INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tato prezentace je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

# Základy klinické onkologie

# Nádory u dětí

Karel Zitterbart, Viera Bajčiová, Jiří Domanský
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

**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, 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.**

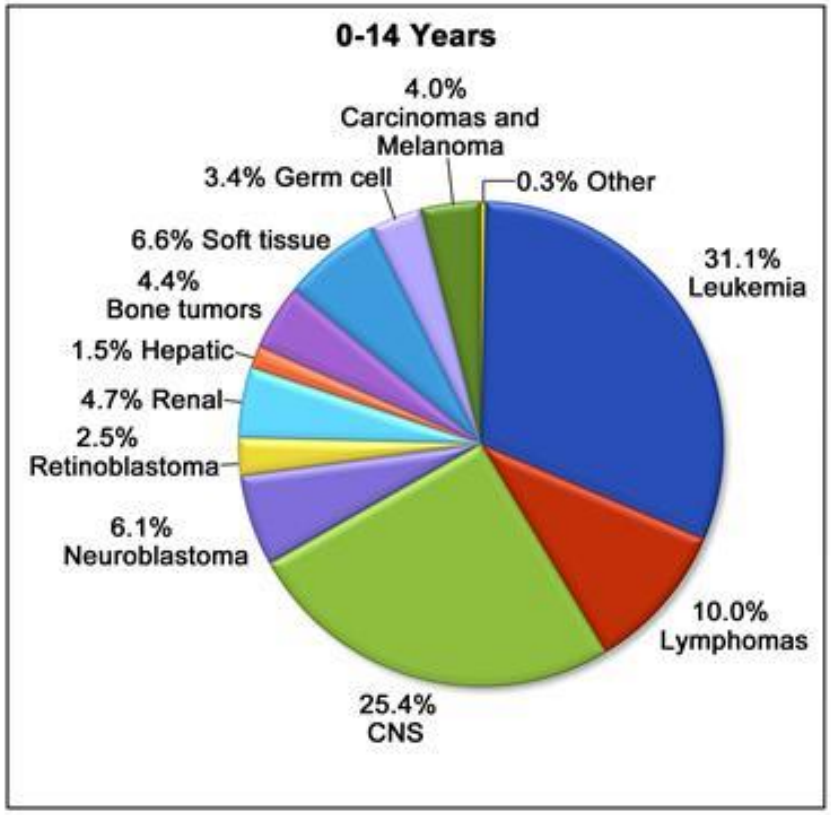
**Table 1.1**

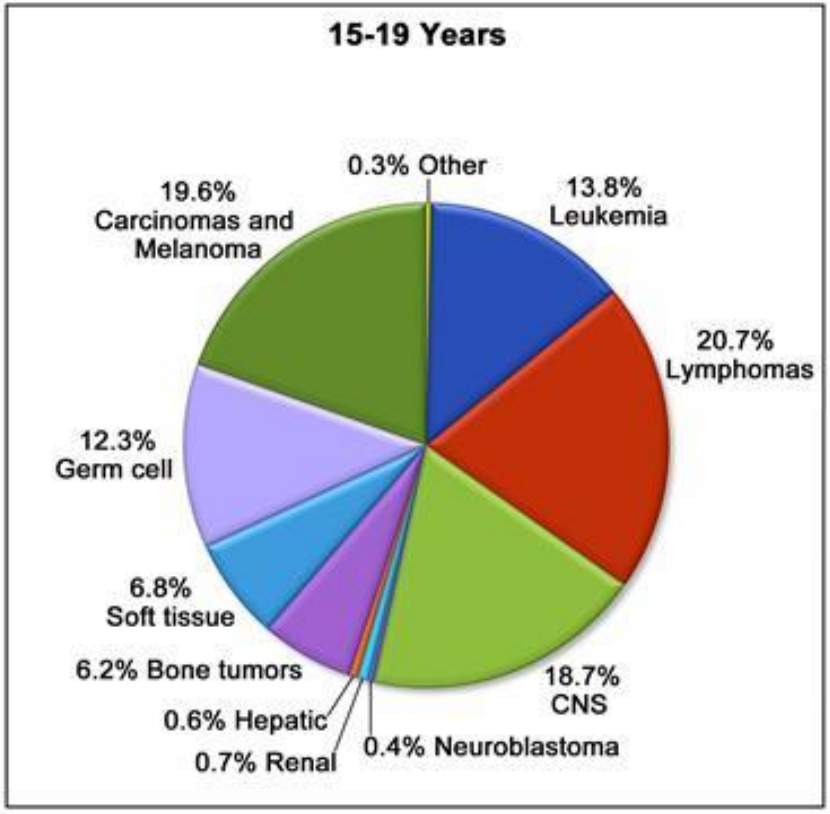
**Ten Leading Causes of Death among US Children Aged 1–14 years, 2005**

| 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 |

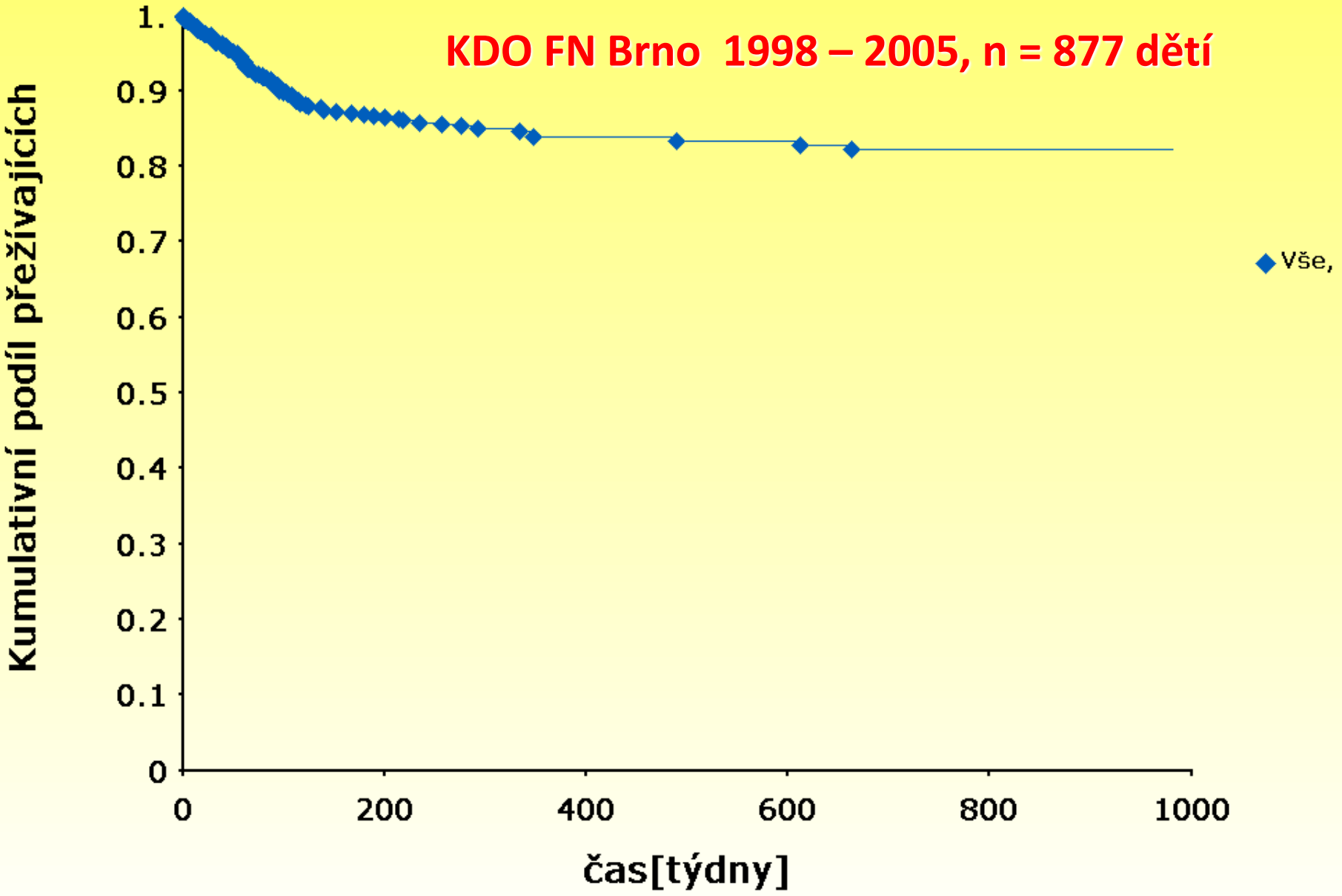
Data from Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71–96.

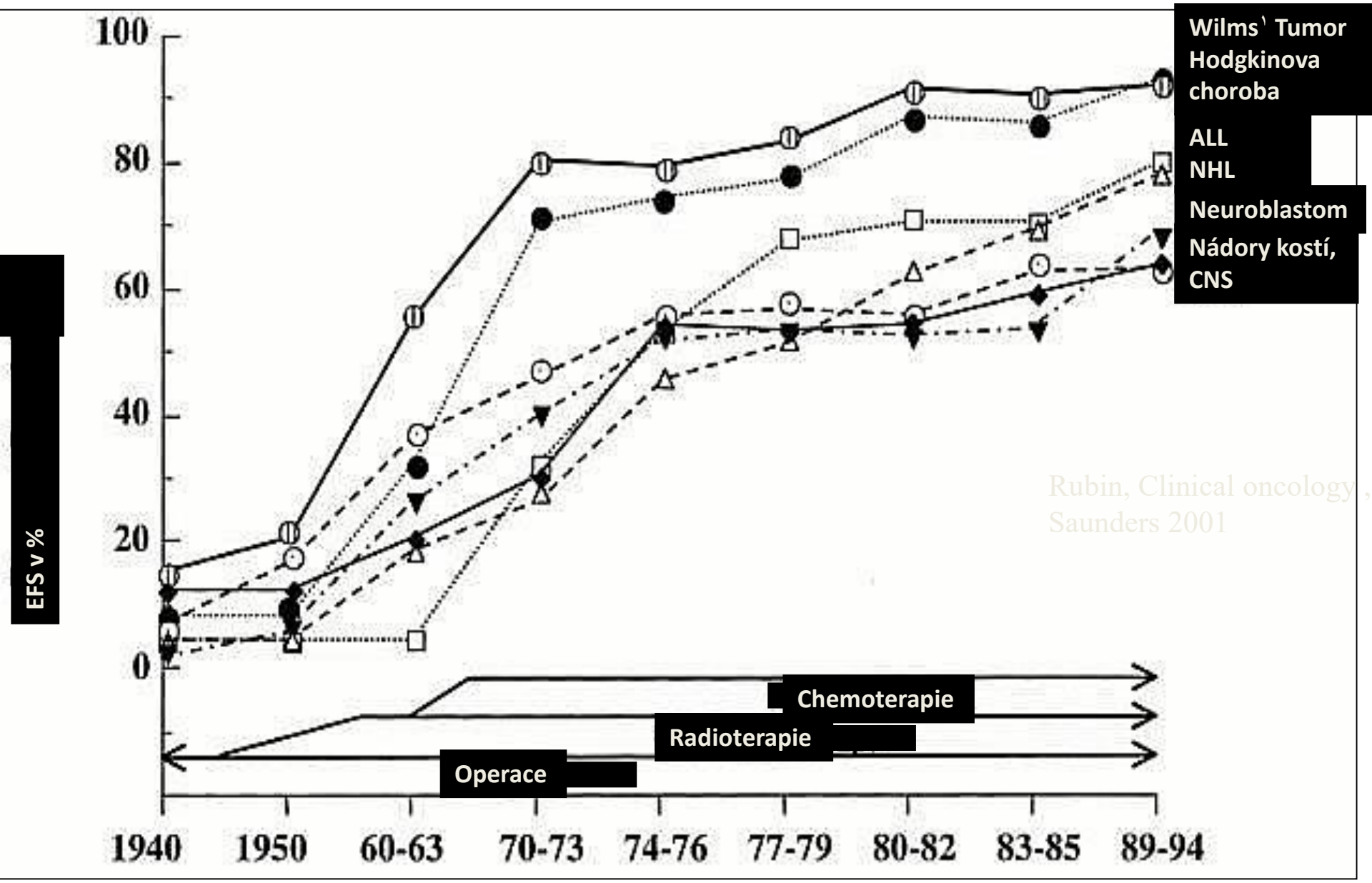
# Age-Adjusted and Age-Specific Cancer Incidence Rates for Patients 0-19 Years of Age (SEER 2005-2009)



# Analýza přežití



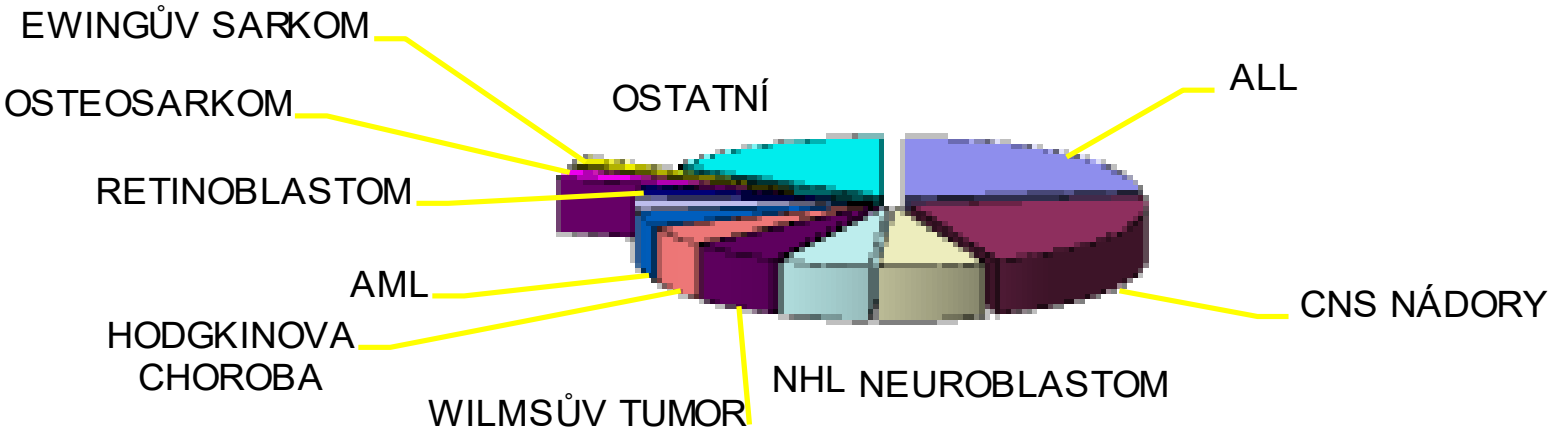

Wilms' Tumor
Hodgkinova choroba
ALL
NHL
Neuroblastom
Nádory kostí, CNS
EFS v %
100
80
60
40
20
0
Chemoterapie
Radioterapie
Operace
1940
1950
60-63
70-73
74-76
77-79
80-82
83-85
89-94
Rubin, Clinical oncology , Saunders 2001

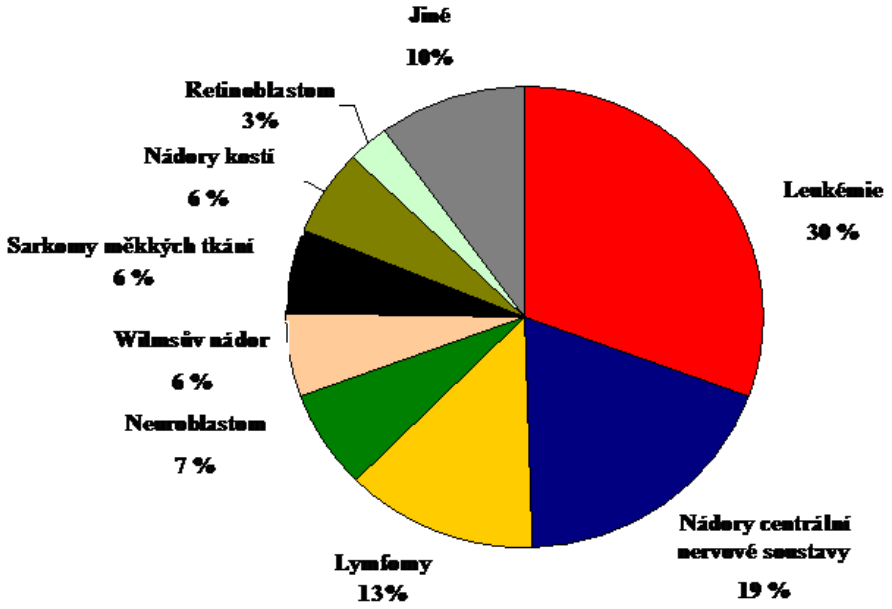
# Rozdíly mezi dětskou onkologií a onkologií dospělých

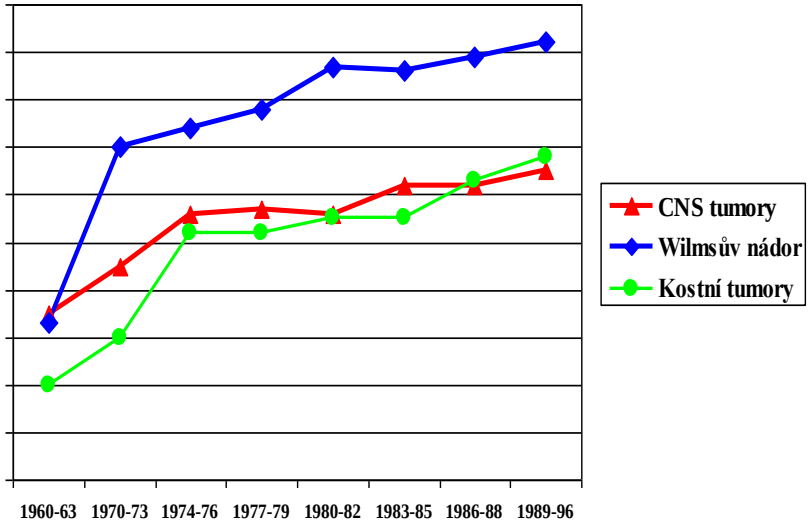
**Dítě není zmenšený dospělý…..**

- **Typy a distribuce jednotlivých nádorů**
  - Zásadně odlišná u dětí a dospělých
- **Etiologie a biologie nádorového procesu**
  - Histogeneze, doubling time.., 10-15 % známá nádorová predispozice
- **Filozofie a 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



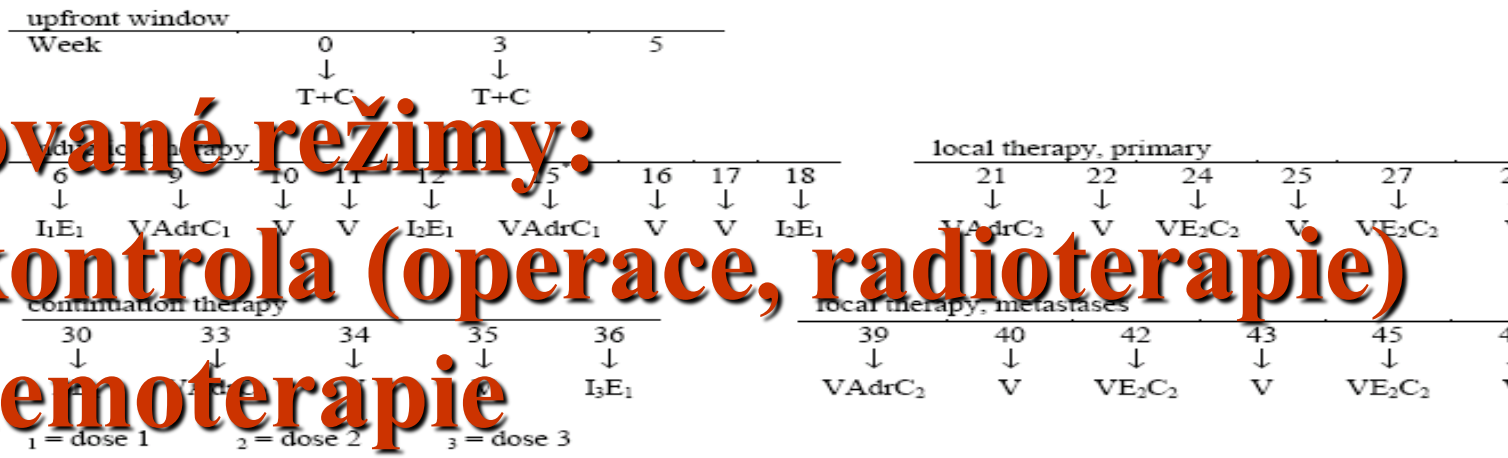



# Ewingův sa, POG 9457

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

**APPENDIX I**

**9457 SCHEMA**




1 = dose 1 2 = dose 2 3 = dose 3

DOSAGES

Window:

| | |
|---|---|
| Topotecan | 0.75mg/m²/day, daily for 5 days |
| Cyclophosphamide | 250 mg/m²/day, daily for 5 days |

**Induction:**
V = Vincristine 2mg/m² (max. 2mg)
Adr = Adriamycin 75mg/m² CI, 48 hrs
$C_1$ = Cyclophosphamide 2.1g/m², daily x 2
$I_1$ = Ifosfamide 3.6g/m² with mesna, daily x 5
$I_2$ = Ifosfamide 2.8 g/m² with mesna, daily x 5
$E_1$ = Etoposide (VP-16) 100mg/m², daily x 5

**Local Therapy, primary:**
V = Vincristine 2mg/m² (max. 2 mg)
Adr = Adriamycin 75mg/m² CI, 48 hrs
$C_2$ = Cyclophosphamide 1.5g/m²
$E_2$ = Etoposide 150mg/m², daily x 3

## Meduloblastom kojenci

INDUCTION CHEMOTHERAPY

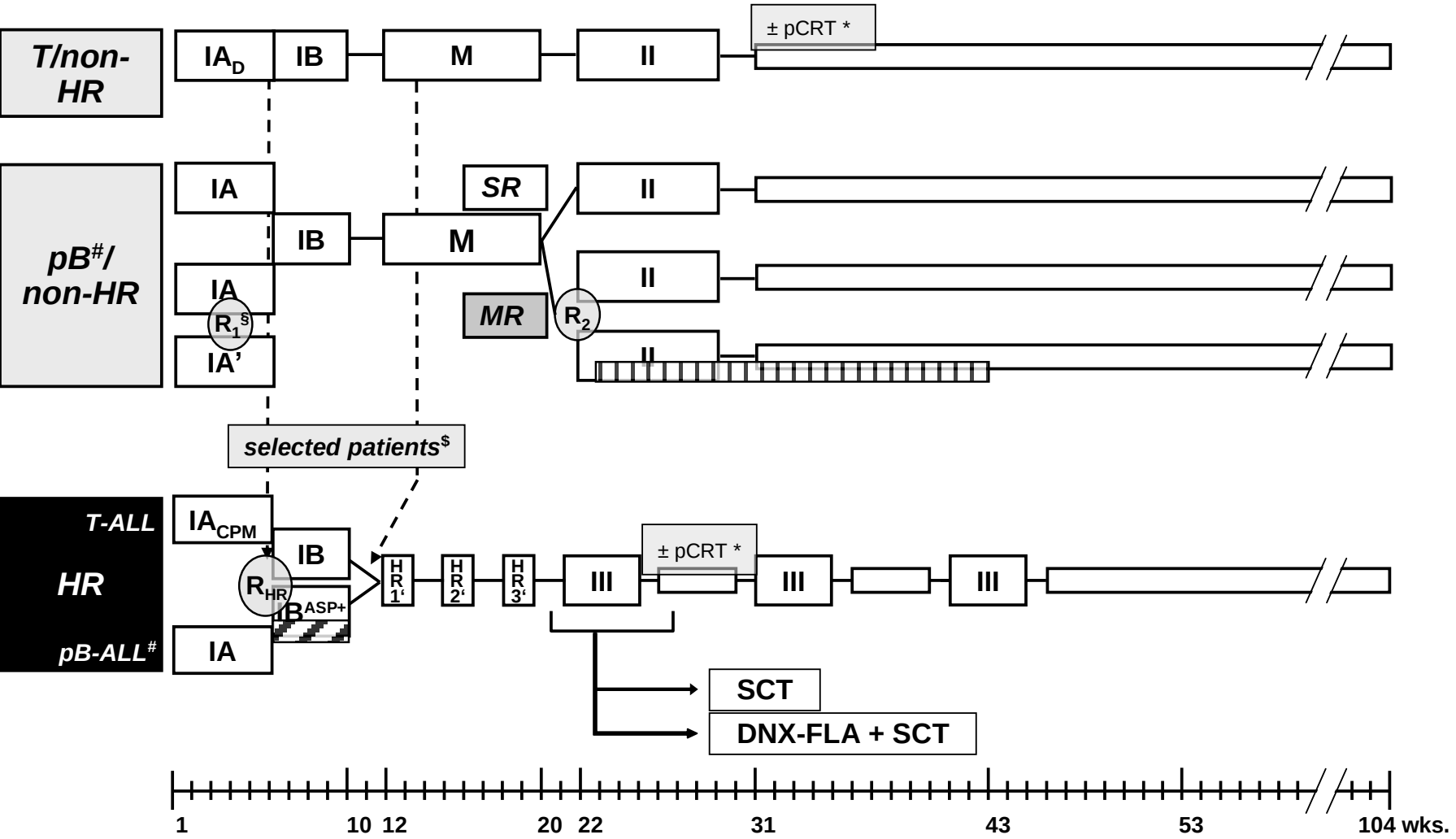
| DAY: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cisplatin 3.5 mg/kg | X | | | | | | | | |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

* 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




| | |
|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) |
| IA$_{CPM}$ | Prot. IA$_{CPM}$ (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |
| IA$_D$ | Prot. IA$_D$ (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IB$^{ASP+}$ | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| | 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

# Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu

**Nádor**

## invazívní růst

obstrukce

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

## infiltratívní růst

perforace

- střevo

výpotek

- perikardiální
- pleurální
- ascites

## metabolické/paraneoplastické projevy

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

# Náhlé příhody v onkologii

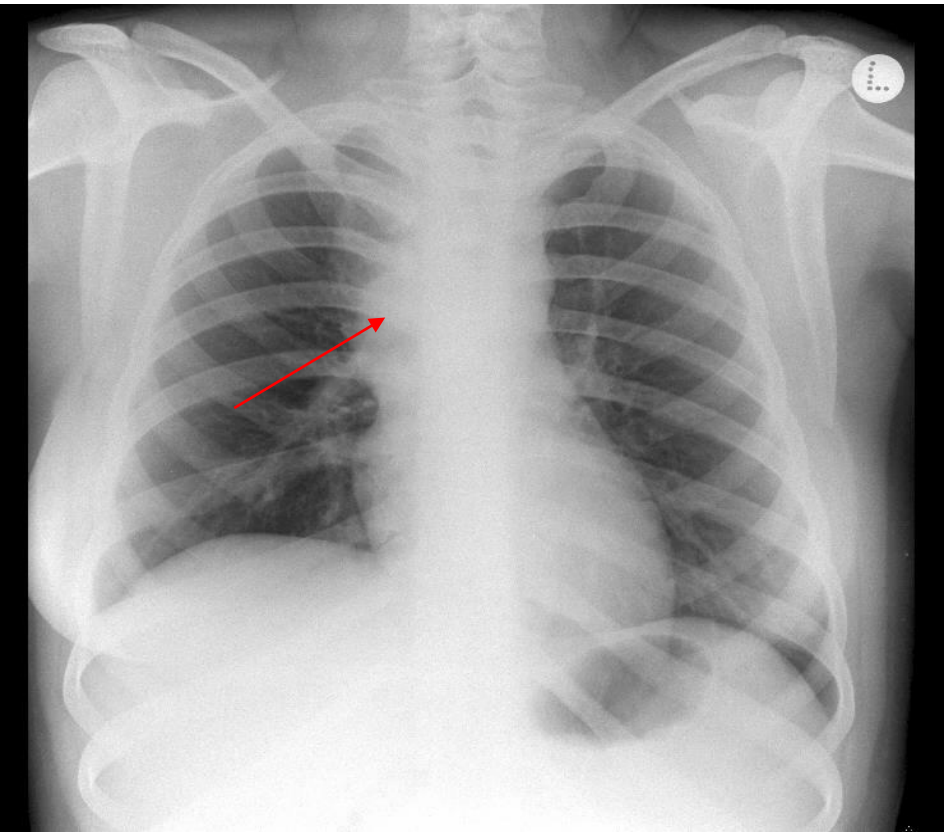
**Nejčastější:**

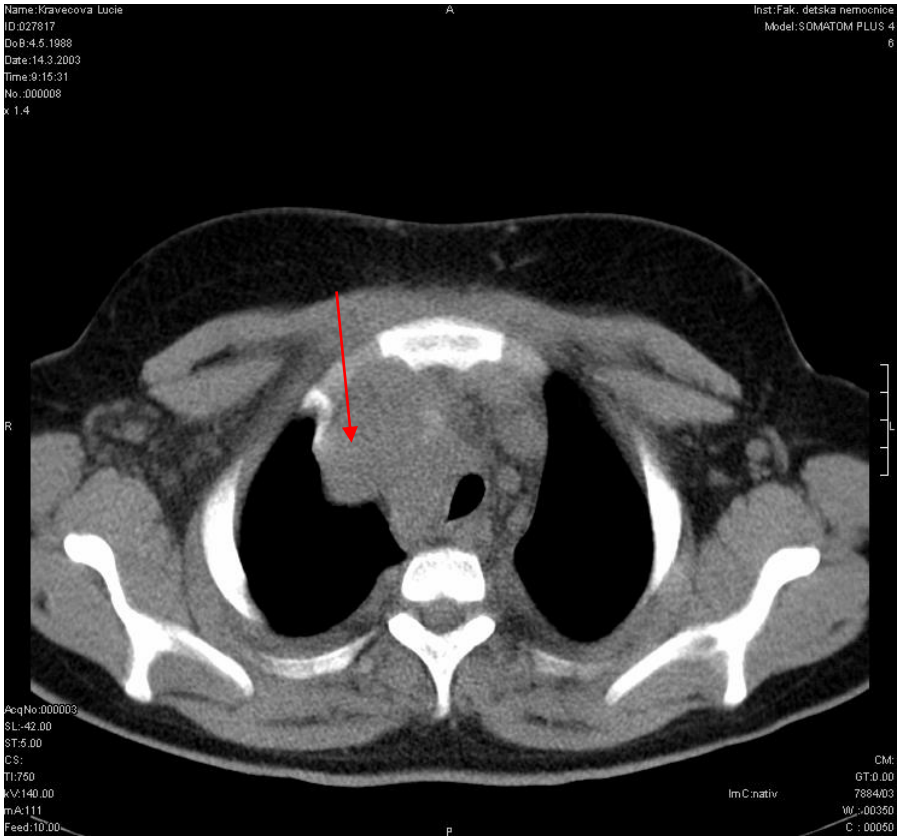
- **Syndrom horní duté žíly**
- **Syndrom intrakraniální hypertenze**
- **Syndrom míšní komprese**
- **Syndrom akutní lýzy tumoru**
- **Febrilní neutropenie (indukováno léčbou)**

# 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

# Rtg a CT obraz nádoru mediastina



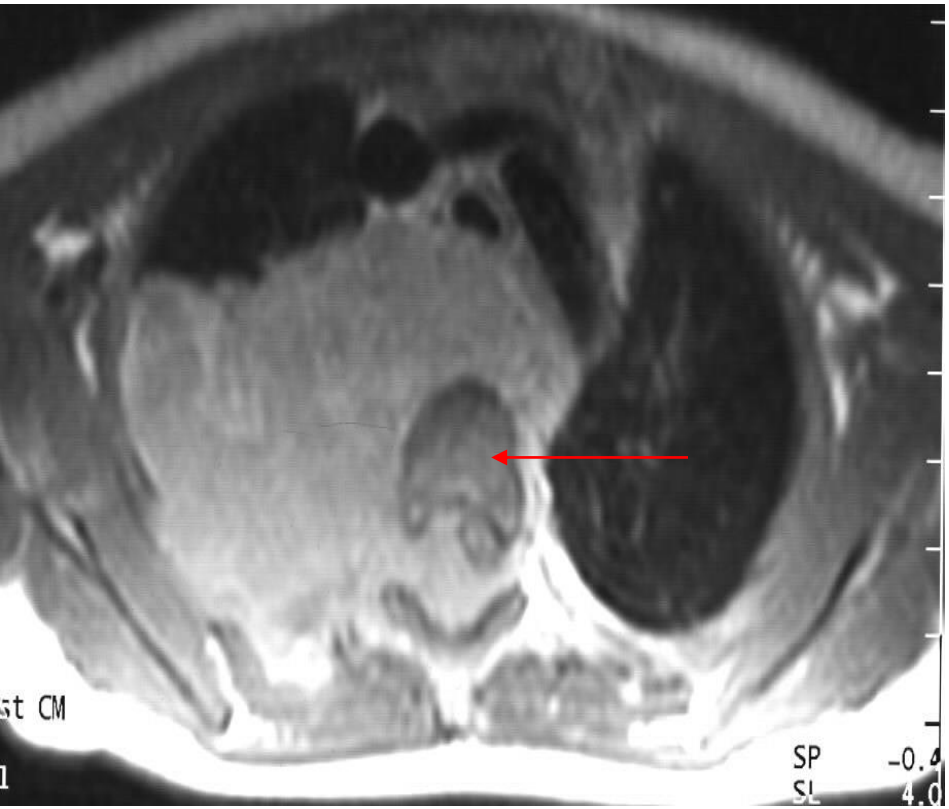


# T NHL mediastina – sy VCS

Před léčbou

Po indukční léčbě

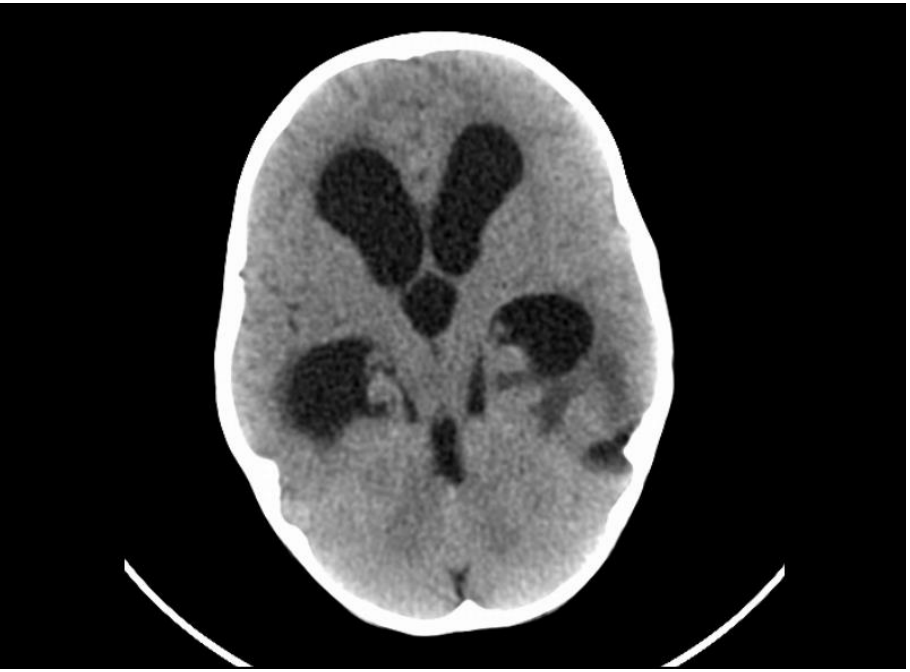
# Nádory a afekce způsobující míšní kompresi




**Neuroblastom retroperitonea**

**Benigní neurofibrom**

# CT obrazy nádoru mozku u dítěte



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

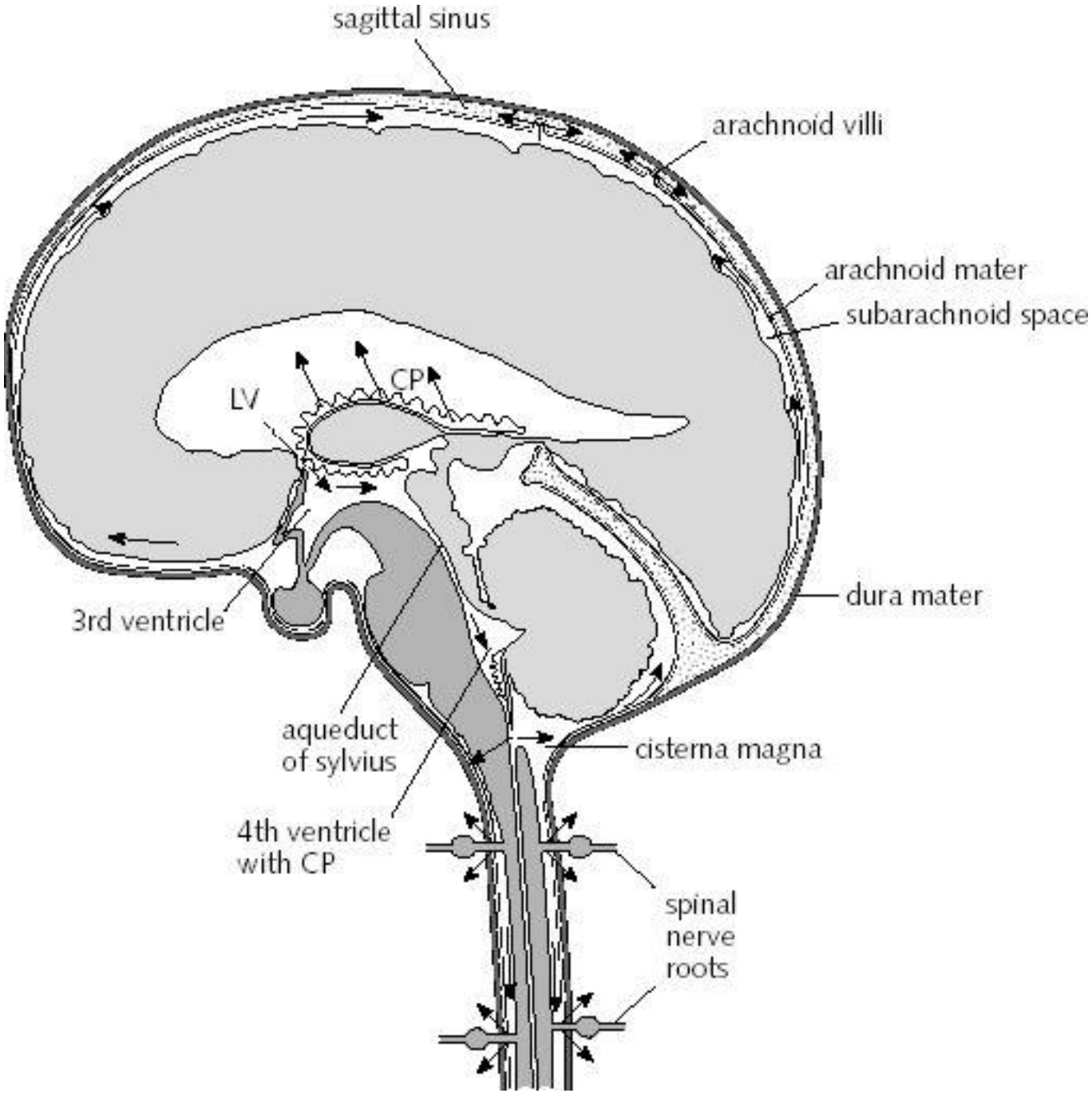
- vždy s iv kontrastem ( zobrazí i izodenzní léze)
- dif dg. krvácení, AV malformací

