

Základy klinické onkologie

Nádory u dětí

Karel Zitterbart, Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



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

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

zdroj: www.hemofilici.cz, 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

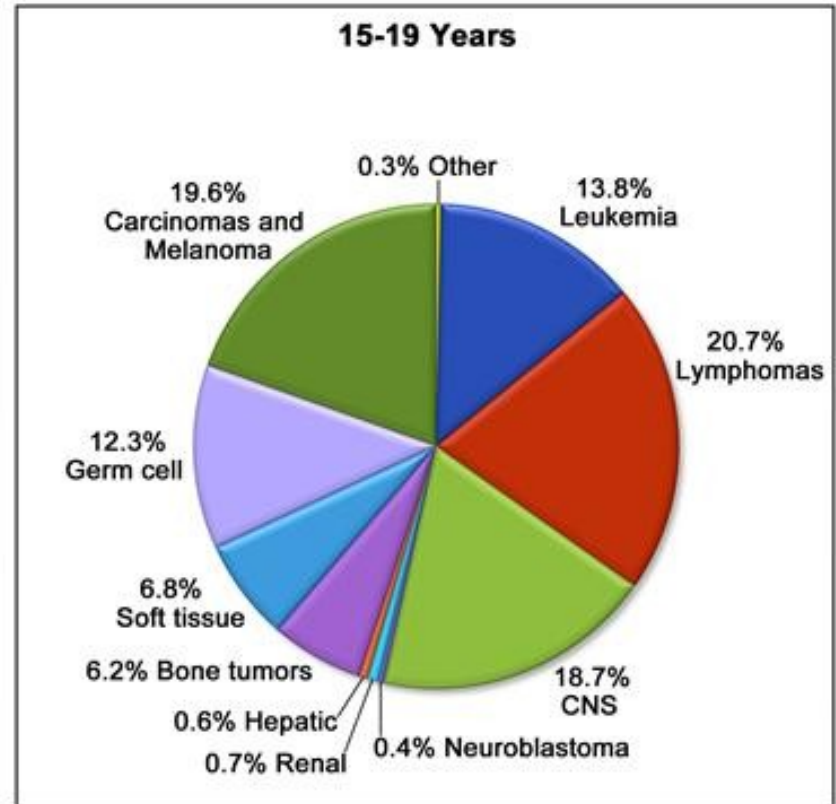
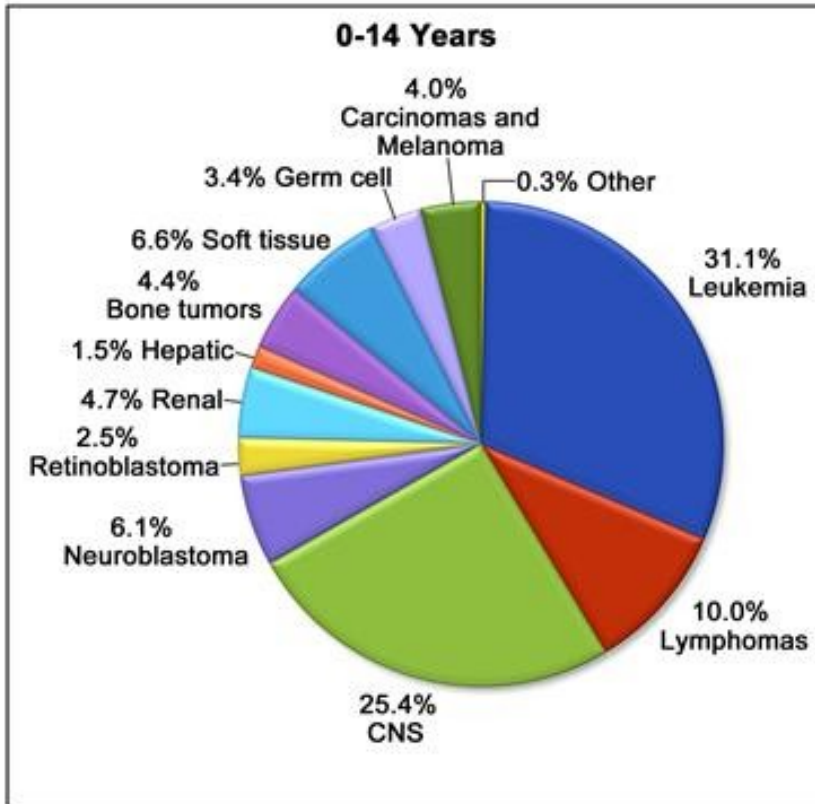
Nádory u dětí častější než fenylketonurie apod.

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

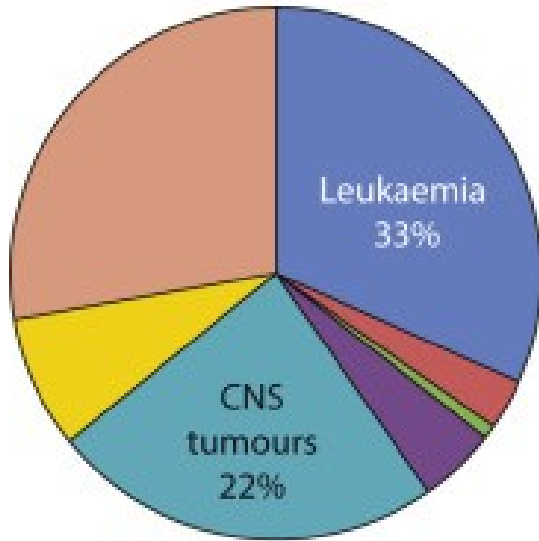
Rank	Cause of Death	Number of Deaths	Total Deaths (%)
1	Accidents (unintentional injuries)	4079	36
2	Cancer	1377	12
3	Congenital anomalies	918	8
4	Assault (homicide)	718	6
5	Heart disease	403	4
6	Intentional self-harm (suicide)	272	2
7	Influenza and pneumonia	216	2
8	Septicemia	166	2
9	Chronic lower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

