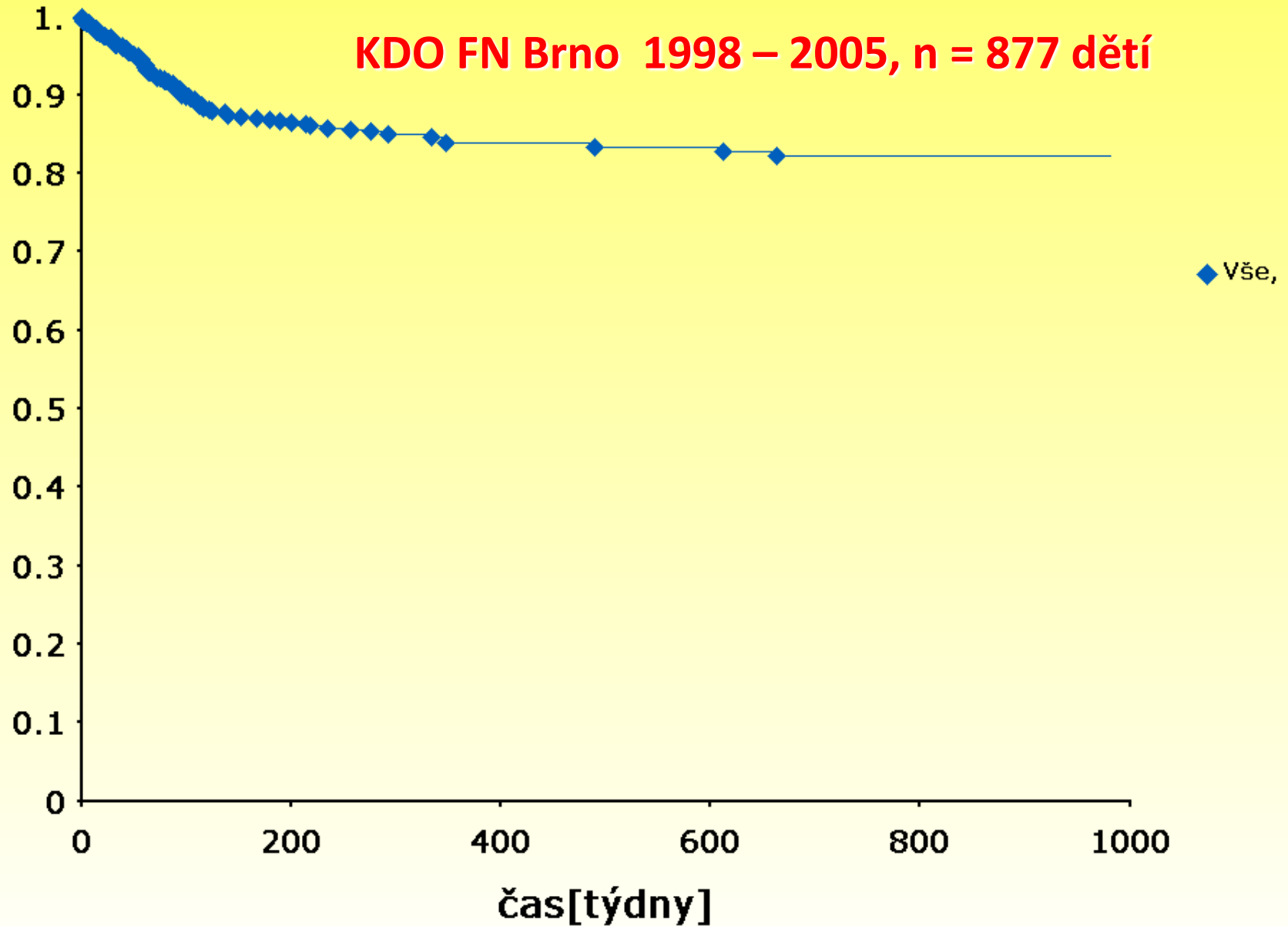
**Age-Adjusted and Age-Specific Cancer Incidence  
Rates for Patients 0-19 Years of Age  
(SEER 2005-2009)**



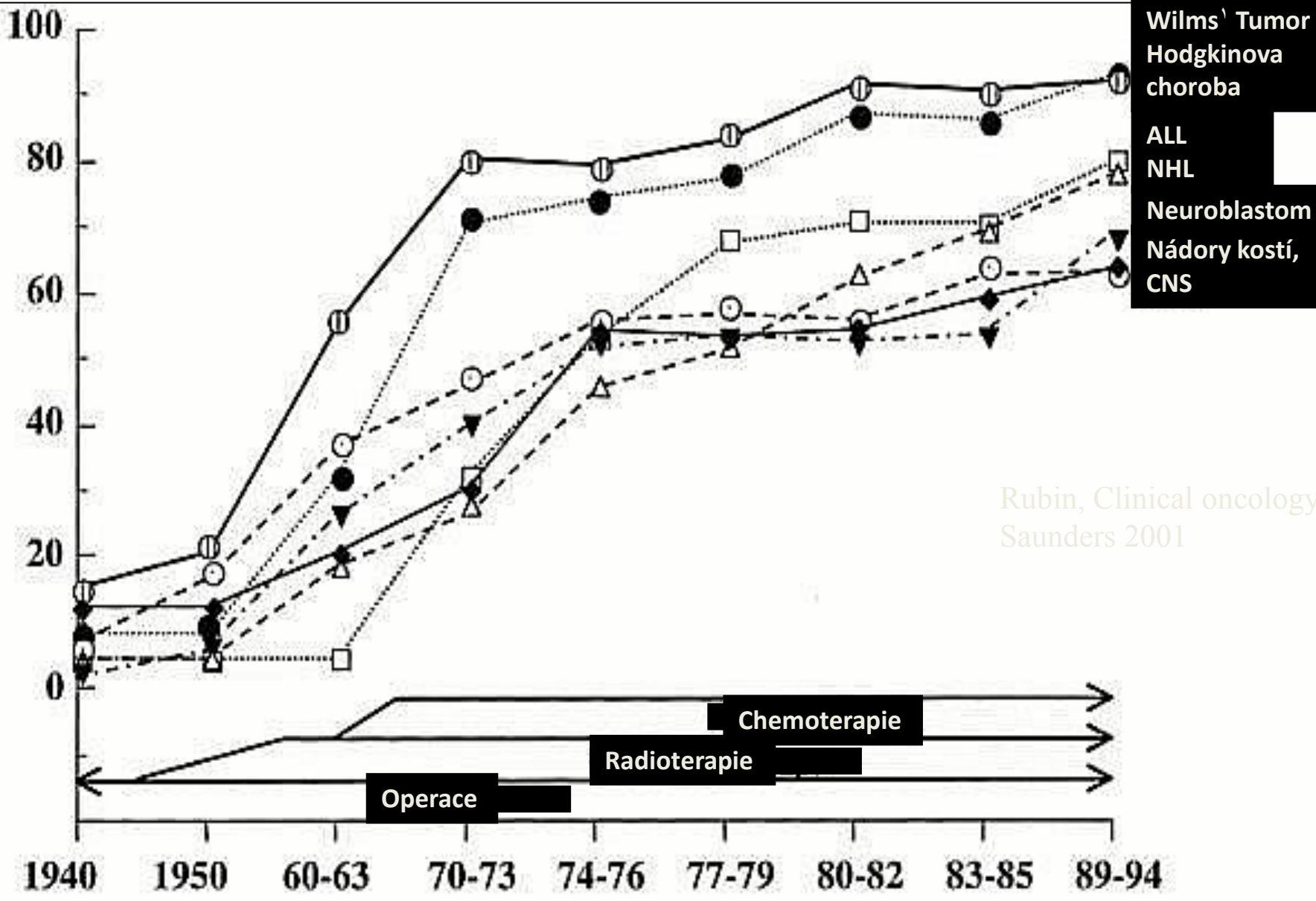
# Analýza přežití

KDO FN Brno 1998 – 2005, n = 877 dětí

Kumulativní podíl přežívajících



EFS v %



Rubin, Clinical oncology, Saunders 2001

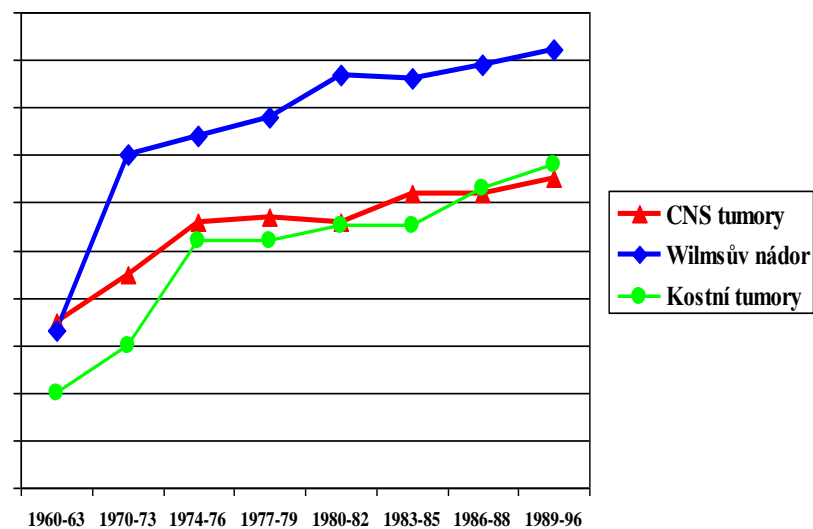
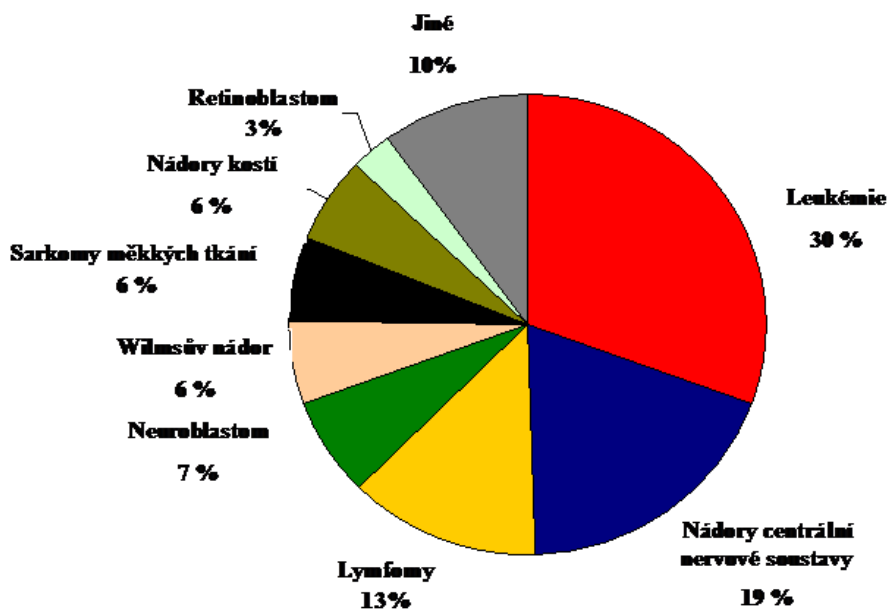
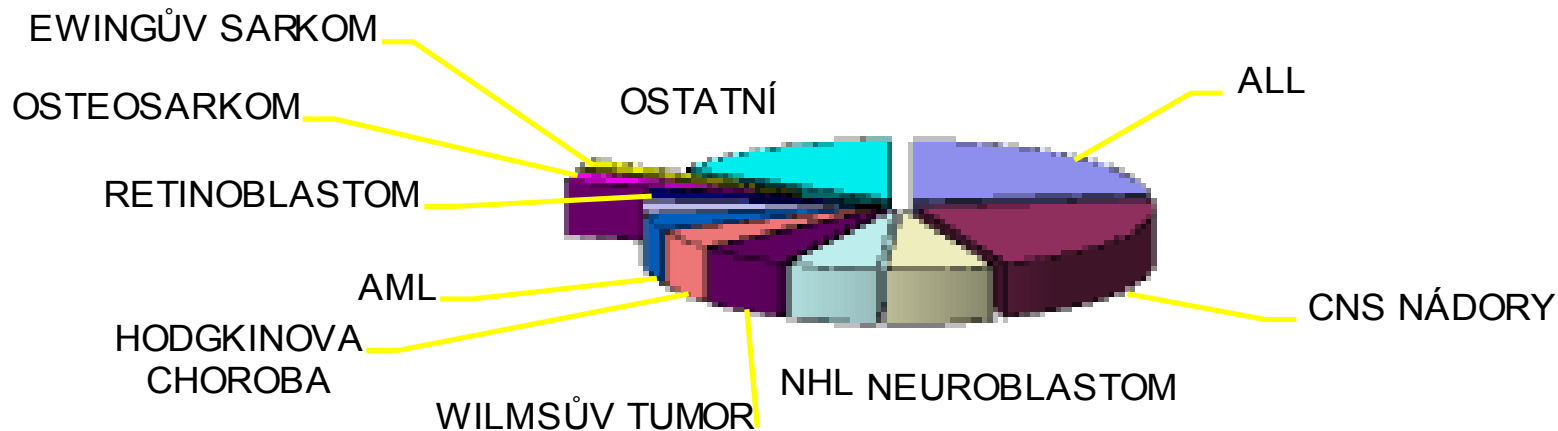
# Rozdíly mezi dětskou onkologií a onkologií dospělých