# Diagnostika syndromu ICH

**oční pozadí**: městnavá papila

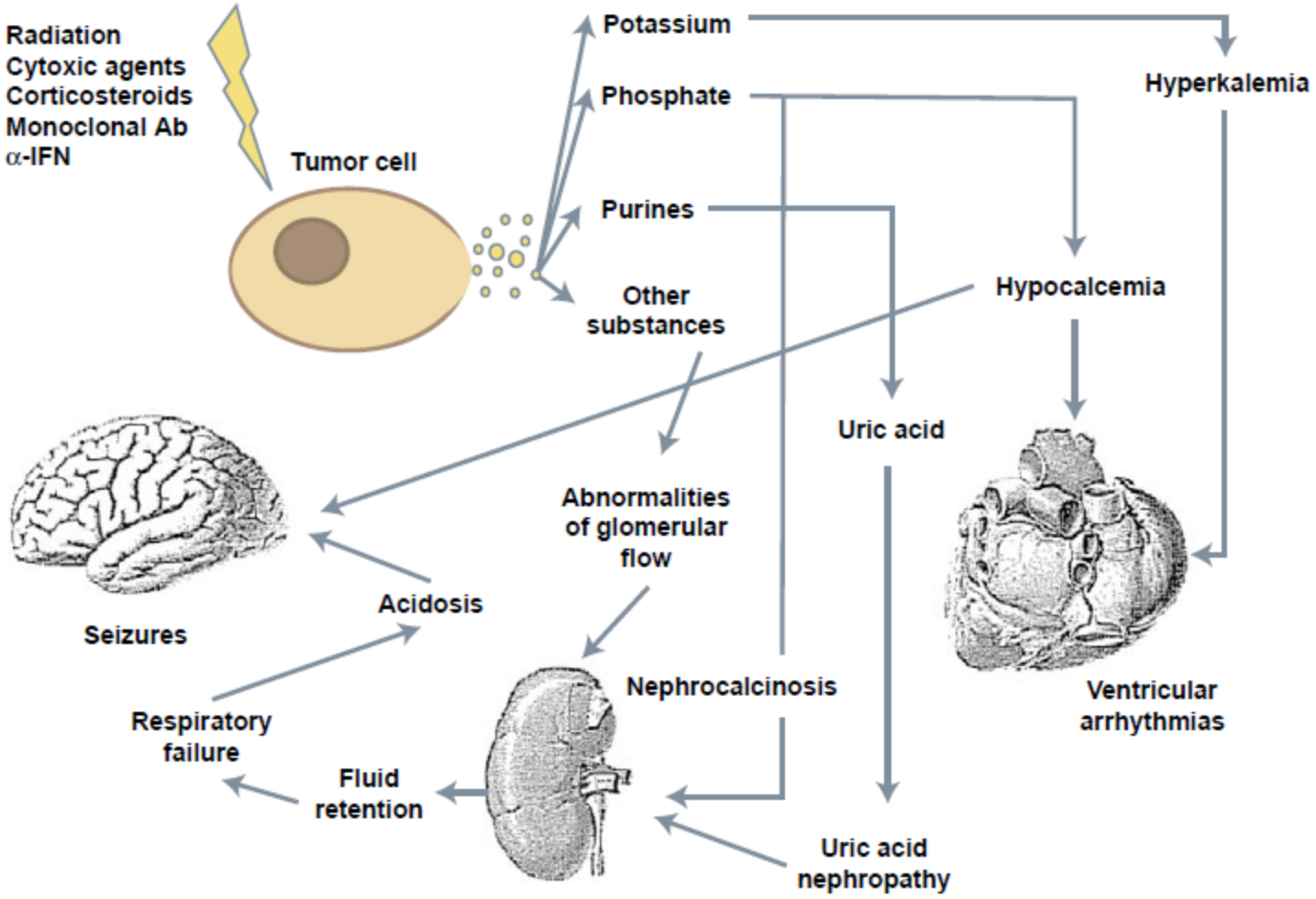
**neurologické vyšetření**

**CT/MRI** : středočarový posun, zánik bazálních cisteren, známky hydrocefalu, otoku mozku


sagittal sinus
arachnoid villi
arachnoid mater
subarachnoid space
LV
CP
3rd ventricle
dura mater
aqueduct
of sylvius
cisterna magna
4th ventricle
with CP
spinal
nerve
roots

Codman

# Syndrom akutní lýzy nádorových buněk




Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 7, Issue 4 April 2009

# Tumor lysis syndrom – incidence a rizikové faktory

- maximum výskytu 0 – 4 den
- Laboratorní TLS 42%

  Klinický TLS 6%

**Rizikové choroby** ↑ rychlý bb. obrat

sensitivita na CHT

| | |
|---|---|
| **Burkit lymfom** | **vysoké riziko** |
| **B-ALL** | |
| **ALL** | |
| CLL | **nízké riziko** |
| AML | |
| HDI | |
| LGL | **vzácně** |
| neuroblastom | |
| germ cell | |

**Rizikové faktory** oligurie

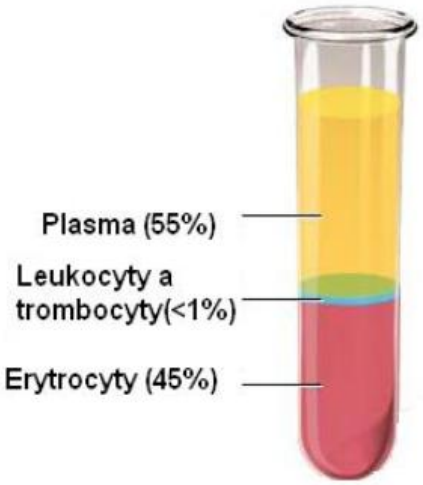
infiltrace ledvin

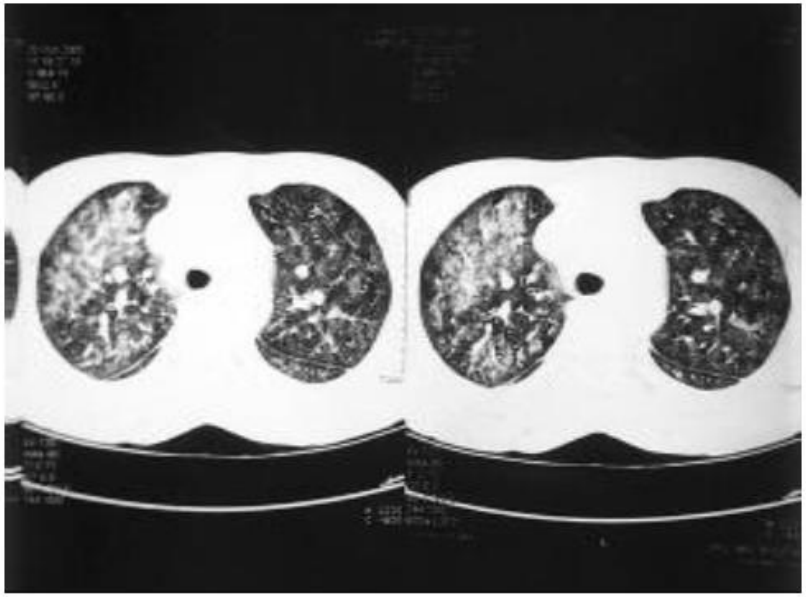
dehydratace

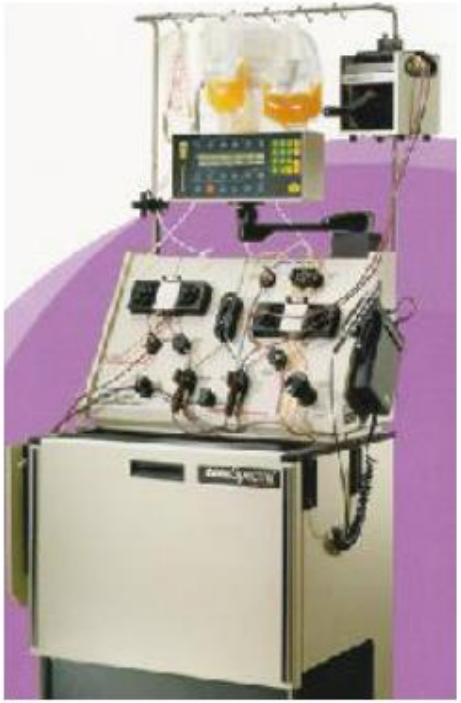
hyperurikemie

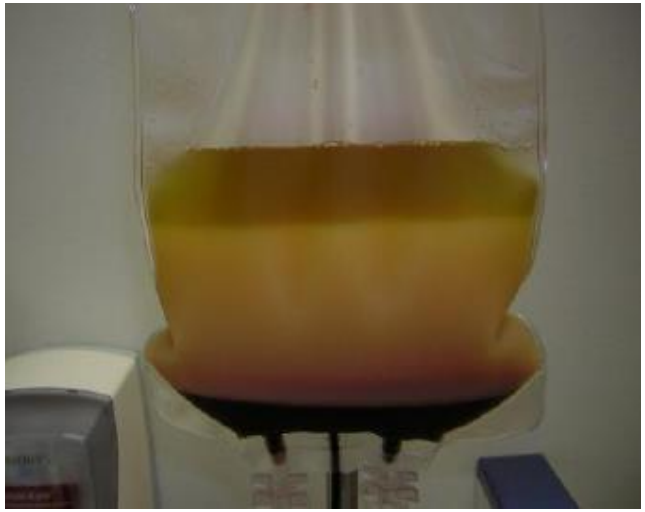
↑ LDH ↑ leukocyty (50 tis)

# Hyperleukocytosa









# 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)

**Fysiologické hodnoty periferního krevního obrazu dospělých – hodnocení analyzátorem :**

| Parametr | Jednotka | Muž | Žena |
|---|---|---|---|
| Počet leukocytů **(WBC)** | x $10^9$/l | 4,0 - 10,0 | 4,0 - 10,0 |
| Počet erytrocytů **(RBC)** | x $10^{12}$/l | 4,5 - 6,5 | 3,8 - 5,8 |
| Hemoglobin **(HGB)** | g/l | 130 - 170 | 120 - 160 |
| Hematokrit **(HCT)** | 1 | 0,40 - 0,54 | 0,35 - 0,47 |
| Střední objem erytrocytů **(MCV)** | fl | 76,0 - 97,0 | |
| Obsah Hb v 1 erytrocytu **(MCH)** | pg | 25,0 - 33,0 | |
| Koncentrace Hb v ery. **(MCHC)** | g/l | 320 - 370 | |
| Distribuční šíře erytrocytů **(RDW)** | % | 11,6 - 15,2 | |
| Počet trombocytů **(PLT)** | x $10^9$/l | 140 - 440 | |
| **NEUTROFILY** - relativní počet | 1 | 0,34 - 0,73 | |
| **LYMFOCYTY** - relativní počet | 1 | 0,19 - 0,53 | |
| **MONOCYTY** - relativní počet | 1 | 0,02 - 0,14 | |
| **EOZINOFILY** - relativní počet | 1 | 0,01 - 0,07 | |
| **BAZOFILY** - relativní počet | 1 | 0,00 - 0,02 | |

# Věkově podmíněné změny v červené krevní řadě (erytrocyty):

| Age | Hemoglobin (g/dL) | | Hematocrit (%) | | Red Cell Count ($10^{12}$/L) | | MCV (fL) | | MCH (pg) | | MCHC (g/dL) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | −2 SD | Mean | −2 SD | Mean | −2 SD | Mean | −2 SD | Mean | −2 SD | Mean | −2 SD |
| Birth (cord blood) | 16.5 | 13.5 | 51 | 42 | 4.7 | 3.9 | 108 | 98 | 34 | 31 | 33 | 30 |
| 1 to 3 days (capillary) | 18.5 | 14.5 | 56 | 45 | 5.3 | 4.0 | 108 | 95 | 34 | 31 | 33 | 29 |
| 1 week | 17.5 | 13.5 | 54 | 42 | 5.1 | 3.9 | 107 | 88 | 34 | 28 | 33 | 28 |
| 2 weeks | 16.5 | 12.5 | 51 | 39 | 4.9 | 3.6 | 105 | 86 | 34 | 28 | 33 | 28 |
| 1 month | 14.0 | 10.0 | 43 | 31 | 4.2 | 3.0 | 104 | 85 | 34 | 28 | 33 | 29 |
| 2 months | 11.5 | 9.0 | 35 | 28 | 3.8 | 2.7 | 96 | 77 | 30 | 26 | 33 | 29 |
| 3 to 6 months | 11.5 | 9.5 | 35 | 29 | 3.8 | 3.1 | 91 | 74 | 30 | 25 | 33 | 30 |
| 0.5 to 2 years | 12.0 | 10.5 | 36 | 33 | 4.5 | 3.7 | 78 | 70 | 27 | 23 | 33 | 30 |
| 2 to 6 years | 12.5 | 11.5 | 37 | 34 | 4.6 | 3.9 | 81 | 75 | 27 | 24 | 34 | 31 |
| 6 to 12 years | 13.5 | 11.5 | 40 | 35 | 4.6 | 4.0 | 86 | 77 | 29 | 25 | 34 | 31 |
| 12 to 18 years | | | | | | | | | | | | |
| Female | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 | 4.6 | 4.1 | 90 | 78 | 30 | 25 | 34 | 31 |
| Male | 14.5 | 13.0 | 43 | 37 | 4.9 | 4.5 | 88 | 78 | 30 | 25 | 34 | 31 |
| 18 to 49 years | | | | | | | | | | | | |
| Female | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 | 4.6 | 4.0 | 90 | 80 | 30 | 26 | 34 | 31 |
| Male | 15.5 | 13.5 | 47 | 41 | 5.2 | 4.5 | 90 | 80 | 30 | 26 | 34 | 31 |

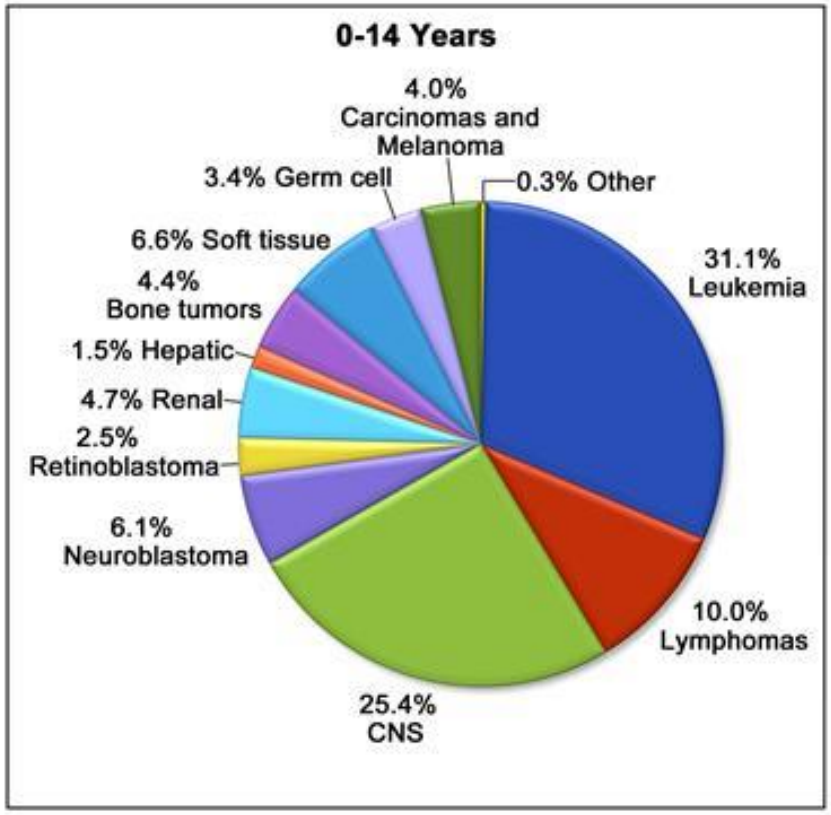
*These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ±2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

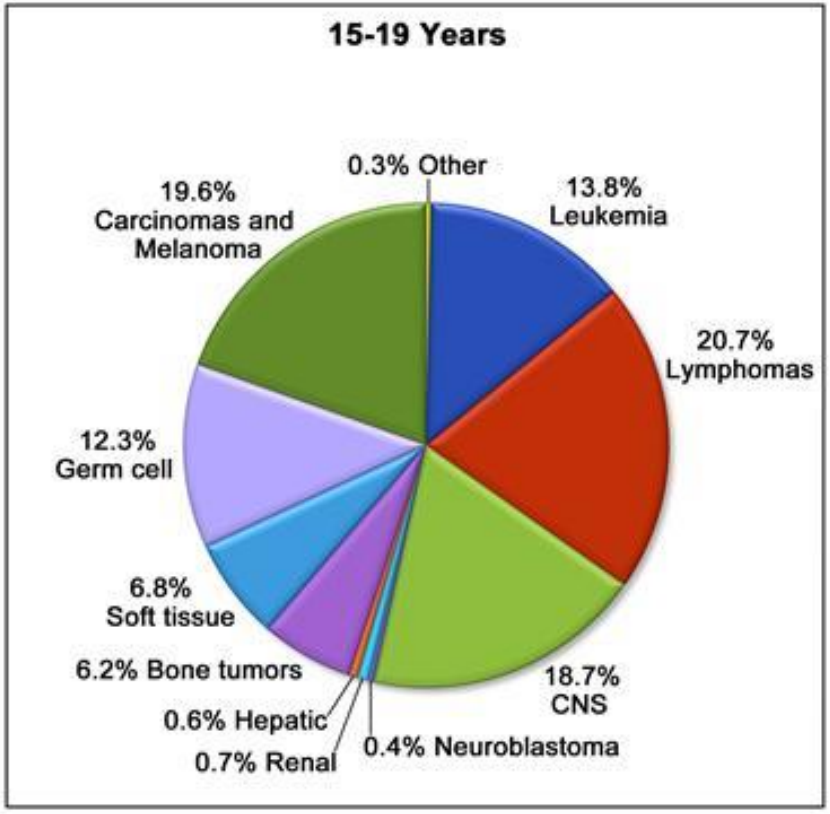
From Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1111.

# 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 fysiologických bariér - chemoterapie, RT (mukozitídy…)
    - invasivní procedury (CVK, apod.)

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



# Leukemie

**AKUTNÍ (AL)**

**Akutní lymfoblastická leukémie (ALL)** 1,2 / 100 tis., děti; > 60 let

**Akutní myeloidní leukémie (AML)**

2-4 / 100 tis; > 65 let incidence 15 / 100 tis.

- Prudký nástup příznaků
- Rychlý průběh onemocnění

**CHRONICKÉ**

**Chronická B-lymfocytární leukémie (CLL)** 5,8 / 100 tis.

medián věku při dg 72 let; 70 % náhodný záchyt

**Chronická myeloidní leukémie** 0,6-2 / 100 tis. (**myeloproliferativní onemocnění, MPO, základní porucha je u MPO v aktivaci tyrozinových kináz, translokací nebo bodovou mutací = stimulována proliferace**)

- Fáze chronická
- Fáze akcelerace
- Fáze blastická

Poznámka: existují i AL

- bifenotypické (hybridní) = blasty nesou znaky lymfoidní i myeloidní
- bilineární = se dvěmi populacemi blastů

# AL – etiopatogeneza:

**vznikají zástavou diferenciace prekurzoru v KD, který neztrácí nebo posiluje schopnost proliferace**

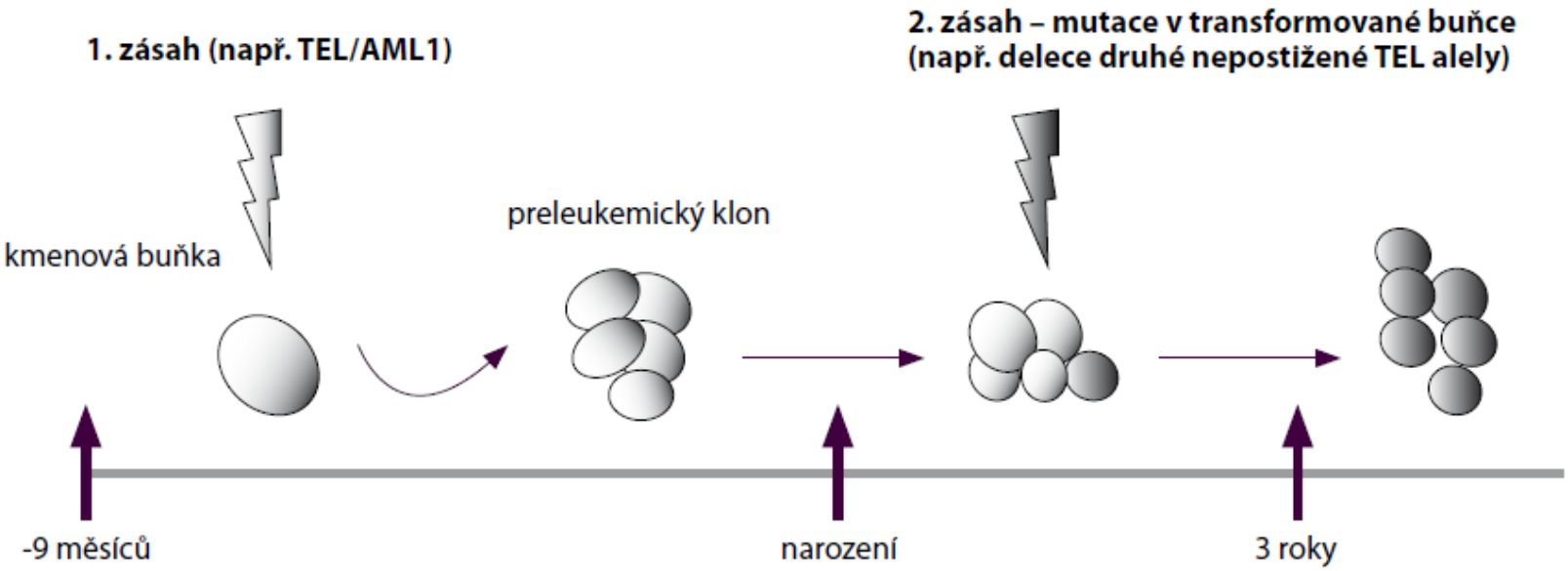
Menší část případů souvisí s genetickou predispozicí
vrozené poruchy chrom. výbavy např. Downův sy , syndromy chromozomální instability (Fanconiho anémie, ataxie teleangiektazie, Nijmegen breakage sy), vrozené poruchy obranyschopnosti (Wiskott-Aldrich sy, kombinované imunodeficience)

expozice kancerogenům (především AML) : ionozační záření, inhibitory topoizomerázy II … sekundární AML, většinou se vyvíjejí cestou tzv. myelodysplatického syndromu (delece chrom. 5, 7, 11q)

**teorie dvou zásahů** u dětských AL (ALL) 1. prenatálně, 2. nejčastěji důsledkem běžných virových infekcí (mezi 2. a 5. rokem věku je nezralý imunitní systém zatěžován častými ) vir. infekty - nejčastější výskyt dětských ALL)

**fúzní geny** (zlomy a následné fúze 2 genů) – jejich proteinové produkty mění proliferaci a diferenciaci buňky

# teorie dvou zásahů u dětských AL



# AL – klinické příznaky

- **nespecifické**, často z plného zdraví
- únava, zhoršení spánku/ospalost, nechutenství, úbytek na váze, bledost, horečka, na ATB pomalu nebo vůbec reagující infekce, opakující se infekce, mukositis
- **„leukemická trias“** – hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, krvácivé projevy na kůži a sliznicích
- u 1/3 **bolesti kostí a kloubů** (zvláště DKK), – v diff dg revmatoidní artritida – th kortikoidy !!!
- **postižení CNS** – sy intrakraniální hypertenze, strabismus, diplopie, obrna n. VII
- **mediastinální masa** (T-ALL) – dyspnoe, kašel, sy HDŽ
- **testes** – nebolestivé zvětšení varlat (většinou u relapsů)
- **„leukemia cutis“** – tmavě modré, podkožní, nad niveau vystupující infiltráty (kongenitální a kojenecké leukémie)
- hyperviskózní sy při hyperleukocytoze (leukostaza) – CNS, plíce, priapismus

# Leukemia cutis

# Rozdělění ALL

**1) dle morfologie (FAB klasifikace), bez prognostického významu, historické :**

- L1 (70-80%)
- L2 (20-25%) – u T-ALL
- L3 (2%) – zralá B-ALL

**2) dle imunofenotypu**

**Tab. 38.1.** Imunologické dělení akutní lymfoblastické leukémie (Beneová a kol., 1995).

| | | |
|---|---|---|
| **B-linie** | **Všechny B-ALL jsou CD 19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+** | |
| B-I | Pro-B | Bez exprese jiných znaků než jsou výše uvedené |
| B-II | Common | Znaky B linie plus CD10+ (CALLA+) |
| B-III | Pre-B | Znaky B linie plus cytoplazmatické IgM+ |
| B-IV | Mature | Znaky B linie plus cytoplazmatické nebo povrchové κ nebo λ |
| **T-linie** | **Všechny T-ALL jsou cytoplazmatické nebo povrchové CD3+** | |
| T-I | Pro-T | Navíc CD7+ |
| T-II | Pre-T | Navíc CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+ či CD4+ |
| T-III | Cortical, thymic | Navíc CD1a+ |
| T-IV | Mature | Povrchové CD3+, CD1a– a TCR α/β+ nebo TCR γ/dddelta+ |

# 3) dle genetických abnormalit - ALL dětského věku

VOLUME 29 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY REVIEW ARTICLE

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

*Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci*

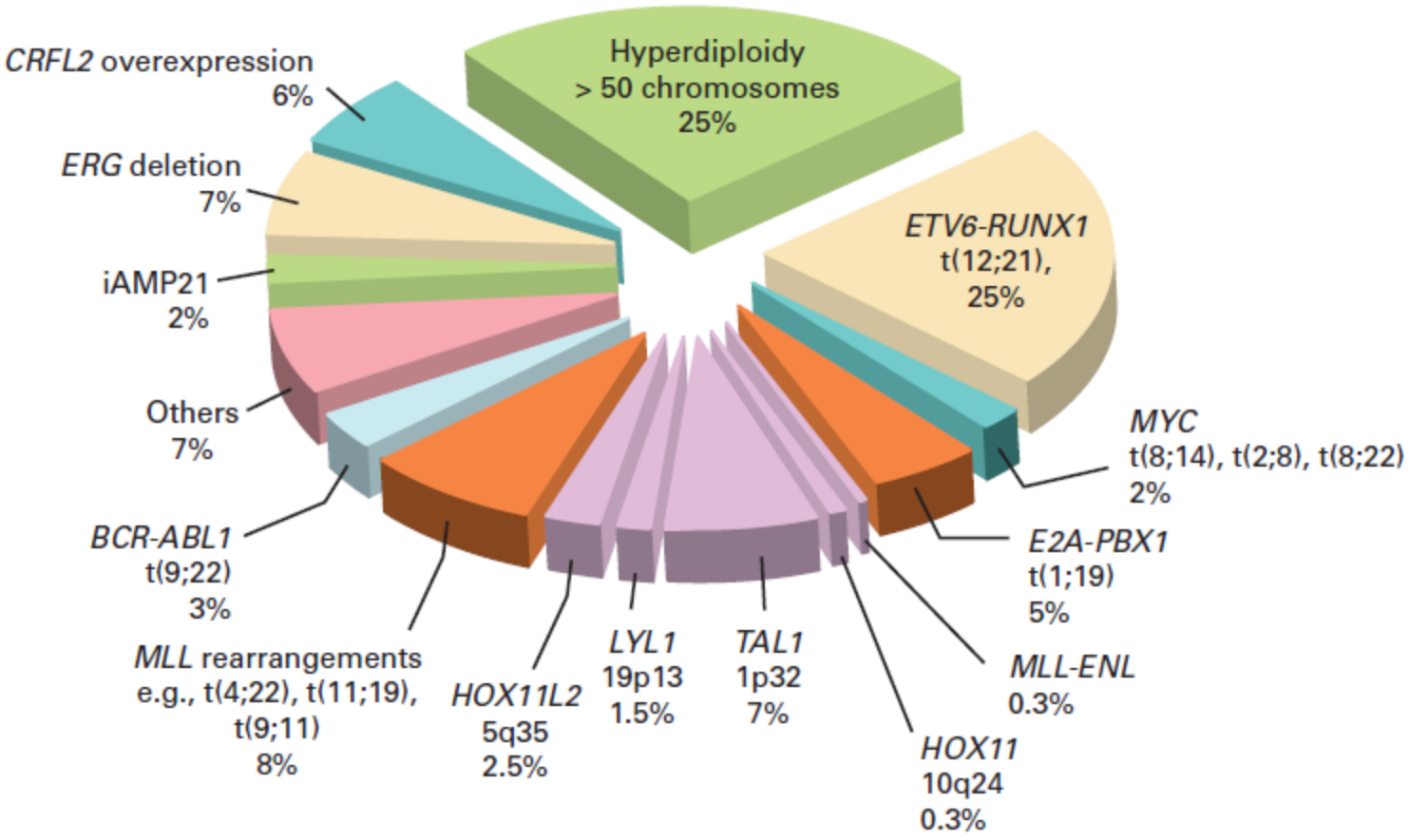


**Table 3.** Characteristics and Clinical Outcomes of Selected Subtypes of Childhood ALL

| Subtype | Frequency (%) | Clinical Implication | Estimated 5-Year Event-Free Survival (%) | Data Source (first author) |
|---|---|---|---|---|
| B-cell precursor | | | | |
| Hyperdiploidy > 50 | 20-30 | Excellent prognosis with antimetabolite-based therapy | 85-95 | Pui[10,31] |
| t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1* | 15-25 | Expression of myeloid-associated antigens CD13 and CD33; excellent prognosis with intensive asparaginase therapy | 80-95 | Pui[10,31] |
| Trisomies 4 and 10 | 20-25 | Excellent prognosis with antimetabolite therapy | 85-90 | Salzer[35] |
| t(1;19)(q23;p13) *TCF3-PBX1* | 2-6 | Increased incidence in blacks; excellent prognosis with high-dose methotrexate treatment; increased risk of CNS relapse in some studies | 80-85 | Pui[10,31] |
| Intrachromosomal amplification of chromosome 21 | 2-3 | More common in older children and adolescents; poor prognosis; benefit from intensive induction and early re-intensification therapy | 30-40 | Attarbaschi[36] |
| t(4;11)(q21;q23) *MLL-AF4* | 1-2 | Poor prognosis and predominance in infancy, especially those < 6 months of age; overexpression of *FLT3* | 30-40 | Pui[10,31] |
| t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1* | 2-4 | Imatinib plus intensive chemotherapy improve early treatment outcome | 80-90 at 3 years | Schultz[37] |
| t(8;14)(q23;q32.3) | 2 | Favorable prognosis with short-term intensive therapy with high-dose methotrexate, cytarabine, and cyclophosphamide | 75-85 | Pui[38] |
| Hypodiploidy < 44 chromosomes | 1-2 | Poor prognosis | 35-40 | Nachman[39] |
| *CRLF2* overexpression | 6-7 | Poor prognosis; common in patients with Down syndrome (55%) | ? | Mullighan,[40] Cario,[41] Harvey[42] |
| T-cell | | | | |
| *TAL/LMO* rearrangement | 15-30 | Good prognosis in some studies; potentially responsive to histone deacetylase inhibitor | ? | Meijerink[43] |
| *HOX11* rearrangement | 7-8 | Good prognosis | ? | Meijerink[43] |
| *HOX11L2* (*TLX3*) rearrangement | 20-24 | Poor prognosis in some studies | ? | Meijerink[43] |
| *HOXA* rearrangement | 4-5 | Poor prognosis; potentially sensitive to histone H3K79 methyltransferases inhibitor | ? | Meijerink[43] |
| *NUP214-ABL1* | 6 | Sensitive to tyrosine kinase inhibitor | ~50 (survival) | Graux[44] |
| *MLL-ENL* | 2-3 | Favorable prognosis | 80-90 | Pui[31] |
| Early T-cell precursor | 12 | Poor prognosis; expressed myeloid or stem-cell markers | 30-35 | Coustan-Smith[45] |



Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

*Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci*

# ALL - děti

| Fenotyp leukémie | Chromozomální aberace | gen | Výskyt | Prognóza dle protokolu léčby – 5–ti 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– positivní 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 | | | | | |

# ALL- dospělí

**Tab. 38.4.** Prognostické skupiny ALL

| | |
|---|---|
| **Standardní riziko** (musí být splněna všechna kritéria) | kompletní remise do 3 týdnů od zahájení terapie, leukocyty < 30 000/μl v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty < 100 000/μl v případě T-ALL, ne pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL ne t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita, ne t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita |
| **Vysoké riziko** (stačí jedno kritérium) | kompletní remise po 3 týdnech od zahájení terapie, leukocyty > 30 000/μl v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty > 100 000/μl v případě T-ALL, pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL, t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita |
| **Velmi vysoké riziko** | t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita |

Na rozdíl od dětí, kde dlouhodobě přežívá v remisi přes 80 % pacientů s ALL, lze u dospělých dosáhnout dlouhodobé remise jen u 30–50 % nemocných;

Vedle cytogenetických změn je dalším nezávislým prognostickým parametrem ALL věk. U pacientů starších než 50 let věku jsou výsledky léčby podstatně horší.

Alogenní transplantace KD se provádí po ukončení konsolidační léčby u ALL vysokého nebo velmi vysokého rizika v dobrém celkovém stavu

# Diagnostika AL

- anamnéza a klinické příznaky
- **KO+diff+mikroskopické** vyšetření nátěru
- **vyšetření aspirátu kostní dřeně**
  - morfologické a cytochemické vyšetření
  - imunofenotypické vyšetření - průtoková cytometrie – panel monoklonálních Pl proti nejčastějším povrch. antigenům blastů
  - cytogenetické vyšetření
  - molekulárně genetické vyšetření (fúzní geny) – sledování MRD
- biochemie (kyselina močová, K, P – tumor lysis syndrom? ) , koagulace
- vyšetření mozkomíšního moku
- RTG s+p, UZ břicha a testes, MRI mozku, oční, kardiologie, neurologie

# Léčba ALL– historie

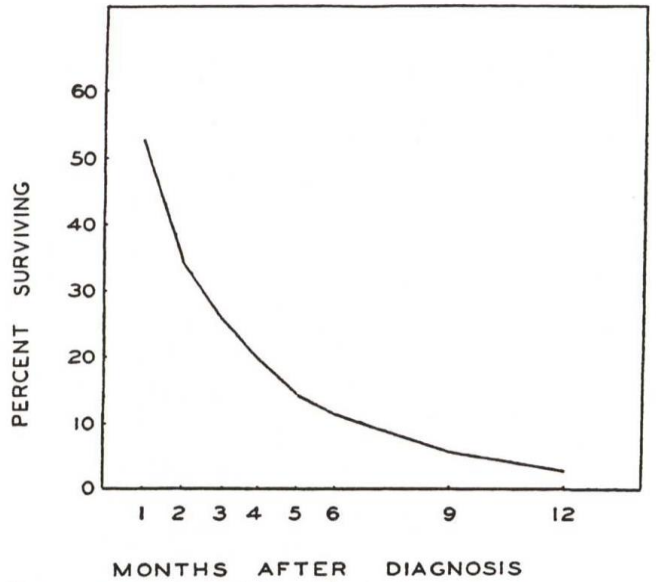
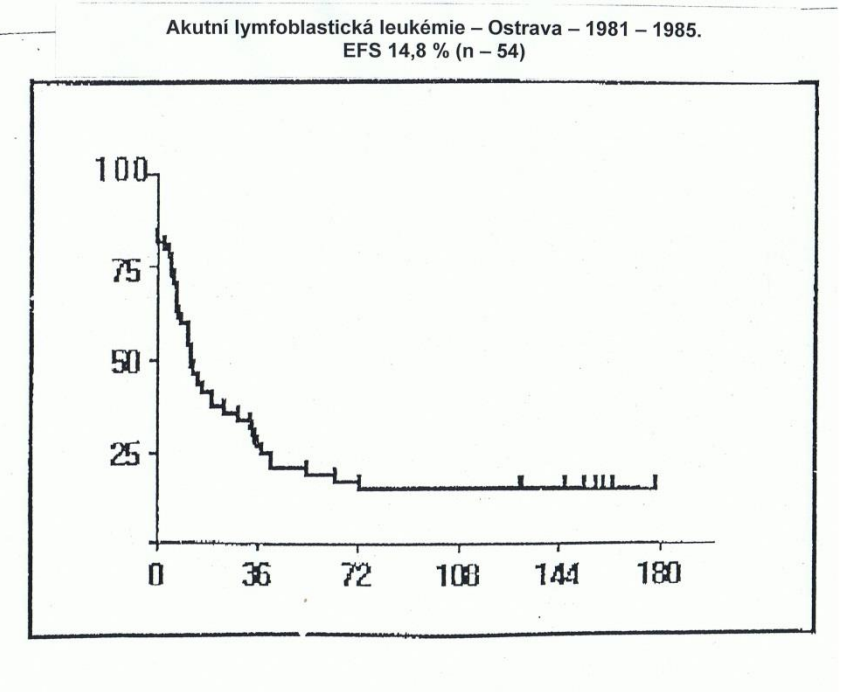
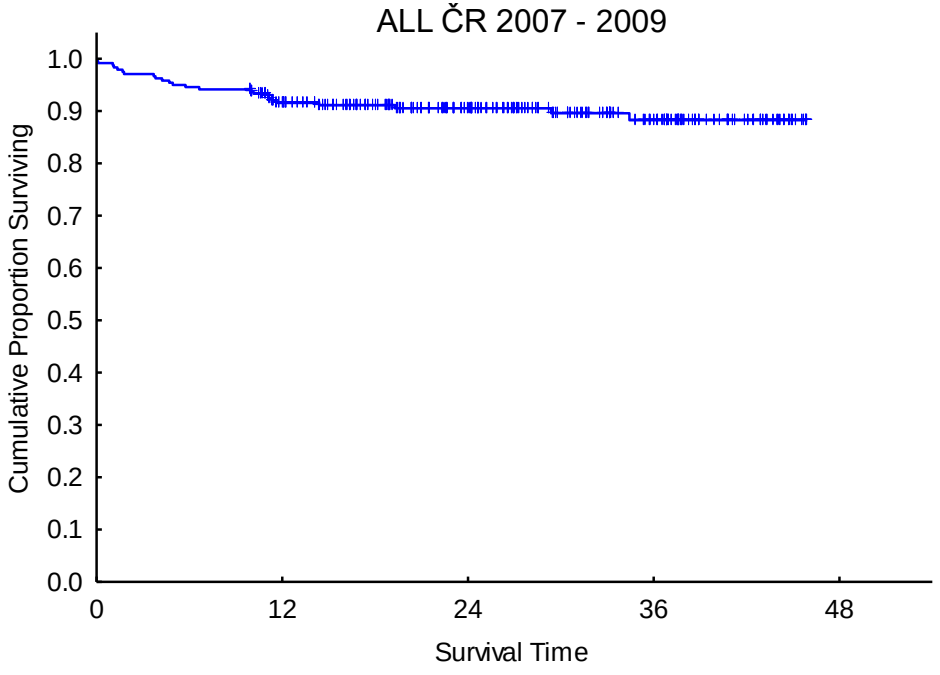



FIG. 1.—Percentage of patients with acute leukemia surviving for various periods after diagnosis, Brooklyn, 1943–52.