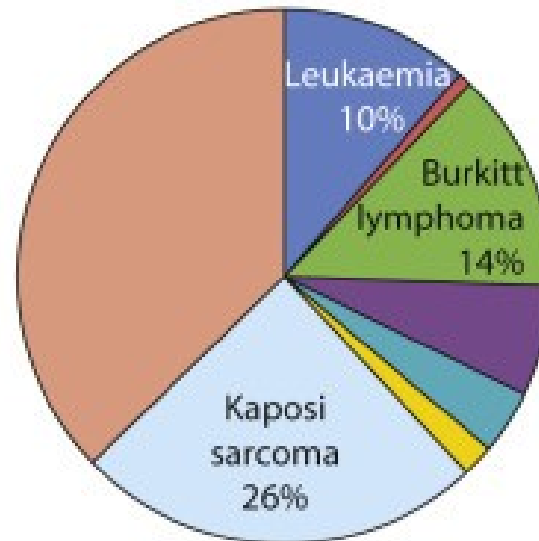
Age-Adjusted and Age-Specific Cancer Incidence Rates for Patients 0-19 Years of Age (SEER 2005-2009)



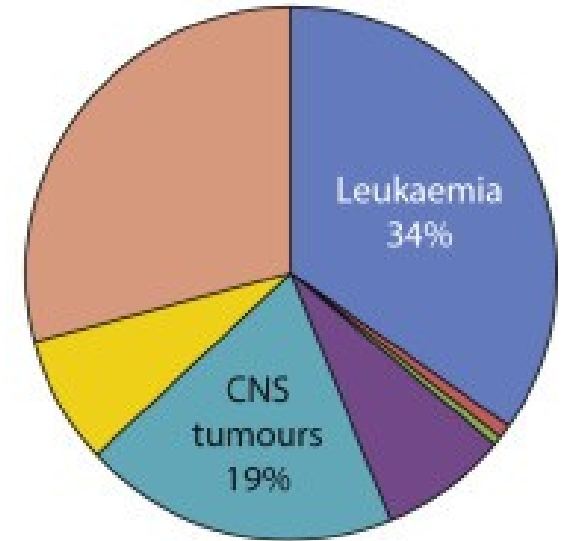
Europe



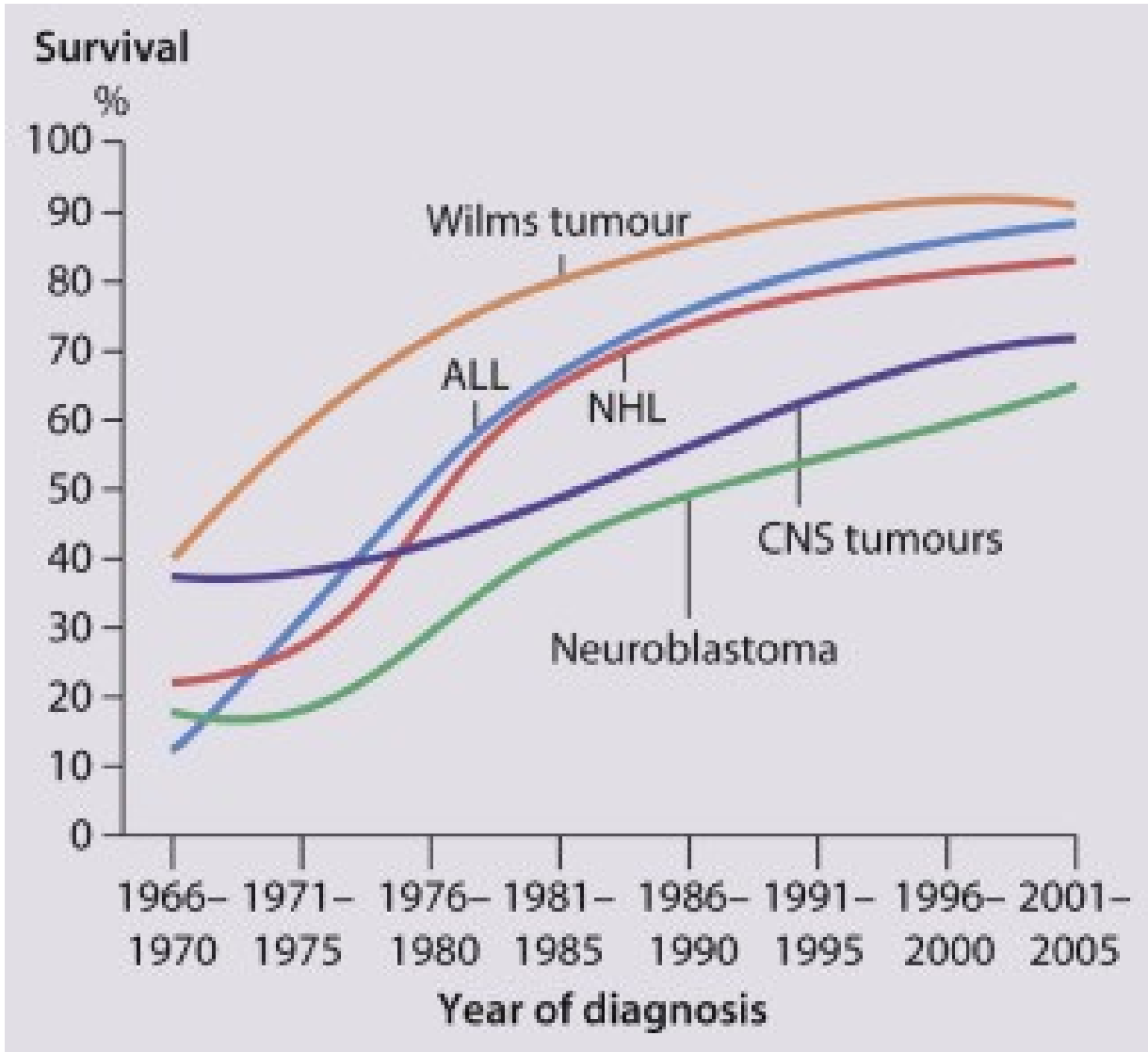