**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.

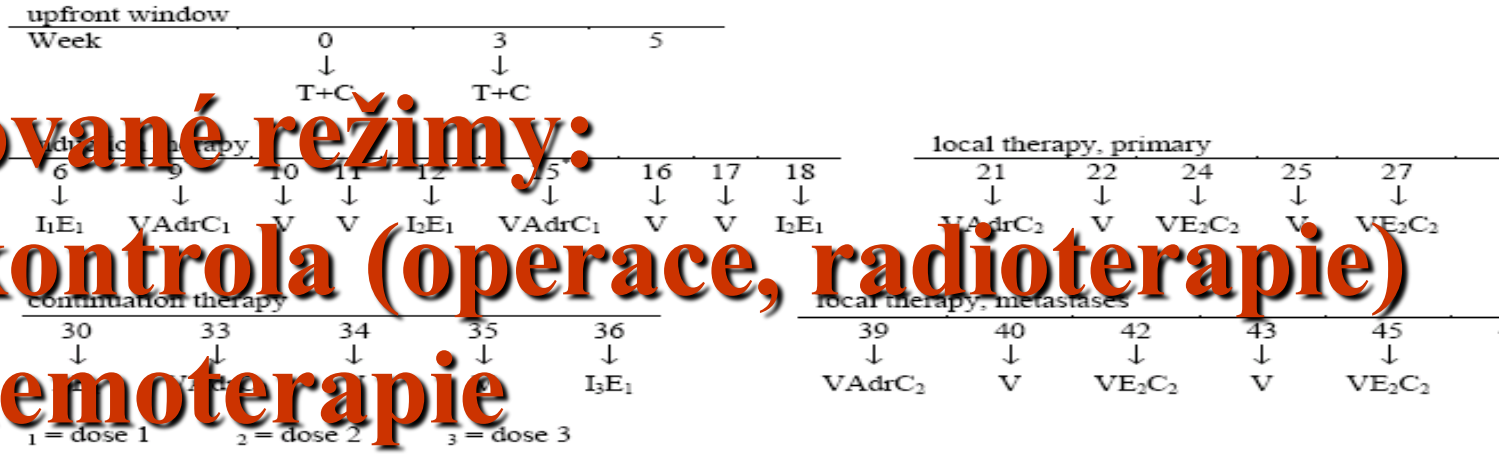


# Zastoupení nádorů v dětském věku





**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

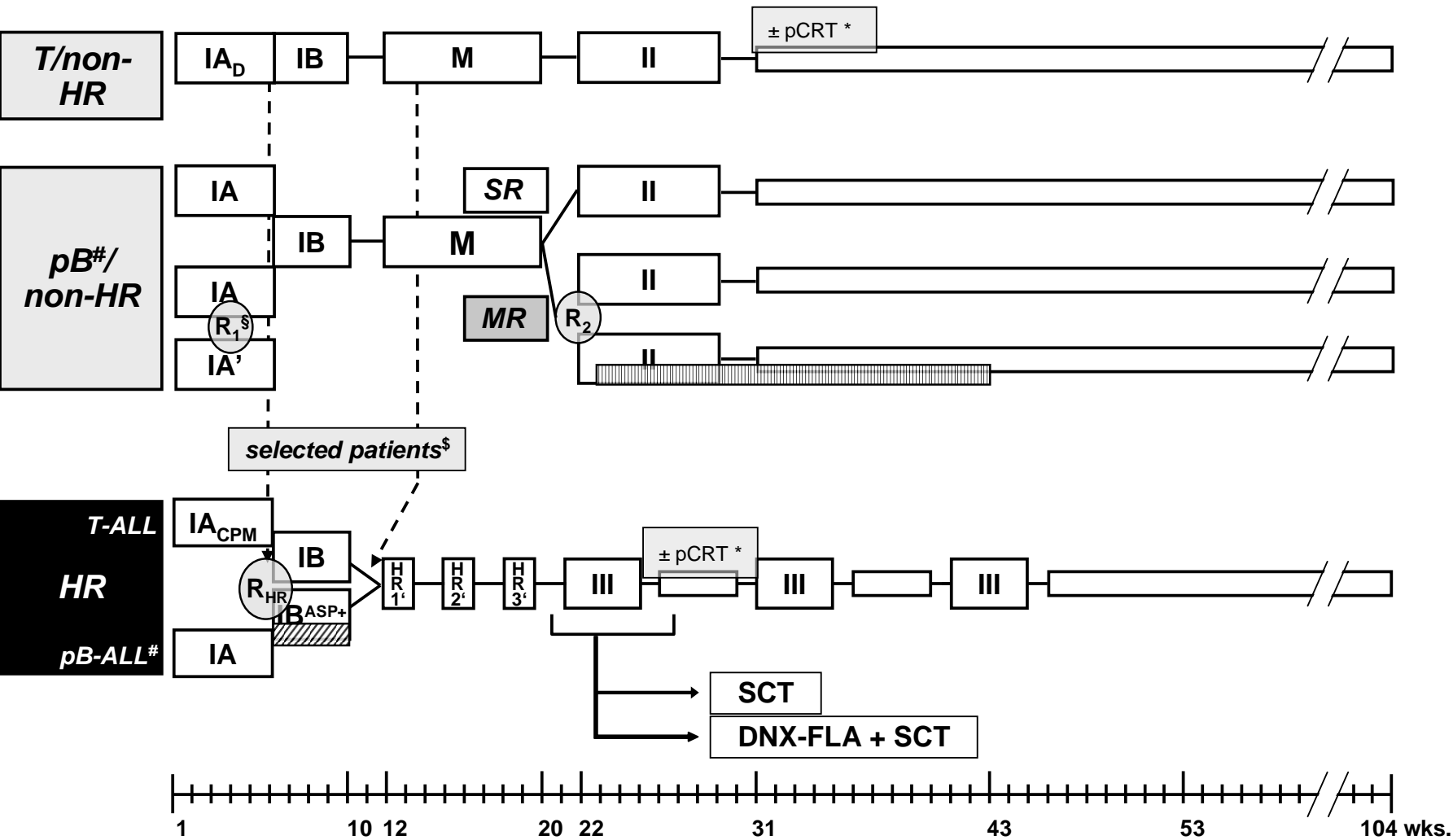
**Meduloblastom kojenci INDUCTION CHEMOTHERAPY**

| 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<br>3.5 mg/kg       | X |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Cyclophosphamide<br>65 mg/kg |   | X |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Vincristine<br>0.065 mg/kg*  | X |   |   |   |   |   | X |   |   |    |    |    |    |    | X  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Etoposide<br>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)

# AIEOP-BFM ALL 2009



- |                         |   |                          |   |
|-------------------------|---|--------------------------|---|
| <b>IA</b>               | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29)              | <b>IA<sub>D</sub></b>    | Prot. IA <sub>D</sub> (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| <b>IA'</b>              | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15)                     | <b>IB<sub>ASP+</sub></b> | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP)                                 |
| <b>IA<sub>CPM</sub></b> | Prot. IA <sub>CPM</sub> (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |                          | PEG-L-ASP given for 20 weeks  |

# or immunophenotype unknown

\* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

# Náhlé příhody v onkologii

**Nejčastější:**

- **Syndrom akutní lýzy tumoru**
- **Syndrom horní duté žíly**
- **Syndrom intrakraniální hypertenze**
- **Syndrom míšního**
- **Febrilní neutropenie (indukováno léčbou)**

# Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu

Nádor

invazivní růst

obstrukce

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

infiltrativní růst

perforace

střevo

výpotek

perikardiální  
pleurální  
ascites

metabolické/paraneoplastické projevy

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

# Nádor jako náhlá příhoda

## Břišní:

- ◆ Ileus obstrukční
- ◆ torze nádoru (ovaria)
- ◆ perforace nádoru, krvácení do dutiny břišní

## Metabolická:

- ◆ syndrom náhlé lýzy nádoru
- ◆ akutní renální selhání
- ◆ hyperleukocytosa

# Nádor jako náhlá příhoda

## Neurologická:

- ◆ náhlá porucha vědomí, křeče
- ◆ syndrom nitrolební hypertenze
- ◆ syndrom míšní komprese

## Hrudní:

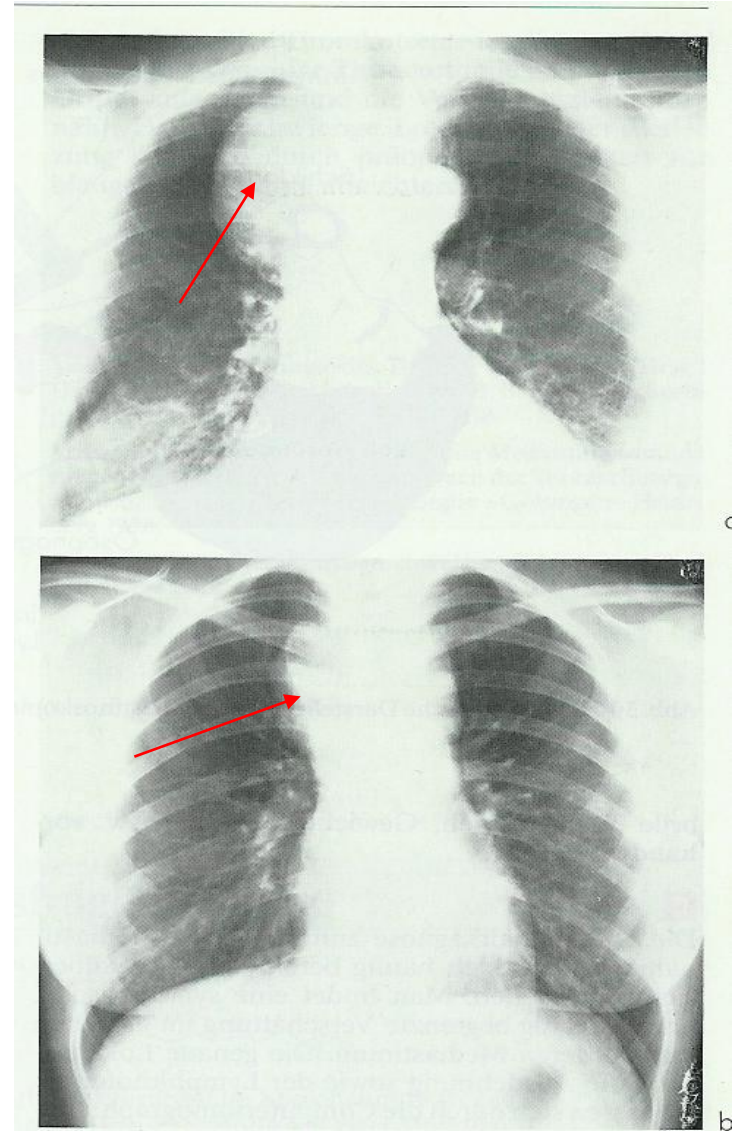
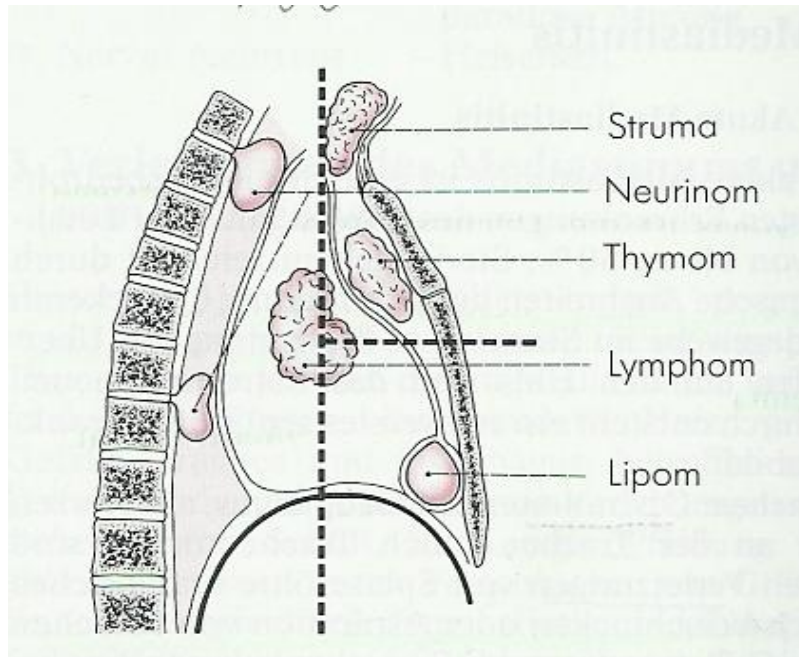
- ◆ syndrom HDŽ, horního mediastina
- ◆ pleurální a perikardiální výpotek, srdeční tamponáda

# Syndrom horní duté žíly

- V pediatrii obvykle společně – příznaky obstrukce horní duté žíly a tracheální komprese
- Příčiny: - **intravaskulární:** trombosa po CVK
  - **extravaskulární:** nádory v před.mediastinu (lymfomy,NBL,GCT)
- Příznaky HDŽ: - otok, cyanosa tváře, krku a HKK
  - zvýšená náplň brachiálních žil - i při vzpažení
  - bolesti hlavy, poruchy vědomí, synkopy
- Příznaky horního mediastina: - suchý dráždivý kašel, dysfonie,
  - inspir. stridor - zhoršování vleže !
  - **útlak trachey**

# Diagnosa sy VCS

Často náhodný rentgenový nález





# T NHL mediastina – sy VCS



Před léčbou

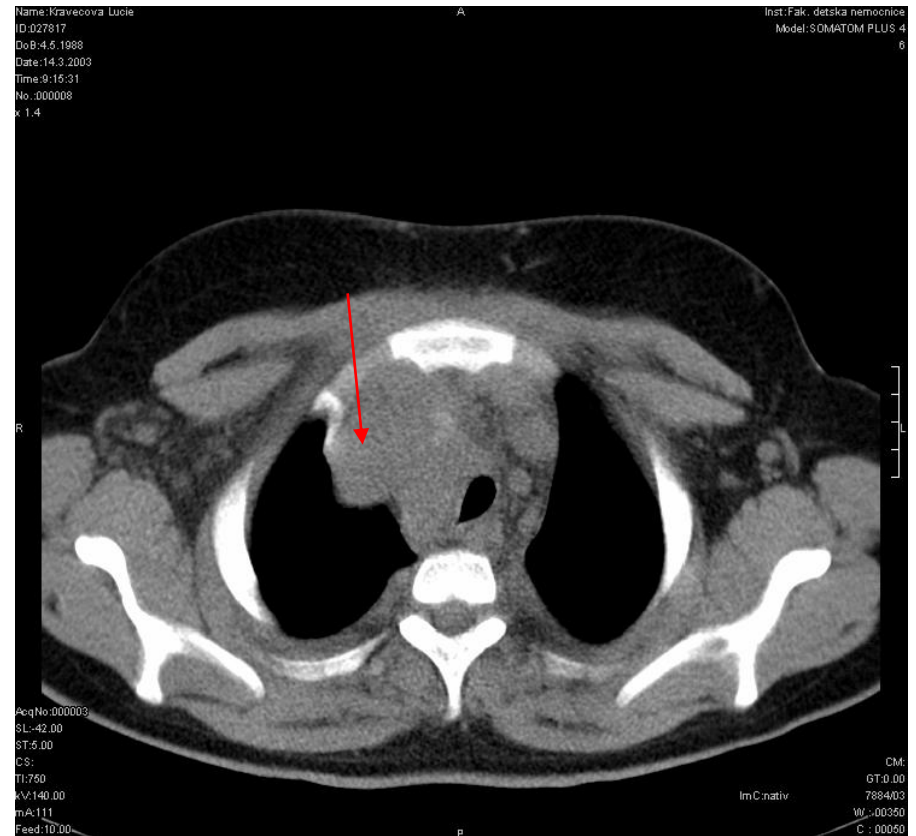
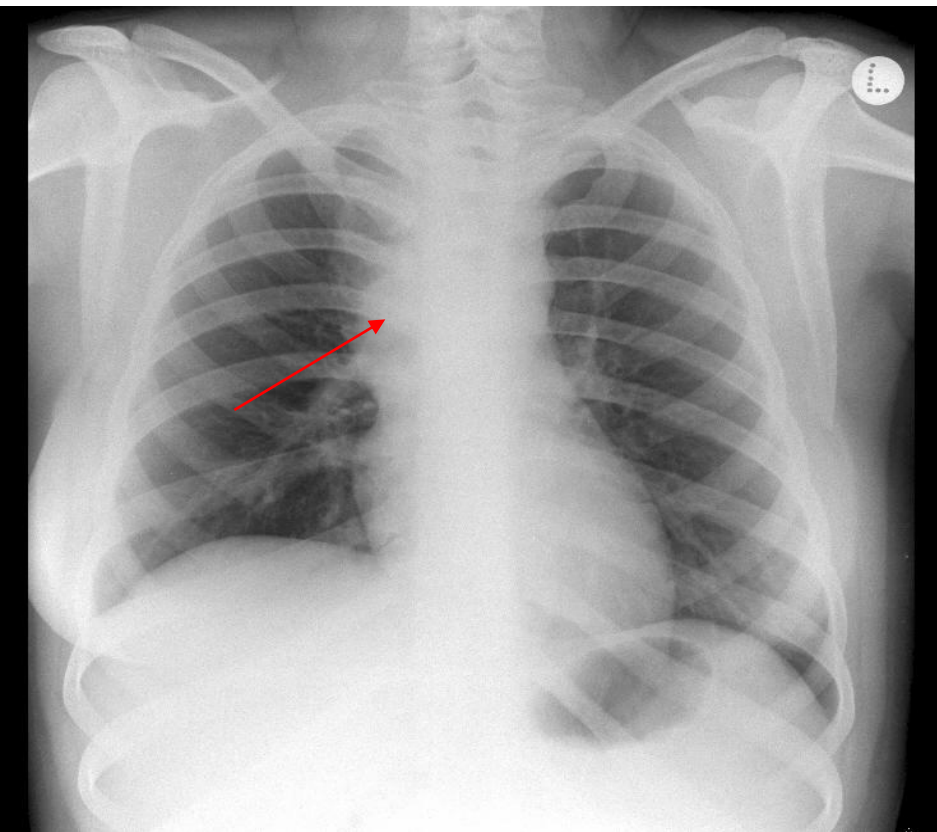


Po indukční léčbě

# Sy horní duté žíly – vyšetření

- RTG, CT plic a mediastina: rozšíření mediastina, komprese lumen HDŽ, dých. stromu, pleurální výpotek
- Kardiologie + ECHO: perikardiální výpotek, porucha srdeční hemodynamiky, tamponáda !
- Laboratoř: markery ( LDH, KM, thymidinkinasa, FW, AFP, ↑ Beta-HCG, NSE, katecholaminy), kapilární Astrup (acidosa)
- Histologická diagnóza minimální invazivita (riziko ARI)
  - perif. LU, thorakoskopia, KD
  - cytologie výpotků, markery

# Rtg a CT obraz nádoru mediastina



# Principy léčby sy horní duté žíly

- Kauzální léčba nádoru: - nízké dávky kortikosteroidů
  - chemoterapie
  - RT ( spíše u dospělých, 2-5 Gy)
- Podpůrná léčba: - přechodná ventilační podpora
  - zvýšená poloha trupu
  - stálost vnitřního prostředí,
  - pozor na overhydrataci !!
- Prevence syndromu nádorového rozpadu
- Žilní přístup do dolních končetin, nekanylovat řečiště HDŽ!

# Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression)

- Podezření na útlak míšního kanálu je náhlou příhodou, odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu !!! – Je to nevratný proces
- Rizikové pacienti - všechny děti s nádory retroperitonea, zejm. NBL, sarkomy, lymfomy, CNS tu (tzv drop metastázy)
- Mechanismus - hematogenní rozsev
  - přímá invaze cestou foramina intervertebralia (lymfomy, NBL)
  - tzv drop metastázy nádoru CNS ( medulloblastom)
  - kolaps obratle a jeho zhroucení při meta postižení (NBL, ES)

# Patofyziologie syndromu míšní komprese

- kompresie míchy - transversální léze - úplná  
- neúplná
- kompresie kořenů míšních – kořenová symptomatologie,  
sfinkterové poruchy
- obstrukce cirkulace likvoru- sy ICP
- lokalizace procesu – nad C4 vede k paréze bránice a  
končí fatálně
- časový faktor – trvání nad 24h znamená zpravidla lézi  
ireverzibilní

# Sy míšní komprese - etiologie

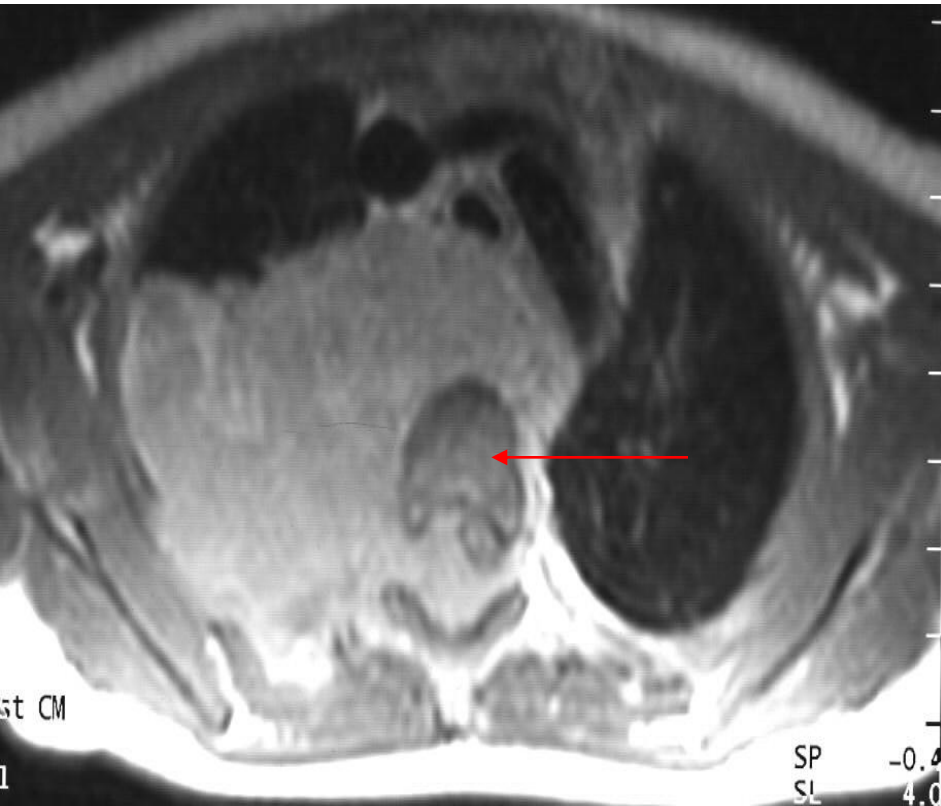
- Tu extraspinální s propagací přes foramina intervertebralia:
  - neuroblastom
  - sarkomy měkkých tkání
  - Ewingův Sa/PPNET
- Tu intraspinalní/intradurální: prim. nádory míchy
  - ependymom, astrocytom
  - NHL, leukemie
  - metastázy medulloblastomu
- Tu obratlů: - primární kostní tumory (osteosarcoma, Ewingův Sa, eozinofilní granulom, osteoblastom)
  - metastázy (neuroblastom, sarkomy měkkých tkání)

# Sy míšní komprese – vyšetření

- Laboratoř: markery (NHL, Nbl, ES/PPNET)
- Neurologické vyš.: určí topiku léze
- Oční pozadí: městnání při sy ICH
- RTG, CT, Tc kostí: tu obratlů
- MRI páteře: intraspín. tu, extraspínální tu („tvar přesýpacích hodin“)
- Likvor: cytospin, cytologie
- Evokované potenciály: SSEP, MEP



# Nádory a afekce způsobující míšní kompresi



**Neuroblastom retroperitonea**



**Benigní neurofibrom**

# Syndrom míšní komprese - klinika

- Příznaky - bolesti v zádech lokalizované centrálně s iradiací bolestí,
  - u malých dětí neobvyklá dráždivost, nervozita, změna pohybového stereotypu, odmítání postavit se
  - bolestivost na poklep, poruchy citivosti, změny motoriky
  - poruchy vyprazdňování (neurogení MM, obstipace)
- Bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není !!!
- Dg – cílené neurologické vyšetření
  - MRI

# Syndrom míšní komprese - terapie

- Kortikoidy (solumedrol, dexamethazon)
- Radioterapie, bisfosfonáty, kalcitonin – inoperabilní metastázy relabujících tumorů
- Kauzální terapie: chemoterapie + kortikoidy
- Podpůrná péče, rehabilitace
- Neurochirurgický výkon: dekompresivní laminektomie  
dříve metoda 1.volby  
dnes 2 indikace: diagnostická  
prudká deteriorace

# Syndrom nitrolební hypertenze

- zvýšení nitrolebního tlaku nad normální hodnotu
- Etiologie: -zvětšení objemu mozku (tumor, edém)
  - zvětšení intravaskulárního objemu krve
  - zvětšení objemu likvoru (hydrocefalus)

Důsledek: - porucha mozkové perfúze,  
- edém mozku,  
- přesuny mozkové tkáně (herniace)

**Tumor zadní jámy** - okcipitální herniace: mozečk. tonzily se vtlačují do f. magnum - komprese oblongaty !)

# Klinické příznaky a diagnostika sy ICH

Klinické příznaky: - ranní bolest hlavy, zvracení bez nauzey

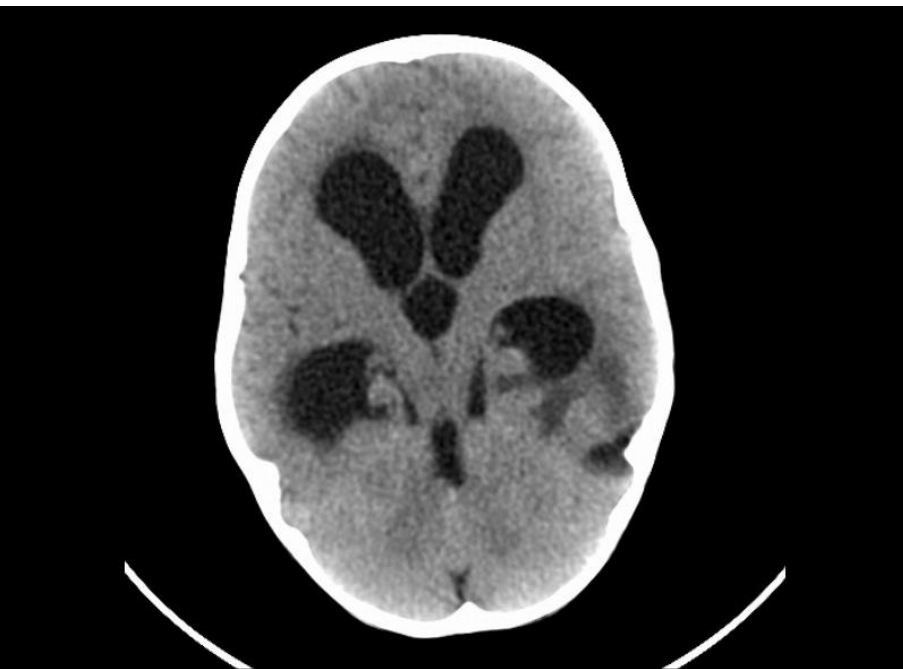
- makrocefalie (rozestup švů) u kojenců
- „sun set syndrom“, sy zapadajícího slunce
- poruchy chování, anorexie
- nemusí být fokální neurologické příznaky

■ Diagnostika: - **oční pozadí:** městnavá papila (nemusí být v akutním stadiu !)

- **neurologické vyšetření**

- **CT/MRI:** středočarový posun, zánik bazálních cisteren, známky hydrocefalu, zúžení až zánik subarachn. prostorů

# CT obrázky nádoru mozku u dítěte



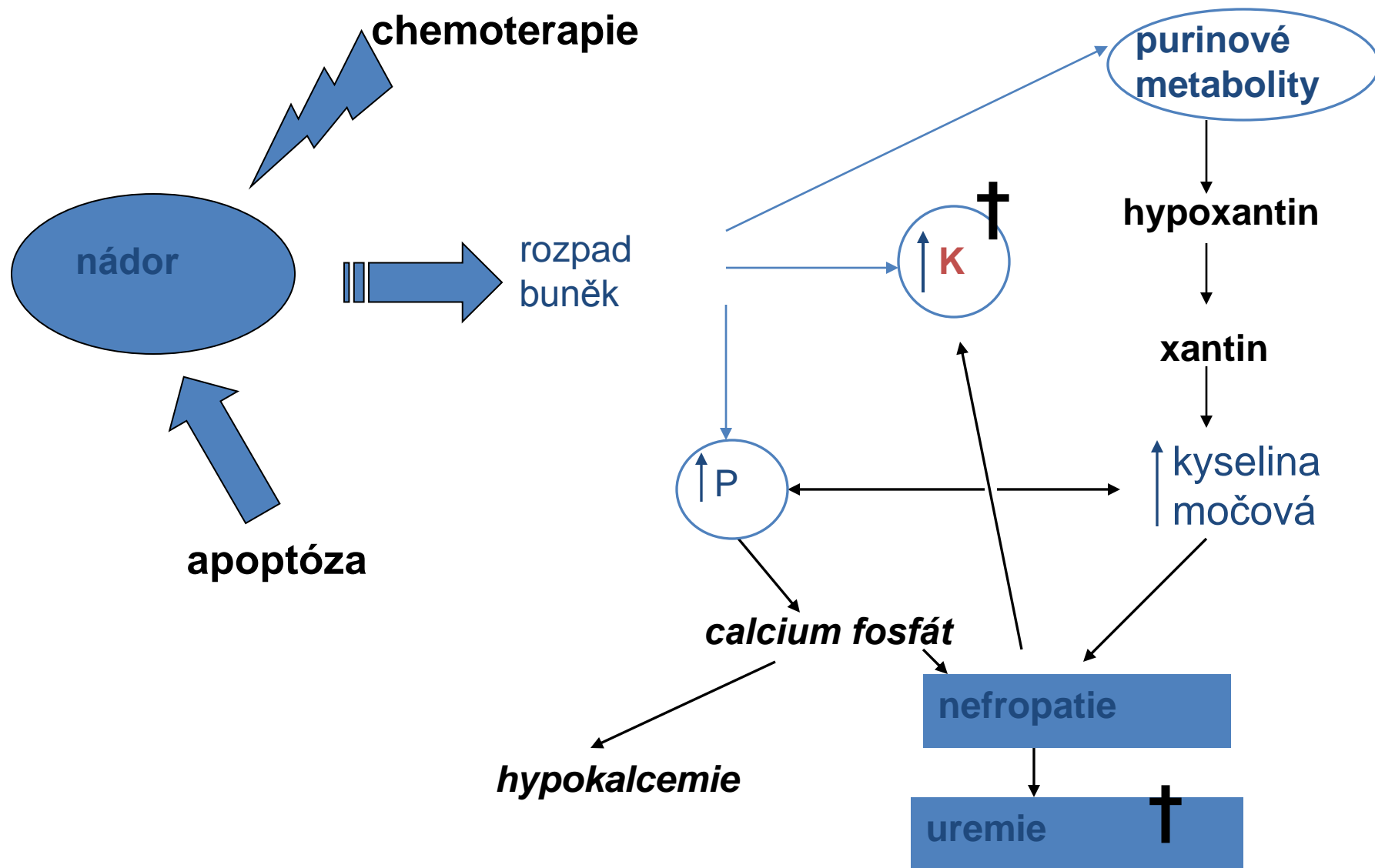
CT vyšetření: - má svoje nezastupitelné místo i v éře MRI

- vždy s iv kontrastem ( zobrazí i izodenzní léze)
- dif dg. krvácení, AV malformací

# Principy léčby syndromu ICH

- Režimová opatření: klidový režim, elevace hlavy 15-30 st.  
redukce tekutin na 2/3 denní potřeby  
rovnováha vnitřního prostředí
- Antiedémová léčba: 20% manitol 0,25-1g/kg iv. á 6h  
dexamethazon 4 x 2-4(8) mg iv. á 6h
- Chirurgická léčba: odlehčovací: zevní komor. drenáž,  
V-P shunt  
význam: prevence slepoty a sy zadní jámy  
resekce nádoru
- Onkologická léčba: CHT a RT

# Syndrom akutní lýzy tumoru (SALT) –patofyziologie





# TLS – incidence a rizikové faktory

■ maximum výskytu 0 – 4 den

■ Laboratorní TLS 42%

Klinický TLS 6%

**Rizikové choroby** ↑ rychlý bb. obrat  
sensitivita na CHT

**Rizikové faktory** oligurie  
infiltrace ledvin  
dehydratace  
hyperurikemie  
↑ LDH ↑ leukocyty (50 tis)

Burkit lymfom  
B-ALL

vysoké  
riziko

ALL

CLL

AML

HDI

nízké  
riziko

LGL

neuroblastom

germ cell

vzácně

# Prevence tumor lysis syndromu

Rizikový pacient bez známek laboratorního nebo klinického TLS

## A: Hydratace

3 l /m<sup>2</sup>/den FI/2 – iniciálně bez K, Ca, P ideálně 24 hod před CHT

cíl: diuresa 100ml / m<sup>2</sup>/hod ← furosemid  
manitol

## B: Alkalizace

- pouze v případě hyperurikemie, pokud není podávána rasburicasa

max. rozpustnost kys. močové při pH moči 7,5

hypoxantin, xantin pH moči max. 6,5

- po normalizaci kys. močové alkalizaci ukončit

**C: allopurinol** –pacienti s nízkým rizikem rozvoje TLS


**rasburicase** – vstupní hyperurikemie u pacientů s vysokým rizikem ( leu nad 50 tis, LDH nad ?(25ukat/l), porucha funkce ledvin)

**D: Pozvolná eskalace** dávek CHT, kortikoidů

# Léčba syndromu tumor lysis syndromu



**P**  $>2,1\text{mmol/l}$  dospělí nad 15 let,  $> 1,45\text{ mmol/l}$  děti

- letargie, nausea, zvracení, průjem, křeče
- precipitace calciumfosfátu v tkáních  hypokalcémie

**léčba** : zvýšení hydratace , žádné aditivní Ca

po. chelatátory (minimální význam) *aluminium hydroxid*

hemodialýza (účinnější než CVVH)... kdy?