MacMahon and Forman – Blood 12:683–693, 1957



# Léčba ALL– historie

počátek 60. let – 100% úmrtnost

polovina 60. let – kombinovaná CHT (VCR, Prednison, 6-MP, MTX) - 90% dětí hematolog. remise, relaps velmi časně

počátek 70. let – velmi intenzivní kombinovaná CHT (indukce + reindukce) a profylaxe CNS (ozáření krania a i.th. MTX) – 50%

počátek 80. let – rozdělení do rizikových skupin

90. léta – individualizace léčby dle časné léčebné odpovědi

# Léčba ALL dětí - současnost

- **standardizované protokoly** (BFM skupina)
- Polychemoterapie – kortikoidy, alkylancia (cyclophosphamide), antracykliny (daunorubicin, doxorubicin) , analoga (6MP, TG), antimetabolity (metotrexát) , asparagináza, inhibitory topo II (etoposid)
- Ph1+, BCR/ABL – TKI imatinib, případně dasatinib

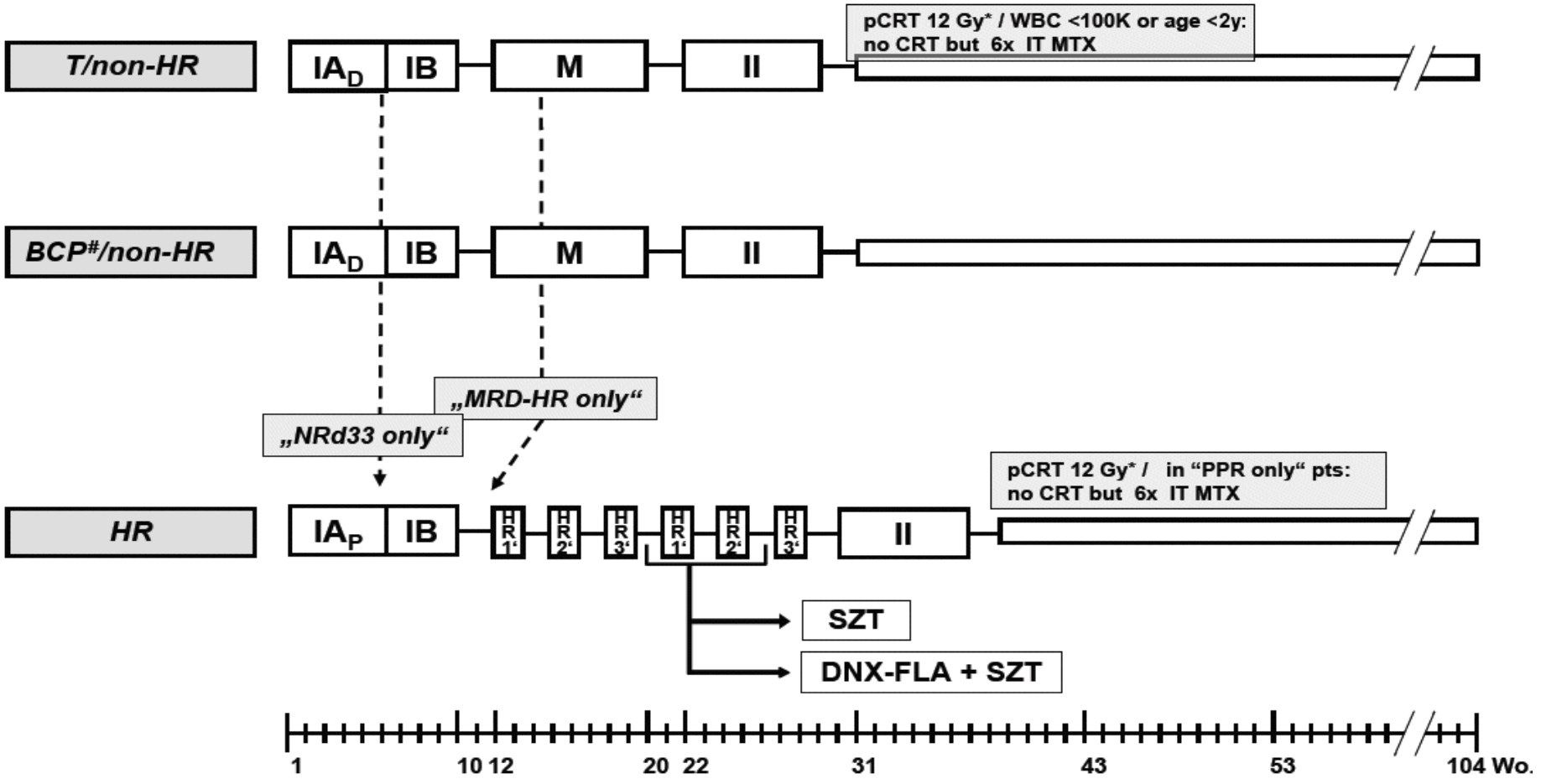
* individualizace léčby dle hladiny MRN/MRD v určitých časových bodech th
* rozdělení do **rizikových skupin** (SR/IR, HR)
* děti SR/IR léčba kontinuální, s minimálními přestávkami
* děti HR – rotace krátkých, velmi intenzivních bloků
* celková doba th je 2 roky, z toho intenzivní cca th 8 měsíců, udržovací th (p.o.)
* **4 fáze** : **indukce** – kortikoidní předfáze + měsíc CHT, remise u 98%
  **konsolidace** – několik měsíců
  **pozdní intenzifikace (reindukce)** – cca 6 měsíců od dg
  **udržovací léčba**
* **prevence leukemické infiltrace CNS** – i.th. MTX, někteří ozáření neurokrania v rámci udržovací terapie
* **podpůrná terapie** (ATB, antimykotika, antivirotika, imunoglobolíny, růstové faktory, parenterální výživa, CVK)
* **tranplantace kostní dřeně** – v přísně indikovaných případech
* **vyléčení v 80% (SR více jak 90%, HR 45%)**

# Prognostické faktory ALL u dětí

- **věk** v době dg (horší prognosa u kojenců a dětí nad 10 let)
- **pohlaví** (chlapci horší prognosa)
- **iniciální počet leukocytů**
- T-ALL horší prognosa
- imunofenotypické charakteristiky blastů (cALL lepší než zralá B)
- **molekulárně genetické charakteristiky blastů**
  - t(9;22), t(4;11) horší prognosa, t(12;21) dobrá prognosa
- velikost hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, mediastin. masy
- iniciální infiltrace CNS
- **odpověď na léčbu**

# Příklad léčebného protokolu: **Interim AIEOP-BFM 2000**

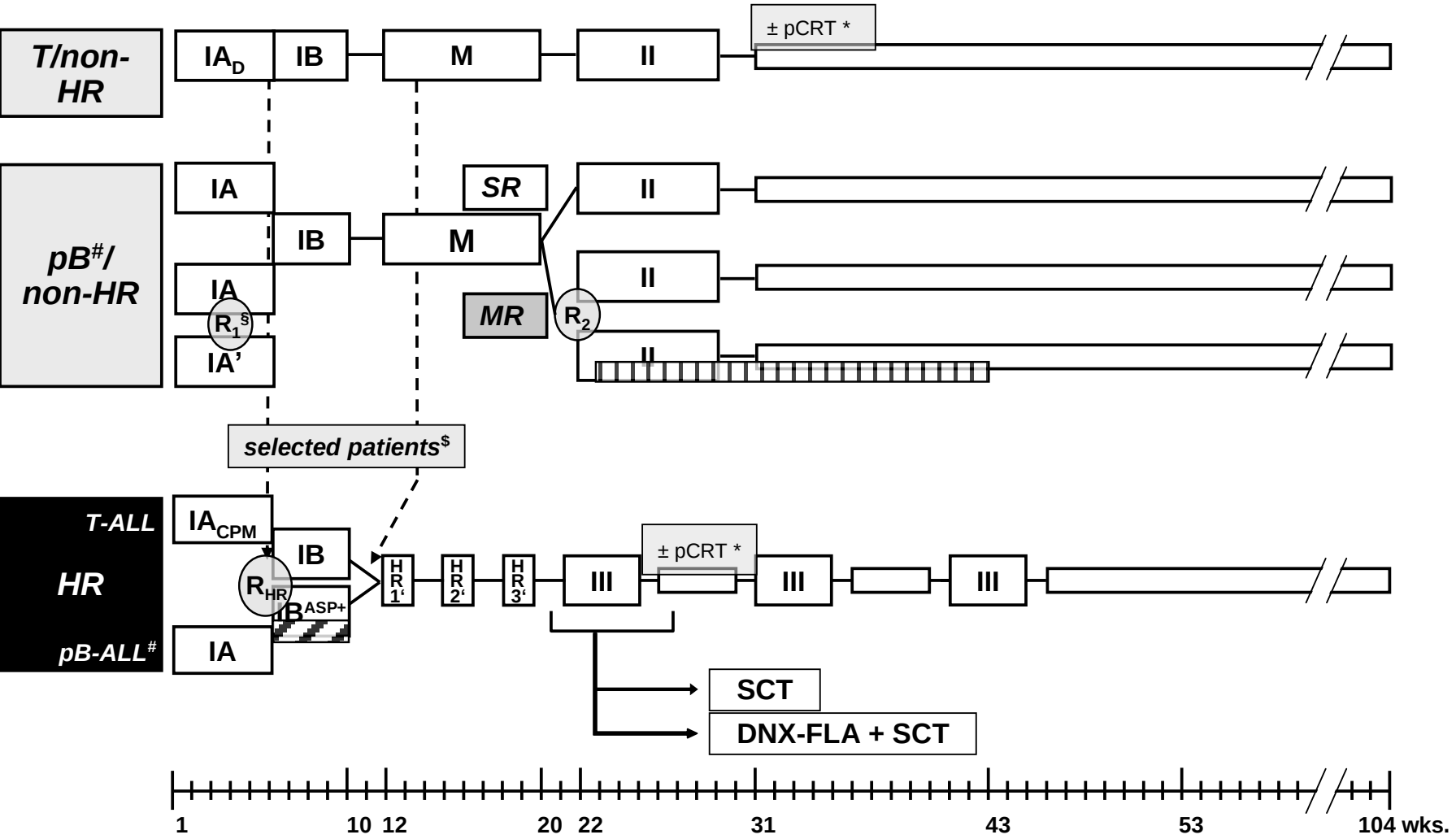
## indukce -- konsolidace– reindukce –udržovací léčba




# or unknown immunphenotype

* all patients with initial CNS-disease (CNS 3) receive CRT with 12 Gy or 18 Gy (Dose age-dependent)

# AIEOP-BFM ALL 2009




| | |
|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) |
| IA$_{CPM}$ | Prot. IA$_{CPM}$ (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |
| IA$_D$ | Prot. IA$_D$ (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IB$^{ASP+}$ | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| | 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

MRD= minimal residual disease

## 6.3 Stratification

### 6.3.1 Basics of stratification

Stratification is based on biological criteria, treatment response and PCR/FCM MRD findings.

### 6.3.2 Definition of high-risk group

Patients meeting *at least* one of the following criteria qualify for treatment in the HR group:

*Non-MRD-based criteria:*

- Prednisone poor-response (for definition see section 4.1, page 22)
- No complete remission on day 33 (for definition of complete remission see section 4.2, page 22)
- Positivity for MLL/AF4 or t(4;11)
- Hypodiploidy (defined by <45 chromosomes and/or DNA index of <0.8, see also section 8.1.1.4)

*MRD-based criteria:*

- pB-ALL (or with unknown immunophenotype) with PCR-MRD-MR SER (for definition see section 4.5)
- PCR-MRD-HR (for definition see section 4.5)
- FCM-MRD in BM on day 15 ≥ 10 %

### 6.3.3 Definition of standard-risk and medium-risk groups

Patients *without any of the high-risk criteria* are stratified by the PCR-/FCM-MRD results.

Risk group assignment depends first on the sensitivity of the PCR-MRD markers and availability of the two investigation time points.

**Table A:** Risk group assignment in non-HR patients by PCR-MRD, if at least one marker with a sensitivity of $\leq 10^{-4}$ is available.

| | | PCR-MRD TP2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **neg** | **$10^{-4/5}$ or pos NQ[6]** | **missing** |
| **PCR-MRD TP1** | **neg** | SR | MR | *See table C* |
| | **$10^{-4/5}$ or pos NQ** | MR | MR | MR |
| | **$\geq 10^{-3}$** | MR | MR (only T-ALL[7]) | MR |
| | **missing** | *See table C* | MR | *See table C* |

**Table B:** Risk group assignment in non-HR patients by PCR-MRD, if no marker with a sensitivity of $\leq 10^{-4}$, but at least one marker with a sensitivity of $10^{-3}$ is available.

| | | PCR-MRD TP2 | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **neg** | **pos NQ[8]** | **missing** |
| **PCR-MRD TP1** | **neg** | *See table C* | MR | *See table C* |
| | **pos NQ** | MR | MR | MR |
| | **$\geq 10^{-3}$** | MR | MR (only T-ALL[9]) | MR |
| | **missing** | *See table C* | MR | *See table C* |

**Table C:** Final risk group assignment in non-HR patients by FCM-MRD on day 15, if the PCR-MRD MRD results can not discriminate between SR and MR risk group.

| FCM-MRD d15 | Final risk group |
|---|---|
| **< 0.1 %** | SR |
| **0.1 - < 10 %** | MR |
| **missing** | MR |

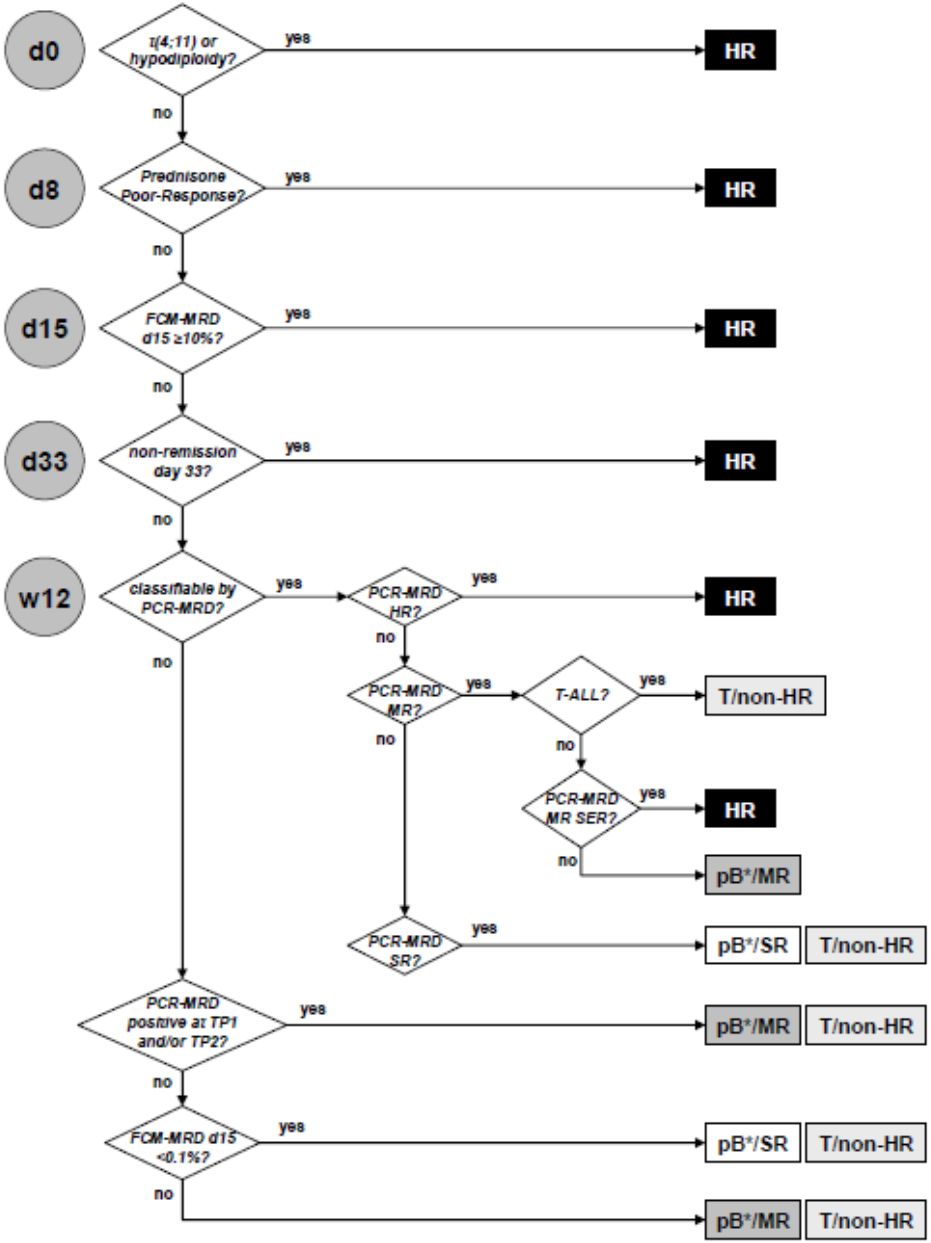
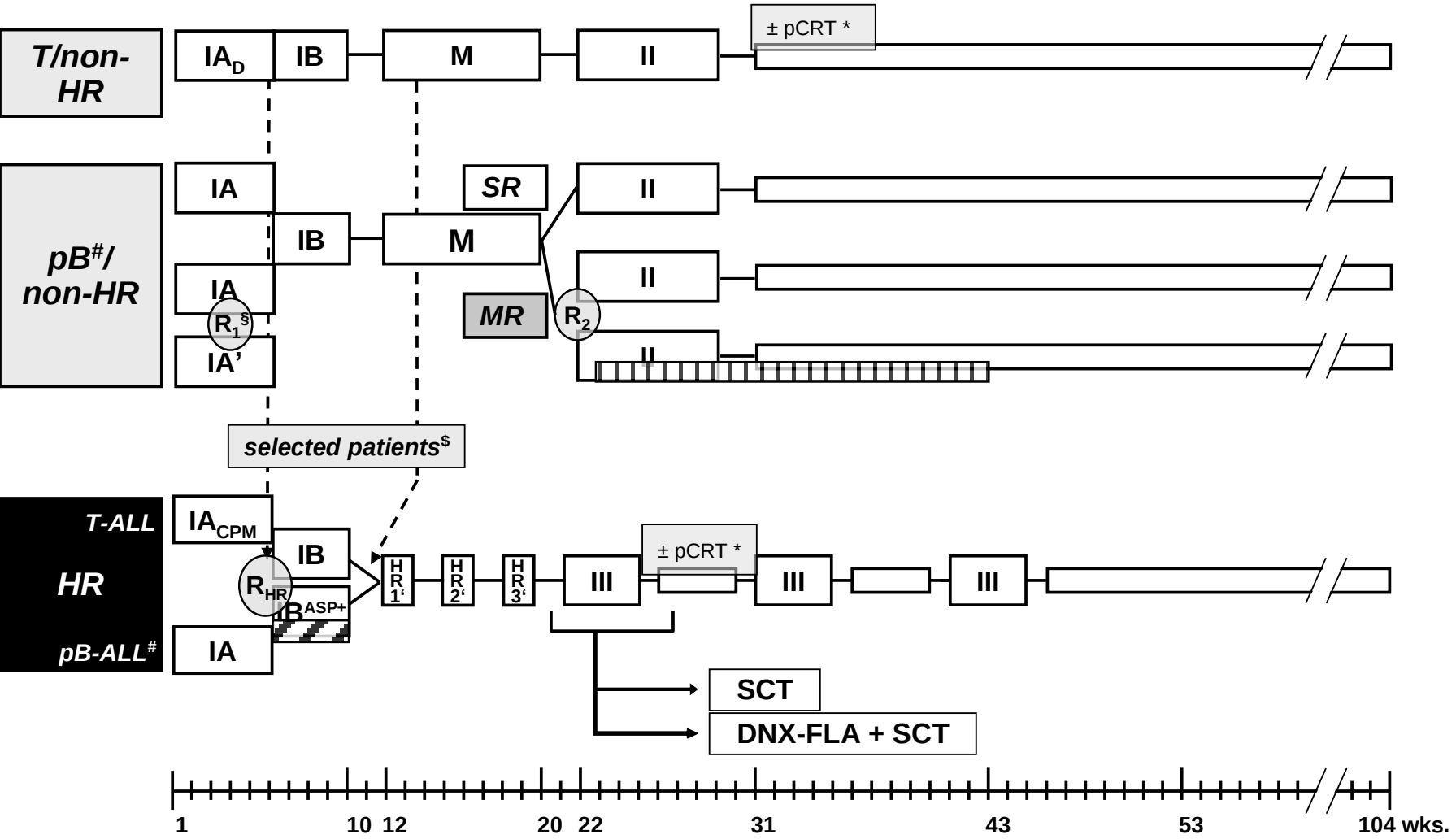



**Figure 1** **Flow-chart for identification of the treatment group**
(*or immunophenotype unknown)

# AIEOP-BFM ALL 2009




| | |
|---|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IA' | Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15) |
| IA$_{CPM}$ | Prot. IA$_{CPM}$ (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) |
| IA$_D$ | Prot. IA$_D$ (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) |
| IB$^{ASP+}$ | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| | 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

Příklad : prvních 33 dnů léčby AL:1. část indukce

## 9.1 Protocol I

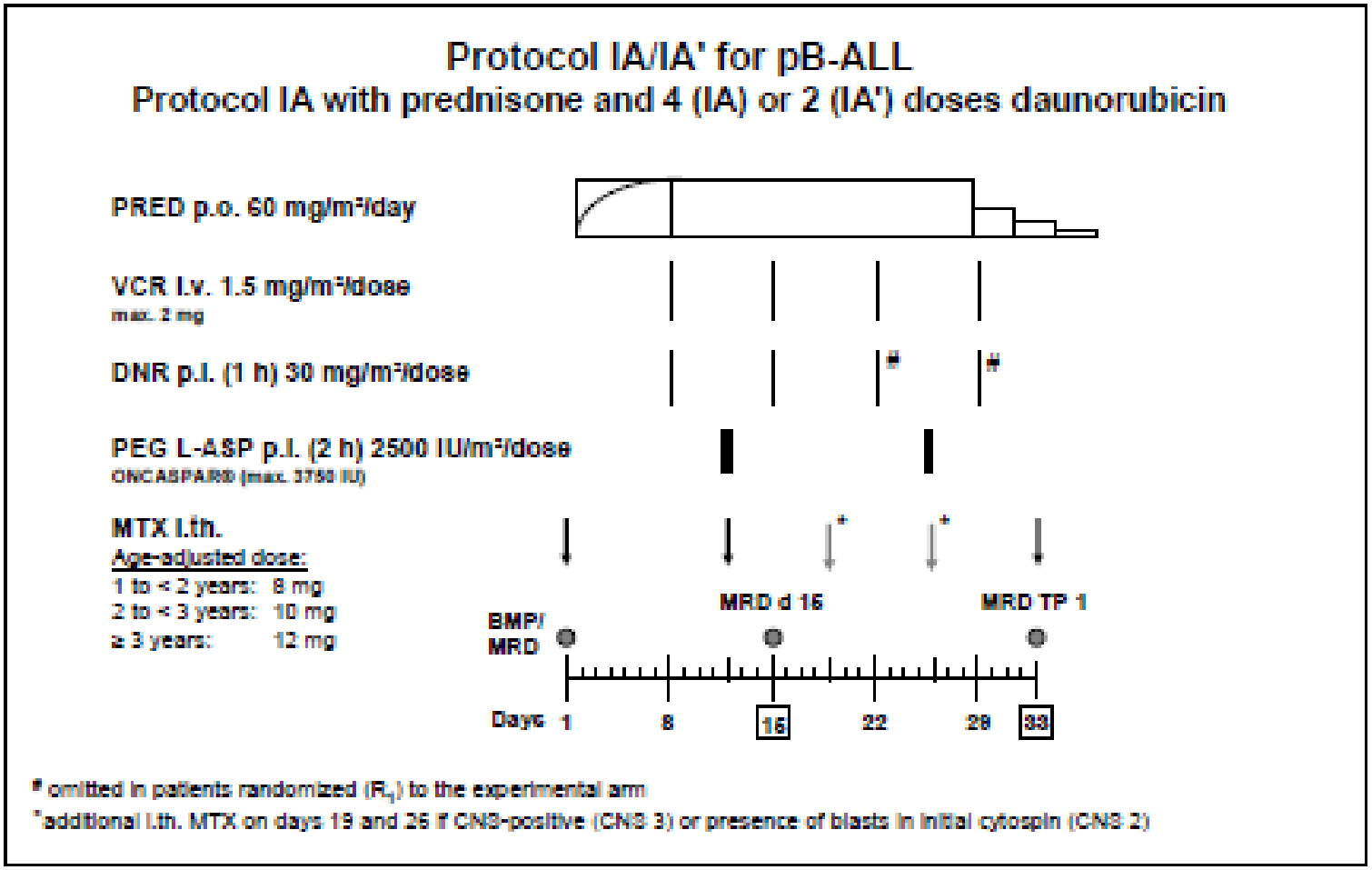



**Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'.** The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization $R_1$, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

# Komplikace léčby ALL :

* Syndrom akutní lýzy nádorových buněk
* hyperviskózní sy (CNS, plíce)
* pancytopenie
* infekce, mukositida
* krvácení, trombóza
* hepatotoxicita
* steroidní diabetes melitus
* anafylaxe

# Relaps ALL :

*** u 20-25 % dětí**

* časný X pozdní

* dřeňový X mimodřeňový (CNS 5%, testes 5%) X kombinovaný

* časný dřeňový relaps 5-10 % šance na vyléčení

* kombinované a mimodřeňové (testes 70%) lepší prognosa

* 1/3 dětí s relapsem ALL se vyléčí (intenzivní chemoterapie s transplantací kostní dřeně)

# Dlouhodobé následky léčby :

* porucha růstu
* opoždění puberty (chlapci), předčasný nástup puberty (dívky)
* poškození zárodečných buněk gonád
* pozdní kardiotoxicita – vzácně (snížená kontraktilita)
* sekundární malignity (do 1%) – nádory CNS (až 10 let po dg),
  maligní lymfomy, AML
* aseptická kostní nekrosa (2-5%) – u dětí nad 10 let při dg
  - kyčelní a kolenní kloub

# AML dětí – klinické příznaky :

* **nespecifické**, kratší anamnéza než u ALL
* anémie, horečka, krvácení do kůže a podkoží, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie
* leukemia cutis, infiltrace kůže a retroorbitálních oblastí (častěji u dětí do 2 let)
* infiltrace CNS (5%)
* **myelosarkom** – izolovaný mimodřeňový projev bez postižení kostní dřeně (vzácný)

# Rozdělení AML :

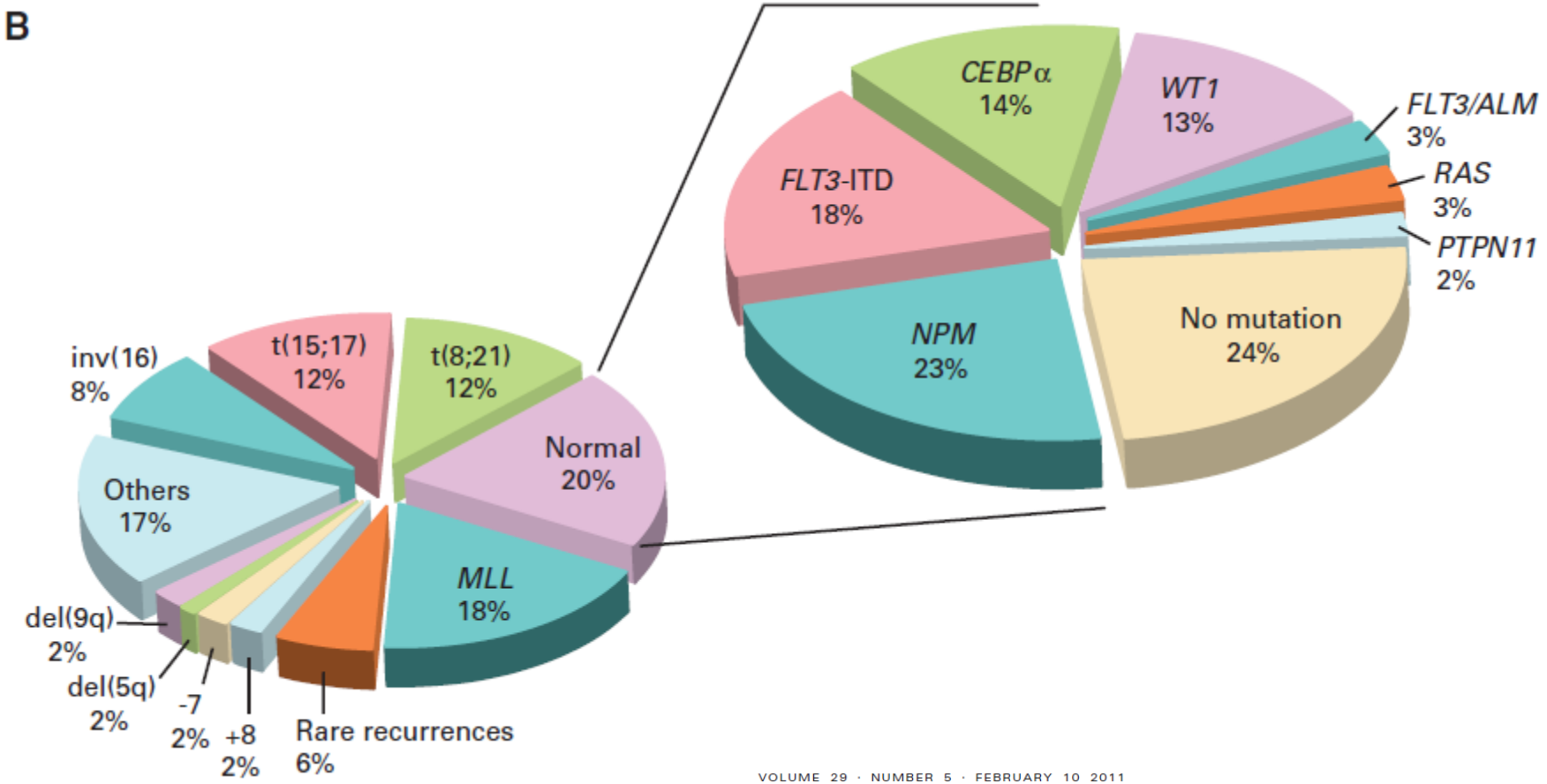
**FAB** klasifikace (morfologické a cytochemické znaky) :

- **M1** – z myeloblastů bez vyzrávání
- **M2** – z myeloblastů s vyzráváním
- **M3** – promyelocytární
- **M4** – myelomonocytární
- **M5a** – monoblastová
- **M5b** – monocytární (u dětí do 2 let tvoří 49%)
- **M6** – erytroleukemie
- **M7** – megakaryocytární (u dětí do 2 let ve 13%, Down. sy)
- **M0** – nediferencovaná leukémie (AUL)

# AML

| 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–RARα | M3, M3v | 8 – 10 |
| inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22] | CBFβ–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 (≥ 3) | | Diverzní | 10 – 15 |
| Normální | | Diverzní | 20 – 25 |

# AML u dětí




VOLUME 29 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2011
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
REVIEW ARTICLE

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

*Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci*

| Subtype | Affected Genes | Gene Functions | Frequency (%) | Clinical Characteristics | 5-Year EFS (%) | 5-Year OS (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rearrangements | | | | | | |
| t(8;21)(q22;q22) | *ETO-AML1* | Transcription factors | 12 | Associated with chloromas | 55-71 | 75-85 |
| inv(16)(p13;q22) | *MYH11-CBF* | Muscle protein/transcription factor | 8 | Eosinophilia with dysplastic basophilic granules | 72-88 | 75-85 |
| t(8;16) | *MOZ-CBP* | Transcription factors | 1 | High WBCs, chloromas, etoposide-related secondary AML | ID*† | ID |
| t(15;17)(q22;q12) | *PML-RAR* | Transcription factors/retinoid receptor | 12 | Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-sensitive | 71† | 90† |
| t(11;17)(q23;q12) | *PLZF-RARA* | Transcription factors/retinoid receptor | Rare | Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-resistant | ID | ID |
| t(1;22) | *RBM15-MKL1* | RNA binding protein, DNA binding protein | 2-3 | Associated with FAB M7 in Down syndrome and non–Down syndrome | ID | ID |
| t(6;9)(p23;q34) | *DEK-NUP214(CAN)* | Transcription factor/nuclear transport | Rare | Basophilia and multilineage dysplasia; associated with *FLT3-ITD* and TdT+ | ID | ID |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MLL | *MLL* (partner genes) | Histone methyltransferase | 18 | | | |
| t(1;11)(q21;q23) | AF1q (MLLT11) | Function unknown, causes short half-life | 3 | 76% < age 2 years; 20% and 48% FAB M4 and M5, respectively | 92 | 100 |
| t(4;11)(q21;q23) | AF4 (MLLT2) | Associated with EAP[10] | 2 | 61% < age 2 years; 17% and 42% FAB M4 and M5, respectively | 29 | 27 |
| t(6;11)(q27;q23) | AF6 (MLLT4) | Functions as dimerization domain | 5 | 9% < age 2 years; 57% ≥ 10 years; 35% and 41% FAB M4 and M5, respectively | 11 | 22 |
| t(9;11)(p22;q23) | AF9 (MLLT3) | ENL homolog, associated with EAP | 43 | 42% < age 2 years; 81% is FAB M5 | 50 | 63 |
| t(10;11)(p11.2;q23) | AF10 (MLLT10) | Interacts with DOT1L | 2 | 75% < age 2 years; 27% and 55% FAB M4 and M5, respectively | 17 | 27 |
| t(10;11)(p12;q23) | AF10 (MLLT10) | Interacts with DOT1L | 13 | 62% < age 2 years; 72% is FAB M5 | 31 | 45 |
| t(11;19)(q23;p13) | ELL or ENL (MLLT1) | Binds histone H3, Assembles EAP | 4 | 58% < age 2 years; 42% and 45% FAB M4 and M5, respectively | 49 | 49 |
| t(11;19)(q23;p13.1) | ELL or ENL (MLLT1) | Binds histone H3, Assembles EAP | 4 | 41% < age 2 years; 30% and 33% FAB M4 and M5 respectively | 46 | 61 |
| t(11;19)(q23;p13.3) | ELL or ENL (MLLT1) | Binds histone H3, Assembles EAP | 3 | 36% < age 2 years; 44% ≥ age 10 years; 20% and 40% FAB M4 and M5 | 46 | 47 |
| t(11;17)(q23;q21) | AF17 (MLLT6), LASP1 | F-actin rich cytoskeletal activity | 2 | 33% < age 2 years; 42% ≥ age 10 years; 33% and 50% FAB M4 and M5 | 11 | 22 |
| Other | | | 19 | 50% < age 2 years; 29% and 50% | 39 | 54 |

Histone-lysine N-methyltransferase HRX is an enzyme that in humans is encoded by the **MLL gene**.

MLL is a histone methyltransferase deemed a positive global regulator of gene transcription. This protein belongs to the group of histone-modifying enzymes comprising transactivation domain 9aaTAD and is involved in the epigenetic maintenance of transcriptional memory.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Normal karyotype | | | 20 | | | |
| Gene mutations | | | | | | |
| *NPM* | Nucleophosmin | Nuclear transporter RNA processing | 23 | 8%-10% of childhood AML | 65-80 | 75-85 |
| *CEBPα* | CCAAT/enhancer binding protein α | Transcription factor | 14 | 4%-6% of all childhood AML; more common in older patients, FAB M1 or M2 | 70 | 83 |
| *FLT3/ALM* | Fms-like tyrosine kinase 3 activation loop domain | Receptor for FLT3 | 3 | 6%-7% of all childhood AML | 50-60 | 60-70 |
| *FLT3-ITD* | Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication | Receptor for FLT3 | 18 | 10%-15% of all childhood AML | < 35 | < 35 |
| *WT1* | Wilms tumor 1 | Transcription factor | 13 | 8%-10% of all childhood AML | 22-35 | 35-56 |
| *RAS* | Rat sarcoma gene | Signal transduction | 3 | 5% of all childhood AML | ID | ID |
| *PTPN11* | Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11 | Tyrosine phosphatase | 2 | Most commonly associated with JMML | ID | ID |
| No known mutations | | | 24 | | 40 | 50 |
| Poor-risk cytogenetics | | | < 15 | | < 40 | < 40 |
| Del 5q/E5 | | | 1 | | | |
| −7 | | | 2 | | | |

- **FLT3 (CD135 )is a receptor tyrosine kinase type III. When this receptor binds to Flt3L it forms a dimer with itself (homodimer) that activates its intrinsic tyrosine kinase activity, which in turn phosphorylates and activates signal transduction molecules that propagate the signal in the cell**
- **Internal tandem duplications of Flt3 (Flt3-ITD) are the most common mutations associated with acute myelogenous leukemia (AML) and are a prognostic indicator associated with adverse disease outcome.**

# Diagnostika AML :

* klinické vyšetření a anamnéza

* KO + diff + mikroskop

* aspirace kostní dřeně (morfologické, cytochemické, imunofenotypické, cytogenetické a molekulárně genetické vyš.)

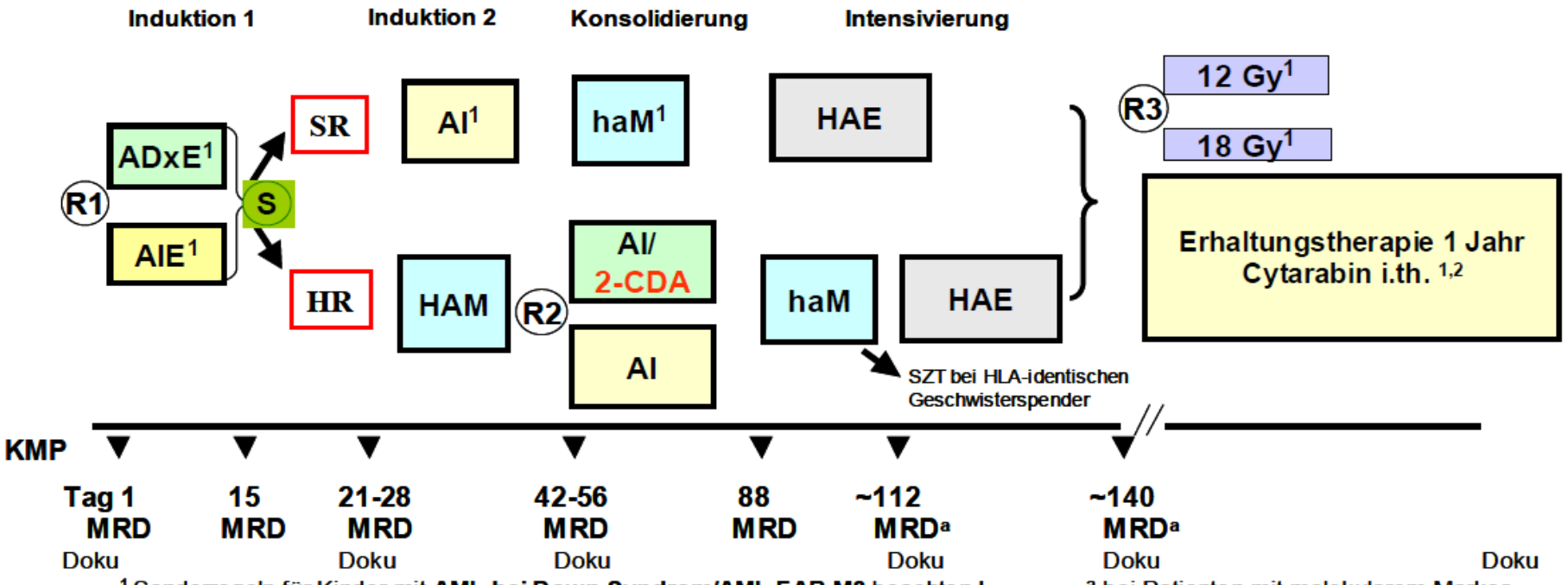
* biochemie, koagulace (AML M3 !!!), RTG s+p, UZ břicha, MR mozku, neurologie, kardiologie, oční

* vyšetření mozkomíšního moku

# Léčba AML :

* **podle standartních protokolů** (např. AML BFM 04)
* velmi intenzivní kombinovaná chemoterapie: antracyklin a antimetabolit(především ara-C)
* **profylaxe CNS** (i.th. léčba)
* délka léčby 1-1,5 roku
* u myelosarkomu radioterapie na původní postižené oblasti
* **allogenní transplantace kostní dřeně** – u dětí s vysokým rizikem , tak, kde je příbuzný či nepříbuzný dárce
  – zlepšuje přežití, snižuje výskyt relapsů
* u **M3 AML** k chemoterapii **ATRA (kyselina all-*trans*-retinová)**
  – induktor diferenciace blastů
* **podpůrná léčba**
* **zcela se vyléčí cca 50% dětí**

# AML-BFM 2004




[1] Sonderregeln für Kinder mit **AML bei Down Syndrom/AML FAB M3** beachten !