Africa



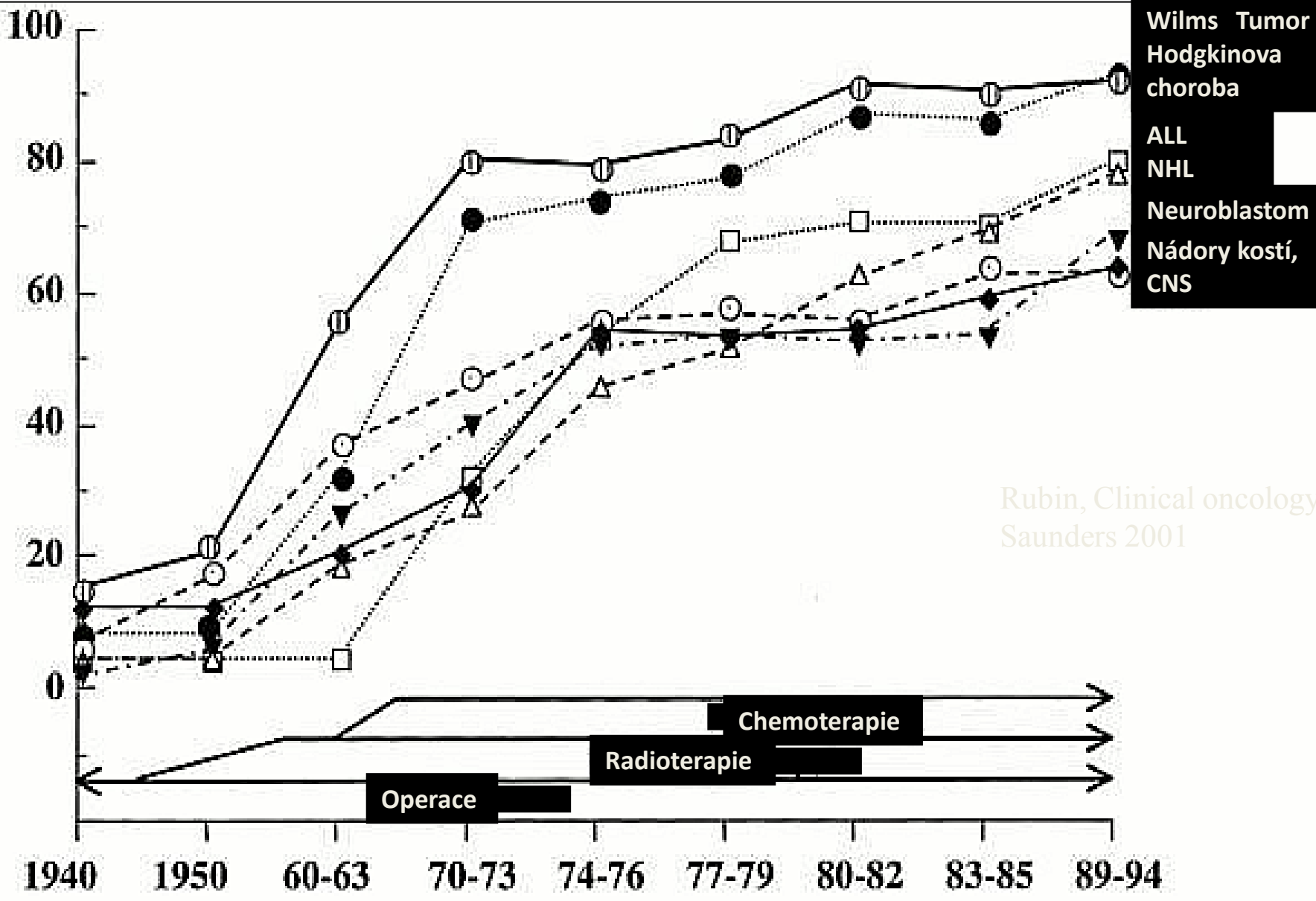
East Asia



- Leukaemia
- CNS tumours
- Hodgkin lymphoma
- Neuroblastoma
- Burkitt lymphoma
- Kaposi sarcoma
- Other lymphoma
- Other neoplasms