**Ca**  $< 2,25\text{ mmol/l}$  nebo  $i\text{Ca}$  pod  $1,2\text{mmol/l}$  !! albumin!! !! alkalóza!!

- asociace s fosfatasemií
- parestezie, křeče, tetanie, hypotenze , prodl.QT, zmatenost

**!! Léčba pouze při symptomatické hypokalcemii =tetanie!!**

*Ca gluconicum 30 - 50 mg /kg i.v. na 10 min*

# Léčba tumor lysis syndromu -II



**K** >6mmol/l

-nausea, zvracení , anorexie, svalová slabost, parestezie

**Ekg:** hrotnaté T, rozš.QRS, komorová tachy, asystolie

**léčba :** 1. beta 2 mimetika inhal.

salbutamol( Ventolin) 2 vstříky á 15 min

terbutalin (Bricanyl) 0,025mg / kg s.c.nebo 0,01mg/kg iv

2. Inzulin 0,1 I.U./kg + 20% glc 2ml / kg /10 min

3. Ca gluconicum, furosemid

4. dialýza

# Léčba tumor lysis syndromu III

## Hyperurikemie

allopurinol 10 – 20 mg / kg / den á 8 hod

neovlivní již vytvořenou KM, pokles KM s latencí 2 dnů

nevýhoda : snižuje degradaci jiných purinů (6-MP)

zatím pouze p.o.

alkalizace pouze pokud není P a do normalizace KM

## rasburicase

- v průběhu 4 hod pokles hodnoty urikemie do normálních a subnormálních hodnot ( není třeba alkalizace)
- setrvale nízké hodnoty i přes další chemoterapii
- dávka **0,15- 0,2 mg / kg** , opak. á 24 hod dle potřeby (*1. podání na 30 min*)
- *odběr na hladinu KM do ledu !!*

**rizika:** bronchospasmus , ne u G-6PD def.

# Léčba renálního selhání

**Příčiny** - urátová nefropatie

- calciumfosfátová nefrokalcinosa
- tumorosní infiltrace
- nefrotoxické léky

## **Indikace k eliminační metodě**

oligoanurie neragující na volumoterapii a diuretika

- hypervolemie s plicním edémem a/nebo hypertenzní krizí
- hyperfosfatasemie
- hyperkalemie nad 7,0mmol/l
- acidosa pod 7,2
- urea nad 40 mmol/l

1. **Hemodialýza**      2. Peritoneální dialýza      3. CVVH



# Hyperleukocytóza

- Definice: Leu > 100 000 / mm<sup>3</sup>
- Patogeneza: - **hyperviskozní sy**: - nádorová embolizace
  - poruchy mikrocirkulace
  - respirační problémy, poruchy difuze O<sub>2</sub>
  - krvácení (CNS, GIT, plíce)
- - **metabolické problémy (SALT)**
- Výskyt: 9 - 13% dětí s ALL
  - 5- 22% dětí s ANLL (AML), 85% s CML
  - hyperleukocytóza je spoluodpovědná za 23% mortality u AML a 5% u ALL
- Příčiny úmrtí: - plicní krvácení
  - krvácení do CNS
  - renální selhání

# Hyperleukocytóza – klin.příznaky

- CNS: poruchy vizu, zmatenost, poruchy vědomí, edém papil  
abnormity na CT/MRI mozku (krvácení, leukemické infiltráty)
- Plicní: tachypnoe, dyspnoe, hypoxie
- Genitourinární: oligurie, anurie, priapismus
- Prevence: - společná s tumor lysis sy – hydratace !!
  - kyslík, transfuze podat až při Hb pod 60 – 65 g/l
- Léčba: - specifická antileukemická léčba
  - výměnná transfuze, leukoferéza – při leu nad 300 000
  - symptomatická a podpůrná léčba



# Febrilní neutropenie - definice

- neutropenie = ANC < 500 /ul

+

febrilie : 1x T > 38,5 nebo 3 vzestupy > 38,0

během 24 hod

- **CAVE: rektální měření T !**

I afebrilní neutropenický pacient může mít závažnou infekci - Cl.septicum)

# Příčiny snížení obranyschopnosti u onkologických pacientů

- vliv vlastního nádorového onemocnění
  - např. poruchy T lymfocytů u maligních lymfomů
  - samotný vznik nádoru je projevem jistého selhání imunity
- v souvislosti s protinádorovou léčbou
  - útlum krvetvorby po chemoterapii a radioterapii
  - porušení fyziologických bariér - chemoterapie, RT (mukozitídy...)
    - invazivní procedury (CVK, apod.)
- relativně malý počet anatomických lokalizací infekce

# Vyšetření dítěte s FN

- Anamnesa - časový vztah nástupu FN a poslední chemoterapie,
  - předchozí mikrobiologické nálezy včetně kolonizace a surveillance stěrů
- Pečlivé klinické vyšetření (kůže, orificia, místa vpichů, aspirací dřeně, katetry)
- Mikrobiologické vyš.,kultivace:
  - opakovaně hemokultury (periferie + CVK)
  - kvantifikace HK, bakterie, kvasinky, plísně
  - běžné stěry (krk, nos, perianální stěr + stolice, moč)
- Laboratorní monitor - CRP, IgG, prokalcitonin.....

# Hodnocení rizika FN

|  | <b>Nízké riziko</b>   | <b>Vysoké riziko</b>                            |
|--|-----------------------|---|
| <b>Hloubka neutropenie<br/>(počet neutrofilů x10.9/ l)</b>       | <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<br/>(Somatitis, celulitida apod.)</b> | <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<br/>suplementace tekutin</b>             | <b>ne</b>             | <b>ano</b>                                      |
| <b>Typ základního nádorového<br/>onemocnění</b>                  | <b>solidní nádor</b>  | <b>hematologická malignita, zejména<br/>AML</b> |



- Multiorgánové selhání u pac s Wilmsovým nádorem:**
- neutropenie gr IV, trombocytopenie
  - Gram negat. Sepse, DIC
  - epidermolysa
  - neutropenická enterokolitida
  - ARDS, renální selhání

# Profylaktická opatření při riziku FN

- I. Prevence myelosuprese - hemopoetické růstové faktory ???
  - profylakticky nebo intervenčně

- II. Prevence vzniku infekce

## 1) antimikrobiální profylaxe

### Prevence pneumocystové pneumonie

Trimetoprim-Sulfamethoxazol 5mg TMP/kg/den p.o.BID 2 dny v týdnu

Prevence plísní: více uškodí než pomůže

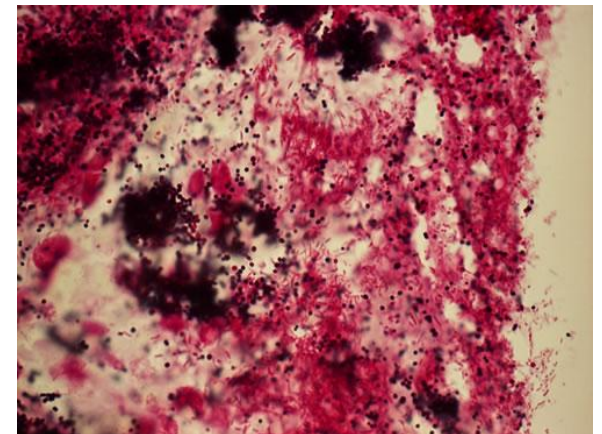
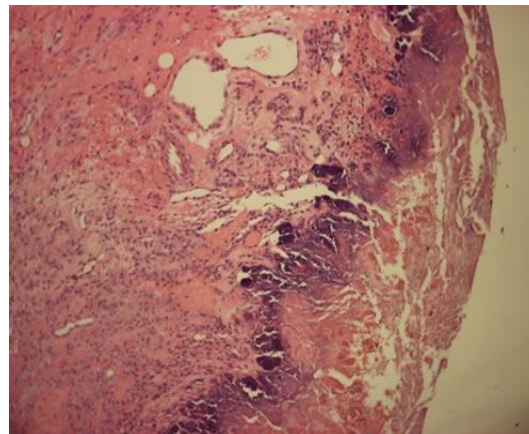
selekce rezistent. non-albicans Candid

## 2) režimová opatření: - dieta pouze tepelně upravená

- vyloučit saláty, jogurty se živými kulturami
- ovoce pouze loupané (ne jahody, víno..)
- nechodit do kolektivu

# Neutropenická enterokolitída (NEC)

- Primárně infekční proces u imunokompromitovaného pacienta: akutní zánětlivé nekrotizující onemocnění střeva u dětí s těžkou a/nebo prolongovanou neutropenií potenciálně život ohrožující
- **Definice**: ztlustění stěvné stěny  $> 0.3\text{cm}$  na UZ/CT  
> 1 klinický symptom podezřelý z NEC
- **Typhlitis**: typická lokalizace v céku (ileocekální sy)



# Epidemiologie NEC

- **Incidence:** reálná incidence obtížně definovatelná - široké spektrum diagnostických kritérií
  - leukemie/lymfomy 3.3%
  - chybí patologická confirmace
  - liší se dle jednotlivých pracovišť, času studie a diagnóz
- **Věk, pohlaví:** M : F = 1 : 1, věkový median 10 let  
pacienti > 16 let výrazně vyšší riziko vzniku NEC
- **Mortality rate:** historicky vysoká (70-80%)  
v současnosti: dospělí 4.2% děti 2.2%
- **Ohrožené skupiny:** - pacienti s dlouhotrvající neutropenií gr IV
  - pacienti s těžkou mukosítidou horního zažívacího traktu (MBI)
  - pacienti po myeloablativní/submyeloablativní CHT
  - pacienti v celkově závažném stavu, kachexie, katabolismus
- **Etiologické agens:** Clostridium difficile  
Pseudomonas aeruginosa  
Klebsiella pneumoniae  
E.coli  
Candida



# Patogeneze NEC

**Přímé poškození sliznice střeva chemoterapií**  
**+ snížená motilita střeva**  
**+ přítomnost infekčního agens**

**bakteriální - Clostridium, E.coli, Pseudomonas, Klebsiella**  
**fungální - Candida**  
**virové - CMV**

**Poškození sliznice střevní**  
**(nekroze, perforace, krvácení)**

**Poruchy hojení sliznice při neutropenii**

**Přechod enterotoxinů střevní**  
**stěnou**

**Střevní ischemie, intramurální krvácení**

**Distenze střeva, ischemie**  
**transmurální**

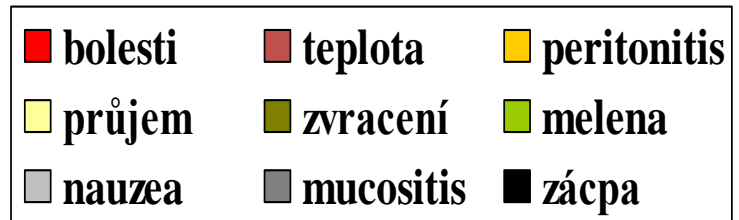
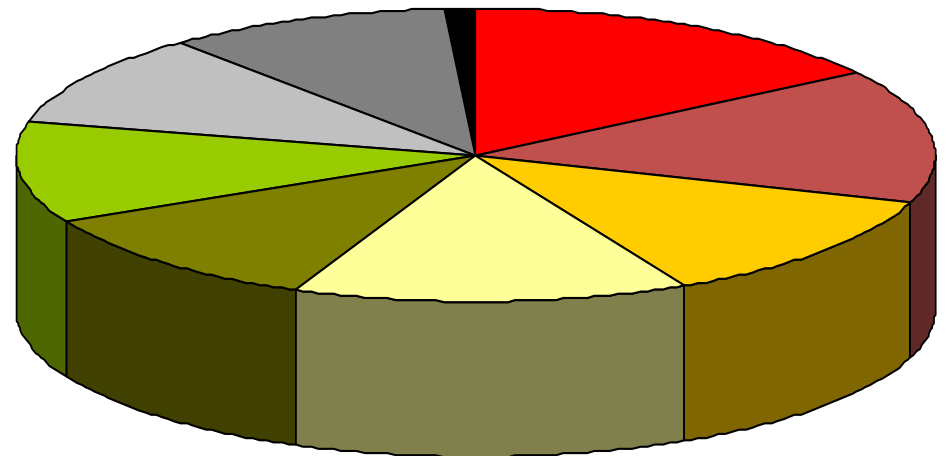
**Inflamace limitována na mukózu**

**Zvýšený intraluminální tlak**  
**Stáza střevního obsahu**

# Klinická manifestace NEC

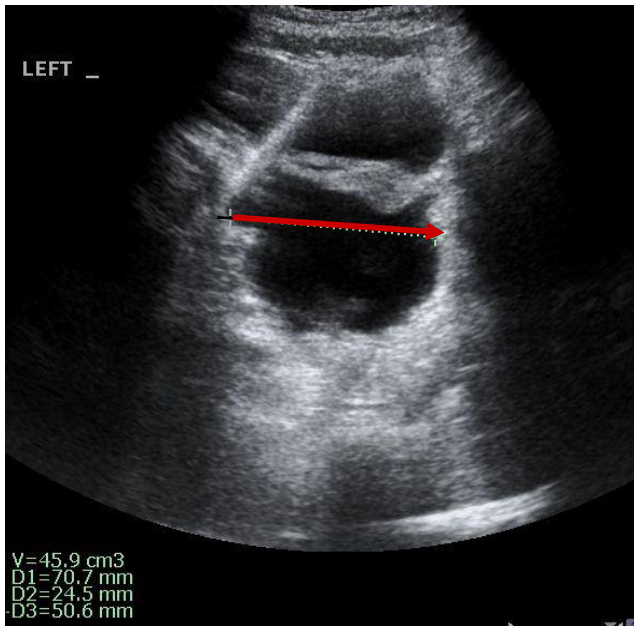
- **Příznaky nespecifické**
- **Klinické trias:** - bolest břicha  
- neutropenie  
- teplota > 38 stC

| Příznak          | %  |
|------------------|----|
| bolesti břicha   | 92 |
| teplota > 38 stC | 85 |
| průjem           | 82 |
| periton.dráždění | 72 |
| zvracení         | 65 |
| melena           | 65 |
| nauzea           | 60 |
| mucositis        | 60 |
| obstipace        | 6  |