[2] 1x /Woche 4 Wochen am Anfang der Dauertherapie

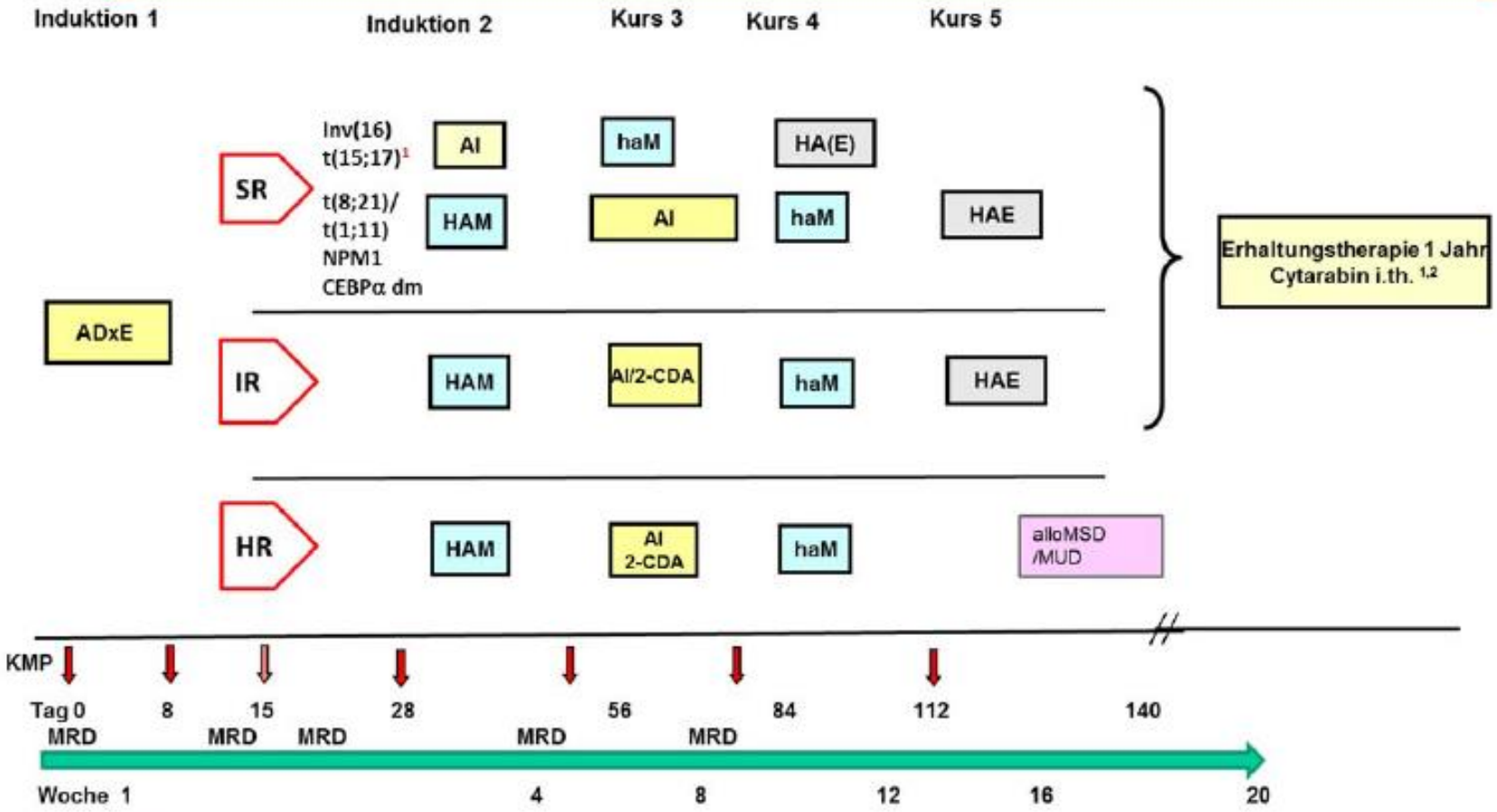
[a] bei Patienten mit molekularem Marker

| | |
|---|---|
| R | Randomisierung |
| **A:** | ARA-C; Cytarabin |
| **Dx:** | liposomales Daunorubicin; L-DNR |
| **I:** | Idarubicin |
| **E:** | Etoposid-Phosphat |
| **2-CDA:** | 2-Chloro-2-desoxyadenosin |
| **HA:** | Hochdosis Cytarabin |
| **M:** | Mitoxantron |
| **ha:** | mittelhochdosiertes Cytarabin |

| | |
|---|---|
| S | Stratifizierung |
| **HAE:** | Hochdosis Cytarabin/ Etoposid-Phosphat |
| **SR:** | Standardrisikogruppe |
| **HR:** | Hochrisikogruppe |
| **MRD:** | Minimal residual disease |
| **KMP:** | Knochenmarkpunktion |
| Doku: | obligatorische Dokumentation des Therapieelements |

AML-BFM 2004 Version 03/2004

# Register AML-BFM 2012




Sonderregeln:

[1] Akute Promyelozytenleukämie; zusätzlich ATRA

### 3.2 AML-Prognosegruppen (Definition)

Die Zuordnung zu einer Prognosegruppe erfolgt aufgrund der zyto- und molekulargenetischen Diagnose. Liegt bis zum Tag 21 kein zyto- oder molekulargenetischer Befund vor, so erfolgt die Stratifizierung entsprechend der morphologischen Klassifikation.

Für die Therapiestratifizierung bzw. Risikogruppeneinordnung wird zusätzlich das Therapieansprechen nach der 1. Und 2. Induktion herangezogen.

#### 3.2.1 „günstige" Prognose

Alle Patienten mit folgendem Nachweis :

- t(8;21) AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1)
- inv(16) CBFβ/MYH11
- t(15;17) PML/RARα
- t(1;11)
- Normaler Karyotyp, NPM1-Mutation
- Normaler Karyotyp, Nachweis einer CEBPα-Mutation (doppelt)

#### 3.2.2 „Intermediäre" Prognose

Alle Patienten mit de-novo AML, die nicht zur SR-Gruppe, HR-Gruppe oder zur Gruppe mit besonderen Therapieanforderungen gehören.

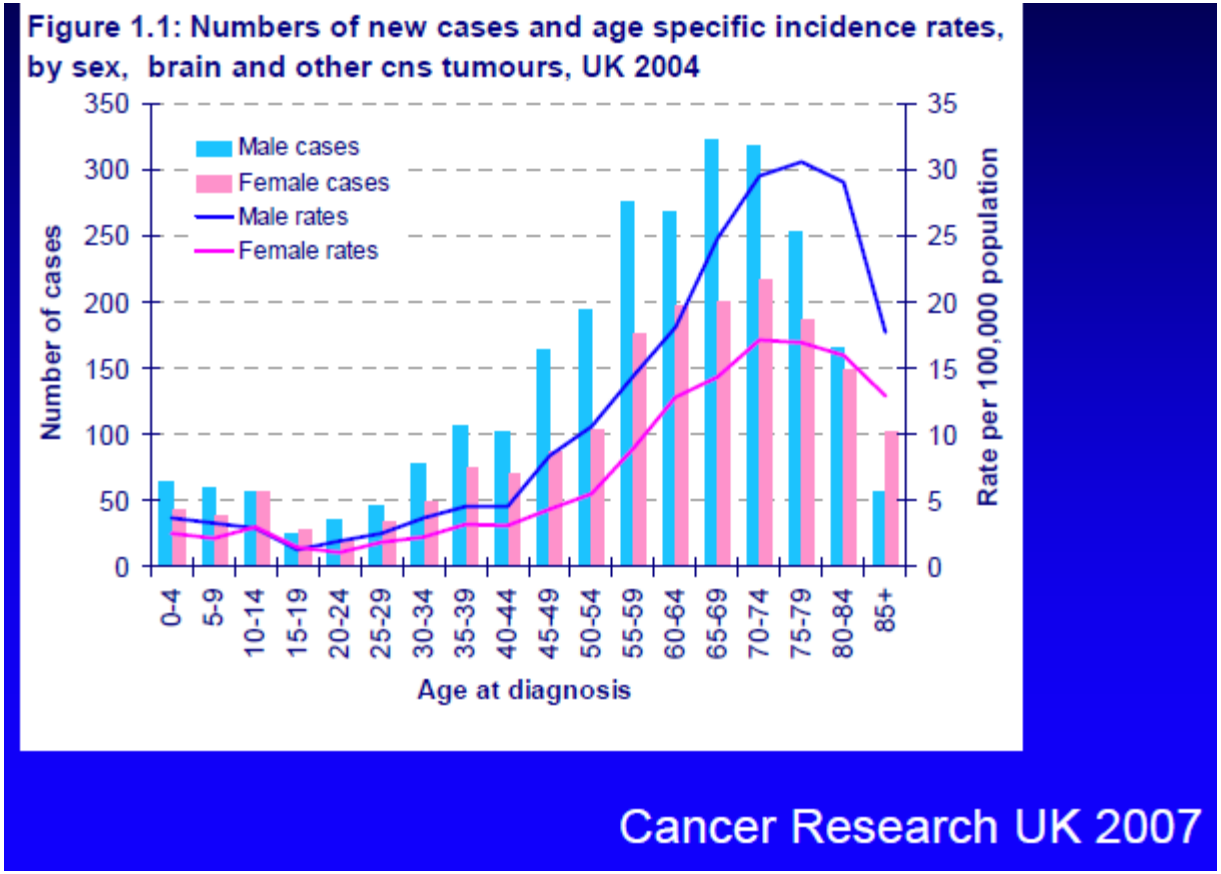
#### 3.2.3 „Ungünstige" Prognose

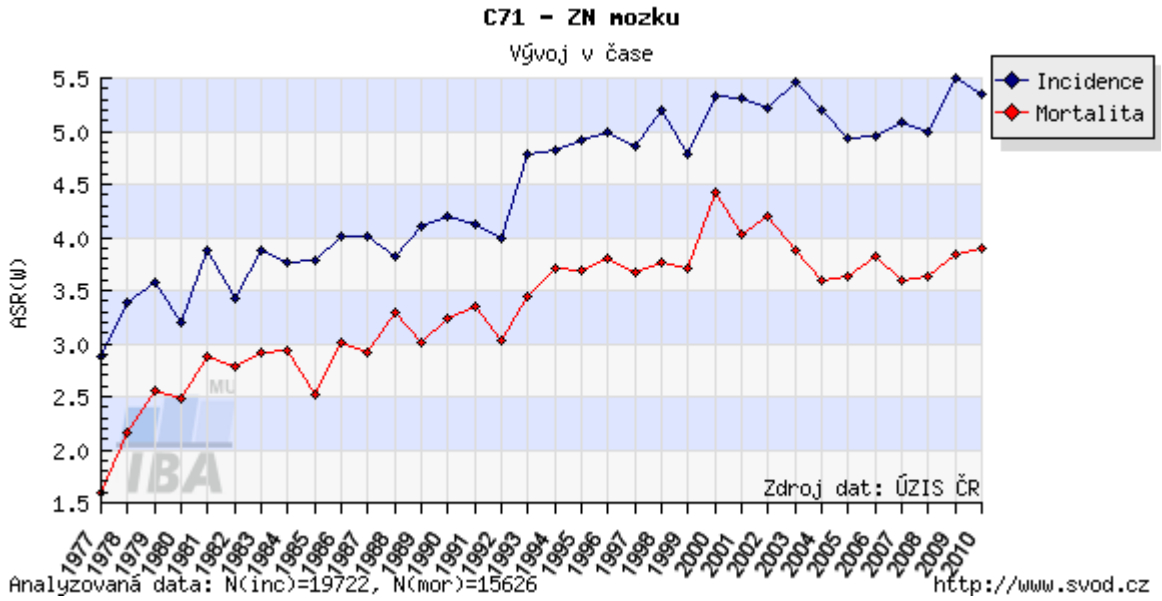
12p/ t(2;12)
Monosomie 7 (nicht im Kombination mit günstigen/ MLL-Aberrationen)
t(4;11)
t(5;11)
t(6;11)
t(10;11)
t(6;9)
t(7;12)
t(9;22)
komplexer Karyotyp *(mehr als 3 Aberrationen; eine strukturelle Veränderung, keine günstige Aberration, kein MLL-Rearrangement)*
WT1mut/FLT-ITD

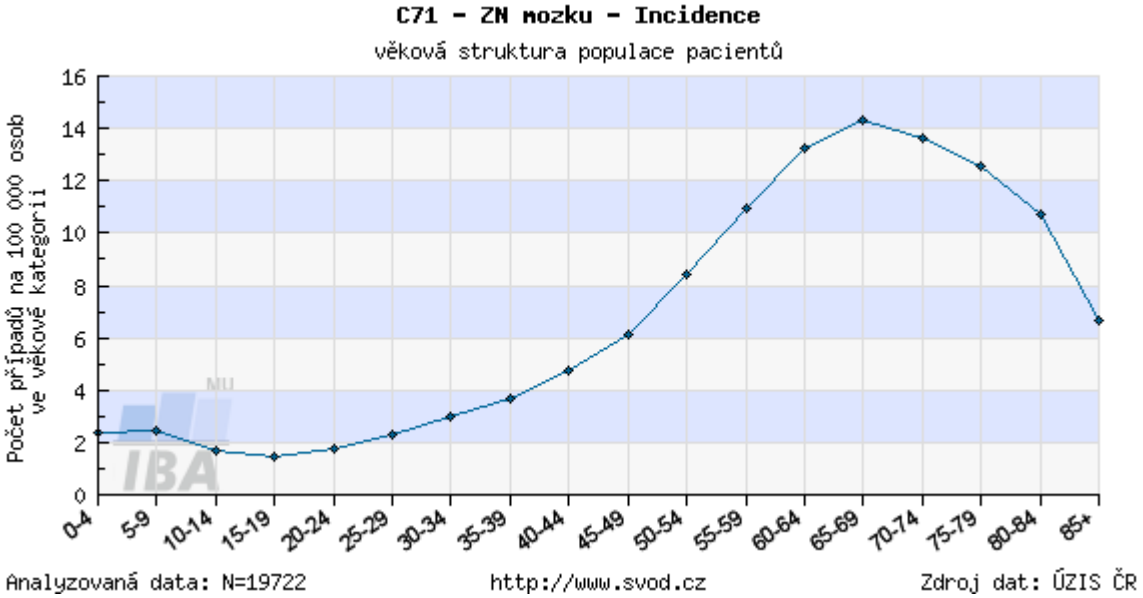
# Komplikace léčby AML :

* infekce
* krvácení
* leukostasa
* urátová nefropatie
* aplasie kostní dřeně
* neurotoxicita
* hepatotoxicita

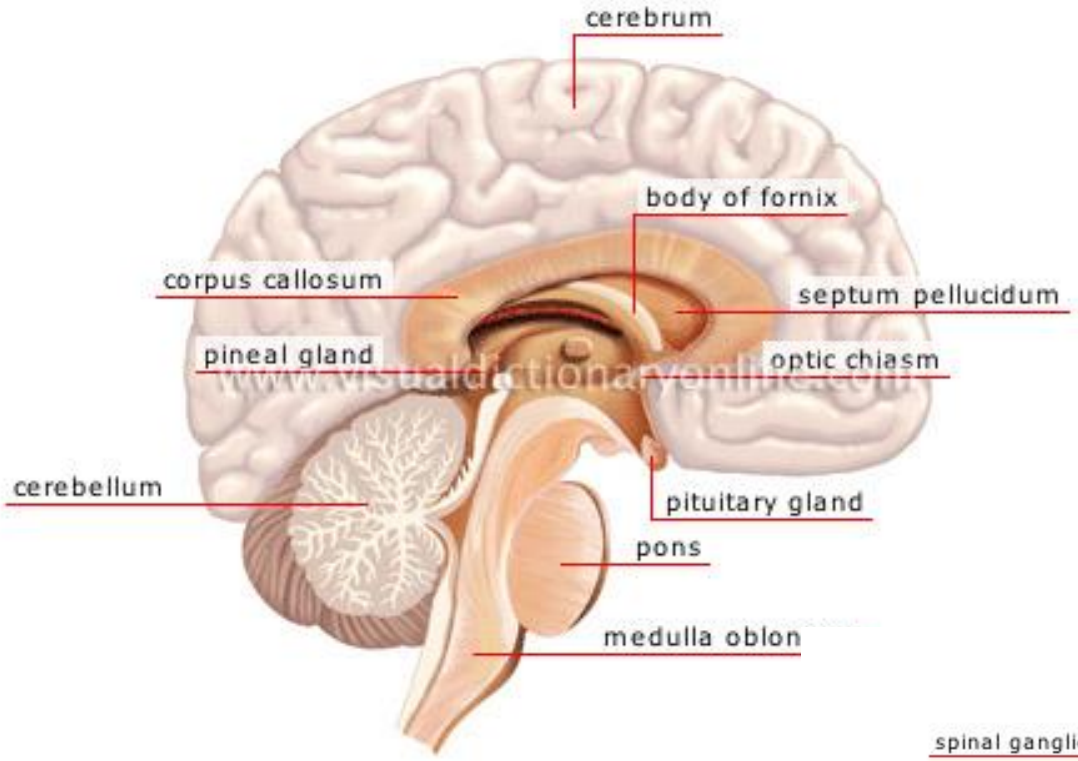
# Primární nádory CNS

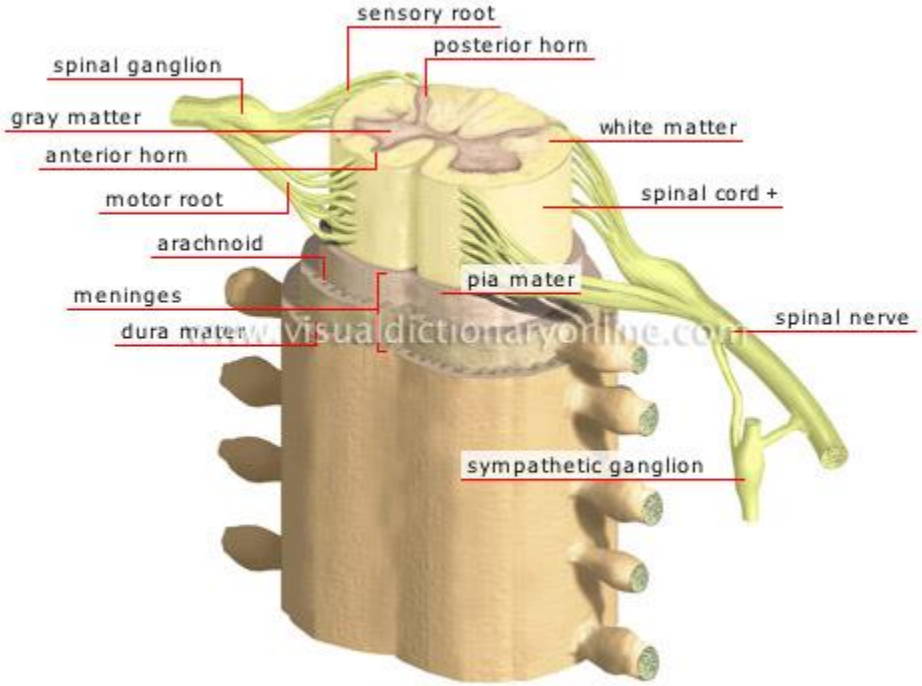



C71 - ZN mozku
Vývoj v čase
Incidence
Mortalita
ASR(W)
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
Zdroj dat: ÚZIS ČR
1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010
Analyzovaná data: N(inc)=19722, N(mor)=15626
http://www.svod.cz

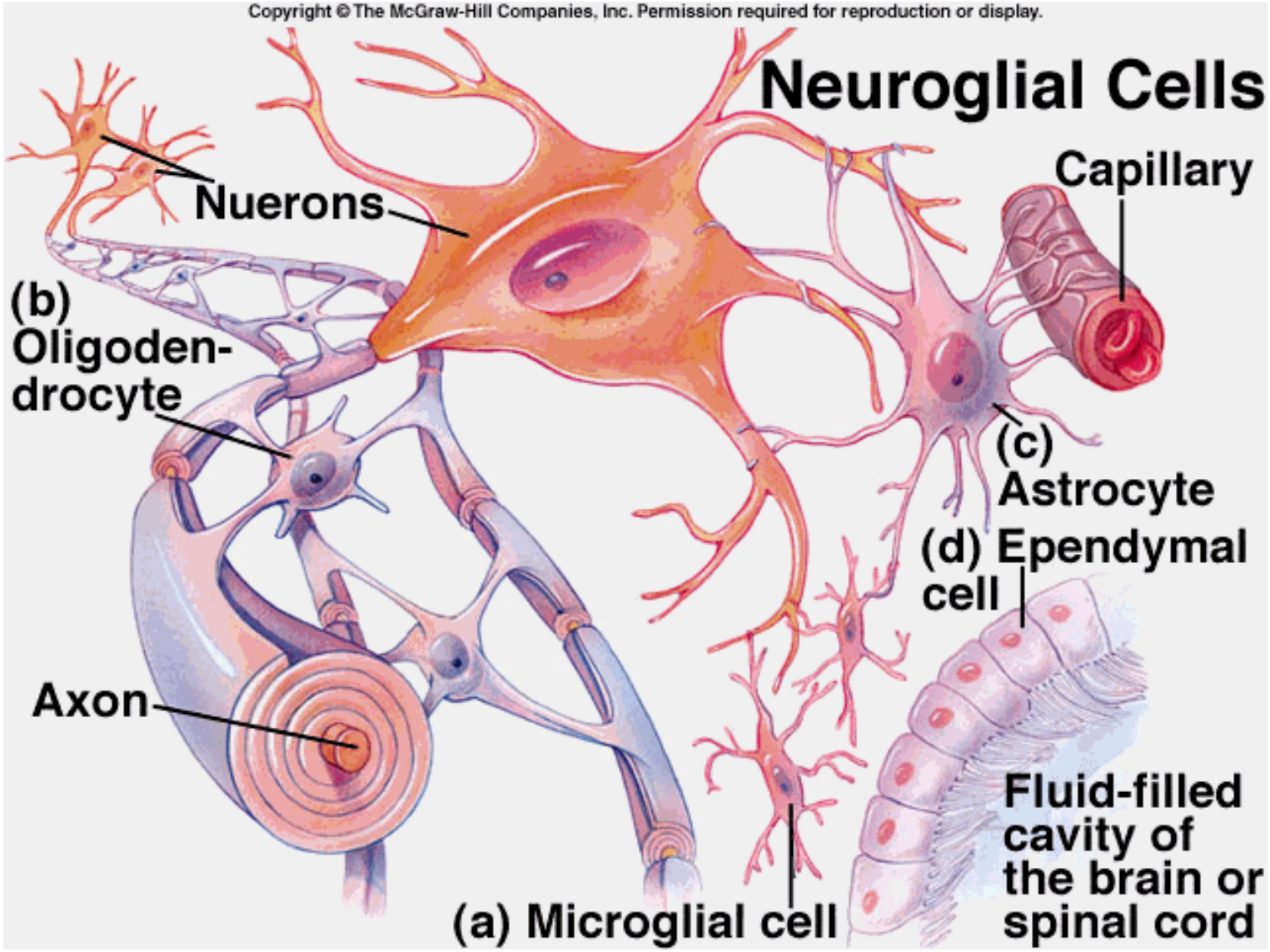

C71 - ZN mozku - Incidence
věková struktura populace pacientů
Počet případů na 100 000 osob ve věkové kategorii
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0-4 5-9 10-14 15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79 80-84 85+
Analyzovaná data: N=19722
http://www.svod.cz
Zdroj dat: ÚZIS ČR

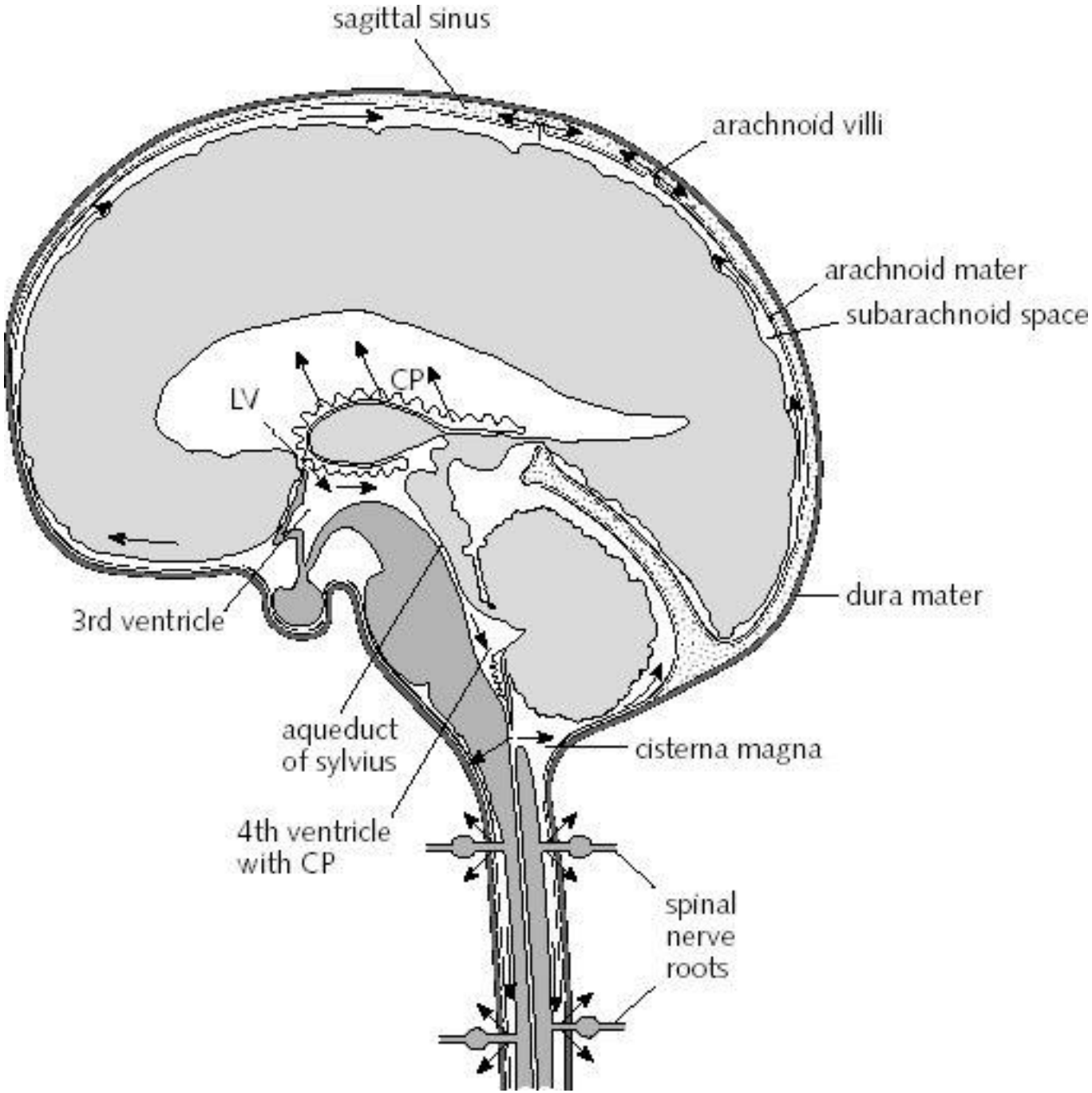
- primární maligní mozkové nádory tvoří **2 % všech nádorů dospělých, asi 20 % všech nádorů dětí**
- avšak poměrně vyšší morbidita a mortalita
- WHO klasifikace: skupiny na základě tkáňového původu
- v diagnostice hraje nyní rozhodující roli strukturální vyšetření CNS : CT mozku a magnetická rezonance mozku
- léčba se odvíjí od histologické diagnózy
- zásadní vliv má u většiny nádorů (výjimkou germinální nádory CNS či lymfomy CNS ) **chirurgická resekce**
- adjuvantní (po-operační) **radioterapie a chemoterapie** zlepšuje přežití u pacientů s maligními (high-grade = gr. 3, 4) nádory
- současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru


cerebrum
body of fornix
corpus callosum
septum pellucidum
pineal gland
optic chiasm
cerebellum
pituitary gland
pons
medulla oblon


sensory root
posterior horn
spinal ganglion
gray matter
white matter
anterior horn
spinal cord +
motor root
arachnoid
pia mater
meninges
spinal nerve
dura mater
sympathetic ganglion

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.




sagittal sinus
arachnoid villi
arachnoid mater
subarachnoid space
LV
CP
3rd ventricle
dura mater
aqueduct
of sylvius
cisterna magna
4th ventricle
with CP
spinal
nerve
roots

## Tab. 1 – Klasifikace nádorů CNS (zpracováno podle WHO)

**Neuroepiteliální nádory CNS**

I. Astrocytické nádory (gradus I-IV)
1. Pilocytický astrocytom (WHO gradus I)
2. Astrocytom (WHO gradus II)
varianty: protoplazmatický, gemistocytický, fibrilární, smíšený
3. Anaplastický astrocytom (WHO gradus III)
4. Multiformní glioblastom (glioblastoma multiforme) (WHO gradus IV)
varianty: obrovskobuněčný glioblastom, gliosarkom
5. Gliomatosis cerebri (WHO grade IV)
6. Subependymální velkobuněčný (giant cell) astrocytom
7. Pleomorfní xantoastrocytom (WHO gradus I)

II. Oligodendrogliální nádory
1. Oligodendrogliom (WHO gradus II)
2. Anaplastický oligodendrogliom (WHO gradus III)

III. Ependymální nádory
1. Ependymom (WHO gradus II)
2. Anaplastický ependymom (WHO gradus III)
3. Subependymom (WHO gradus I)

IV. Smíšené gliomy
1. Smíšený oligoastrocytom (WHO gradus II)
2. Anaplastický oligoastrocytom (WHO gradus III)
3. Další (např. ependymo-astrocytom)

V. Nádory plexus choroideus
1. Papilom choroidálního plexu
2. Karcinom choroidálního plexu

VI. Neuronální a smíšené neuronální-gliální nádory
1. Gangliocytom
2. Dysplastický gangliocytom mozečku (Lhermitte-Duclos)
3. Gangliogliom
4. Anaplastický gangliogliom
5. Desmoplastický infantilní gangliogliom
6. Centrální neurocytom
7. Dysembryoplastický neuroepiteliální nádor
8. Estezioneuroblastom

VII. Nádory corpus pineale
1. Pinealocytom
2. Pinealoblastom (histogeneticky řazen k embryonálním nádorům CNS, gradus IV)

VIII. Embryonální nádory CNS
1. Primitivní neuroektodermální nádory (PNET)
A. Meduloblastom („infratentoriální PNET")
varianty: meduloblastom klasický, melanocytický a desmoplastický (se subtypem meduloblastom s extrémní nodulární predominancí, „mozečkový neuroblastom"), medulomyoblastom
B. Supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor (sPNET)
2. Meduloepiteliom
3. Ependymoblastom
4. Atypický teratoid/rabdoidní nádor

**Další nádory CNS**

I. Nádory selly
1. Adenom hypofýzy
2. Karcinom hypofýzy
3. Kraniofaryngeom

II. Nádory hematopoetické, především primární maligní lymfomy CNS

III. Germinální nádory CNS

IV. Nádory mening
1. Meningeom
2. Atypický meningeom
3. Anaplastický meningeom
4. Mezenchymální nádory mening (benigní, maligní)
5. Primární melanocytické léze
A. Melanóza
B. Maligní melanom

V. Nádory hlavových a míšních nervů
1. Schwannom (neurinom, neurilemom)
2. Neurofibrom (solitární, plexiformní )
3. Maligní schwannom (malignant peripheral nerve sheath tumor)

VI. Nádory lokálně invazívně se šířící do CNS
1. Paragangliom (chemodektom)
2. Chordom
3. Chondrom
4. Chondrosarkom
5. Karcinomy

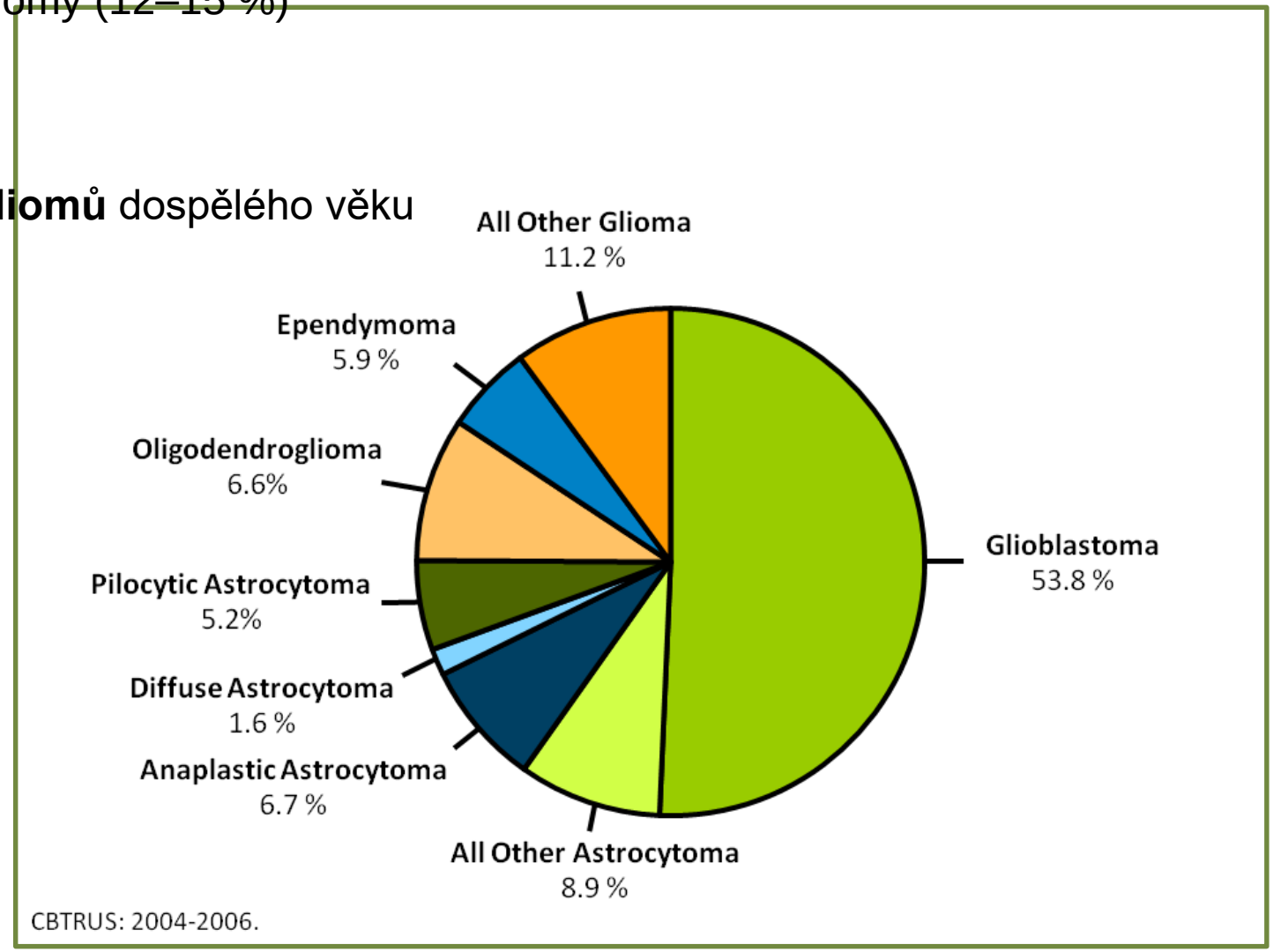
VII. Metastatické nádory

Pavelka, Štěrba, Zitterbart, Kepák 2006

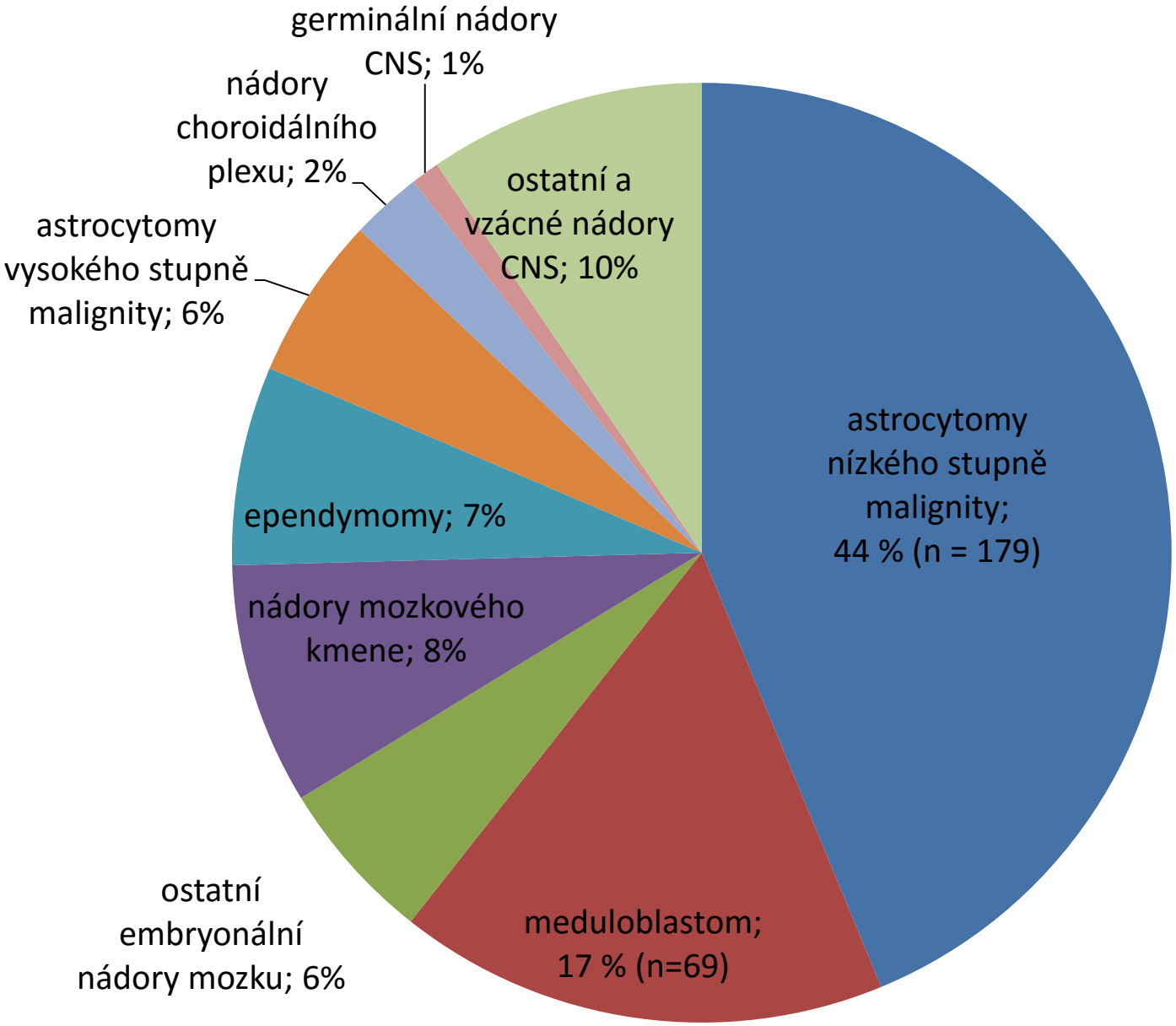
## Dospělí :

- gliomy (40–50 % všech nádorů mozku)
- meningiomy (12–15 %)

Distribuce **gliomů** dospělého věku



## n= 409;  1.1.2000 – 28.4.2014



# Etiologie

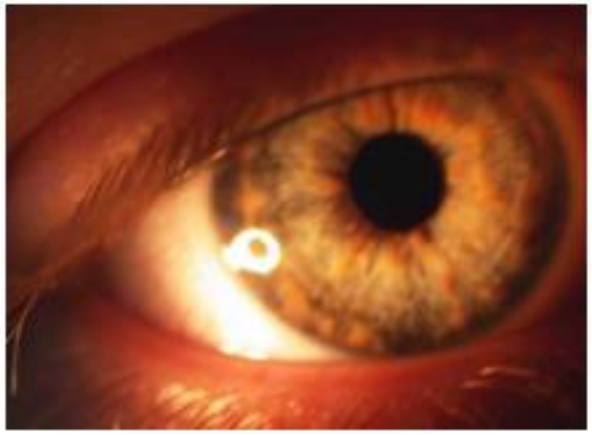
• **Etiologie většiny nádorů CNS není známa a vyskytují se jako sporadická onemocnění**

• Za jediný prokázaný zevní etiologický faktor je považována **expozice ionizujícímu záření** (děti léčené ve 40. a 50. letech minulého století radioterapií pro tinea capitis trpěly postradiačními gliomy a meningeomy)

• u dětí léčených radioterapií na neurokranium se setkáváme se **sekundárními malignitami CNS** (např. po léčbě pro akutní lymfoblastickou leukémii či nehodgkinský lymfom, s latencí 5 – 25 let).