EFS v %

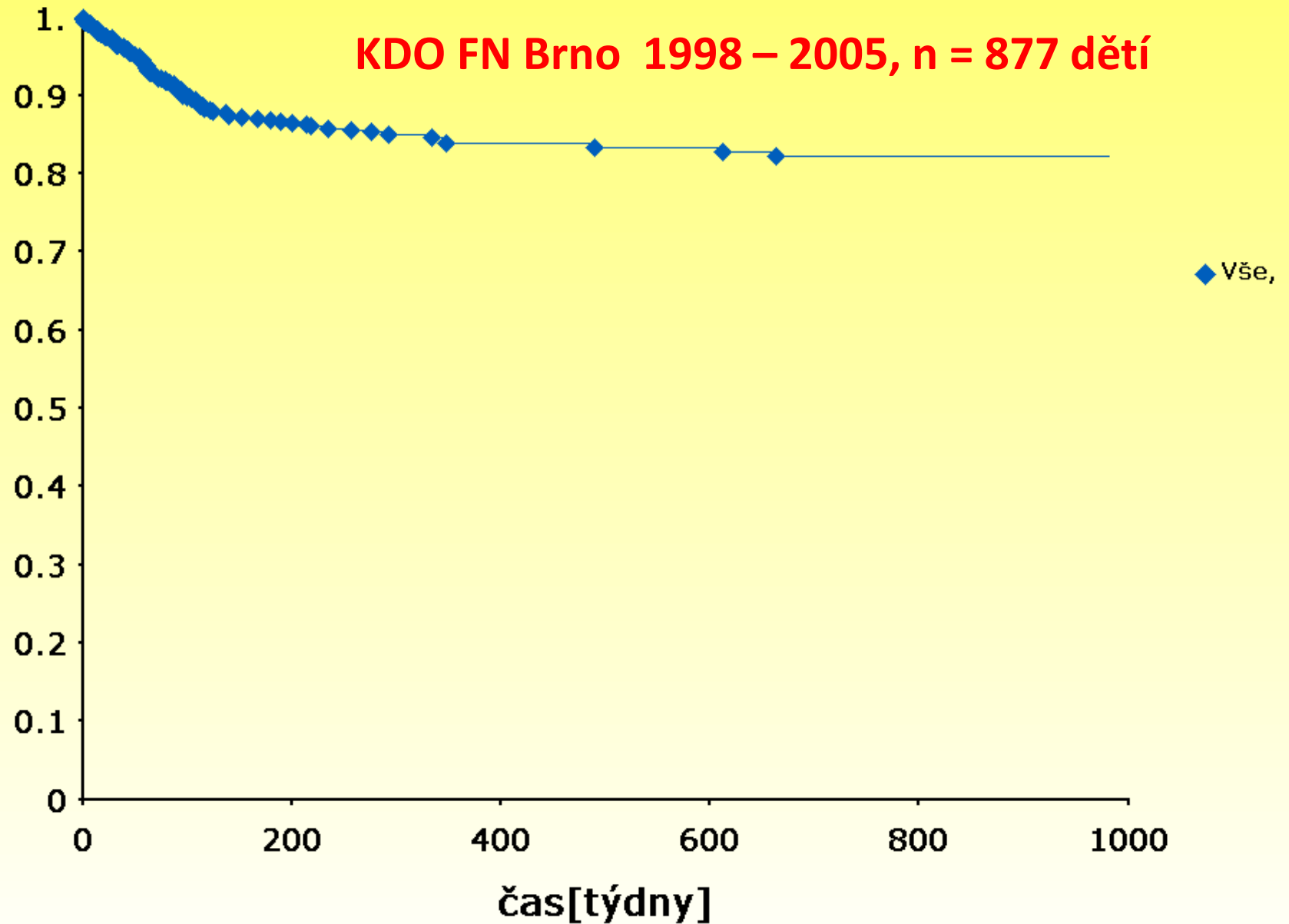


Rubin, Clinical oncology, Saunders 2001

Analýza přežití

KDO FN Brno 1998 – 2005, n = 877 dětí

Kumulativní podíl přežívajících



Presentation of malignant disease in children

Brain tumours:

- Raised intracranial pressure
- Neurological signs – depends on anatomical position

Retinoblastoma:

- Screening if positive family history
- White pupillary reflex or squint

Lymphomas:

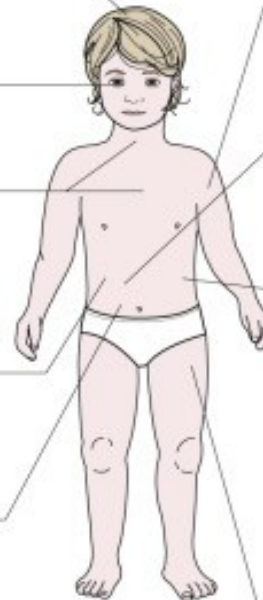
- Enlarged lymph nodes in the neck or abdomen
- Mediastinal mass – may cause superior vena caval obstruction.

Wilms tumour:

- Large abdominal mass in a well child
- Occasionally anorexia, abdominal pain, haematuria

Langerhans cell histiocytosis:

- Seborrhoeic rash
- Widespread soft tissue infiltration
- Bone pain, swelling or fracture
- Diabetes insipidus



Soft tissue sarcomas:

- Mass any site

Neuroblastoma:

- Abdominal mass
- Spinal cord compression
- Weight loss and malaise
- Pallor, bruising
- Bone pain

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL):