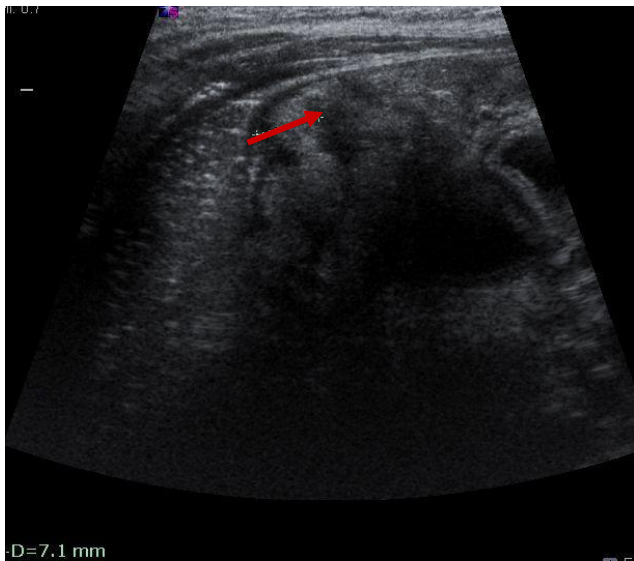


# Diagnostika NEC

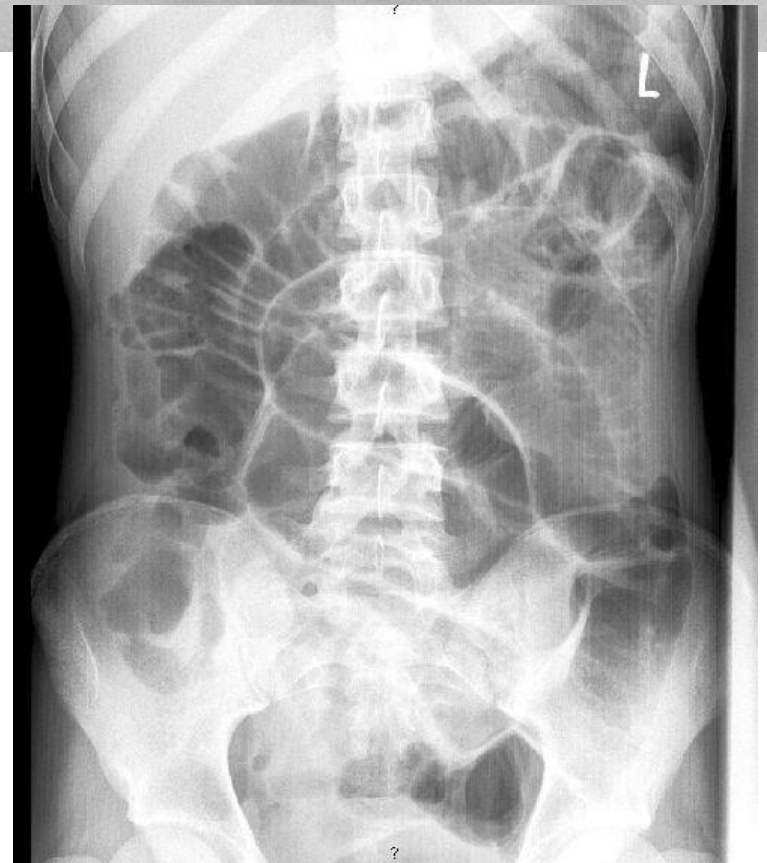
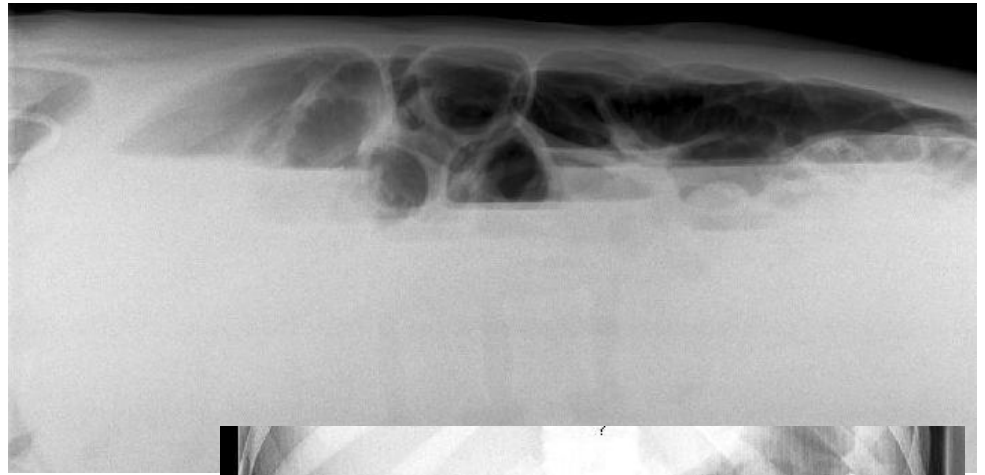
- **Klinické vyšetření:** se zaměřením na GIT u všech pacientů s podezřením na rozvoj NEC a/nebo splňujících klinické kritéria NEC
- **Nativní rtg břicha:** v stoje i v leže
- **Ultrazvuk:** dilatace střevních kliček  
ztluštění střevní stěny ( $> 0.3\text{cm}$  -prognostický význam)  
motilita střeva (ileus paralytický)  
ascites
- **CT:** ztlustění střevní stěny ( $> 0.3\text{cm}$ )  
pneumatosis intestinalis, dilatace střev (tenké střevo  $> 2.5\text{cm}$ , colon  $> 8\text{cm}$ )  
nodularity ve stěně střevní  
enhancement mukózy , ascites
- **Mikrobiologické vyšetření:** hemokultury, stolice, clostridiový enterotoxin
- **Monitor celkového stavu**
- **Fibroskopické vyšetření:** riziko perforace a krvácení



Dilatace kliček



Ztluštění stěvné stěny



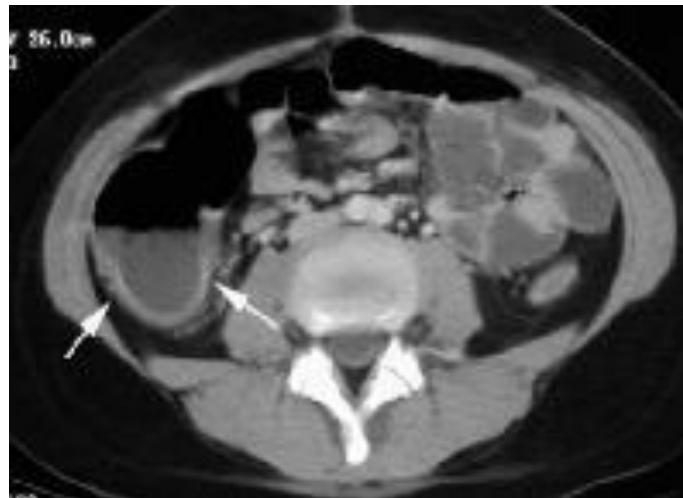
Pneumatóza střeva



CT – typhlitis: ztluštění stěny céka  
Zápalové „stranding“ v okolí kolon



CT - typhlitis: ztluštění stěny céka



CT – typhlitis: tekutina v céku

# Léčebná strategie NEC

- Konzervativní léčba: - ATB iv vždy v kombinaci (1., 2. i 3.linie)
  - antimykotika dle stavu a kultivace
  - nic per os („bowel rest“), LTPN
  - substituce krevních derivátů, elektrolytů
  - léčba komorbidit
- Chirurgická léčba: **a) indikace dle Shambergera**
  1. trvající GI krvácení po úpravě trombocypenie, koagulopatie
  2. perforace střevní stěny (radiologicky a/nebo klinicky prokázána)
  3. klinická deteriorace (nezvládnutelná seps)
  4. rozvoj příznaků náhlé příhody břišní, která obvykle vyžaduje chirurgickou intervenci**b) chirurgický výkon:** - ileostomie
  - pravá hemikolektomie

Shamberger RC, Cancer 1986;57: 603 – 609

Wach M, Ann Hematol, 2004; 83(8): 522 - 526

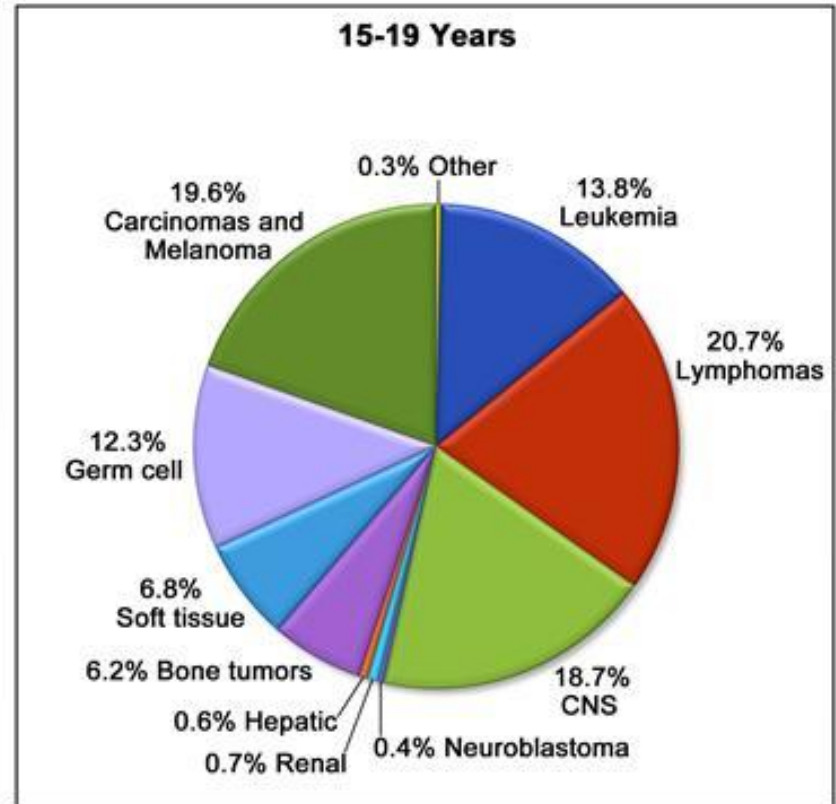
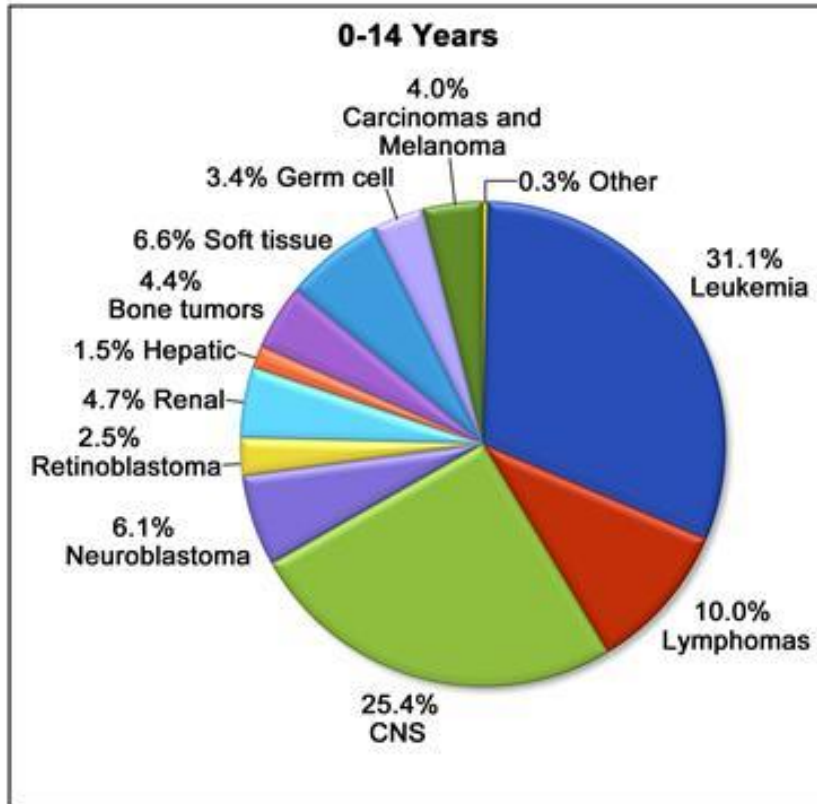
# Proto podpůrná péče – často na JIP..