• Méně než 10 % nádorů mozku či míchy se vyskytuje u pacientů **s hereditárním syndromem se známou spojitostí s výskytem nádorů CNS**

| Syndrom | Gen | Nádor CNS |
|---|---|---|
| **Neurofibromatóza typu 1** | NF1 (neurofibromin) | gliomy optické dráhy, *low–grade* astrocytomy v diencephalon, hemisférách či infratentoriálně |
| Neurofibromatóza typu 2 | NF2 (merlin) | schwannom, meningeom, ependymom |
| **Tuberózní skleróza** | TSC1, TSC2 | subependymální velkobuněčný astrocytom |
| von Hippel–Lindau | VHL | hemangioblastomy (mozeček, mícha, retina) |
| Gorlinův syndrom *(syndrom bazocelulárního névu)* | PTCH | meduloblastom |
| Turcotův syndrom | APC, MLH1, PMS2 | meduloblastom, glioblastom |
| Li–Fraumeni | TP53 | astrocytomy, karcinom choroidálního plexu, meduloblastom |



**Neurofibromatóza typu 1 (NF1)**

Nejznámější z **fakomatóz** (neuro-kutánních syndromů, ř. fakos – čočka)

**Dominantně dědičné multisystémové onemocnění**, které je ve familiární i sporadické formě podmíněno mutací genu pro neurofibromin (lokalizován na 17q11.2, jde o GTPase activating protein, GAP, zahrnutý v signální dráze onkoproteinu ras) ***de novo* mutace v 50%**

Vedle **specifických kožních změn** („café au lait“ skvrny), případných **změn na skeletu** a hamartogenních **změn na duhovce** (Lischovy noduly), **bývá NF–1 spojena se zvýšeným výskytem nádorů**

Kromě **benigního periferního či plexiformního neurofibromu, feochromocytomu a maligního schwannomu** se setkáváme rovněž s nádory CNS. Nejtypičtější je postižení **low–grade astrocytomem v oblasti optické dráhy**

U dětí s NF–1 nalézáme ve vysoké prevalenci při MR mozku hyperintenzní léze v T2 váženém obraze, považovány za „hamartogenní“ a nikoliv nádorové postižení.

# Diagnostická kritéria neurofibromatózy typu 1

**DVĚ A VÍCE = KLINICKÁ DG NF-1**

- 6 a více **café aut lait skvrn** na kůži (nad 5 mm do puberty, nad 15mm po pubertě)
- přítomnost 2 a více **neurofibromů**, nebo 1 a více plexiformích neurofibromů
- axilární a inguinální hyperpigmentace (**freckling**)
- přítomnost **Lischových nodulů** (hamartomy duhovky)
- **nádor zrakové dráhy**
- **specifické kostní změny**
- **prvostupňový příbuzný s NF1**

**DISPENZARIZACE**

# Kožní postižení u TSC

# Tuberosní sklerosa (TSC, turebous sclerosis complex)

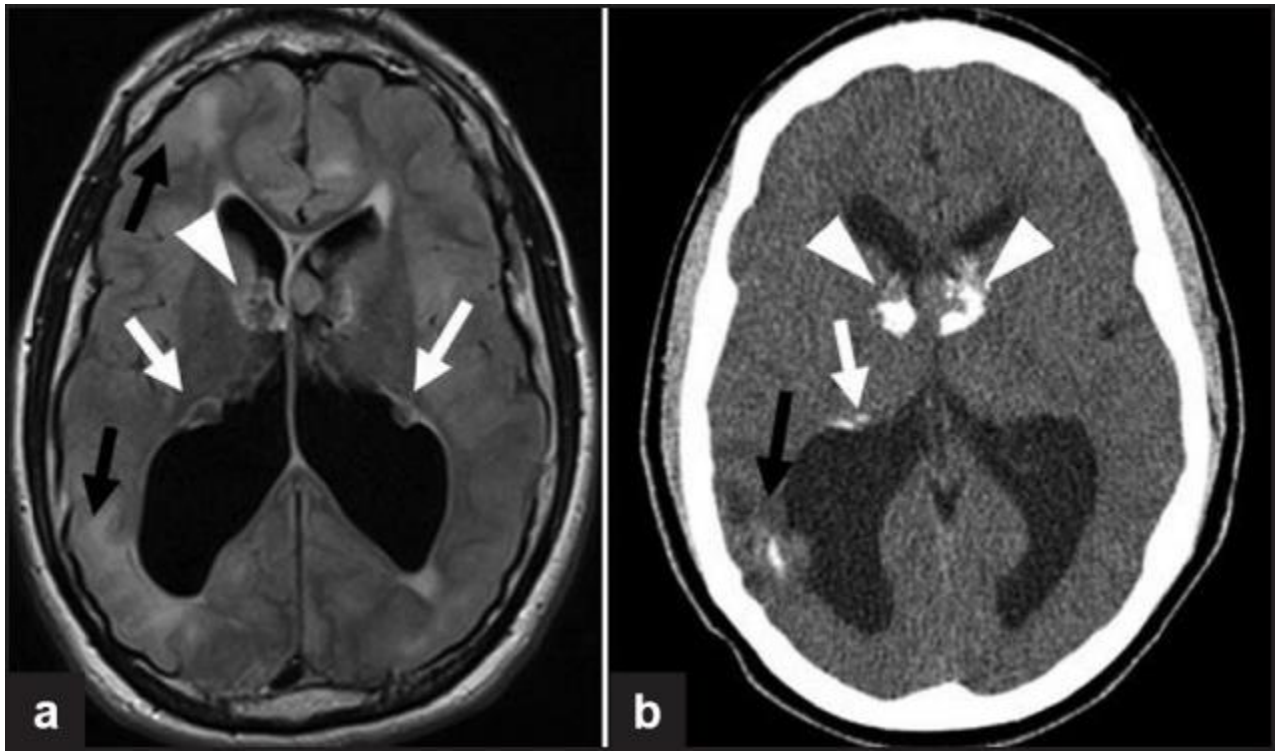
- Multisystémová, geneticky podmíněná nemoc s autosomálně dominantní přenosem
- Ve 2/3 vzniká na podkladě nové mutace
- Významně snižuje kvalitu života postižného
- Jde o potenciálně život ohrožující onemocnění
- Charakteristická je přítomnost mnohočetných hamartomů a neurologického vývojové postižení
- Většina nemocných je nositelem mutace v genu *TSC1* nebo *TSC2,* jejíž důsledkem je trvalá aktivace mTOR signální dráhy (mammalian target of rapamycin complex 1)

# Epidemiologie TSC

- Odhadová prevalence TSC 1 : 6000 - 10000
- 1,5 milionu postižených celosvětově
- ČR: 1 000 – 1 500 nemocných s TSC

# Klinická manifestace TSC

- Epileptická aktivita (EA), infantilní spasmy (IS)
- Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
- Angiomyolipomy (AML)
- Angiofibromy (AF)
- Srdeční rhabdomyomy
- Plicní lymfangioleiomyomatosa (LAM)
- Postižení sítnice
- Neurovývojové postižení - poruchy autistického spektra, další psychologická a psychiatrická onemocnění




A 20-year-old woman with tuberous sclerosis. (a) Axial FLAIR MR shows small subependymal nodules along the lateral walls of the lateral ventricles (white arrows) and heterogeneous masses at the foramen of Monro that likely represent subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads). There is cortical and sub-cortical bright signal indicating tubers (black arrows). (b) Noncontrast head CT at the corresponding location shows calcifications at the subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads), subependymal nodules (white arrows) and cortical tuber (black arrows) on the right.

J Clin Imaging Sci. 2011; 1: 39.

# Klinické projevy nádorů CNS

**Celkové příznaky jsou dány zvýšením intrakraniálního tlaku, jež je způsoben progresivním růstem nádoru v prostoru limitovaném kostěnou lebeční schránkou.**

**Místní příznaky jsou vyvolány lokalizací nádoru v jednotlivých částech mozku.**

- Bolest hlavy
- Syndrom intrakraniální hypertenze
- Parézy (obrny)
- Křeče
- Ataxie

dítě:

- Opoždění vývoje
- Ztráta vývojových milníků
- Makrocefalie

# Klinické projevy

- **Stejné příznaky** má nádor zhoubný i nezhoubný ve stejné lokalizaci
- **Nejlepší screening =** kvalitní neurologické vyšetření: většina pacientů s bolestmi hlavy a mozkovým nádorem má klinicky abnormní neurologický nález

# symptomatologie

| | | |
|---|---|---|
| **hypotalamus** | | poruchy sekrece ADH, emoční poruchy – agresivita, úzkost, bradypsychie, apatie, emoční labilita, alterace sexuality, poruchy příjmu potravy, porucha paměti |
| **mozeček** | neocerebelární syndrom | ipsilaterální ataxie, adiadochokineze, intenční třes + vegetativní projevy |
| | paleocerebelární syndrom | titubace všemi směry, pády dozadu, při chůzi zaklánění trupu a pády dozadu + vegetativní projevy |
| **mozkový kmen** | | **jádrové obrny hlavových nervů, poruchy konjugovaných pohledů, internukleární oftalmoplegie, pyramidové příznaky, poruchy hybnosti, poruchy čití** |
| **krční sympatikus** | Hornerův syndrom | ptóza víčka, mióza, enoftalmus na postižené straně |
| **postranní smíšený systém – n. IX-XI** | bulbární syndrom | porucha polykání, paréza měkkého patra na postižené straně, porucha artikulace |
| | syndrom mostomozečkového koutu | jednostranná ztráta sluchu, snížený či vyhaslý korneální reflex, paréza až plegie n. facialis, závratě |
| **sinus cavernosus** | syndrom kavernózního splavu | pulzující exophtalmus, paréza okohybných nervů, chemóza spojivky, porucha vizu na příslušném oku |
| **hypofýza** | | hormonální poruchy – ACTH a kortikoidy, prolaktin, růstový hormon, hormony štítné žlázy + bolest hlavy, bitemporální hemianopsie |

# Léčba nádorů CNS

V klinické praxi je vhodné léčebnou strategii nových případů nádorů CNS a jejich recidiv řešit v rámci **multidisciplinárních komisí** za účasti neurochirurga, radioterapeuta, onkologa, neuroradiologa, neurologa a neuropatologa

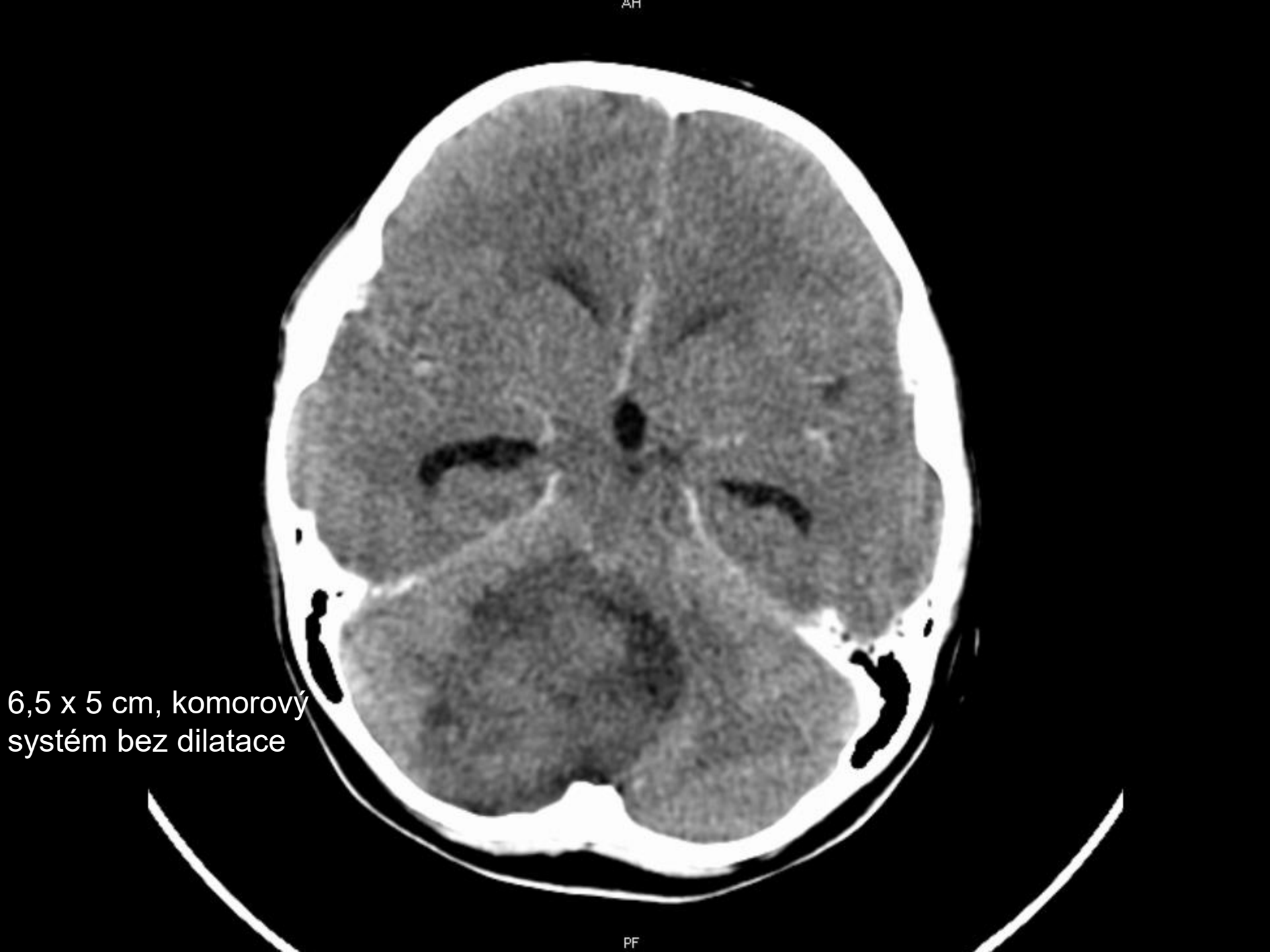
- léčba se odvíjí od histologické diagnózy
- zásadní vliv má u většiny nádorů (výjimkou germinální nádory CNS či lymfomy CNS) **chirurgická resekce**
- adjuvantní (po-operační) **radioterapie a chemoterapie** zlepšuje přežití u pacientů s maligními (high-grade = gr. 3, 4) nádory
- současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru

# Děti :

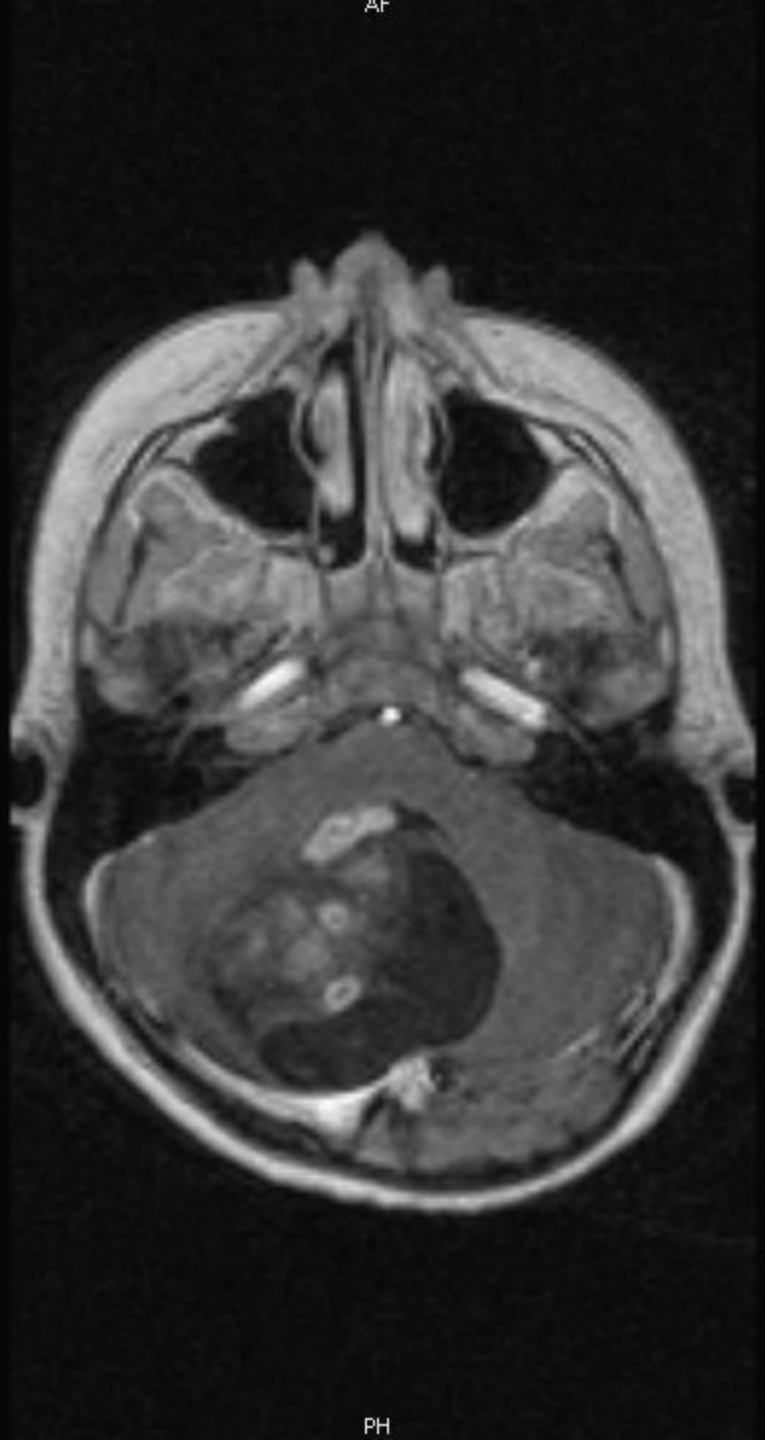
| | Relativní incidence | Věk (roky) |
|---|---|---|
| **Astrocytomy, *low–grade***,<br>z toho:<br><br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **35 %**<br><br><br>13 %<br>22 % | 2–10<br><br><br>>6<br>2–10 |
| **Astrocytomy, *high–grade***, (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom) | **8 %** | <1, >6 |
| **Nádory mozkového kmene** | **8 %** | 3–9 |
| **Oligodendrogliom** | **2 %** | <6 |
| **Meduloblastom** a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT); | **20 %** | 1–10 |
| **Ependymom**,<br>z toho:<br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **8–10 %**<br><br>5 %<br>3 % | >6<br>1–5 |
| **Kraniofaryngeom** | **7 %** | 8–14 |
| **Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS** | 4 % | <2, >6 |
| **Nádory plexus choroideus** | 2 % | <1 |
| Další: např. **gangliogliom**, **DNET**, centrální neurocytom, meningeom etc. | < 2% | |

- ***low–grade* astrocytomy (WHO gr. 1 a WHO gr. 2):**
- – 30–40 % primárních nádorů CNS u dětí; **nejčastější jsou *low–grade* astrocytomy mozečku**, **tvoří 20–35 % všech nádorů zadní jámy dětí**; **supratentoriální nádory postihují především optické dráhy, hypothalamus, hemisféry**; astrocytomy míchy tvoří méně než v 5 % případů primárních nádorů CNS dětí
- – **chirurgická resekce je první metodou volby a 5–leté celkové přežití je 95–100 % u kompletně resekovaných nádorů**
- – u inkompletně resekovaných **asymptomatických nádorů** je dítě obvykle pouze pečlivě sledováno a další léčebná intervence je indikována v čase klinické nebo rentgenologické progrese
- – supratentoriální středočárové, thalamické či diencefalické nádory převažují u dětí pod 5 let věku, jsou povětšinou **radikálně neresekovatelné a symptomatické**, tyto děti mohou profitovat z **chemoterapeutických** režimů (vinkristin/karboplatina/temozolomid; vinblastin), 5–letý EFS je cca 30–40 %
- – postižení optické dráhy nalézáme u dětí s NF–1
- – **radioterapie musí být velmi uvážlivě zvažována** (rizika její pozdí toxicity, ev. i její přispění ke konverzi v *high–grade* nádor), mohou z ní profitovat starší, symptomatické děti s inoperabilními nádory v hlubokých strukturách CNS

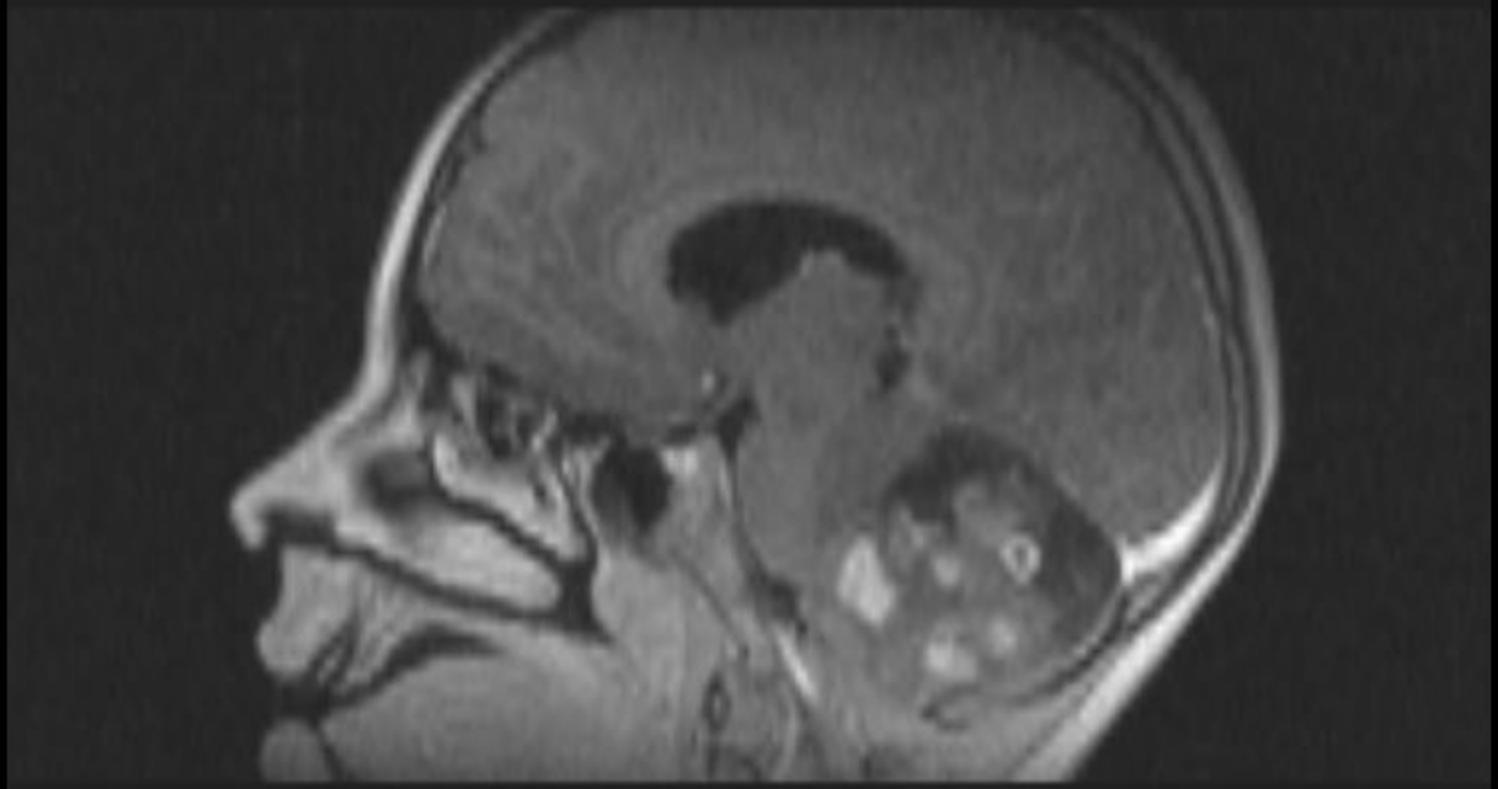
- 6,5 letá dívka, přichází na ambulanci LPPP, anamnéza bolestí hlavy asi 4 měsíční, viděna před měsícem spádovým dětským neurologem, bez ložiskového nálezu, vydávkován Peritol
- nyní hlava bolí denně, spavější, po ránu zvrací, točení hlavy
- oční negativní
- neurologie: bez pyramidových a patol. cerebelárních jevů, na končetinách normotonus, normální neurol. nález
- pro celkovou deterioraci v čase domluveno CT mozku nativně



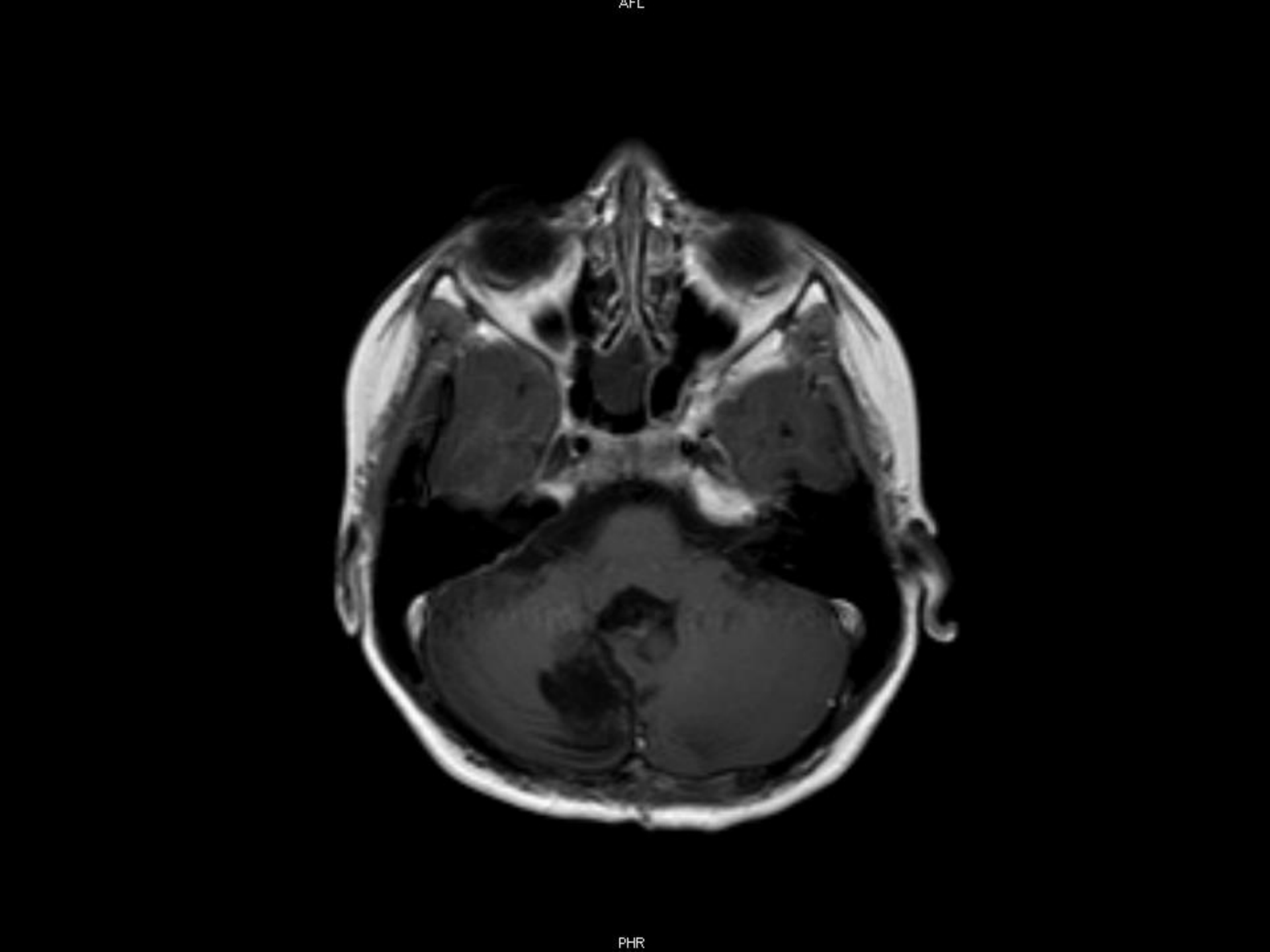

6,5 x 5 cm, komorový systém bez dilatace


AF
PH

HAR



FPL

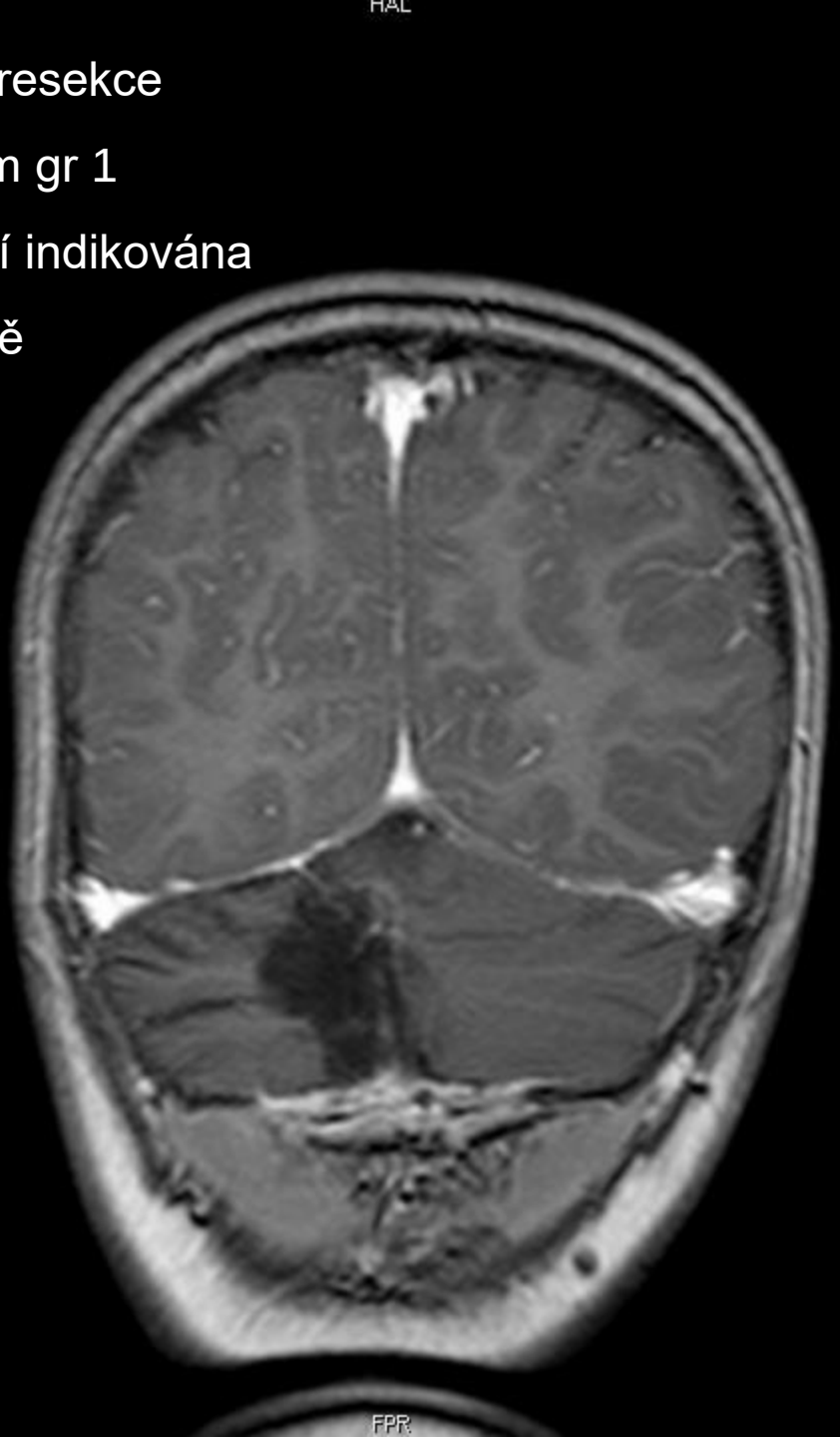

AFL
PHR

radikální chirurgická resekce

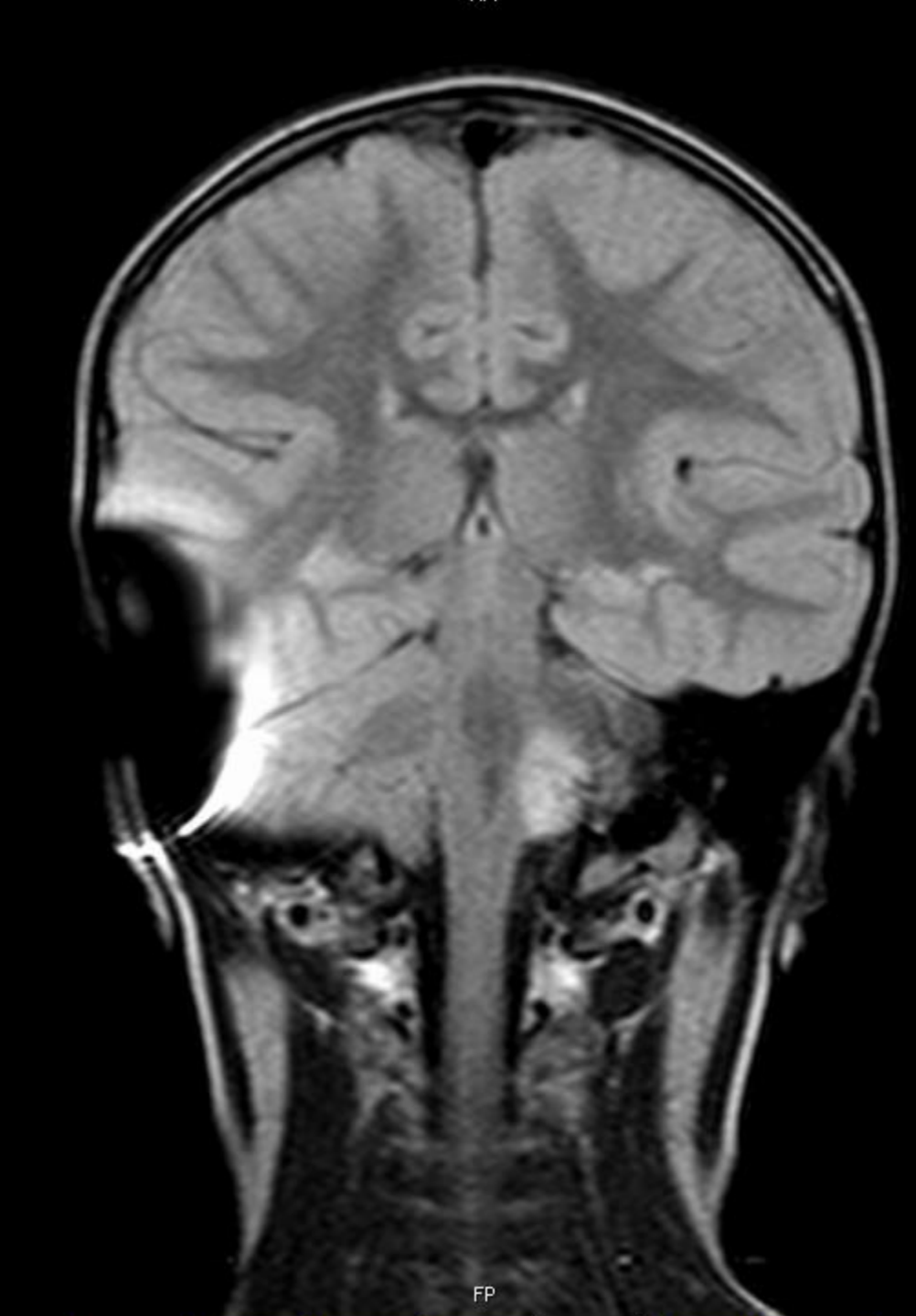
pilocytární astrocytom gr 1

adjuvantní léčba není indikována

sledování ambulantně



- 4-letá dívka, půl roku pozorují rodiče natáčení hlavy, zhoršený visus, zvracela snad přechodně při viroinfektu
- oční- myopie, oční pozadí negativní, dopor. kontroly
- při kontrole již nystagmus, neurologické vyšetření popisuje svalovou hypotonii, indikováno CT mozku




nádor dolního kmene se solidní a cysticou porcí, která prominuje do mostomozečkového koutu vlevo