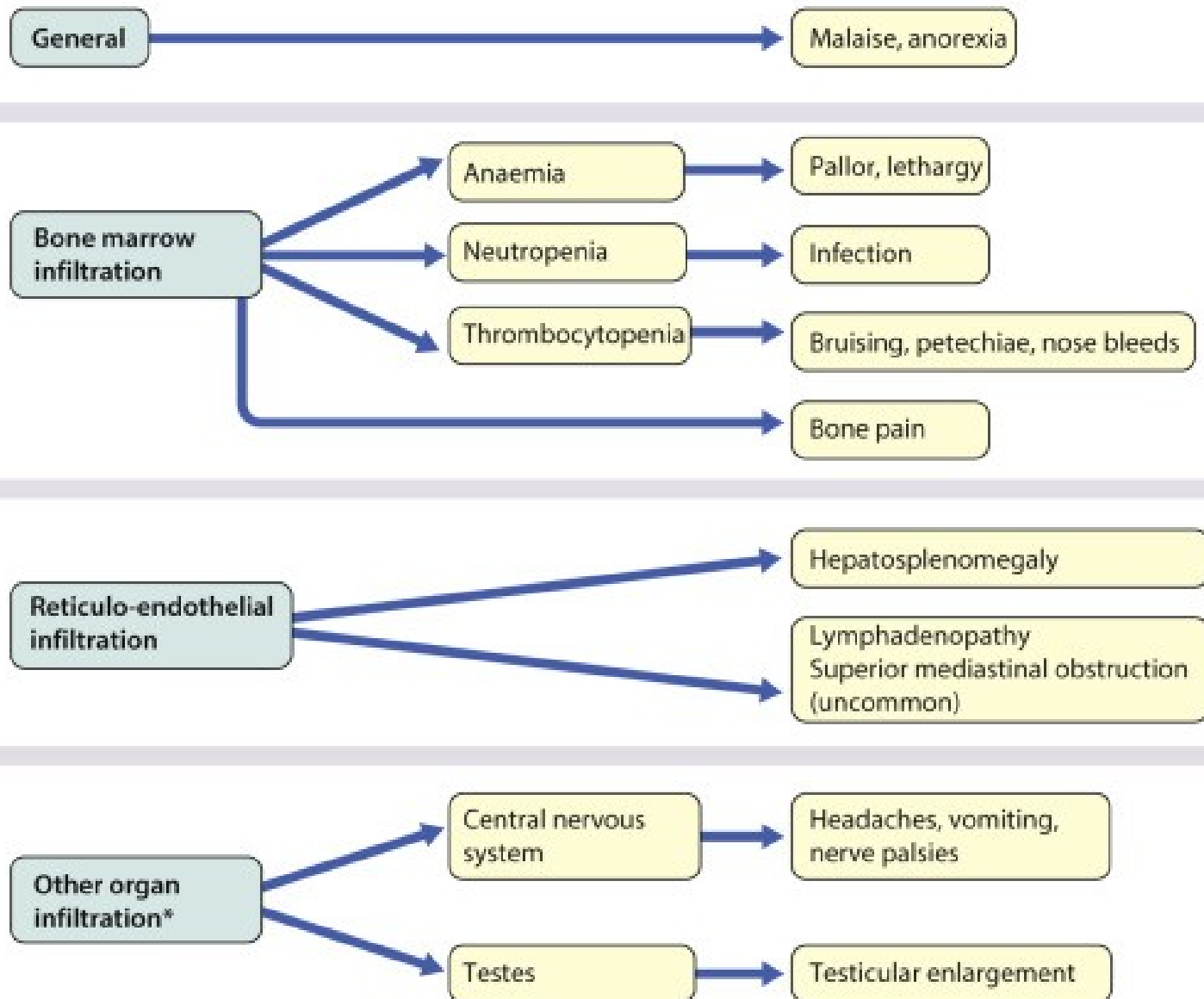
- Malaise, anorexia
- Pallor, lethargy
- Infections
- Bruising, petichiae, nose bleeds
- Lymphadenopathy
- Hepatosplenomegaly
- Bone pain

Malignant bone tumours:

- Localised bone pain

Pre-school (<5 years old)	School-aged	Adolescence
Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) – peak incidence Non-Hodgkin lymphoma	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) Hodgkin lymphoma
Neuroblastoma	Brain tumours	Malignant bone tumours
Wilm tumour		Soft tissue sarcomas
Retinoblastoma		

Signs and symptoms of acute leukaemia



*Rare at diagnosis, more often at relapse

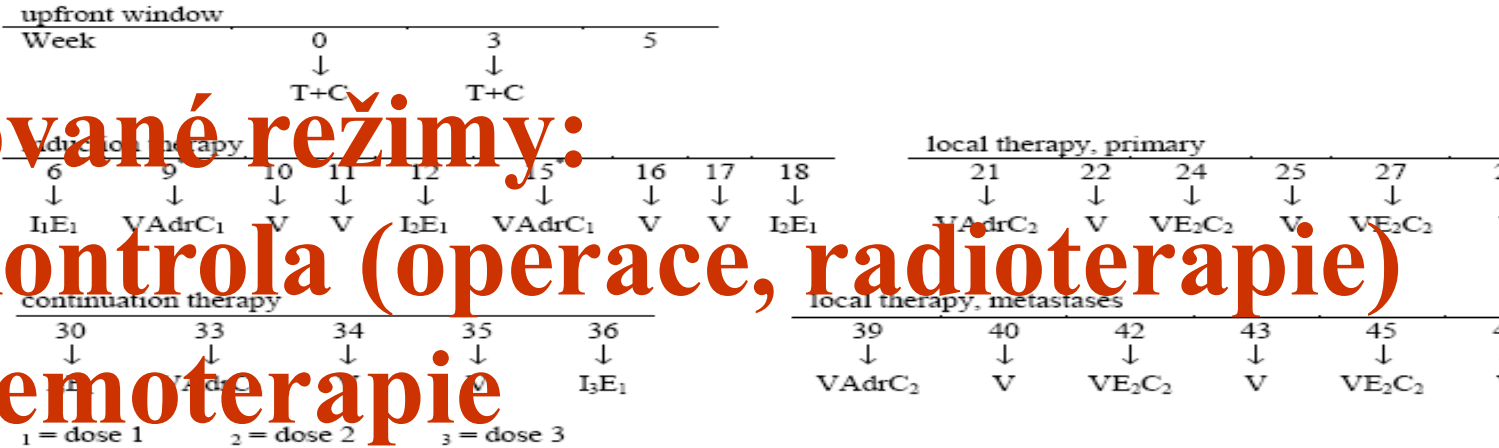
Rozdíly mezi dětskou onkologií a onkologií dospělých

Dítě není zmenšený dospělý.....