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

# ***Embryonální typy nádorů***

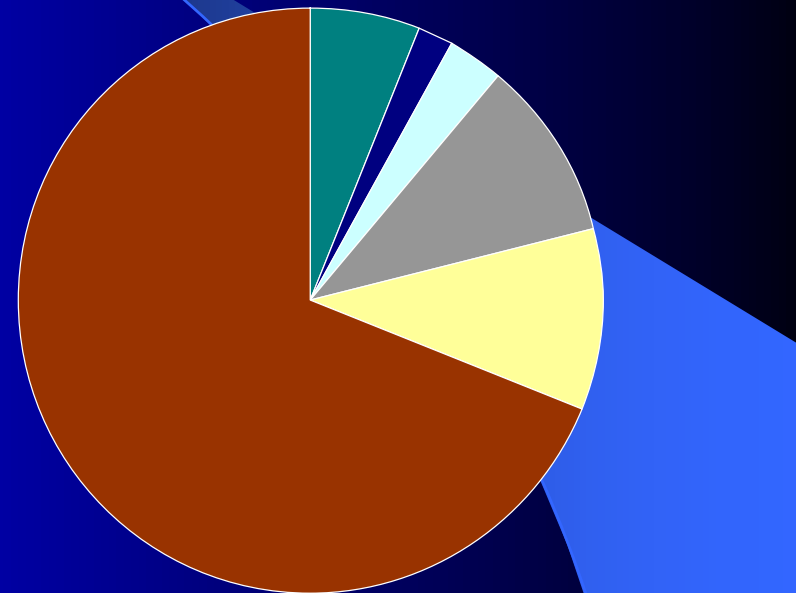


## Age-Adjusted and Age-Specific Cancer Incidence Rates for Patients 0-19 Years of Age (SEER 2005-2009)



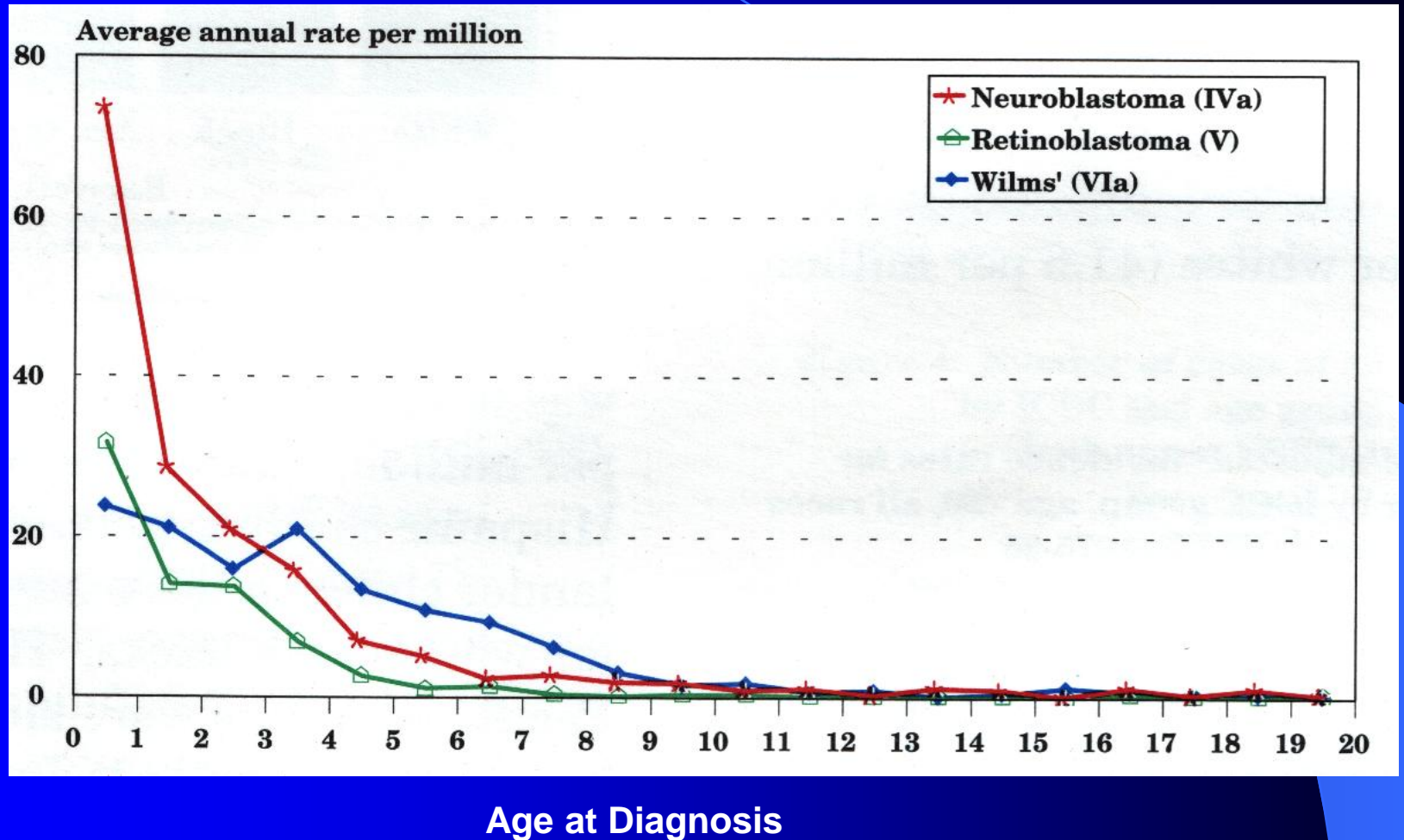
# Hlavní typy embryonálních nádorů

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

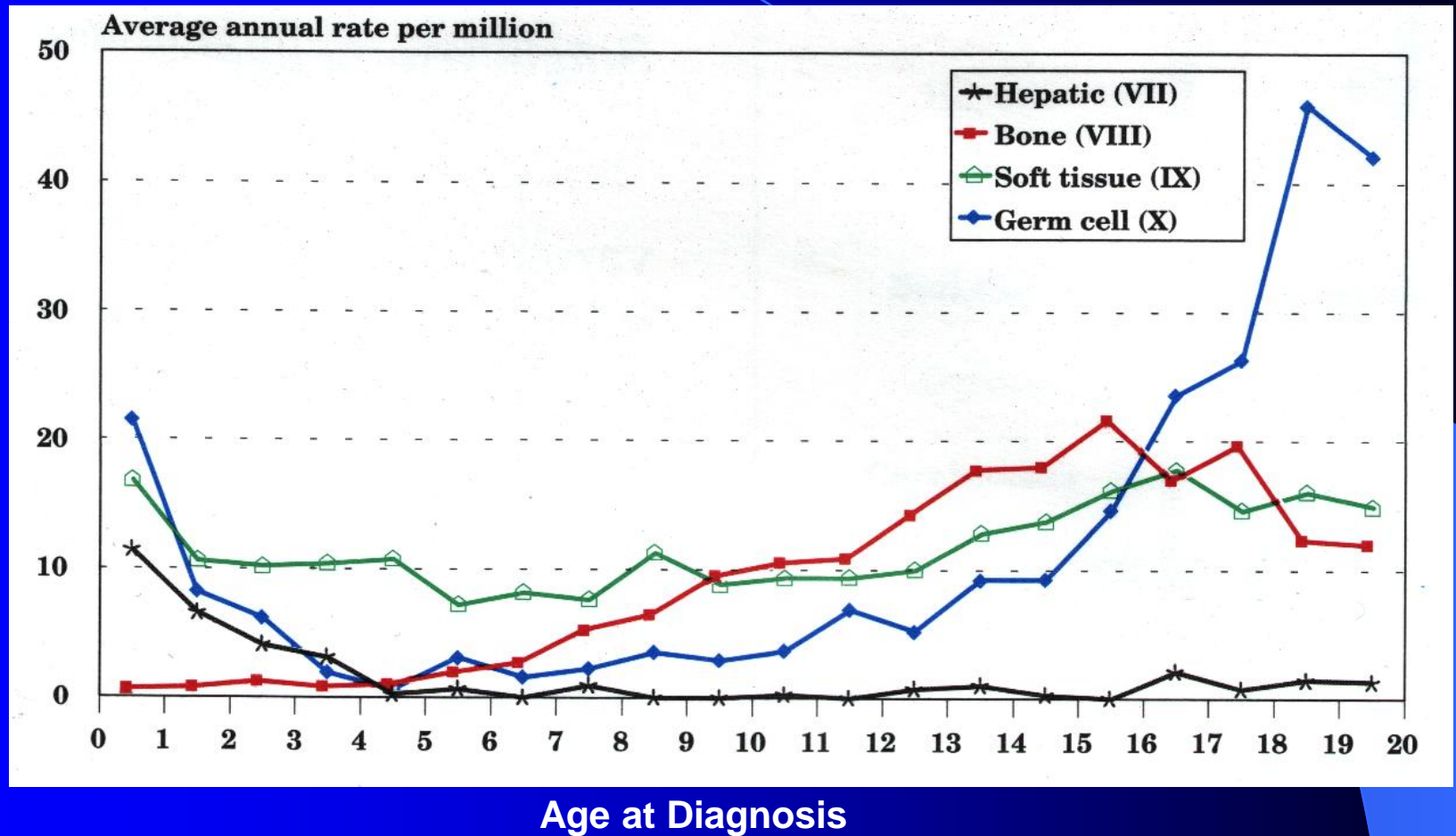


■ WT ■ HBL ■ RBL ■ NBL ■ MBL ■ ostatní nádory dětí

# 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

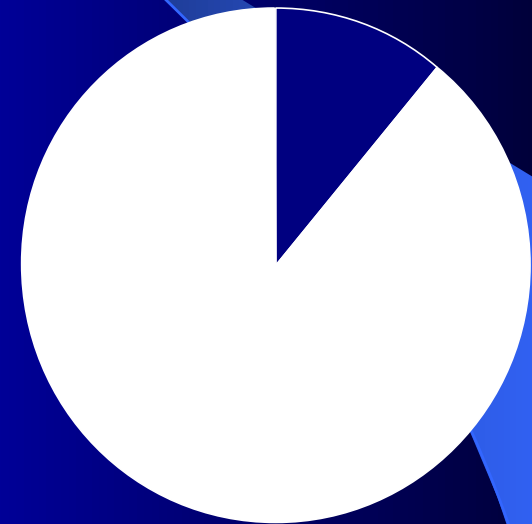


# Neuroblastom

- 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

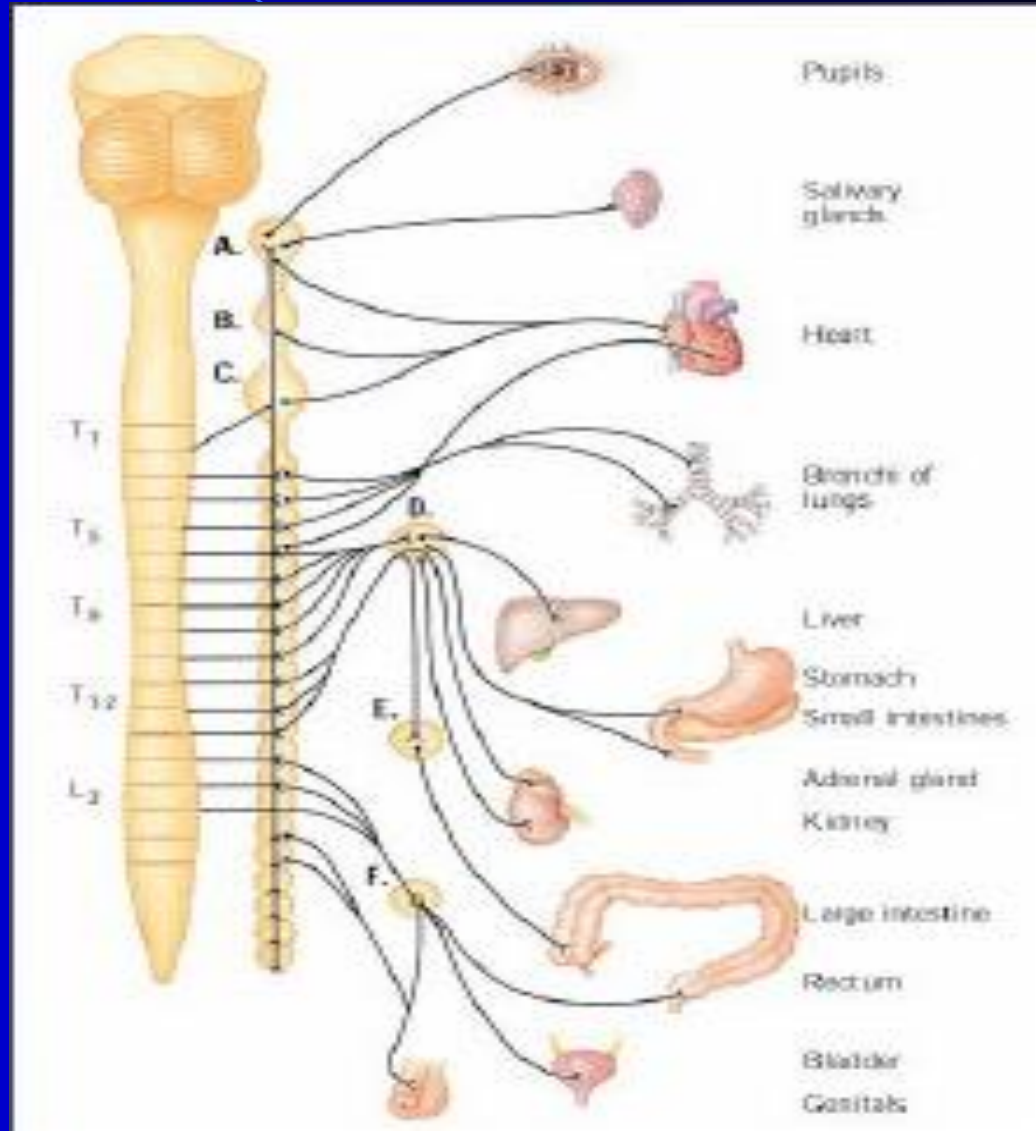
- Incidence onemocnění neuroblastomem je cca 1:7000 živě narozených dětí
- **Incidence neuroblastomu zjištěná při autopsiích=pitvách dětí mladších 3 měsíců věku, kteří zemřeli z jiné příčiny, je 259 : 1 oproti klinickému manifestnímu výskytu**



□ NBL ■ jiné nádory

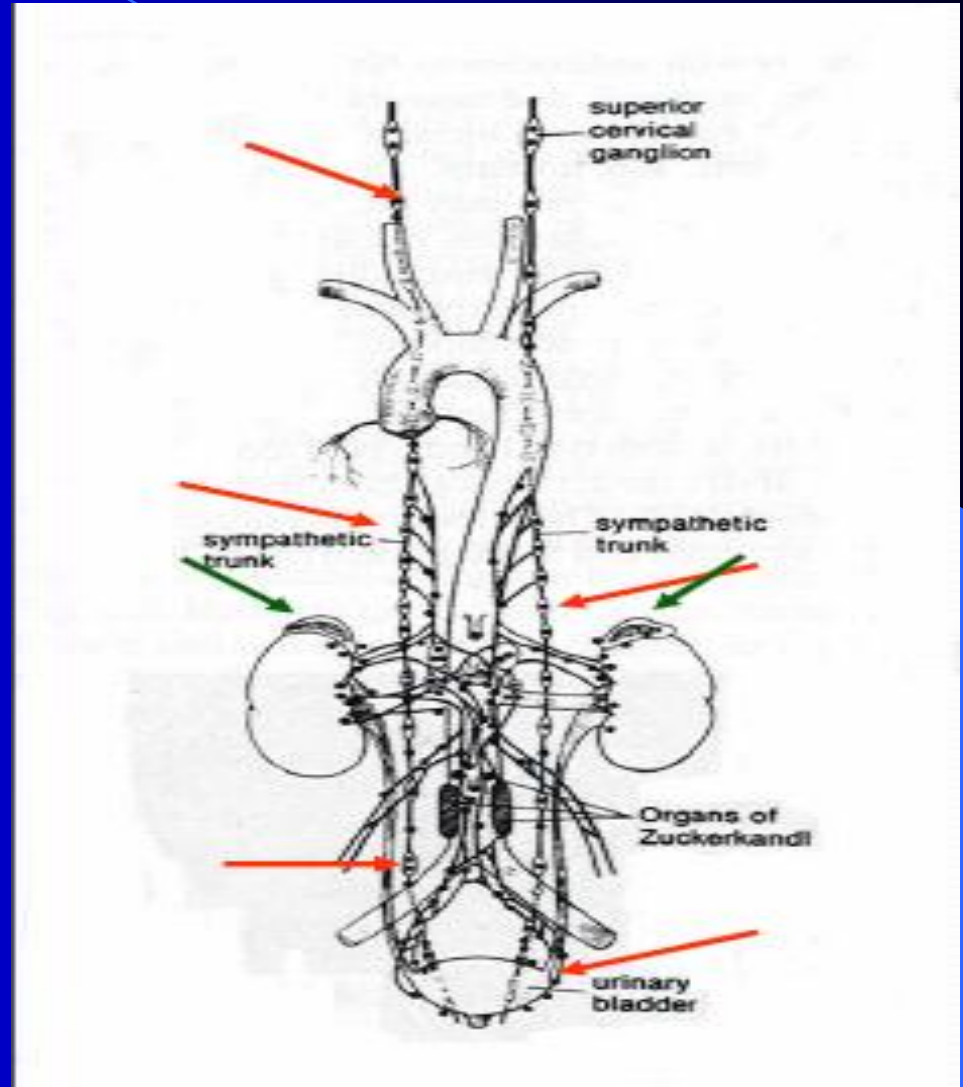
# Neuroblastom

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



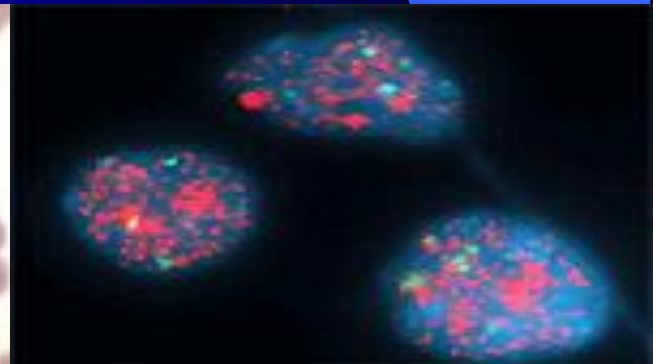
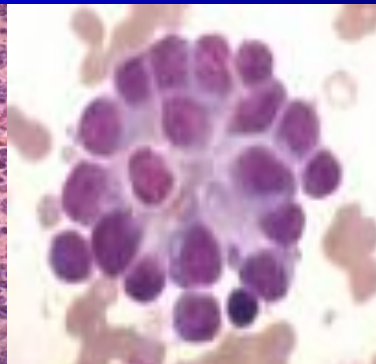
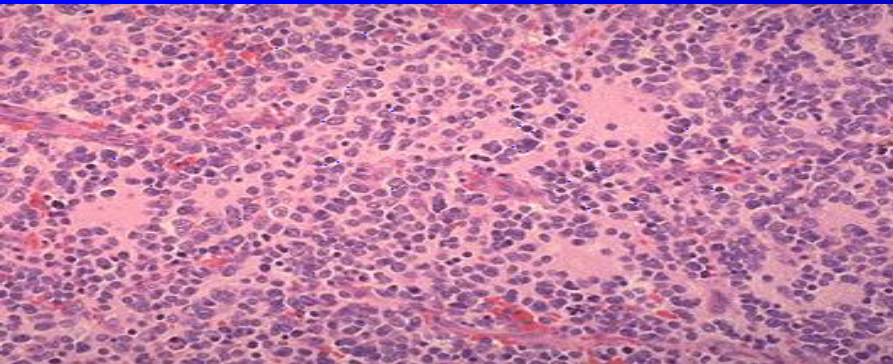
# Lokalizace