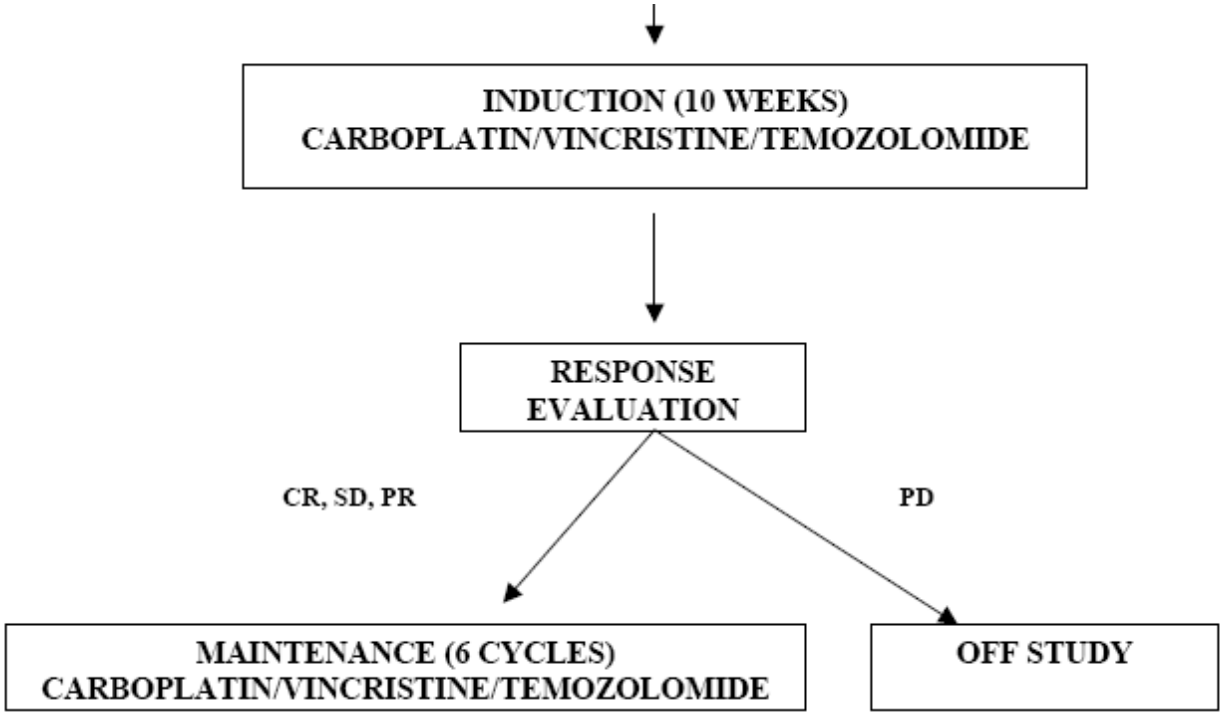
V-P shunt

parciální resekční výkon v druhé době

fibrilární astrocytom gr 2

adjuvantní léčba chemoterapií VCR/karboplatina/temozolomid

(pro symptomatické/progredující LGG)




- opakovaná alergická reakce na karboplatinu
- proto přechod na podávání vinblastinu 1x týdnu (až 52 týdnů léčby)
- indukční chemoterapií částeční zmenšení nádoru (PR), na udržovací léčbě již bez další velikostní změny, cílem je stabilizace nemoci low dose chemoterapií

- 2,5 letá dívka, pozoruje předměty zblízka, mamince se zdá, že „kmitá očima“
- vyloučena krátkozrakost, dg rotatorický nystagmus, patologický VEP svědčí pro lézi zrakové dráhy či nemožnost fixace, EEG norma
- oční pozadí v normě
- hraniční makrocefalie
- doporučeno MR

objemný nádor přední a střední jámy lební postuhující chiasma opticum, vs optochiasmatický gliom, nebioptován

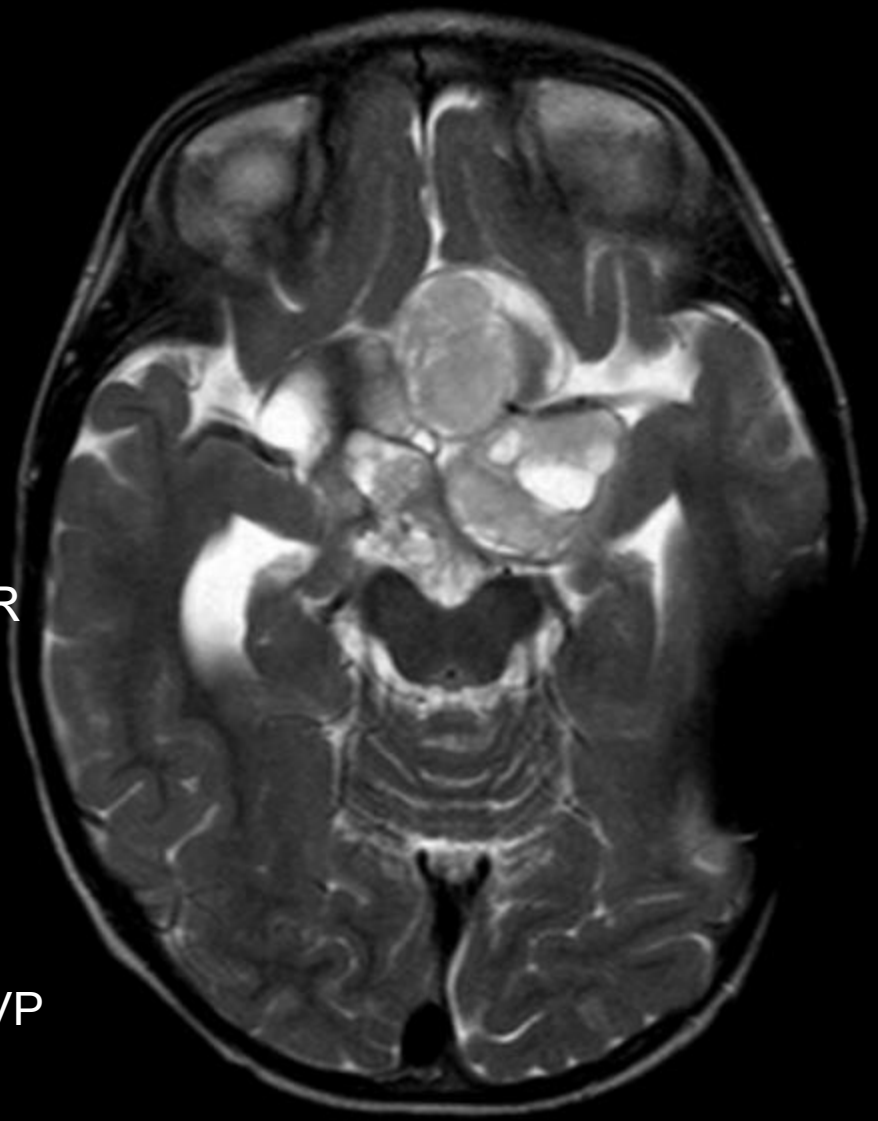
V-P shunt při ICH

léčba low dose chemoterapií

indukcí dosaženo PR

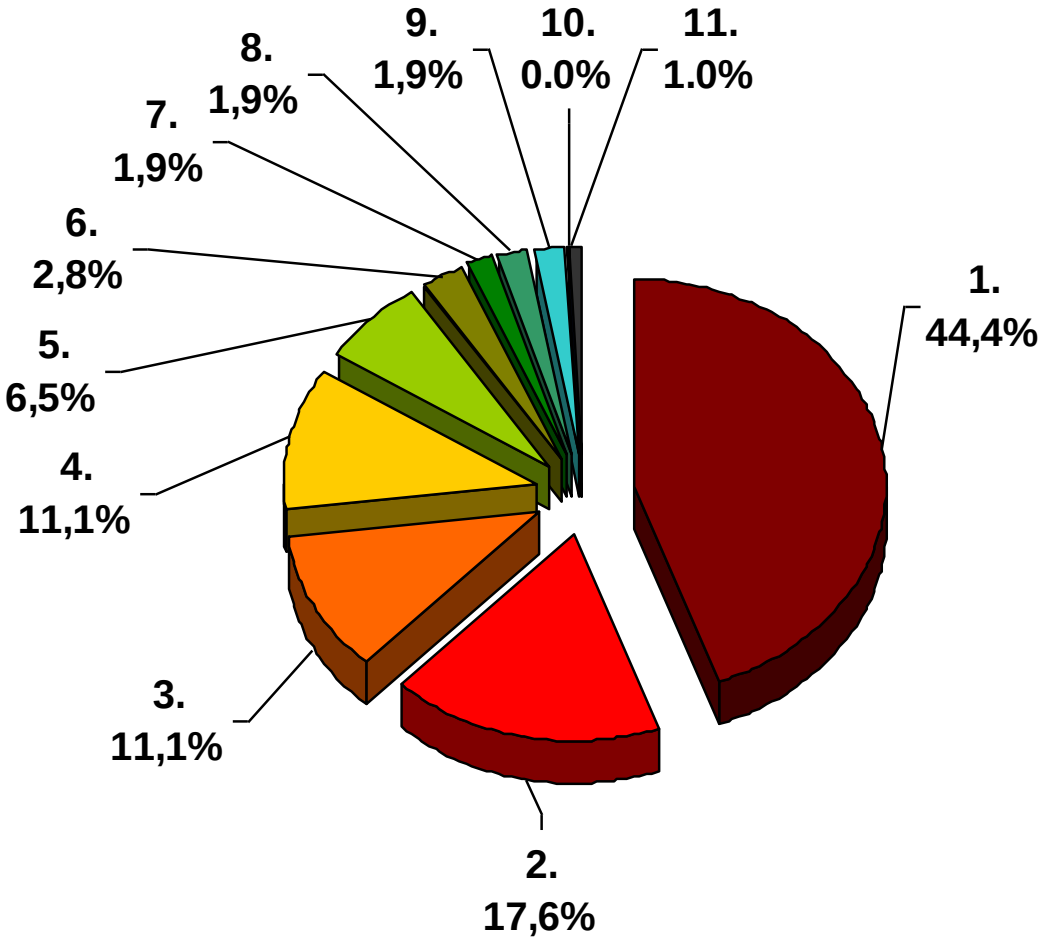
stabilní nemoc na udržovací léčbě

biopsie (malfunkce VP shuntu): pilocytický astocytom, gr 1



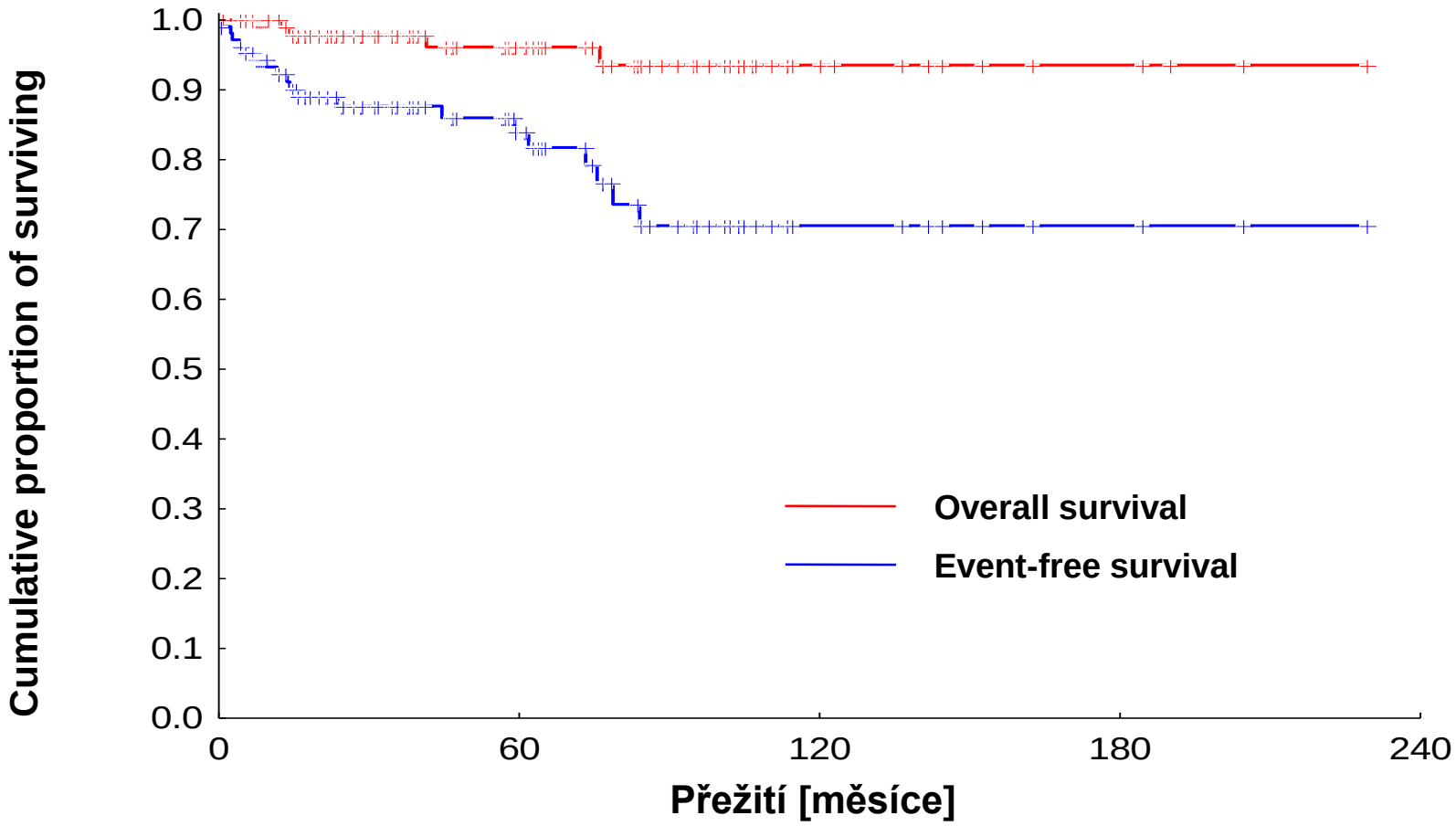
# LGG, KDO, 108 pacientů

## Kombinace léčebných modalit




| | |
|---|---|
| 1. | Pouze resekce |
| 2. | Resekce + chemoterapie |
| 3. | Resekce + Chemo + XRT |
| 4. | Follow-up pouze |
| 5. | Resekce + XRT |
| 6. | Chemoterapie |
| 7. | Resekce + XRT + gamanůž |
| 8. | Resekce + Chemo + gama |
| 9. | Resekce + gamanůž |
| 10. | XRT |
| 11. | Nepřesná data |

# LGG, KDO, 108 pacientů




**3-year OS = 97.8%, 5-year OS = 96.2%**

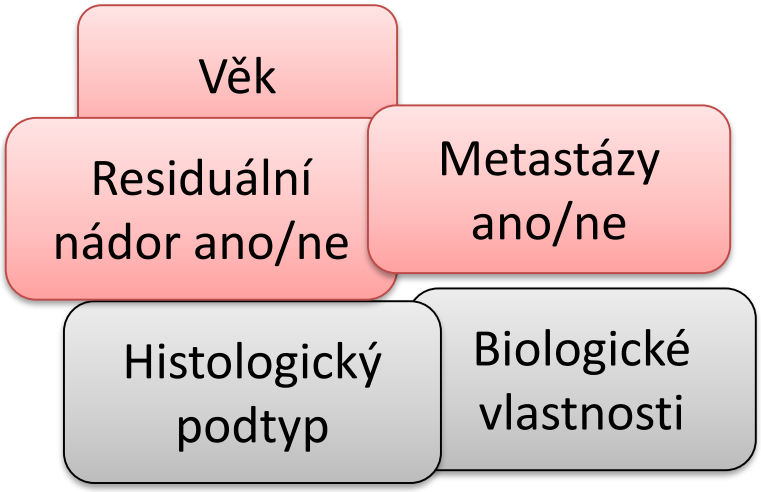
**3-year EFS = 87.6%, 5-year EFS = 83.8%**

| | Relativní incidence | Věk (roky) |
|---|---|---|
| **Astrocytomy, *low–grade***,<br>z toho:<br><br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **35 %**<br><br><br>13 %<br>22 % | 2–10<br><br><br>>6<br>2–10 |
| **Astrocytomy, *high–grade***, (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom) | **8 %** | <1, >6 |
| **Nádory mozkového kmene** | **8 %** | 3–9 |
| **Oligodendrogliom** | **2 %** | <6 |
| **Meduloblastom** a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT); | **20 %** | 1–10 |
| **Ependymom**,<br>z toho:<br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **8–10 %**<br><br>5 %<br>3 % | >6<br>1–5 |
| **Kraniofaryngeom** | **7 %** | 8–14 |
| **Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS** | 4 % | <2, >6 |
| **Nádory plexus choroideus** | 2 % | <1 |
| Další: např. **gangliogliom**, **DNET**, centrální neurocytom, meningeom etc. | < 2% | |

**Meduloblastom (WHO gr. 4):**

– 15–20 % všech nádorů CNS dětí, vyrůstá z mozečku, tvoří až 40 % všech infratentoriálních nádorů CNS dětí
– maligní nádor embryonální histologie
– vrchol výskytu kolem 4. – 6. roku života
– možnost leptomeningeálního šíření (M+ onemocnění) u přibližně třetiny případů
– vzácně i extraneurální metastázy (<2 % případů, postižení skeletu, kostní dřeně, jater, plic)
– standardní riziko(SR): dítě straší tří let po totální či „téměř“ totální resekci a bez metastatického postižení
– vysoké riziko: pacient nesplňující všechna kritéria pro onemocnění standardního rizika
– 5–leté bezpříznakové přežití (EFS): SR–meduloblastom 70–82 %, HR–meduloblastom: 30–63 %

# Klinická stratifikace rizika onemocnění




**(Chang et al., 1969)**

**M0: bez metastáz**
**M1: mikroskopická diseminace**
**M2: makroskopické intrakraniální mts**
**M3: makroskopické spinální mts**
**M4: extraneurální mts**

## Meduloblastom standardního rizika (SR)

- lokalizované onemocnění (M0)
- úplná, resp. téměř úplná resekce (reziduum<1,5 $cm^2$ )
- dítě starší 3 let (= možnost užít radioterapii)

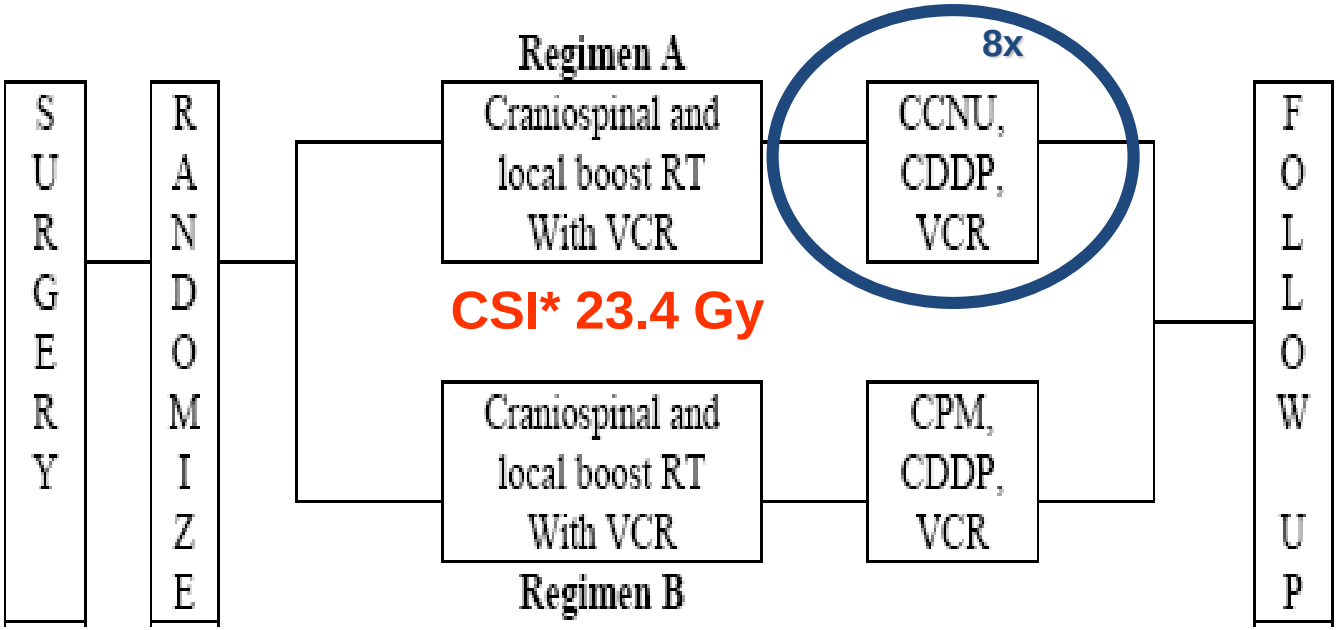
## Meduloblastom vysokého rizika (HR)

pacient nesplňující výše uvedená kritéria

tj. metastázy nebo významný reziduální nádor po operaci

## Meduloblastom dětí pod 3 roky (infants)

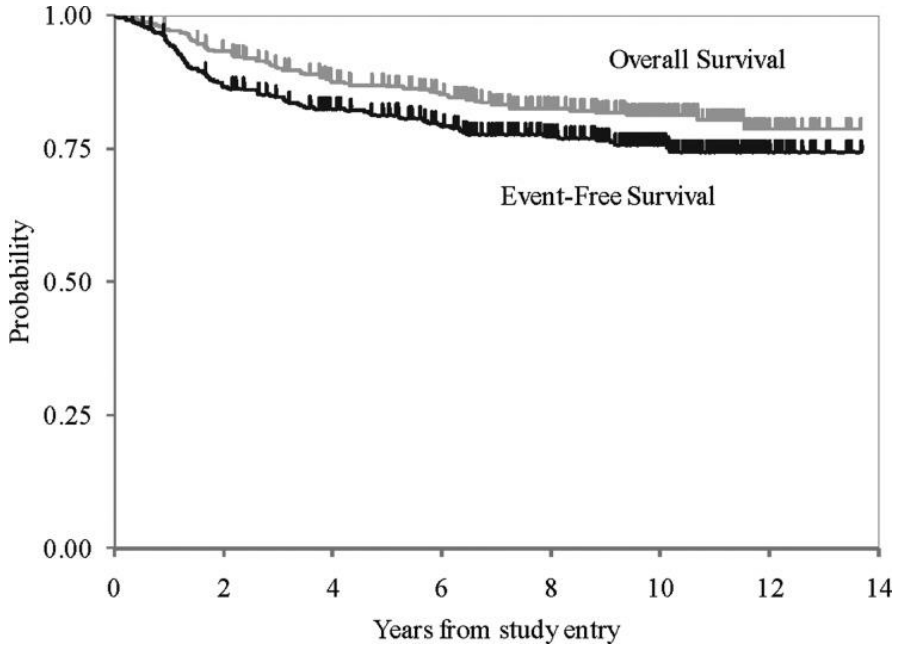
# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961

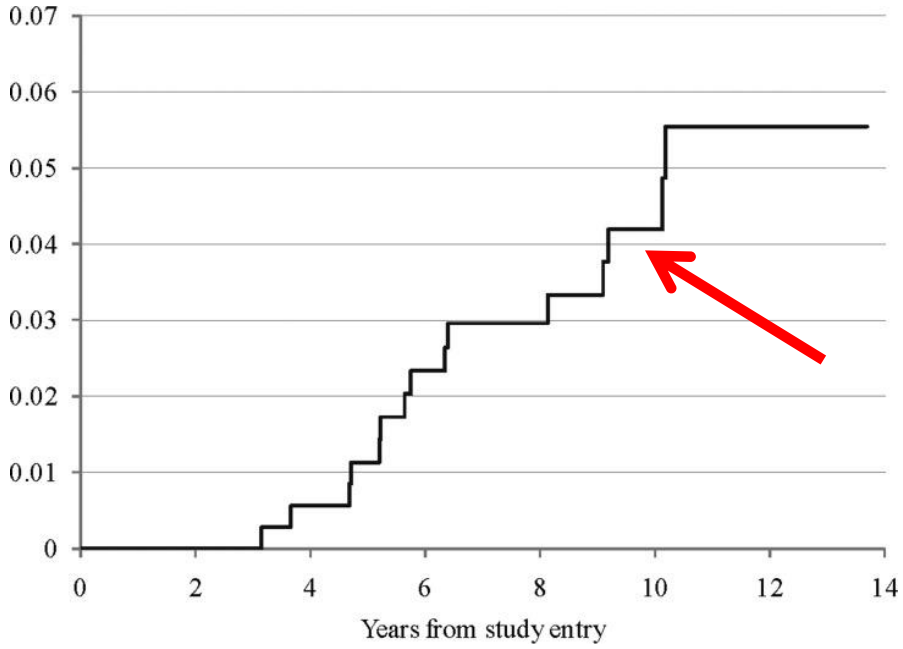



*CSI – kranio–spinální ozáření 23,4 Gy; boost na lůžko tumoru 54 Gy

Packer RJ et al., J Clin Oncol. 2006; 24:4202-4208

# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961
# Sekundární malignity !!!




5- ti a 10-ti leté bezpříznakové přežití (EFS):
81 ± 2 % a 75.8 ± 2.3 %
5- ti a 10-ti leté celkové přežití (OS):
87 ± 1.8 % a 81.3 ± 2.1 %

**Incidence sekundárních malignit v 10-letech od diagnózy: 4.2 % (1.9-6.5 %)**

Packer RJ et al, Neuro Oncol. 2013;15:97-103

# Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961
# Ototoxicita !!!

**TABLE II. Children's Cancer Group Toxicity and Complications Criteria**

| | Grade 1 (mild) | Grade 2 (moderate) | Grade 3 (severe) | Grade 4 (unacceptable) |
|---|---|---|---|---|
| Hearing loss | | | | |
| Objective | 20–40 db loss >4 kHz | >40 db loss >4 kHz | >40 db loss 2 kHz | >40 db loss <2 kHz |
| Subjective | Loss on audiometry only | Tinnitus, soft speech | Loss correctable with hearing aid | Deafness not correctable |
| Treatment regimen | | | | |
| Regimen A | 3 (30) | 16 (62) | 57 (50) | 97 (50) |
| Regimen B | 7 (70) | 10 (38) | 56 (50) | 97 (50) |
| Grade 3/4 objective hearing loss | 3/8 patients (38) | 14/26 patients (54) | 40/113 patients (35) | 28/194 patients (14) |

**Grade 3/4 ototoxicita: 85/341 (25 %)**

**Další toxicity: porucha růstu, endokrinopatie …**

Packer RJ et al, Neuro Oncol. 2013;15:97-103.

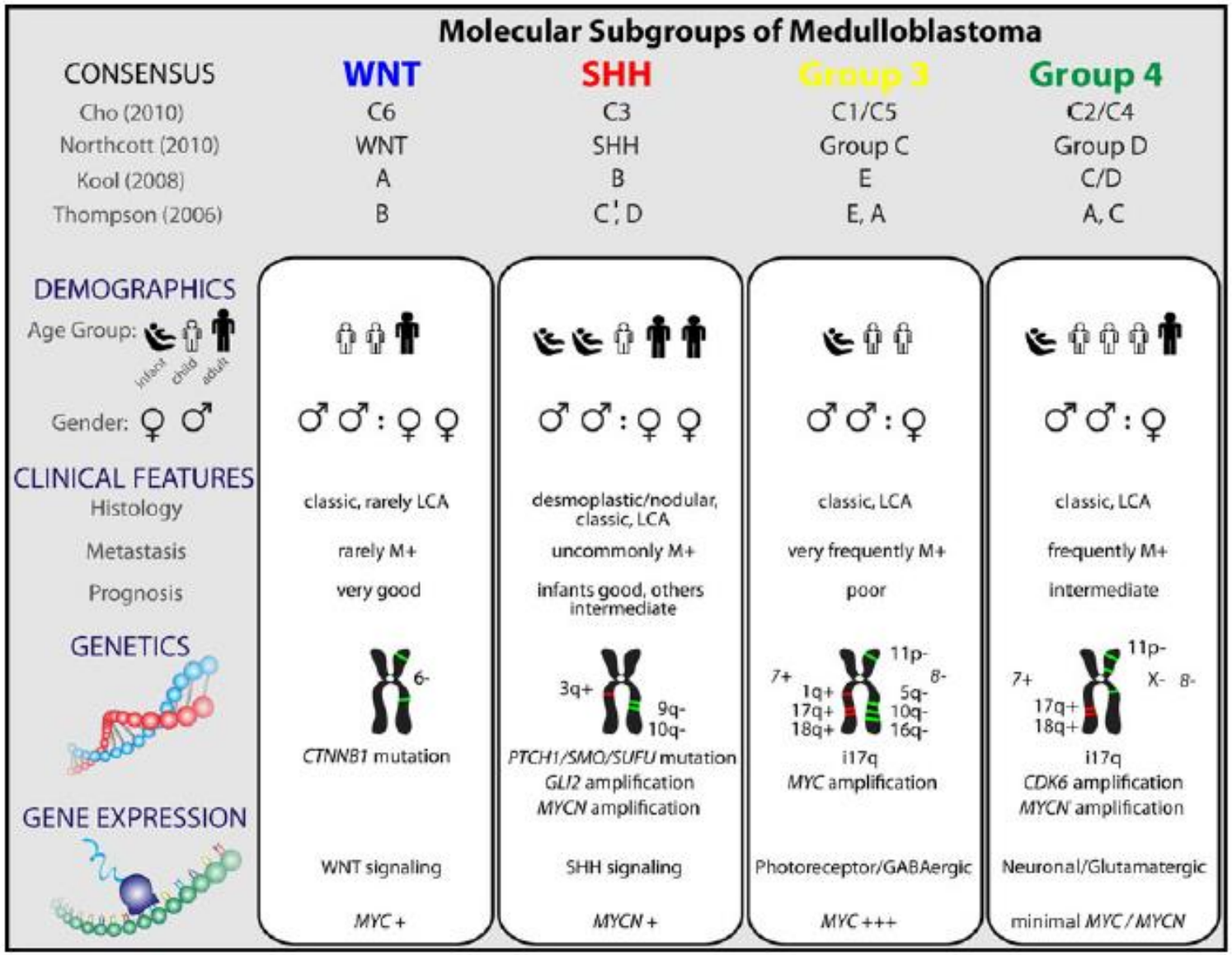
- **Závažná pozdní toxicita terapie u řady přeživších**
- **Skupina pacientů s progresí / relapsem**

**Východiskem, které vede k optimalizaci léčebných postupů, doposud založených na klinických charakteristikách, je poznání molekulární podstaty onemocnění:**

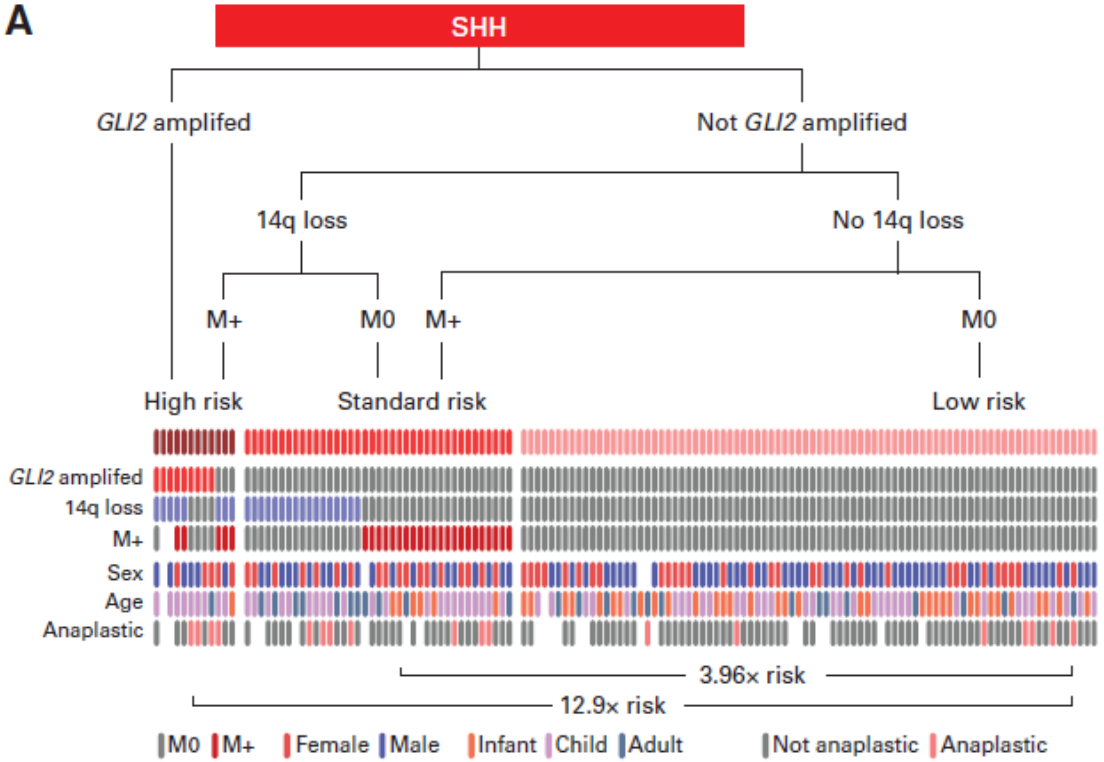
**1) Identifikovat podskupiny s odlišnou prognózou**
**2) Hledat terče pro tzv. „cílenou“ léčbu**

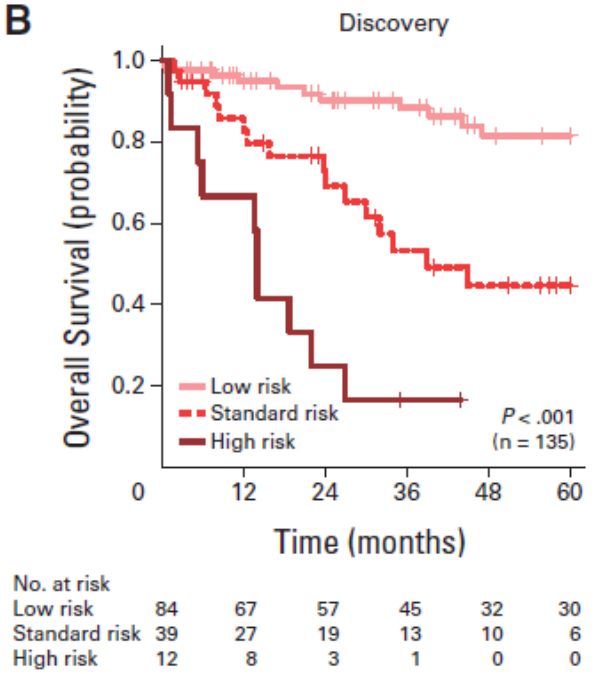
# MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2010)

## 4 molekulární podskupiny




Taylor MD et al, Acta Neuropathol 2012




VOLUME 32 · NUMBER 9 · MARCH 20 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

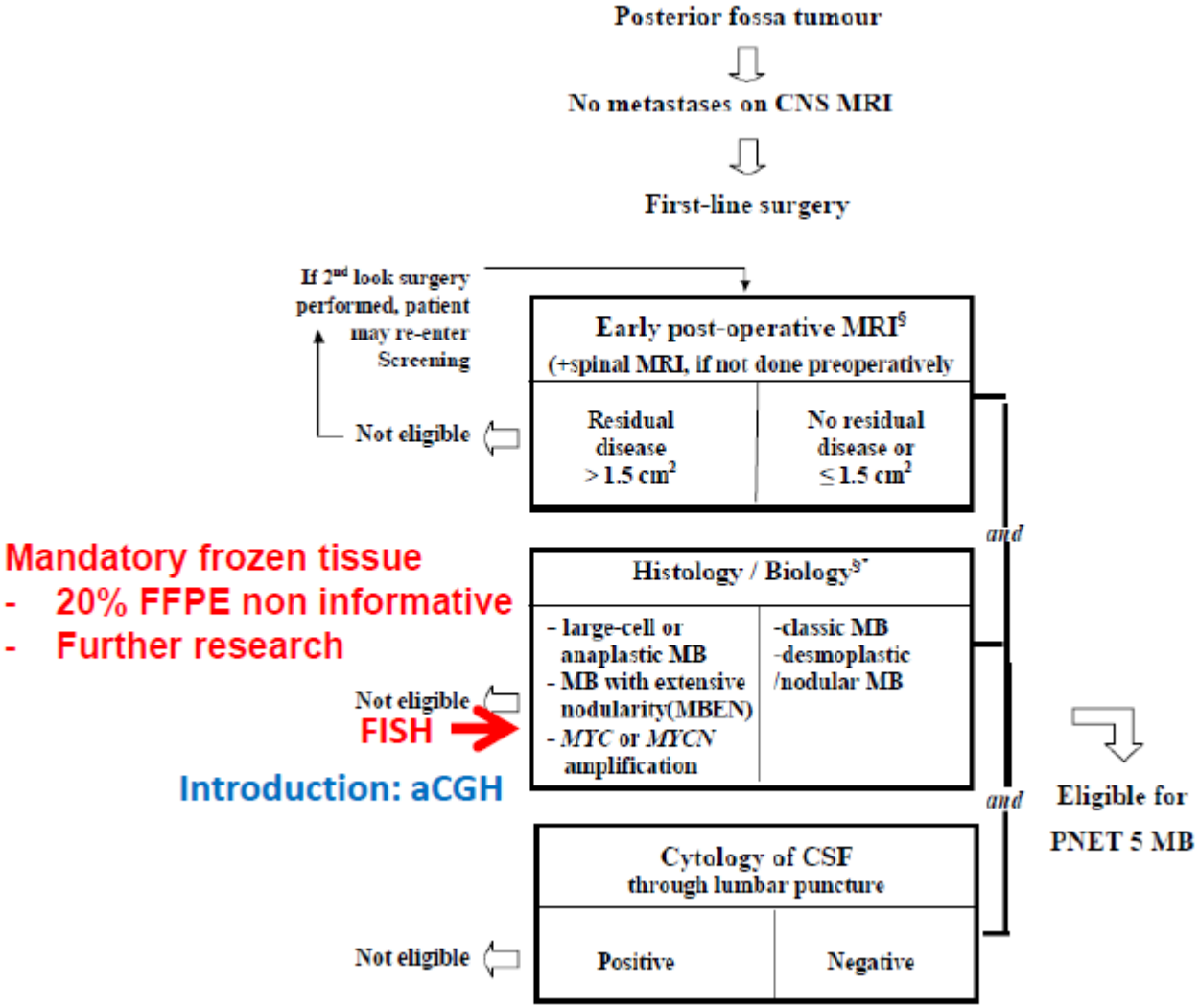
# Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups

*David J.H. Shih, Paul A. Northcott, Marc Remke, Andrey Korshunov, Vijay Ramaswamy, Marcel Kool, Betty Luu, Yuan Yao, Xin Wang, Adrian M. Dubuc, Livia Garzia, John Peacock, Stephen C. Mack, Xiaochong Wu, Adi Rolider, A. Sorana Morrissy, Florence M.G. Cavalli, David T.W. Jones, Karel Zitterbart, Claudia C. Faria, Ulrich Schüller, Leos Kren, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Young Shin Ra, Miklós Garami, Peter Hauser, Jennifer A. Chan, Shenandoah Robinson, László Bognár, Almos Klekner, Ali G. Saad, Linda M. Liau, Steffen Albrecht, Adam Fontebasso, Giuseppe Cinalli, Pasqualino De Antonellis, Massimo Zollo, Michael K. Cooper, Reid C. Thompson, Simon Bailey, Janet C. Lindsey, Concezio Di Rocco, Luca Massimi, Erna M.C. Michiels, Stephen W. Scherer, Joanna J. Phillips, Nalin Gupta, Xing Fan, Karin M. Muraszko, Rajeev Vibhakar, Charles G. Eberhart, Maryam Fouladi, Boleslaw Lach, Shin Jung, Robert J. Wechsler-Reya, Michelle Fèvre-Montange, Anne Jouvet, Nada Jabado, Ian F. Pollack, William A. Weiss, Ji-Yeoun Lee, Byung-Kyu Cho, Seung-Ki Kim, Kyu-Chang Wang, Jeffrey R. Leonard, Joshua B. Rubin, Carmen de Torres, Cinzia Lavarino, Jaume Mora, Yoon-Jae Cho, Uri Tabori, James M. Olson, Amar Gajjar, Roger J. Packer, Stefan Rutkowski, Scott L. Pomeroy, Pim J. French, Nanne K. Kloosterhof, Johan M. Kros, Erwin G. Van Meir, Steven C. Clifford, Franck Bourdeaut, Olivier Delattre, François F. Doz, Cynthia E. Hawkins, David Malkin, Wieslawa A. Grajkowska, Marta Perek-Polnik, Eric Bouffet, James T. Rutka, Stefan M. Pfister, and Michael D. Taylor*