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



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



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
C₁ = Cyclophosphamide 2.1g/m², daily x 2
I₁ = Ifosfamide 3.6g/m² with mesna, daily x 5
I₂ = Ifosfamide 2.8 g/m² with mesna, daily x 5
E₁ = 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
C₂ = Cyclophosphamide 1.5g/m²
E₂ = Etoposide 150mg/m², daily x 3

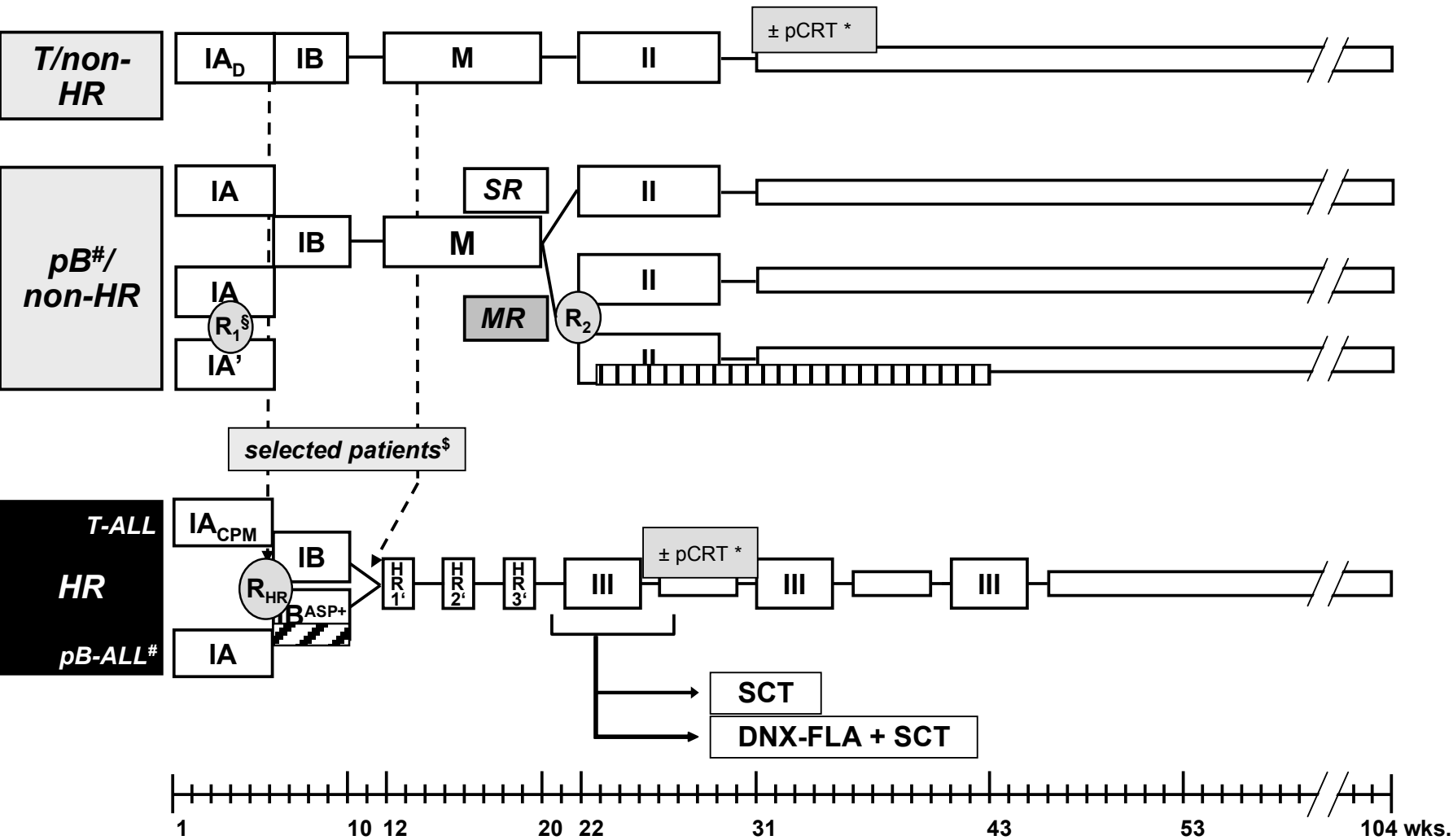
Meduloblastom kojenci INDUCTION CHEMOTHERAPY

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														
Etoposide 1.7mg/kg PO		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						

* 1.5 mg maximum

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

AIEOP-BFM ALL 2009



- | | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|---|
| IA | Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29) | IA_D | Prot. IA _D (with Dexa 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) | IB_{ASP+} | Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP) |
| IA_{CPM} | Prot. IA _{CPM} (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10) | | PEG-L-ASP given for 20 weeks |