- **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%

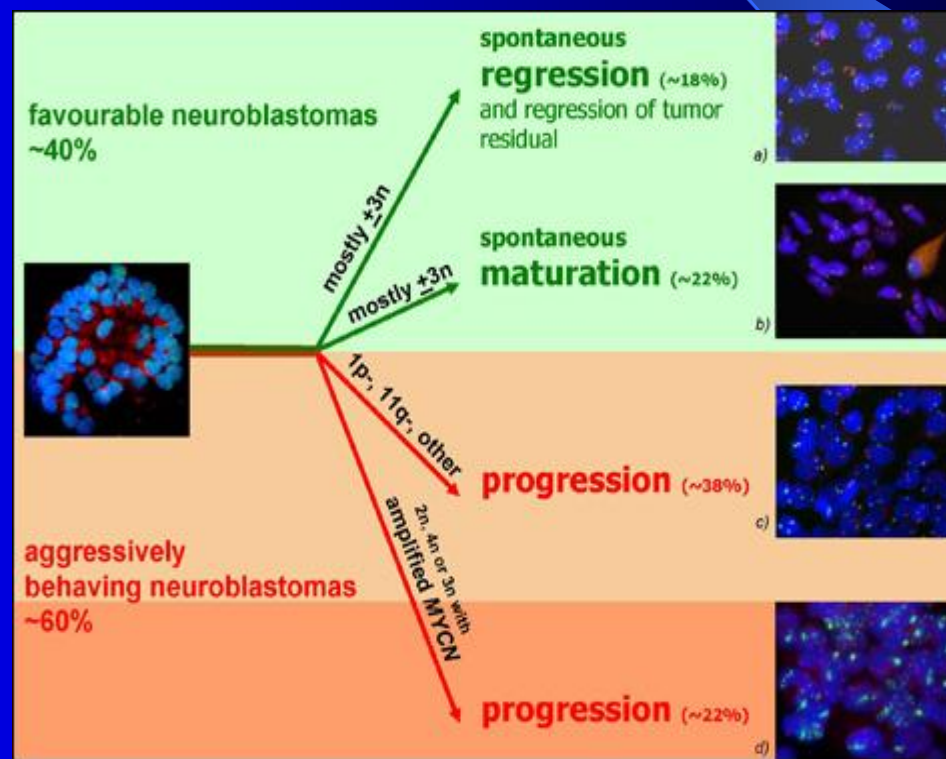


Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

# 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



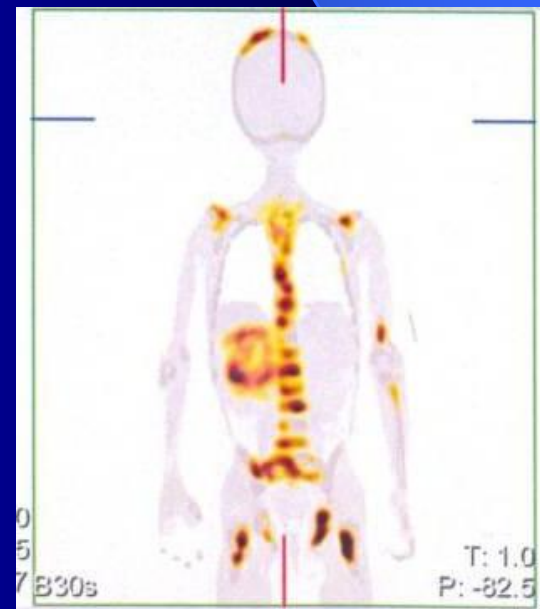
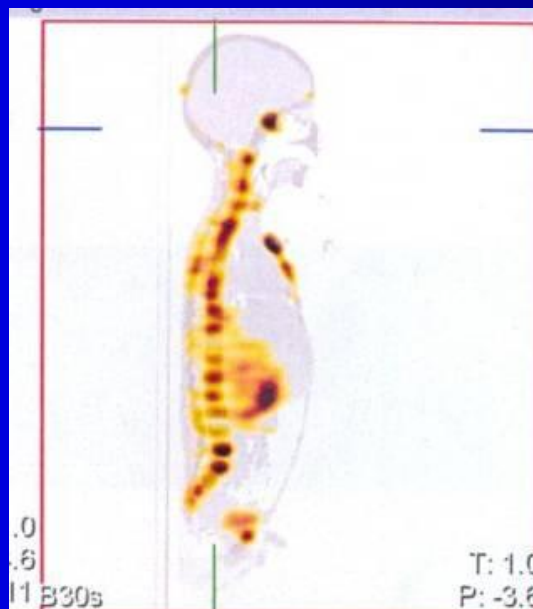
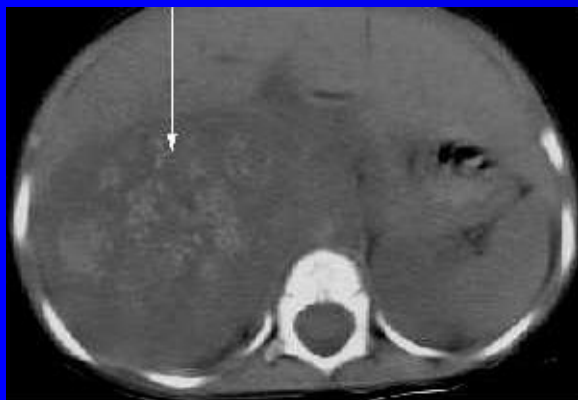
# Neuroblastom

příznaky z lokálního růstu primárního tumoru



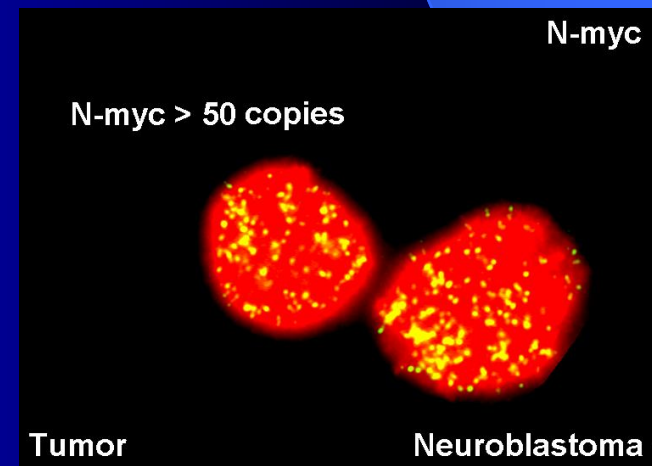
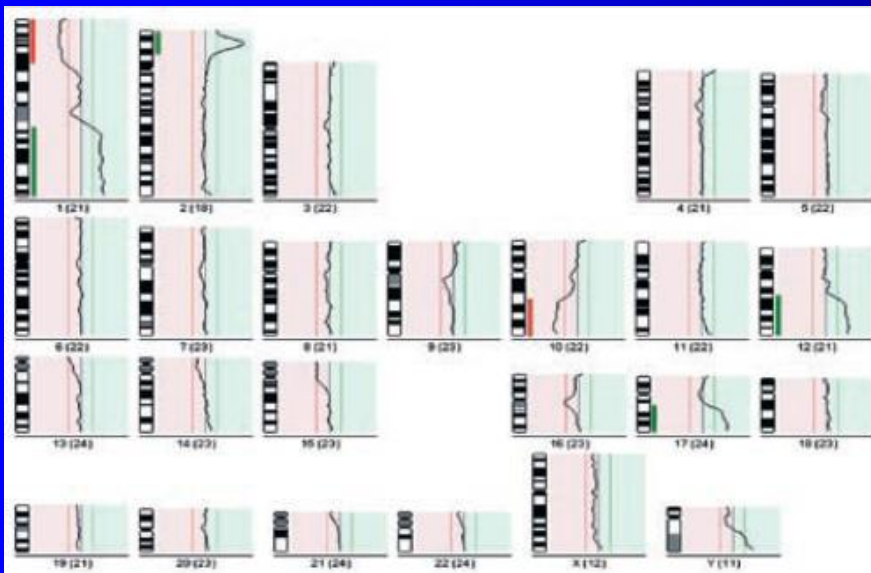
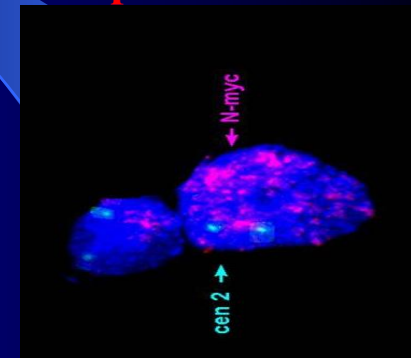
# Diagnostika

- 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

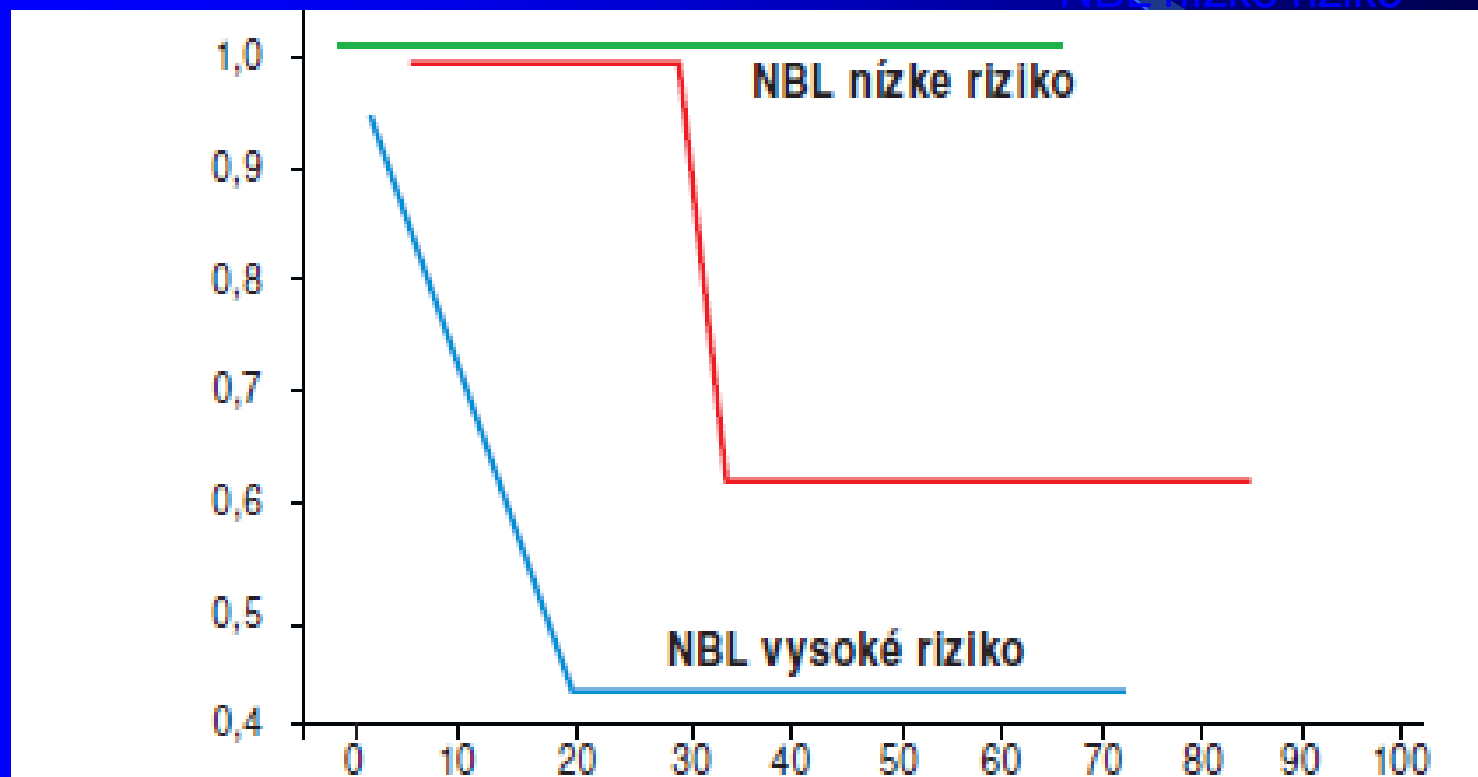


# Prognostické faktory

- **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



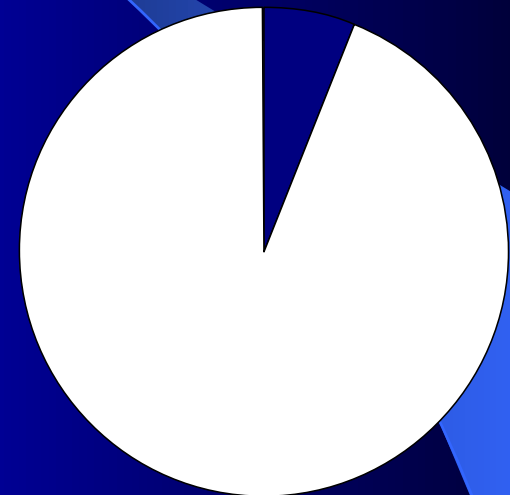
# Perinatální neuroblastom

- **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

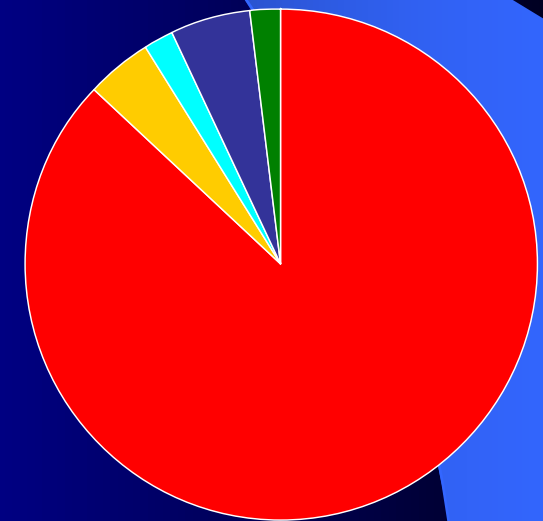
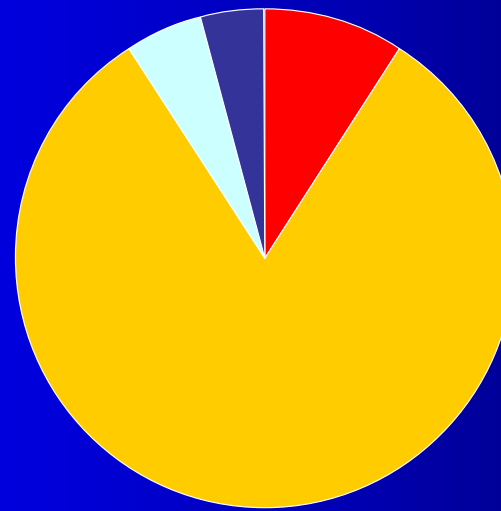
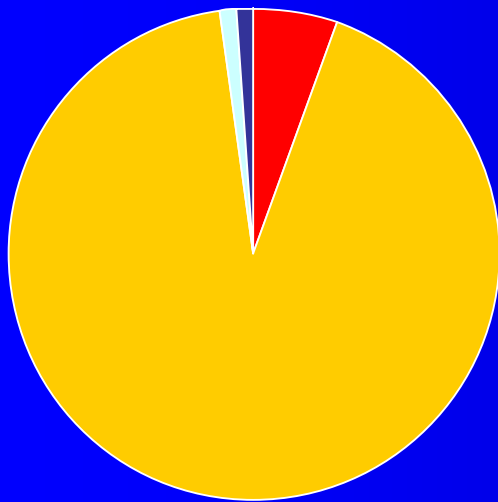
# Typy nádorů ledvin dle věku

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 ??<br>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