Shih DJH et al, JCO 2014

# SIOP PNET MB 5

## Národní koordinátor za ČR prof. Štěrba



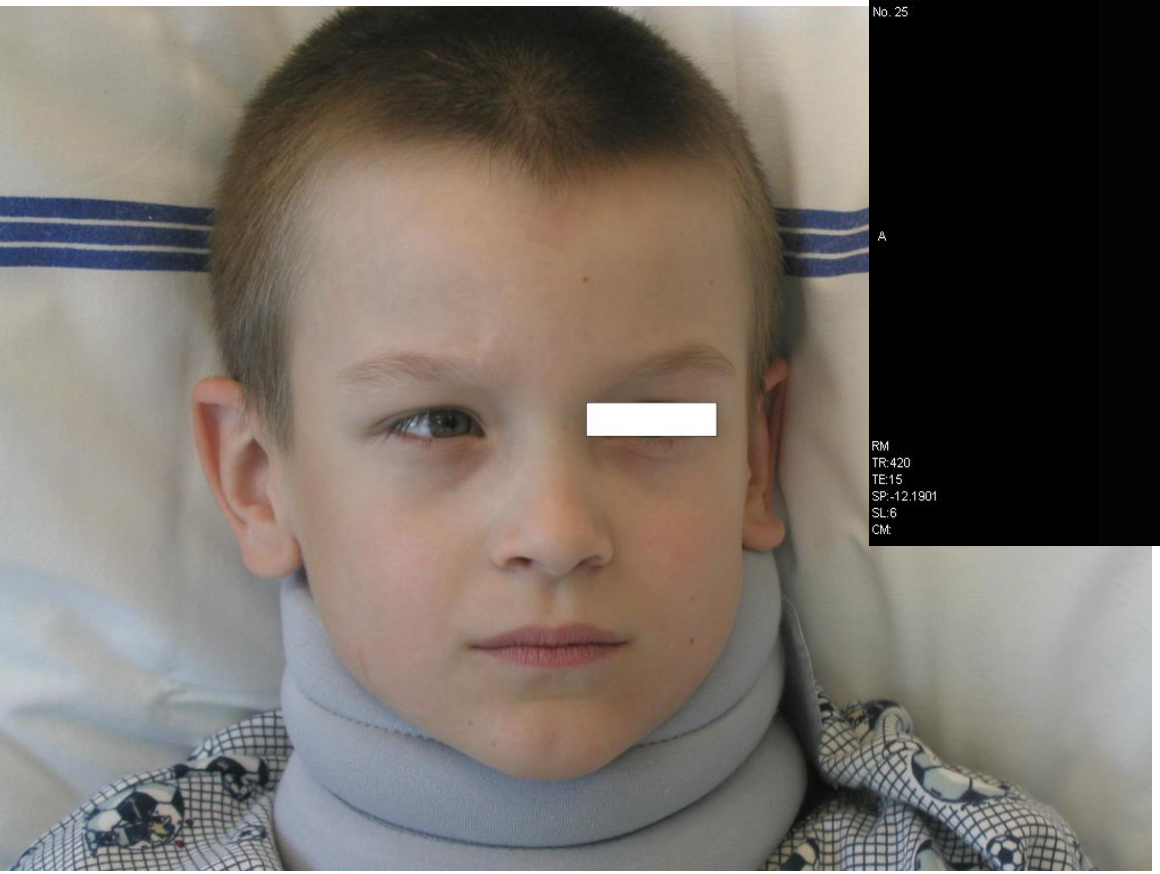

Mandatory frozen tissue
- 20% FFPE non informative
- Further research

Introduction: aCGH

# Srovnání kumulativních dávek

| | CCGA9961 | PNET5 LR | PNET5 SR |
|---|---|---|---|
| cDDP | 600 mg/m$^2$ | 210 mg/m$^2$ | 280 mg/m$^2$ |
| CCNU | 600 mg/m$^2$ | 225 mg/m$^2$ | 300 mg/m$^2$ |
| VCR | 48 mg/m$^2$ (včetně 8 x při RT) | 13.5 mg/m$^2$ (žádný při RT) | 18 mg/m$^2$ (žádný při RT) |
| CPM | - | 6 g/m$^2$ | 8 g/m$^2$ |
| CBDCA | - | - | 900 mg/m$^2$ |
| CSI | 23 Gy | 18 Gy | 23 Gy |

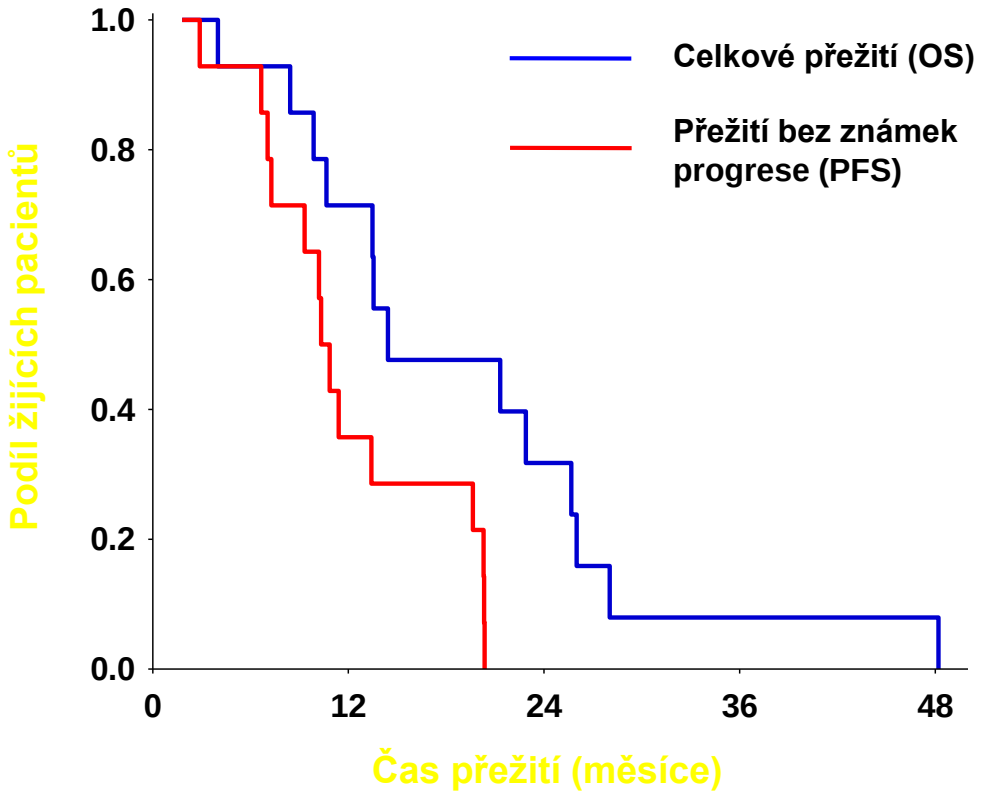
# Difuzní gliomy mozkového kmene



**5 letý chlapec s 10 denní historií ataxie, strabismu l. dx., poruchy řeči a polykání**

- – **difúzní pontinní gliomy,** 8 % nádorů CNS dětí, representují 80 % všech pediatrických tumorů mozkového kmene, **inoperabilní**, **léčba se zahajuje na základě typického nálezu na MRI**
- medián přežití do progrese činí cca 6 měsíců, méně než 10 % dětí přežívá dva roky od diagnózy

# Celkové přežití (OS) a přežití bez známek progrese (PFS)

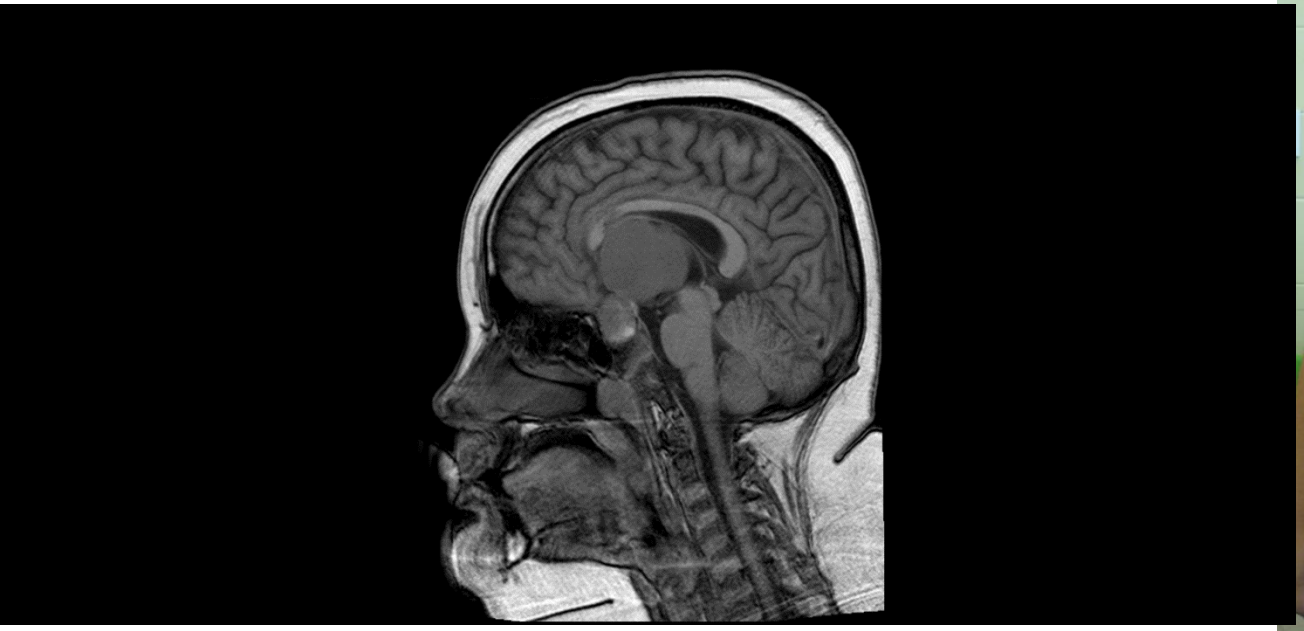


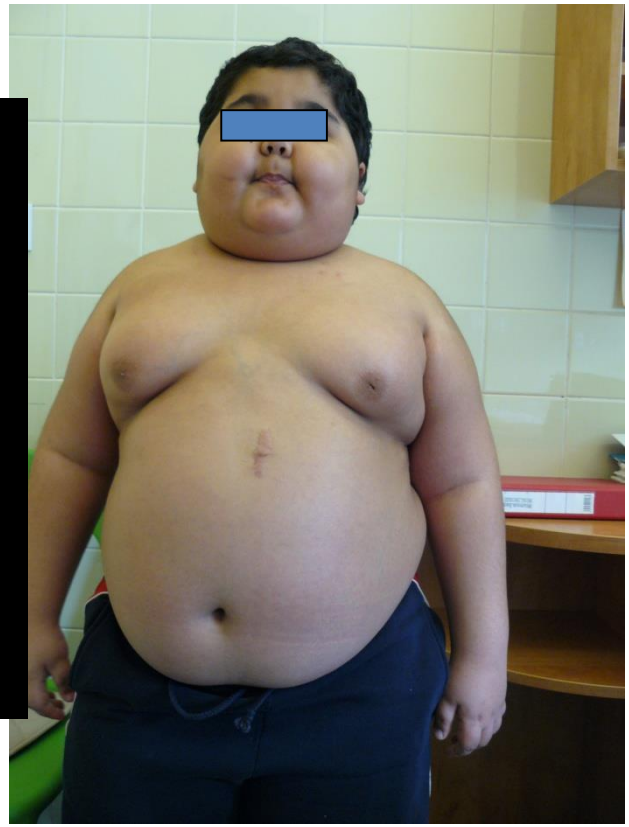

**1leté OS = 71,4%, 2leté OS = 31,7%**

**Medián PFS: 10,3 měsíců, 1leté PFS = 35,7%, 2leté PFS = 0,0%**

| | Relativní incidence | Věk (roky) |
|---|---|---|
| **Astrocytomy, *low–grade***,<br>z toho:<br><br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **35 %**<br><br><br>13 %<br>22 % | 2–10<br><br><br>>6<br>2–10 |
| **Astrocytomy, *high–grade***, (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom) | **8 %** | <1, >6 |
| **Nádory mozkového kmene** | **8 %** | 3–9 |
| **Oligodendrogliom** | **2 %** | <6 |
| **Meduloblastom** a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT); | **20 %** | 1–10 |
| **Ependymom**,<br>z toho:<br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **8–10 %**<br><br>5 %<br>3 % | >6<br>1–5 |
| **Kraniofaryngeom** | **7 %** | 8–14 |
| **Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS** | 4 % | <2, >6 |
| **Nádory plexus choroideus** | 2 % | <1 |
| Další: např. **gangliogliom**, **DNET**, centrální neurocytom, meningeom etc. | < 2% | |

- **kraniofaryngeom– 6–9 % primárních nádorů CNS dětí– bimodální věková distribuce, v dětství mezi 5–10 rokem, v dospělosti mezi 50–65 rokem věku**
- **nádor vyrůstá v selární a supraselární oblasti – histologicky benigní nádor, ale maligní svojí lokalizací a růstem (destrukce okolních struktur)–**
- **terapie neurochirurgickou resekcí (agresivní chirurgický přístup by však neměl být volen pro svoji morbiditu), u inkompletně resekovaných následuje radioterapie– neuroendokrinní poruchy u intraselárního postižení, oční ´poruchy u prechiasmatického postižení**





9letý chlapec, 3 letá anamnéza progresivní obezity, ztráty zraku, růstové retardace, diabetes insipidus

Poškození kritických struktur CNS nádorem nebo nežádoucím následkem neurochirurgického či radioterapeutického zákroku.

Poškození endokrinní

Poškození zrakové

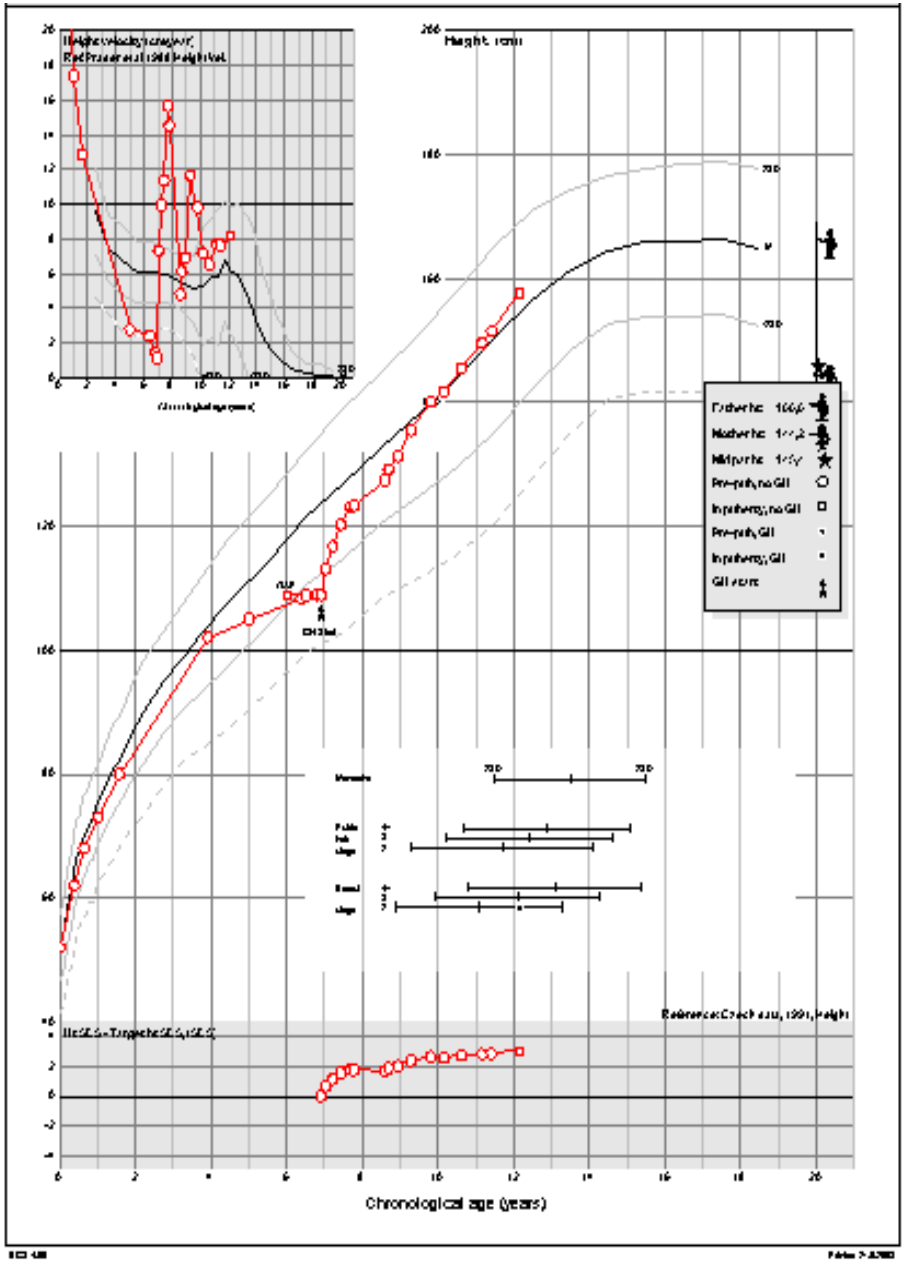
Poškození hypotalamické

**Porucha růstu předchází diagnosu KF**

Parciální/kompletní hypopituitarismus

Diabetes insipidus

**Hypotalamické poruchy:**
Hyperfagie a nekontrolovaná obesita,
Poruchy žízně a regulace vody,
Poruchy chování a emocí, Poruchy neuropsychologické a kognitivní
Porucha termoregulace
Poruchy spánku



| | Relativní incidence | Věk (roky) |
|---|---|---|
| **Astrocytomy, *low–grade***,<br>z toho:<br><br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **35 %**<br><br><br>13 %<br>22 % | 2–10<br><br><br>>6<br>2–10 |
| **Astrocytomy, *high–grade***, (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom) | **8 %** | <1, >6 |
| **Nádory mozkového kmene** | **8 %** | 3–9 |
| **Oligodendrogliom** | **2 %** | <6 |
| **Meduloblastom** a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT); | **20 %** | 1–10 |
| **Ependymom**,<br>z toho:<br>– supratentoriální lokalizace<br>– infratentoriální lokalizace | **8–10 %**<br><br>5 %<br>3 % | >6<br>1–5 |
| **Kraniofaryngeom** | **7 %** | 8–14 |
| **Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS** | 4 % | <2, >6 |
| **Nádory plexus choroideus** | 2 % | <1 |
| Další: např. **gangliogliom**, **DNET**, centrální neurocytom, meningeom etc. | < 2% | |

# Závěr

- **Nutná je mezioborová spolupráce, „neuro-onkologický tým“**
- **Optimální je diagnostika a léčba v onkologických centrech** (efektivní diagnostika, včetně molekulárně-genetického vyšetření nádoru, což samo o sobě může mít pro léčebný a prognostický dopad)

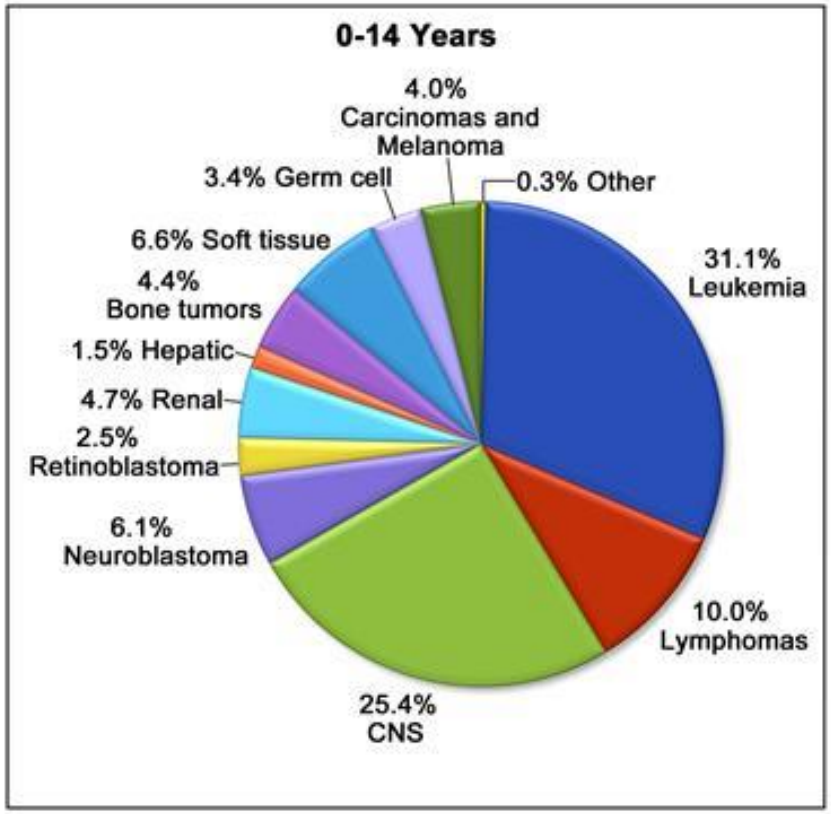
# Závěr

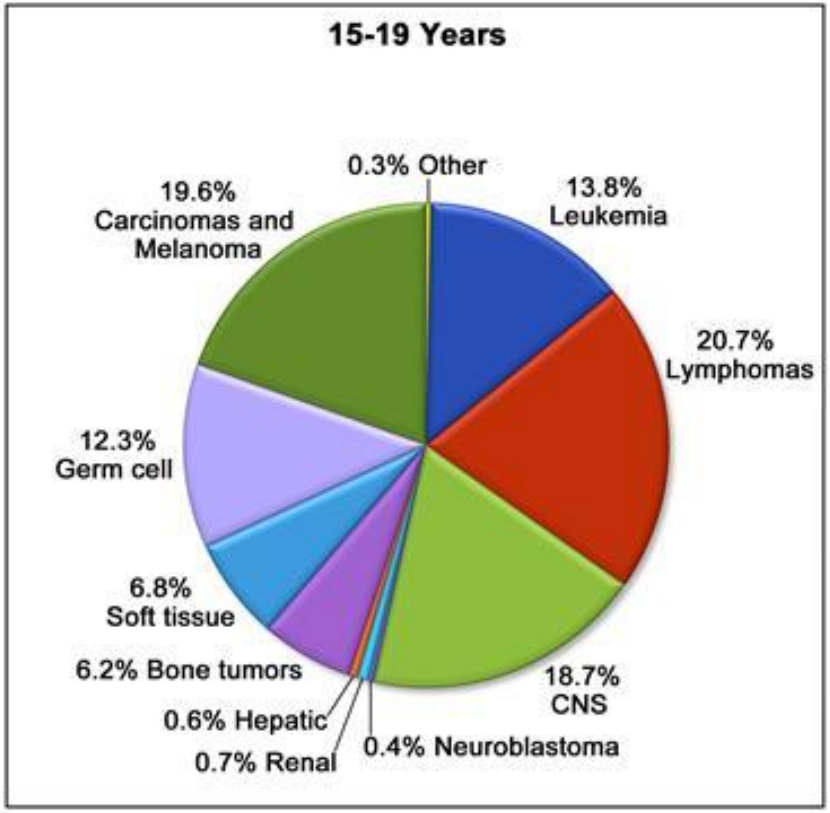
- Astrocytomy nízkého stupně malignity jsou v případě radikálního odstranění nádoru prognosticky příznivým onemocněním
- **Pacienti s high-grade astrocytomy mají prognózu špatnou a jsou popřípadě kandidáty experimentální terapie**
- Děti s meduloblastomem, ependymomem či intrakraniálním germinálním nádorem CNS mají za použití multimodální léčby více jak 70% šanci na dlouhodobé přežití
- **Kvalita přežití je jedním z cílů, především v pediatrické onkologii**

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

# Embryonální typy nádorů

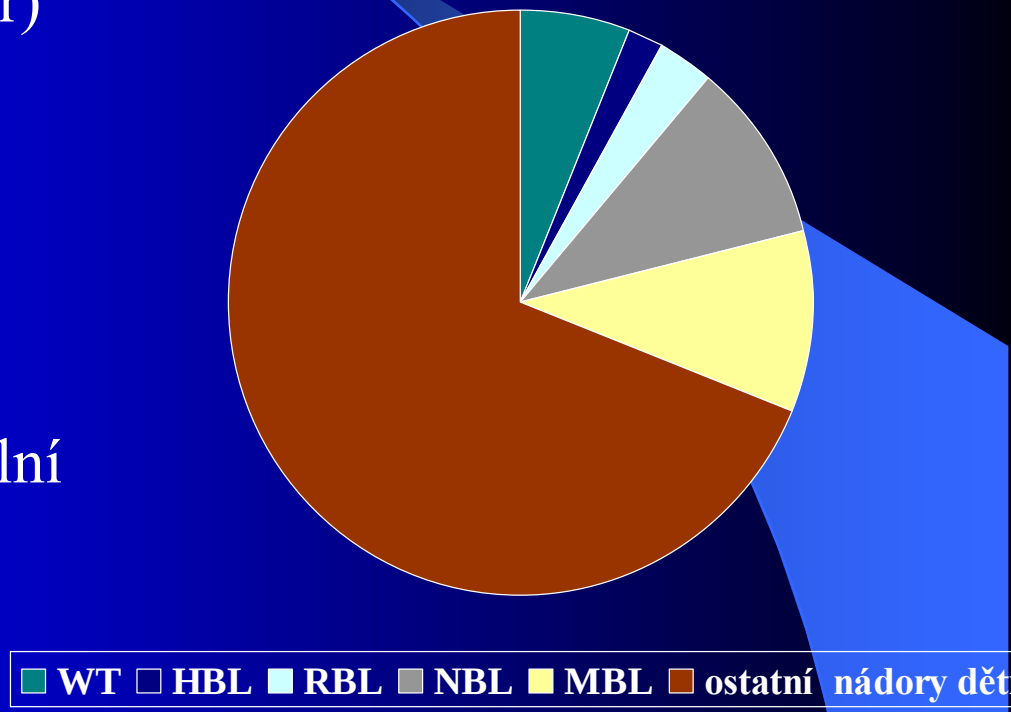
## Age-Adjusted and Age-Specific Cancer Incidence Rates for Patients 0-19 Years of Age (SEER 2005-2009)



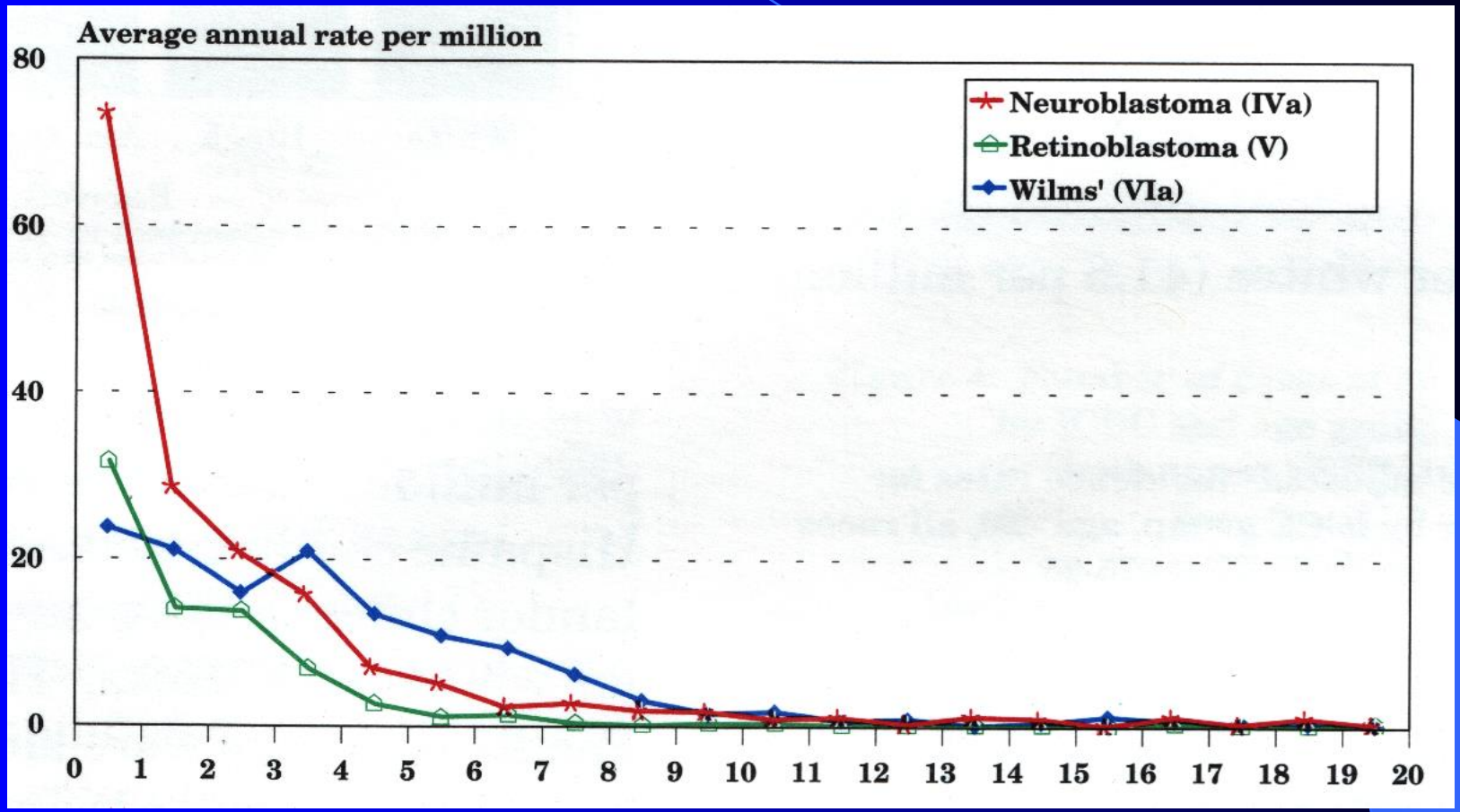



# Hlavní typy embryonálních nádorů

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



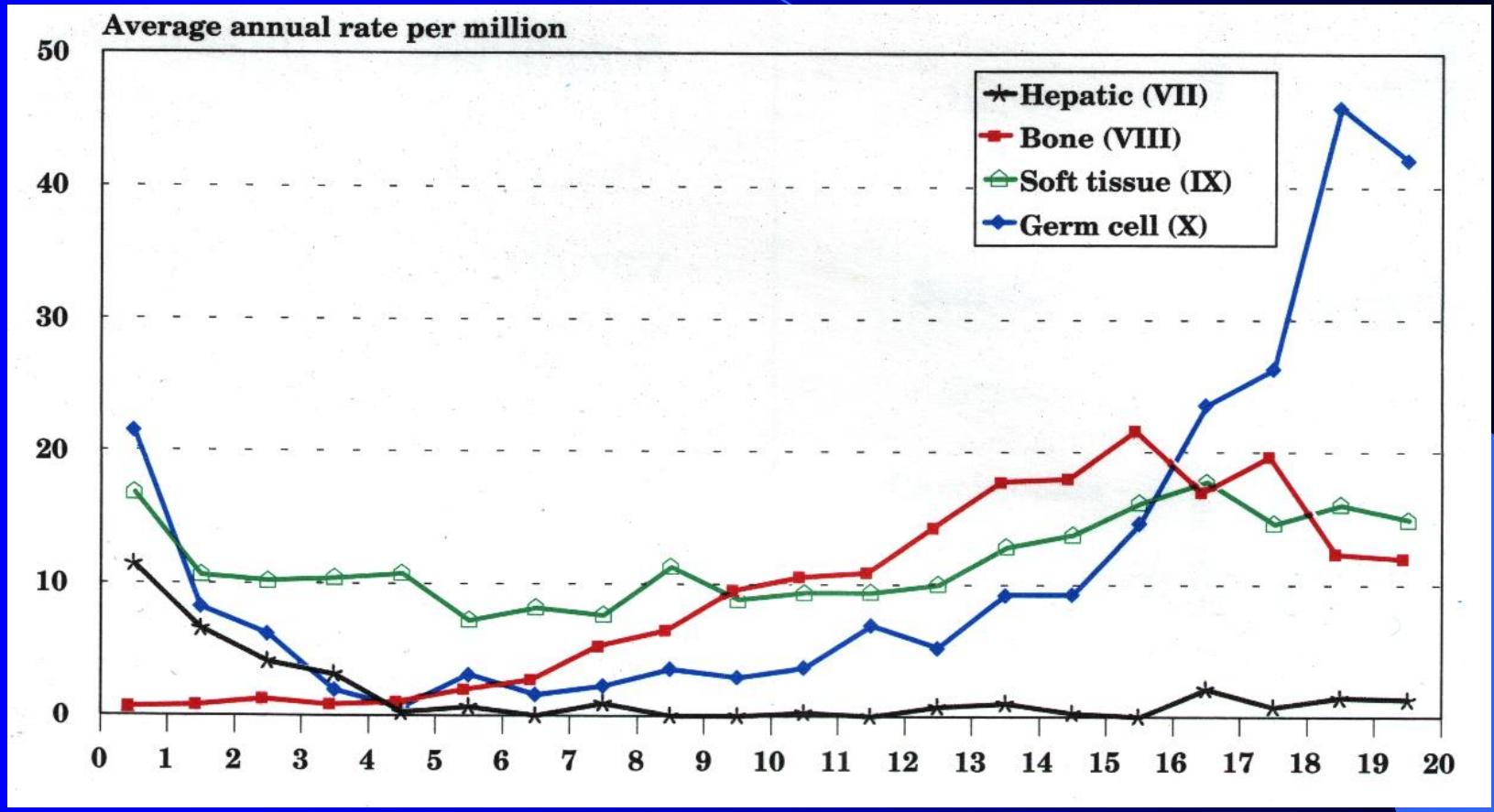
# Age Specific Incidence rates for childhood cancer by ICCC group, all races, both sexes




Age at Diagnosis

SEER, NCI 1995

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

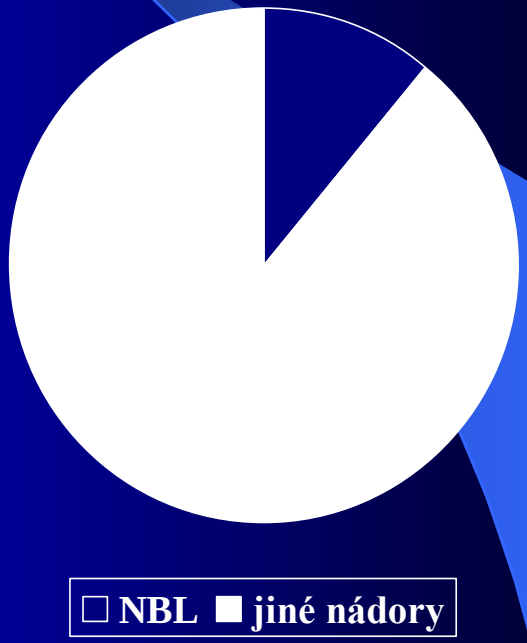



SEER, NCI 1995

# 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 neuroblatomu zjištěná při autopsiích=pitvách dětí mladších 3 měsíců věku, kteří zemřeli z jiné příčiny, je 259 : 1 oproti klinickému manifestnímu výskytu**