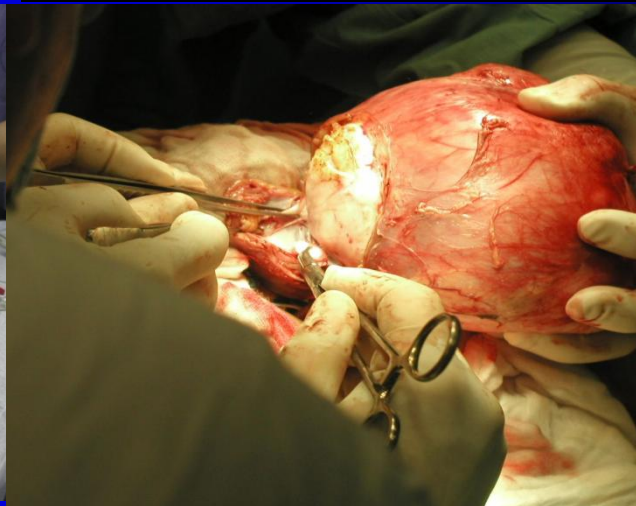
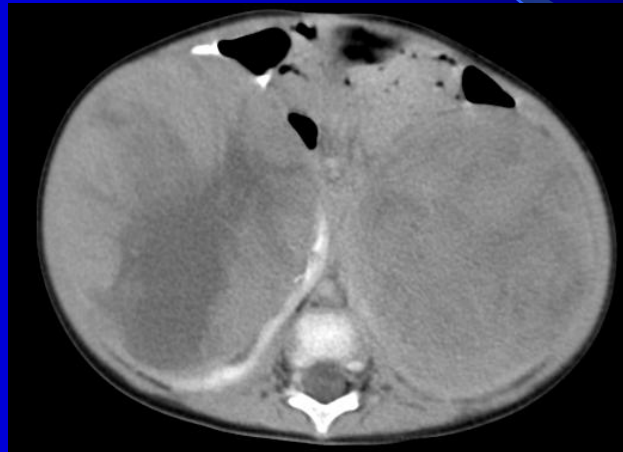


# Diagnostika

- 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

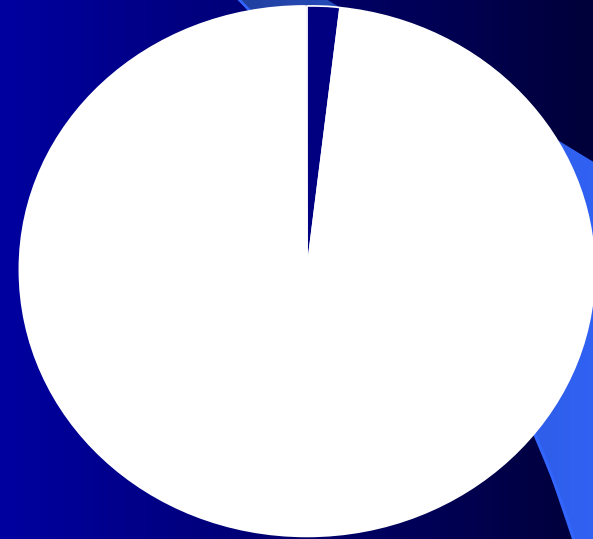


# Léčba nádorů ledvin

- 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

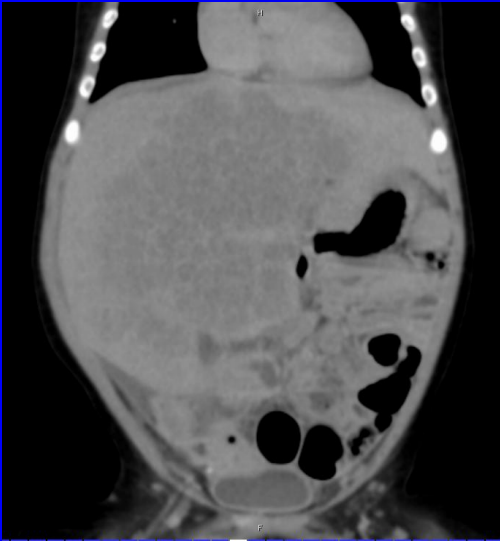
- **Příčiny (etiologie)** : většinou neznámá
- **Asociace s vrozenými faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
  - hemihypertrofiie
  - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
  - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

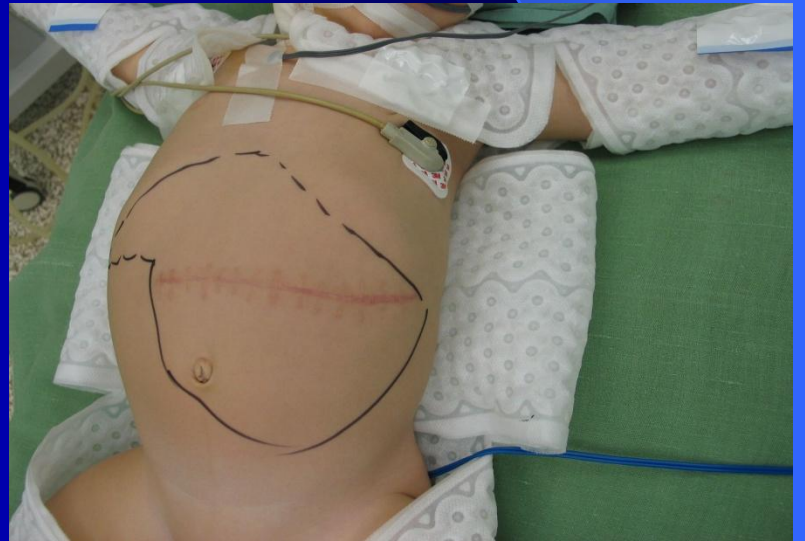
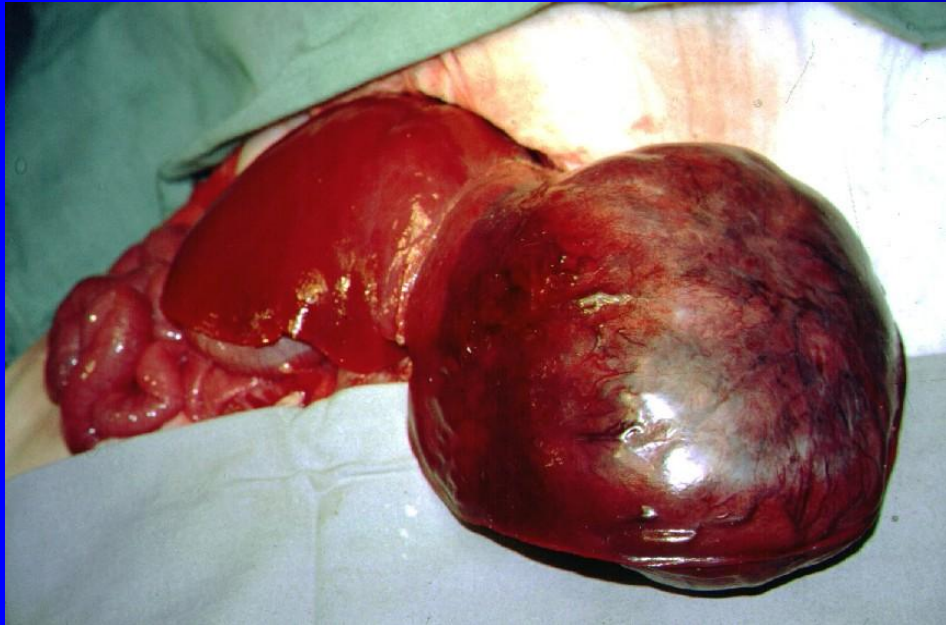
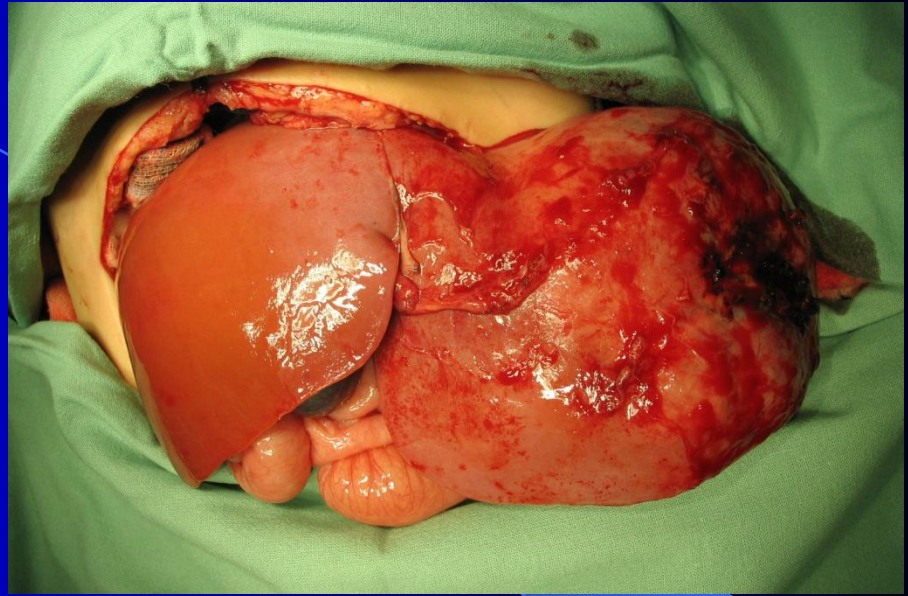
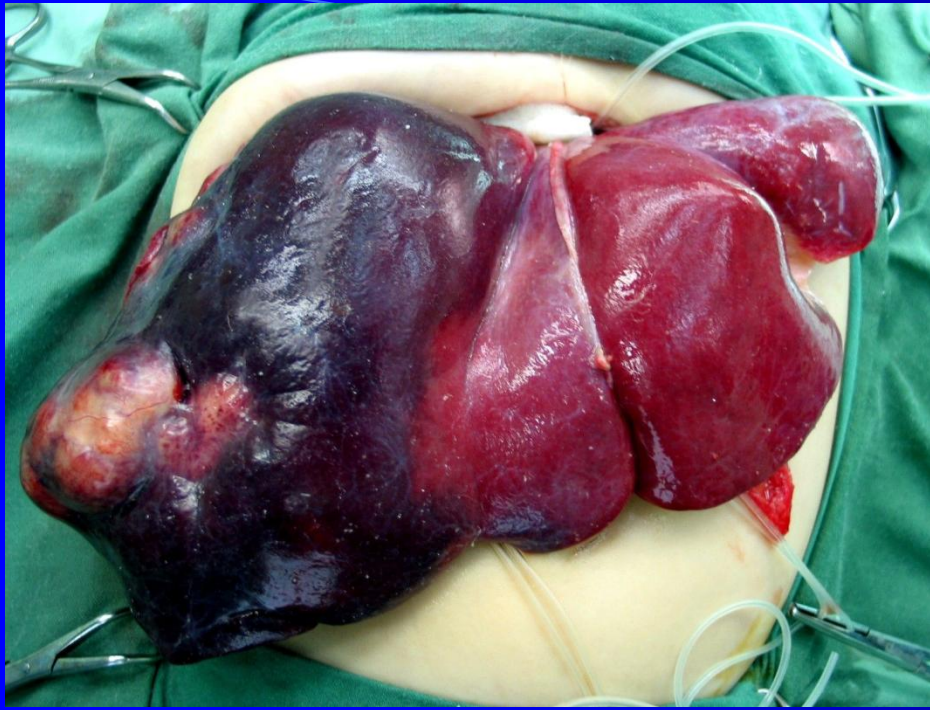


# Klinické příznaky

**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**

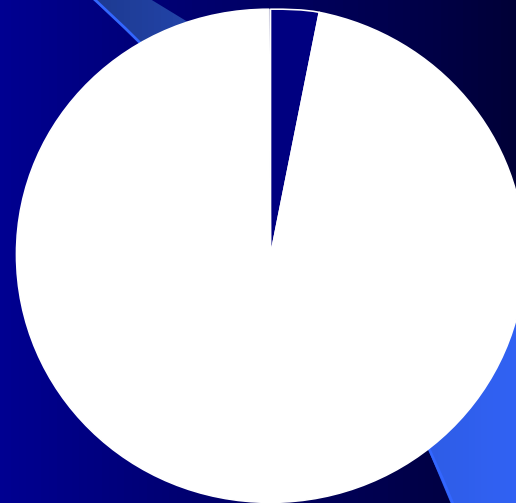
# Prognóza hepatoblastomu

- 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

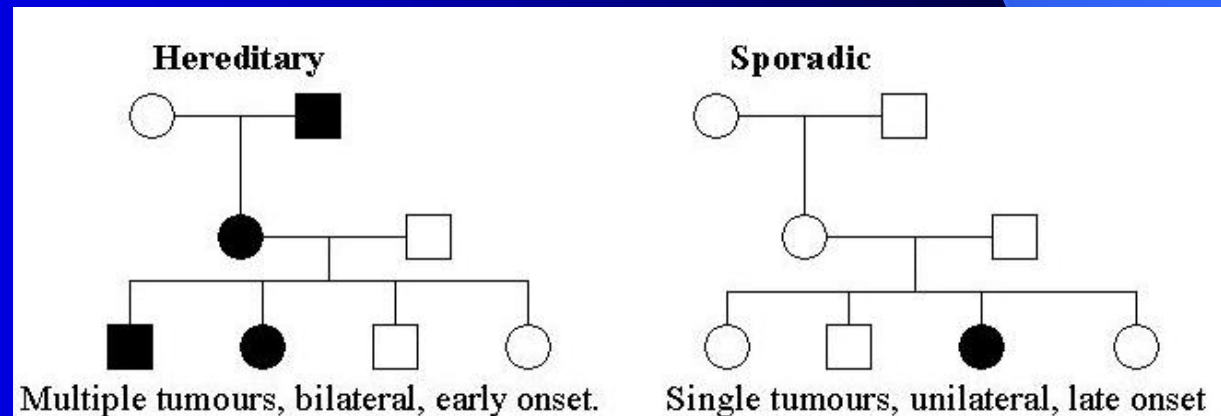


□ RBL ■ jiné nádory



# 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

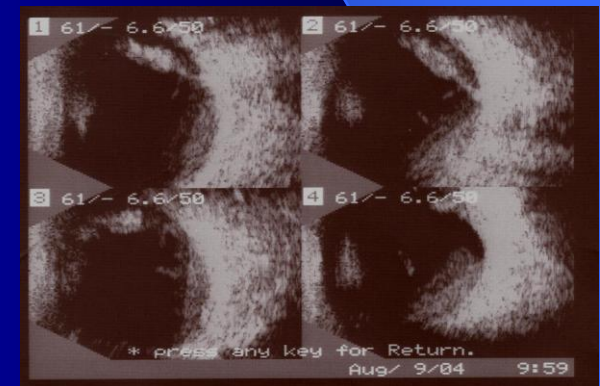
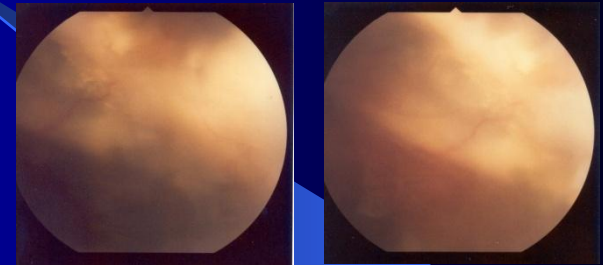
10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) = „pseudoretinoblastom“

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

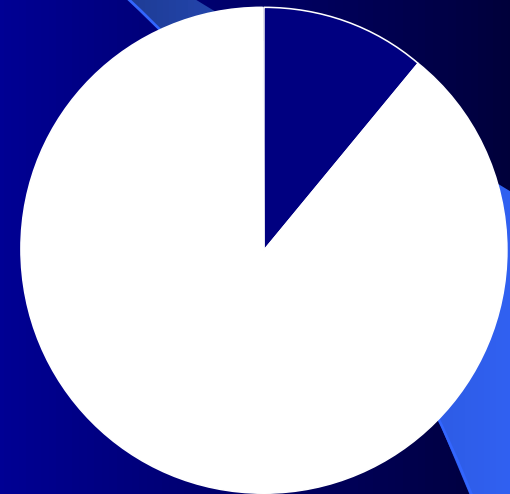
# Vzácné embryonální typy nádorů

- 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....