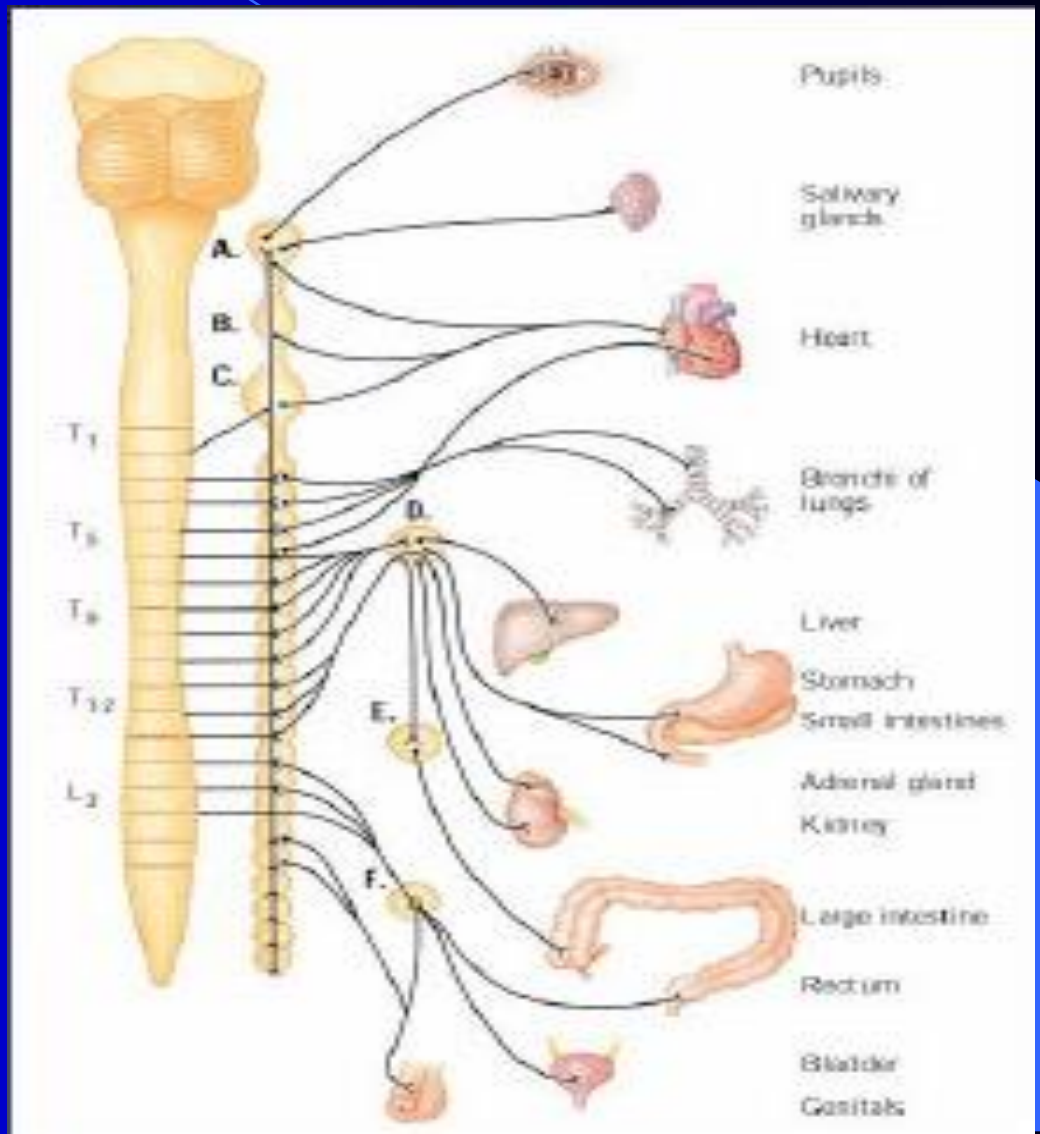


# Neuroblastom

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

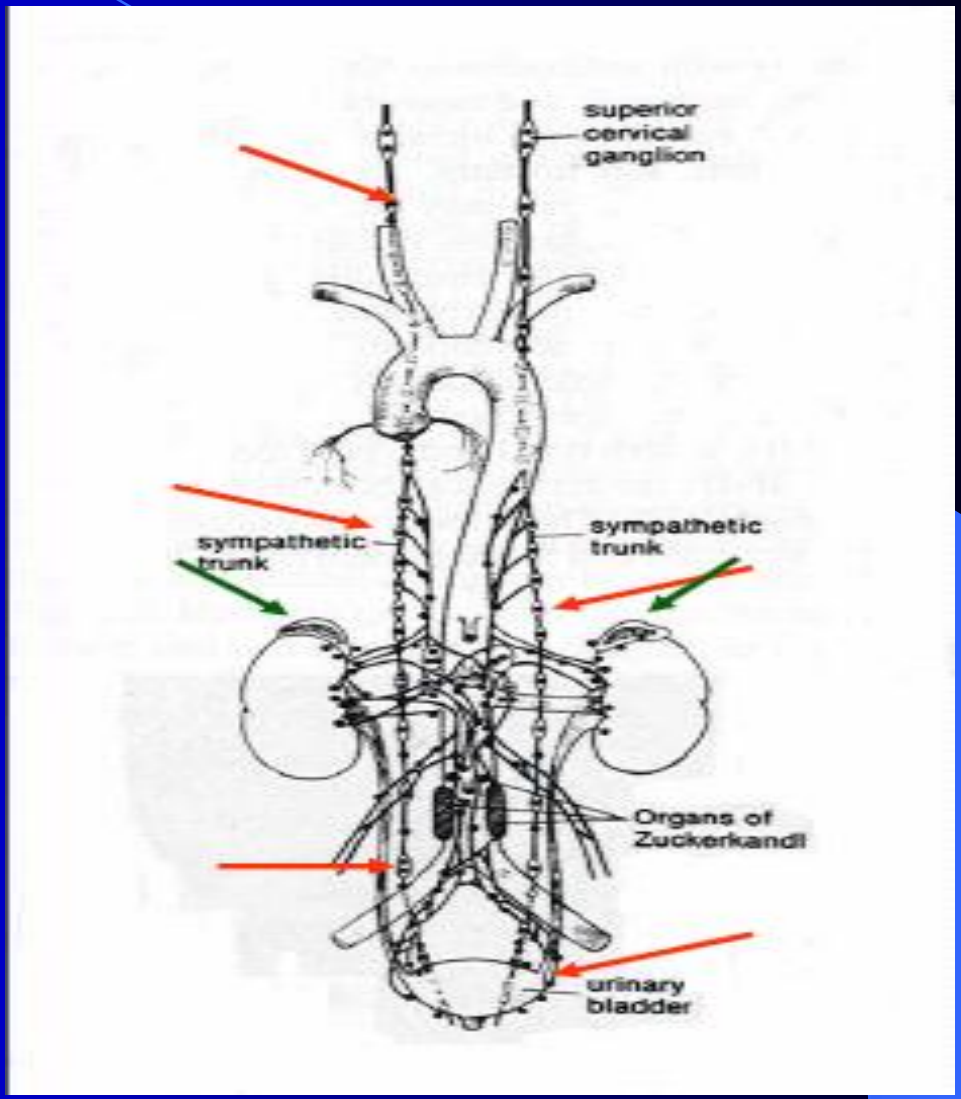
- **Prekurzorová buňka:**

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



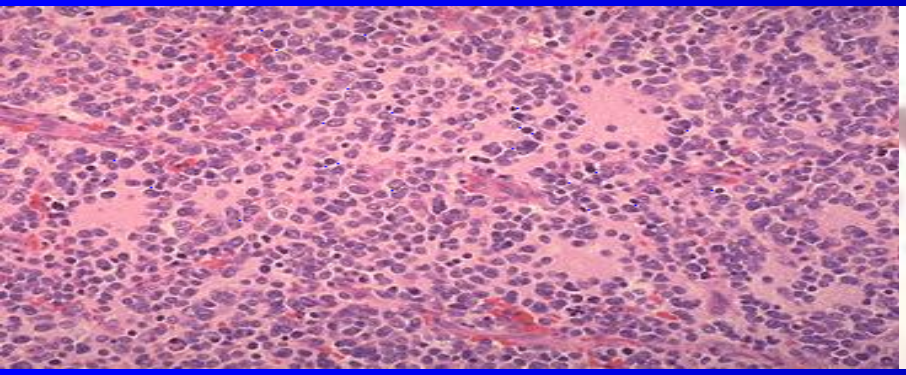
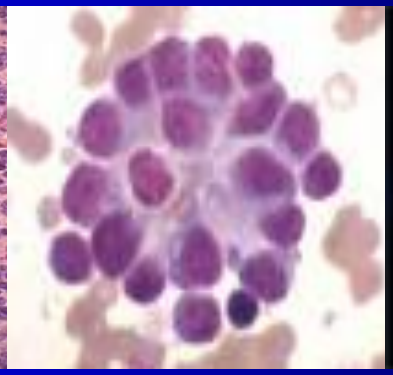
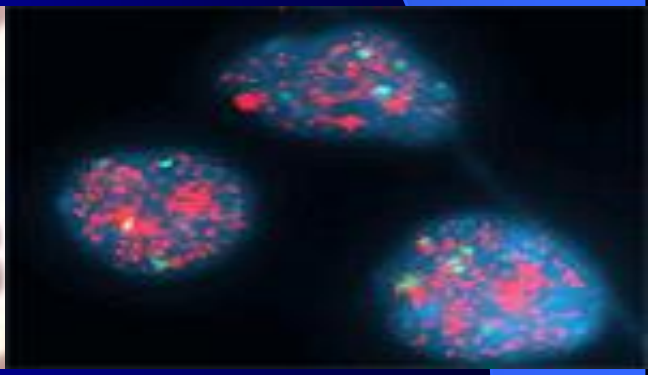
# Lokalizace

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



# Etiologie

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

# Specifika neuroblastomu

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

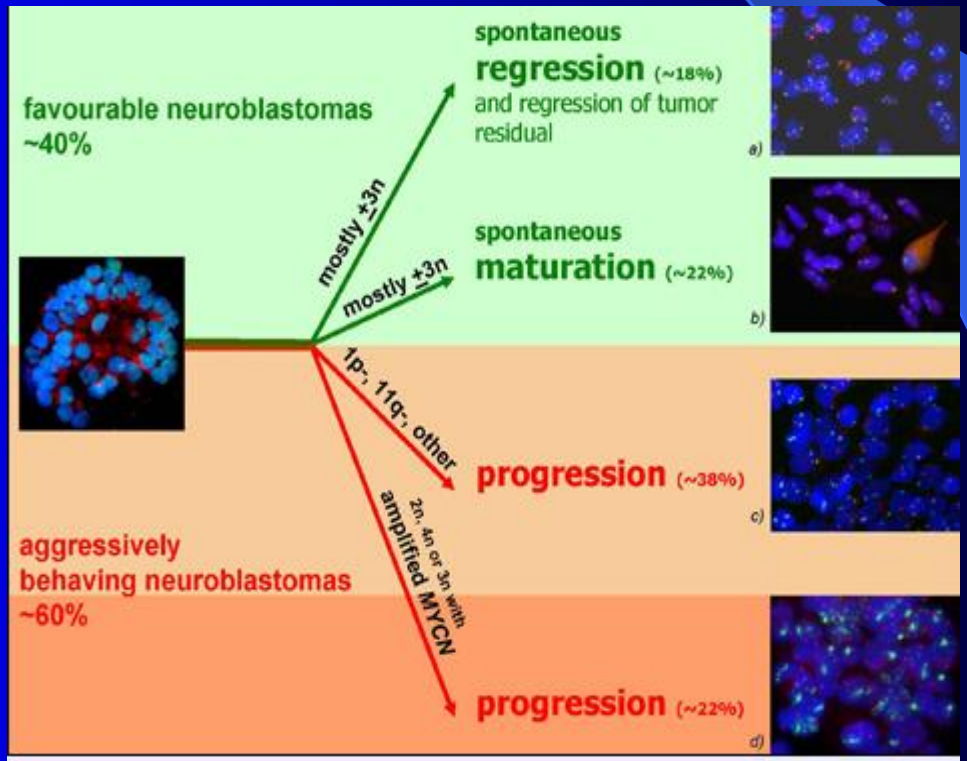


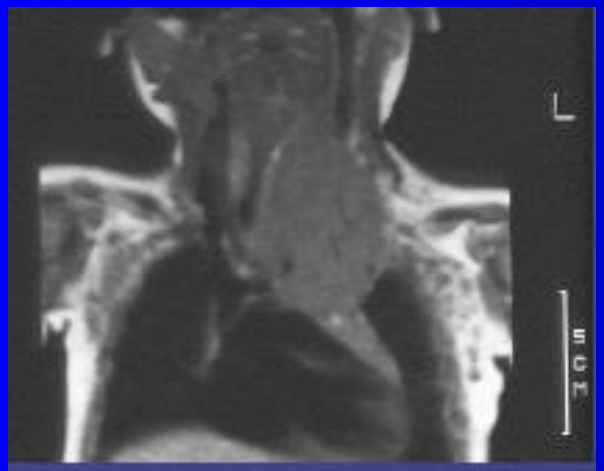

Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

# Klinické příznaky

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

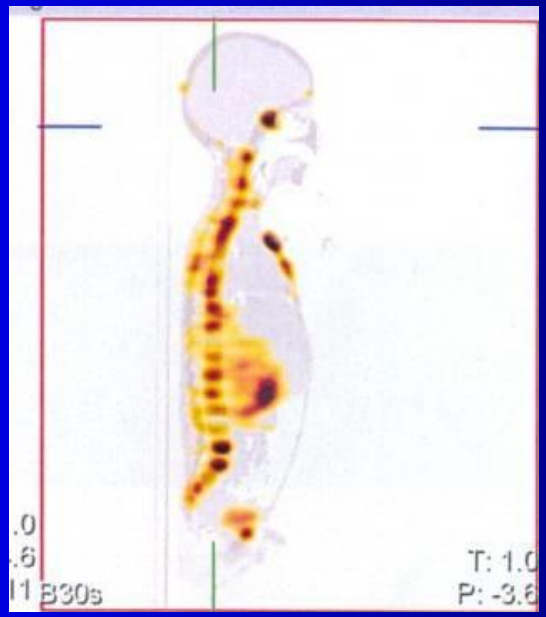
# Neuroblastom

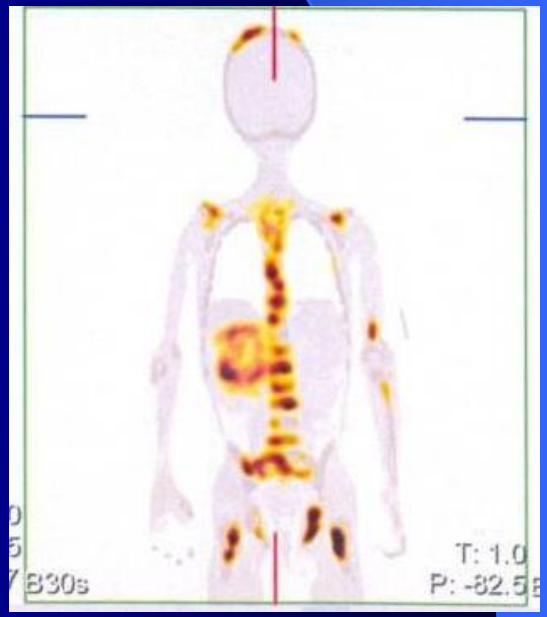
příznaky z lokálního růstu primárního tumoru



# Diagnostika

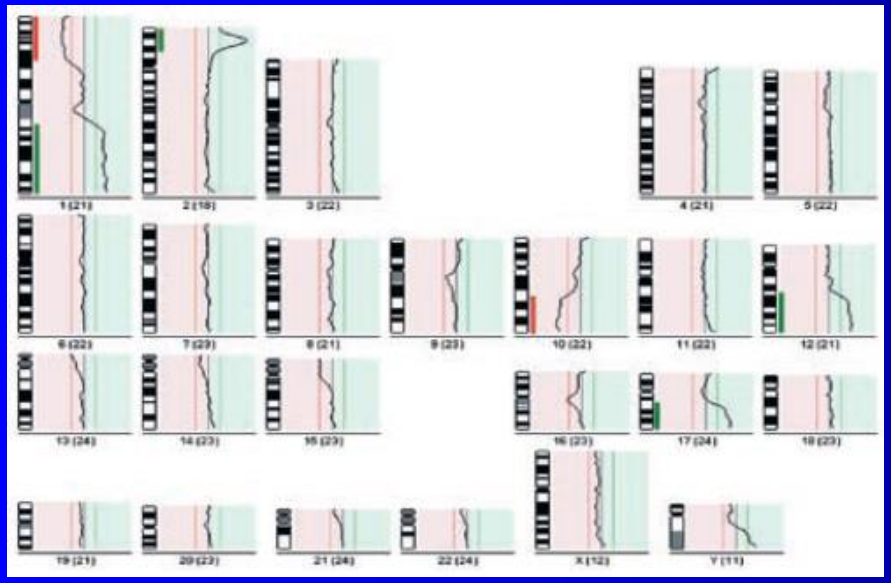
- Klinické vyšetření
- Nádorové markery: LDH, NSE, ferritin, **VMA/HVA a katecholamíny v moči**
- Radiologické vyšetření: UZ, rtg, CT/MRI
- **MJBG scan**
- KD a vyšetření nádorové tkáně – histologie nestačí k určení míry rizika a zahájení adekvátní léčby – biologické studie

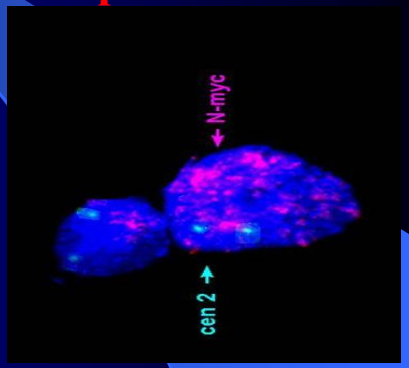


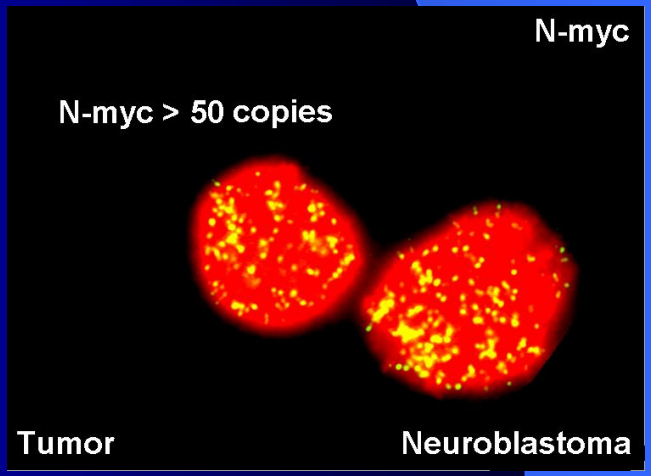



# Biologické studie

- **Zisk genetického materiálu – *NMYC***
- ***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





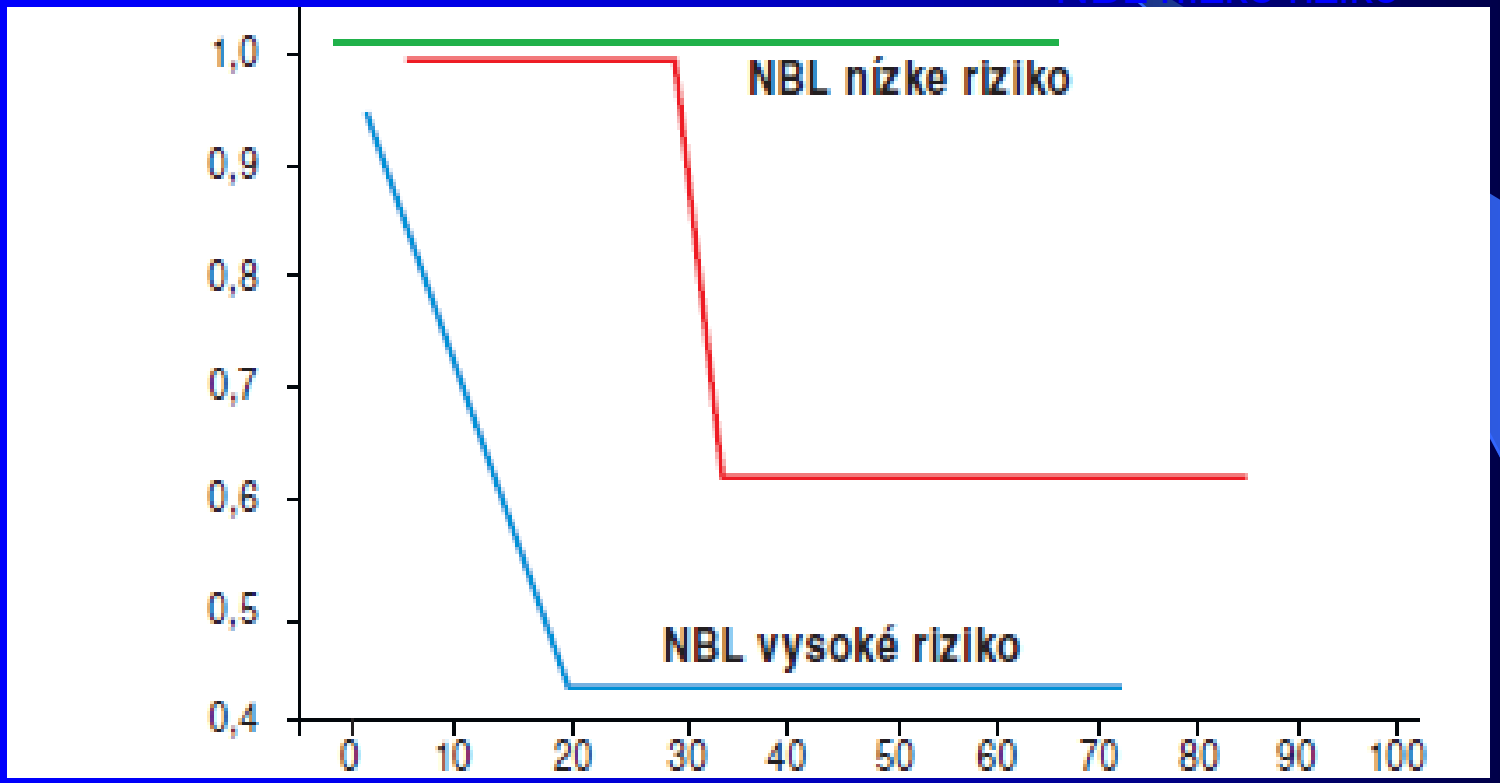



# Prognostické faktory

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

- **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

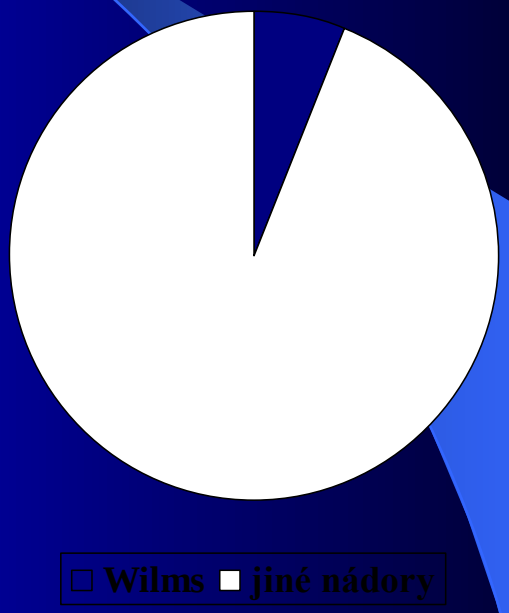


# Perinatální neuroblastom

- **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 progrese onemocnění – operace

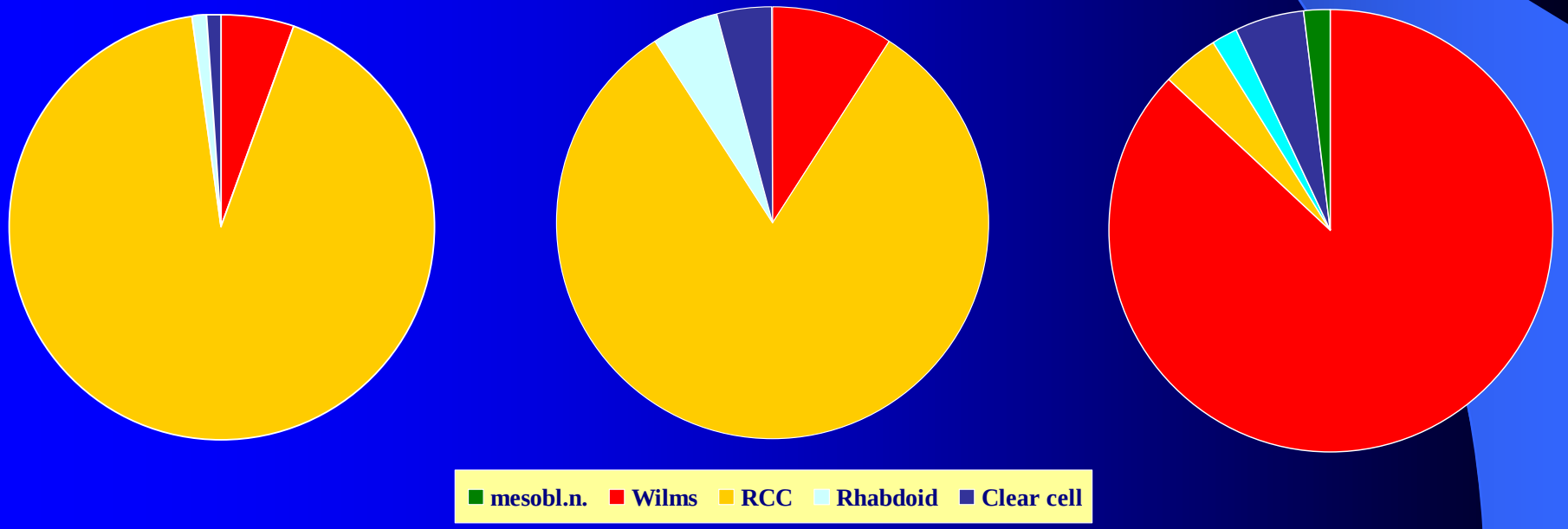
# Nefroblastom (Wilmsův nádor)

- 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



# 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% |



# Etiologie

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

| *Syndrom* | *Lokus* | *Genetická léze* | *Riziko WT* |
|---|---|---|---|
| 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

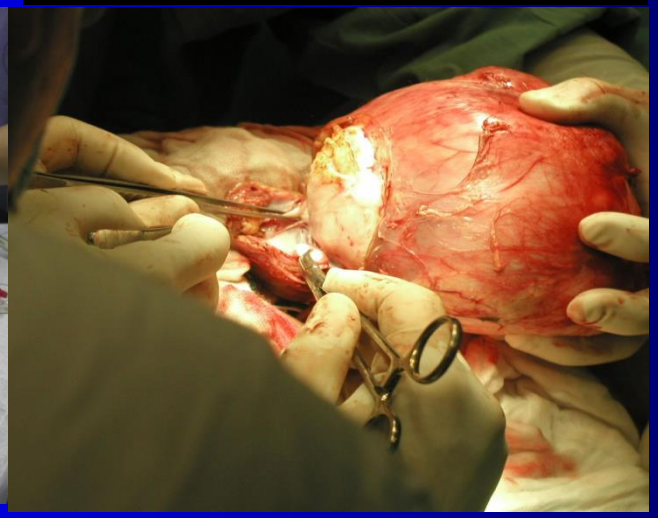
- Nejčastější příznak – asymptomatická hmatná (často i viditelná) nádorová masa
- Často náhodný nález
- Celkový stav dítěte velmi dobrý, bez alterace
- Méně než 1/3 pacientů má nespecifické příznaky:
  - subfebrility
  - únava
  - obstipace, bolesti bříška
- 10 – 30% pacientů má makroskopickou hematurii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

# Diagnostika

- Anamnéza
- Klinické vyšetření
- Zobrazovací vyšetření: UZ bříška ( + doppler)
  CT bříška, 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

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

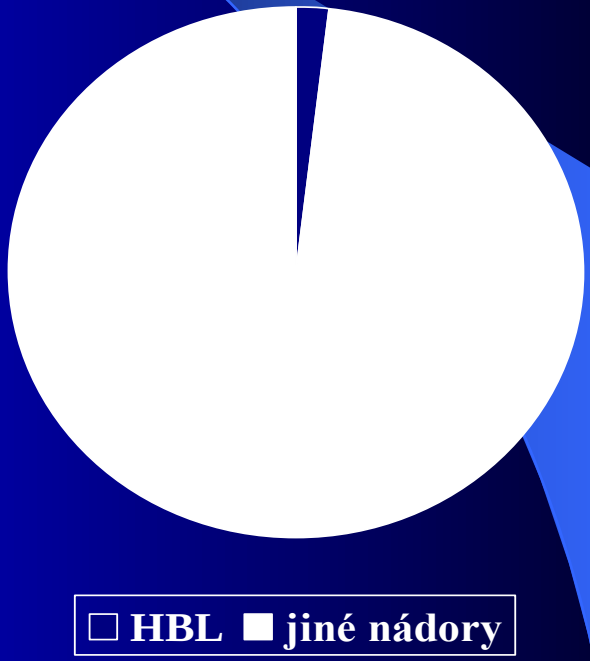


# Léčba nádorů ledvin

- 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
     heminefrektomie (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



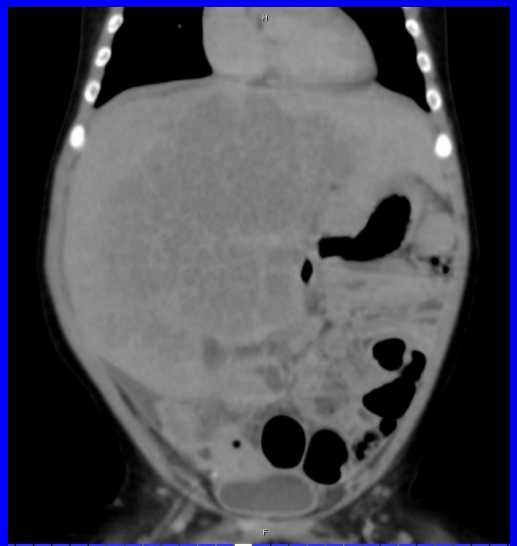
# Etiologie

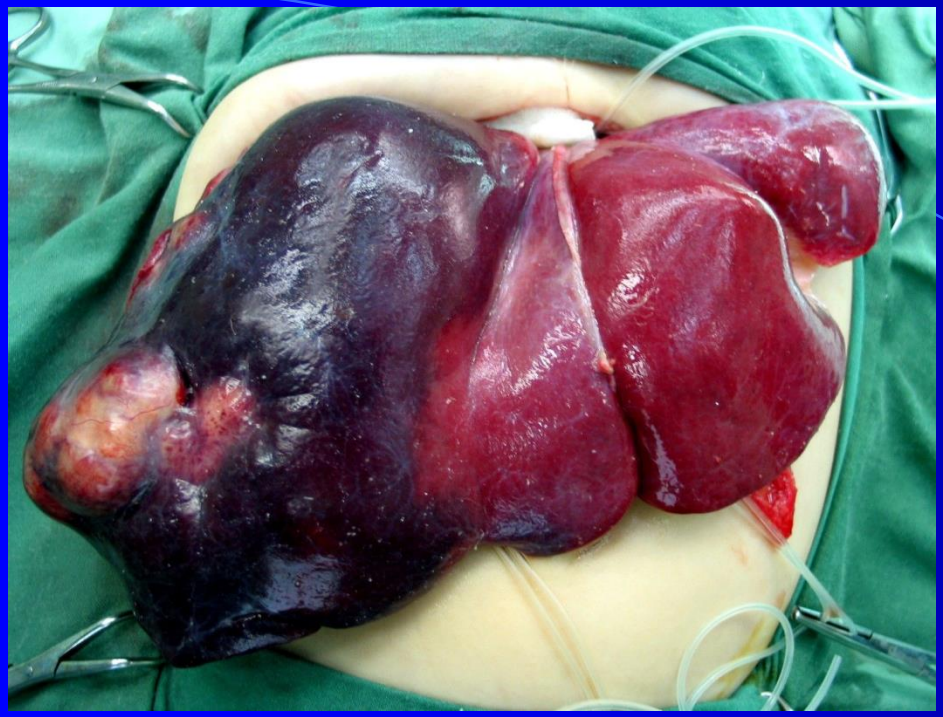
- **Příčiny (etiologie)** : většinou neznámá
- **Asociace s vrozenými faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
  - hemihypertrofie
  - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
  - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

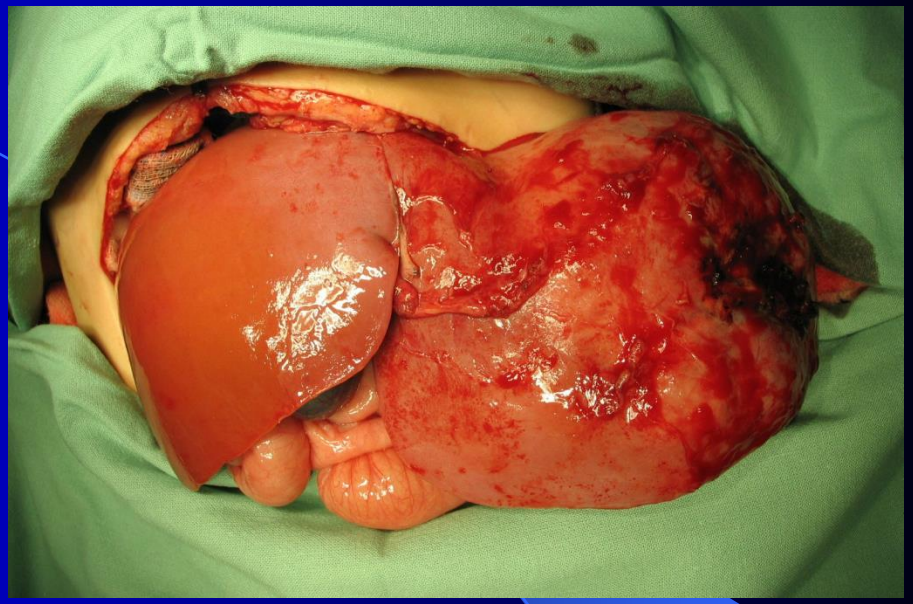
# Klinické příznaky

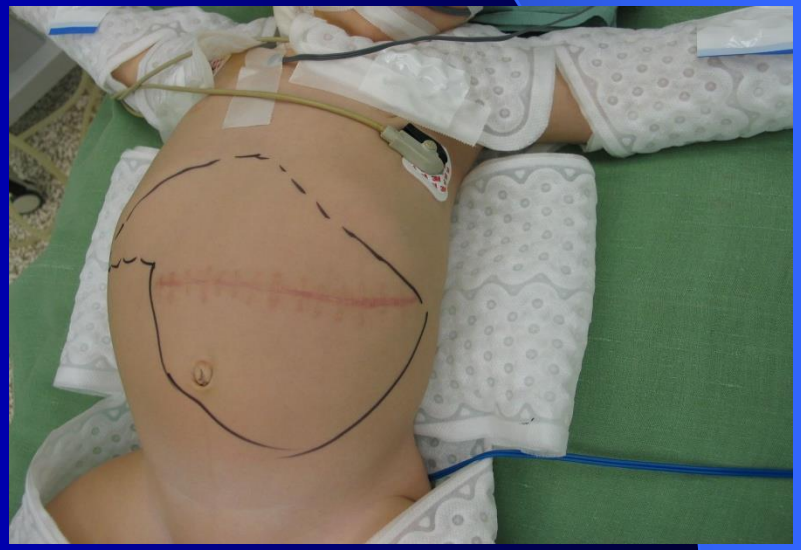
**Příznaky závisí od velikosti nádoru, rychlosti růstu nádoru, přítomnosti a lokalizaci metastáz a věku dítěte**

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









# Chemoterapie

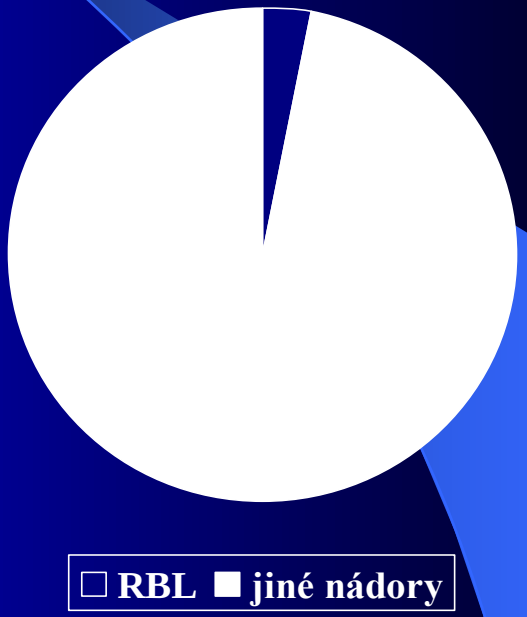
- CHT výrazně zlepšila přežívání pacientů s HBL
- Hepatoblastom patří mezi kurabilní typy nádorů
- Neoadjuvantní CHT * umožní změnu inoperabilního nádoru na operabilní
  * eradikace plicních metastáz
  * eradikace extrajaterní nemoci

# Prognóza hepatoblastomu

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

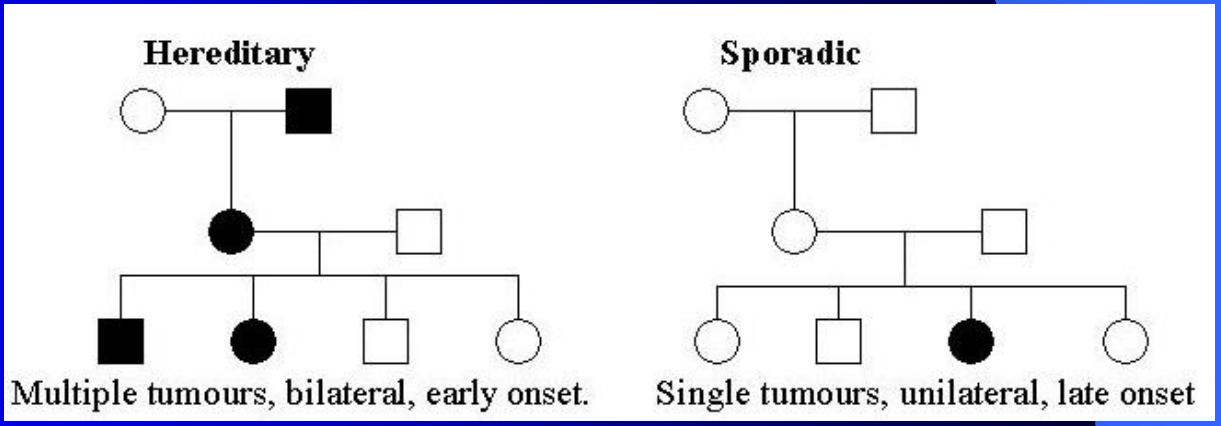
# Retinoblastom

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



# Etiologie

- příčinou onemocnění je maligní zvrat 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 zvratu postižené buňky (Knudsonova „two hits“ teorie, 1971)
- jedna třetina dětí s RBL má germinální mutaci
  - s pozitivní rodinnou anamnézou (hereditární forma)
  - de novo mutace na úrovni germinální buňky
- dvě třetiny mají sporadickou formu



# Klinické příznaky a diagnostika

90% dětí má alespoň z následující příznaků:

- leukokorie
- strabismus
- glaukom
- ztráta visu

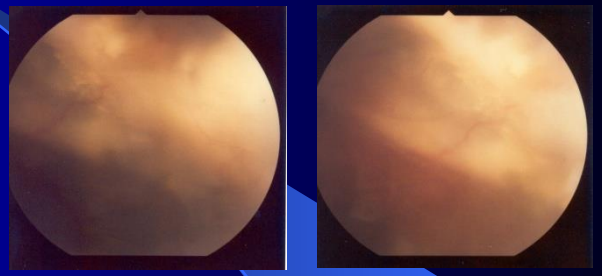
10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) =„pseudoretinoblastom“

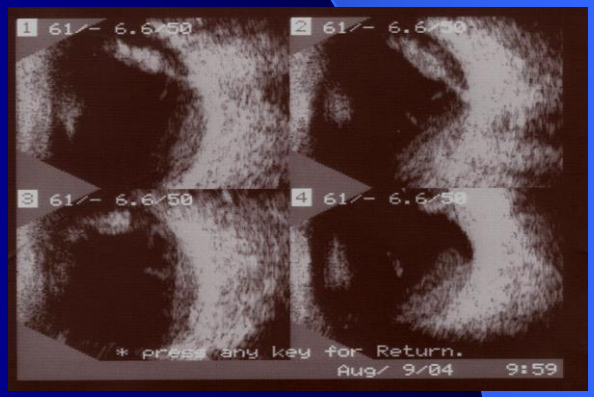
Oční vyšetření v celk. anestezii – určení lokálního rozsahu choroby intraokulárně

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






ultranosonagrie stejného tumoru

# Cíle a způsoby léčby

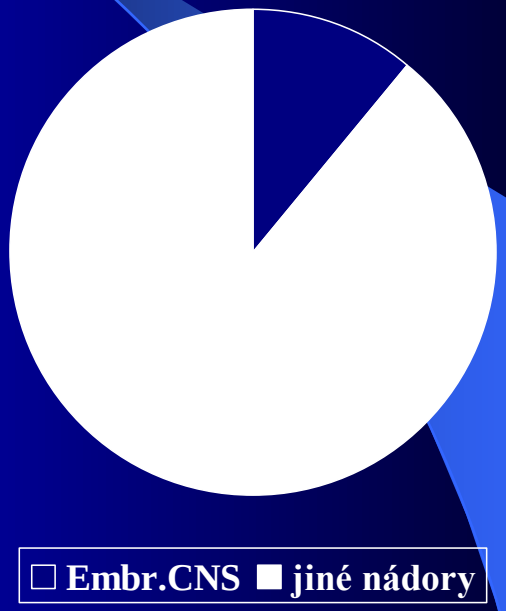
- **Cíle léčby**: 1. záchrana života
  2. záchrana visu, oka (tzv „eye-free survival“)
  3. minimalizace pozdních následků
- **Metody léčby**:
  1. enukleace
  2. lokální intraokulární léčba: kryoterapie
     thermoterapie
     laserová terapie
     radioaktivní plaky
  3. zevní radioterapie
  4. chemoterapie

# Vzácné embryonální typy nádorů

- Pleuro-pulmonální blastom
- Nediferencovaný blastom

# Embryonální nádory CNS

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



# WHO 2000 klasifikace embryon.CNS nádorů

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

- 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….