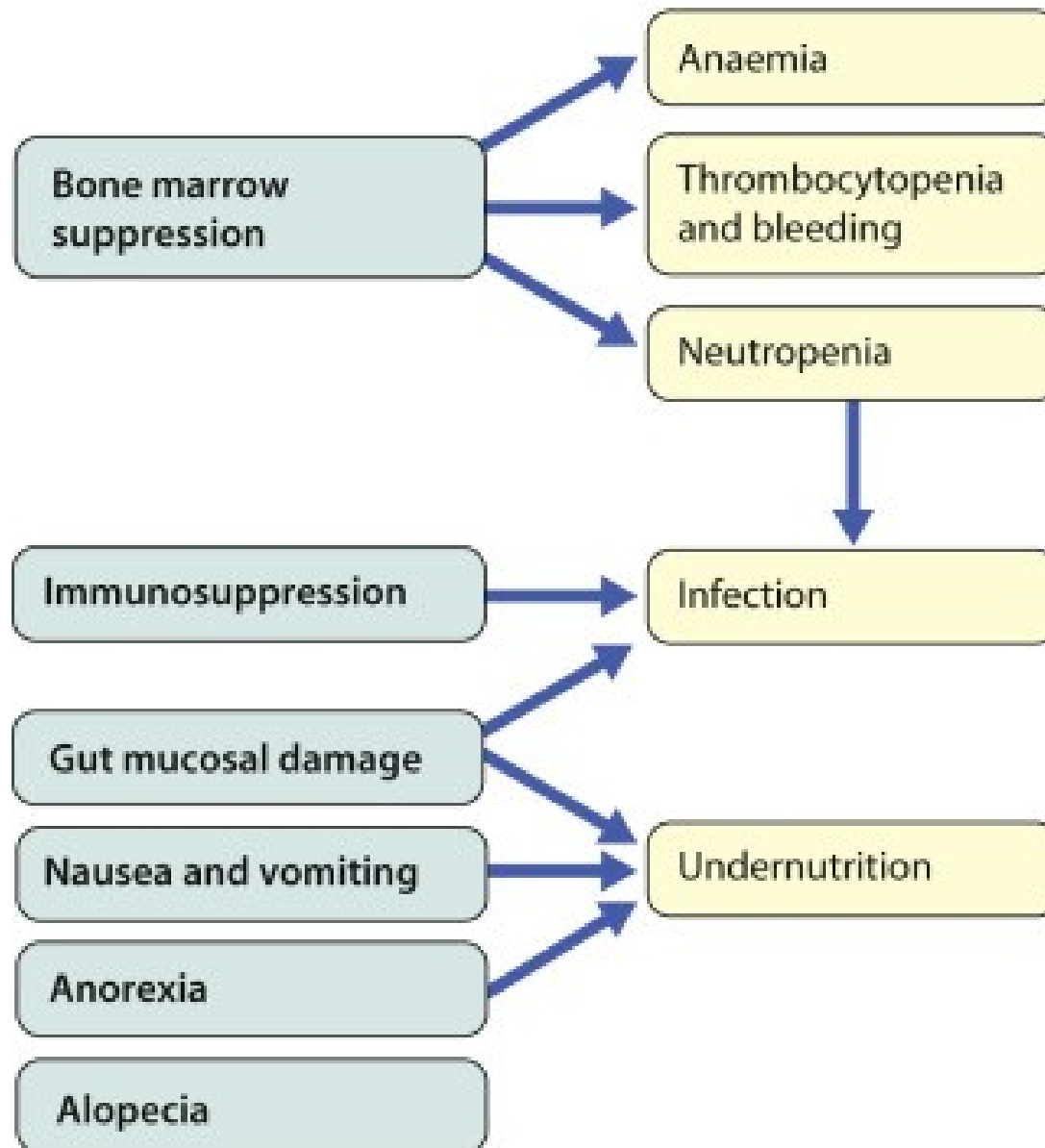
or immunophenotype unknown

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

§ for eligibility for randomization see protocol

§ see protocol

Short-term side-effects of chemotherapy



Náhlé příhody v onkologii

Nejčastější:

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

Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu

Nádor

invazivní růst

obstrukce

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

infiltrativní růst

perforace

střevo

výpotek

perikardiální
pleurální
ascites

metabolické/paraneoplastické projevy

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

Nádor jako náhlá příhoda

Břišní:

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

Metabolická:

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

Nádor jako náhlá příhoda

Neurologická:

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

Hrudní:

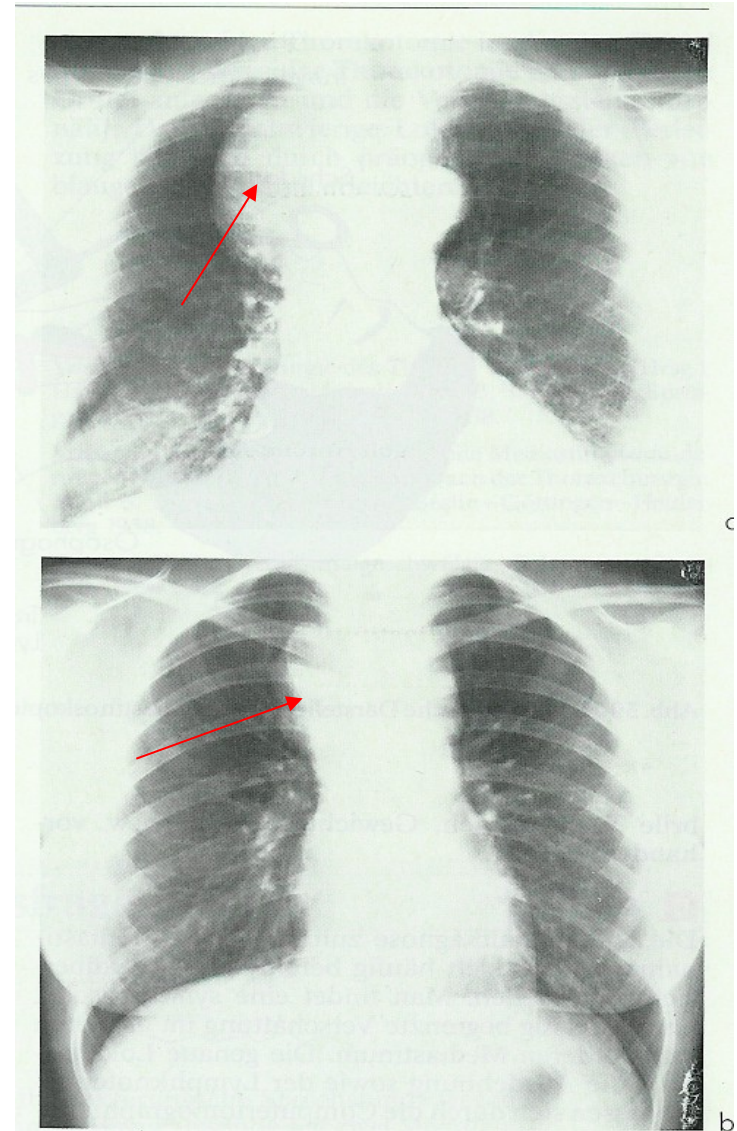
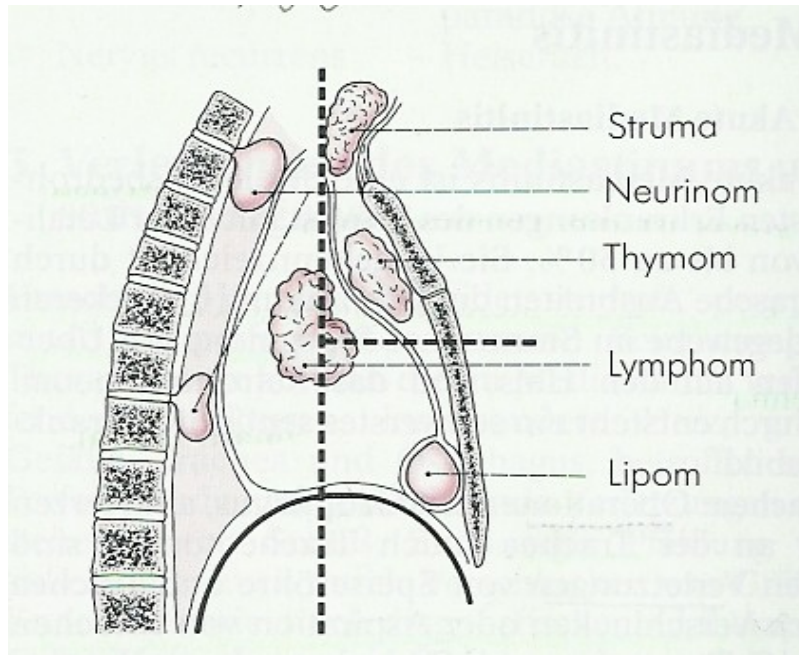
- ♦ syndrom HDŽ, horního mediastina
- ♦ pleurální a perikardiální výpotek, srdeční tamponáda

Syndrom horní duté žíly

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

Diagnosa sy VCS

Často náhodný rentgenový nález



T NHL mediastina – sy VCS



Před léčbou

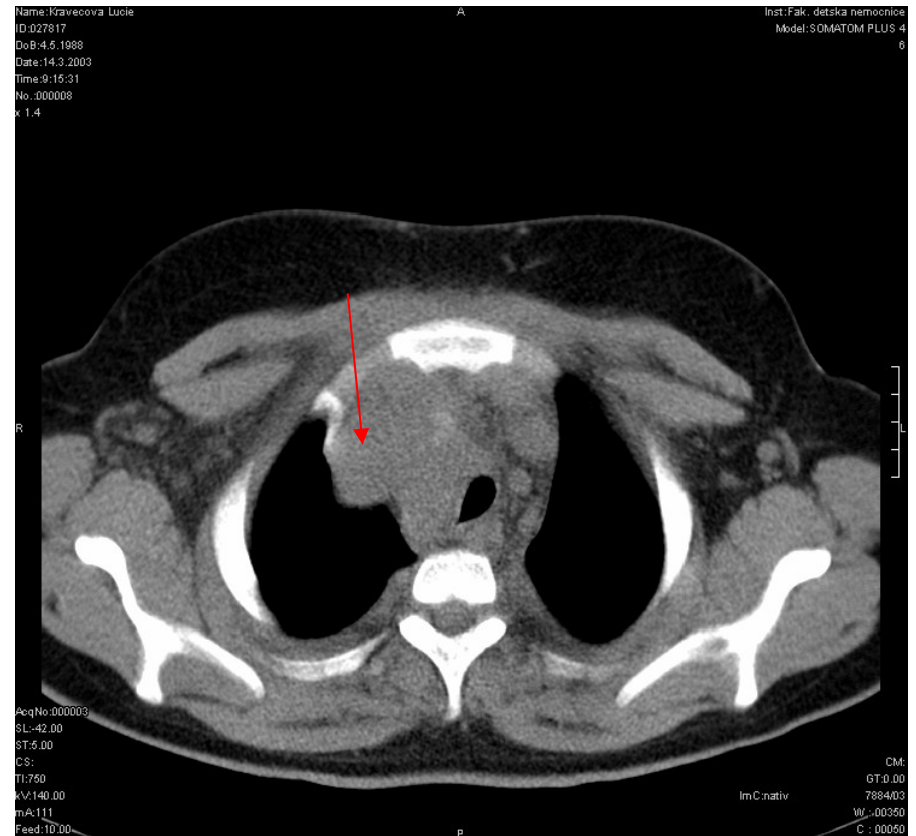
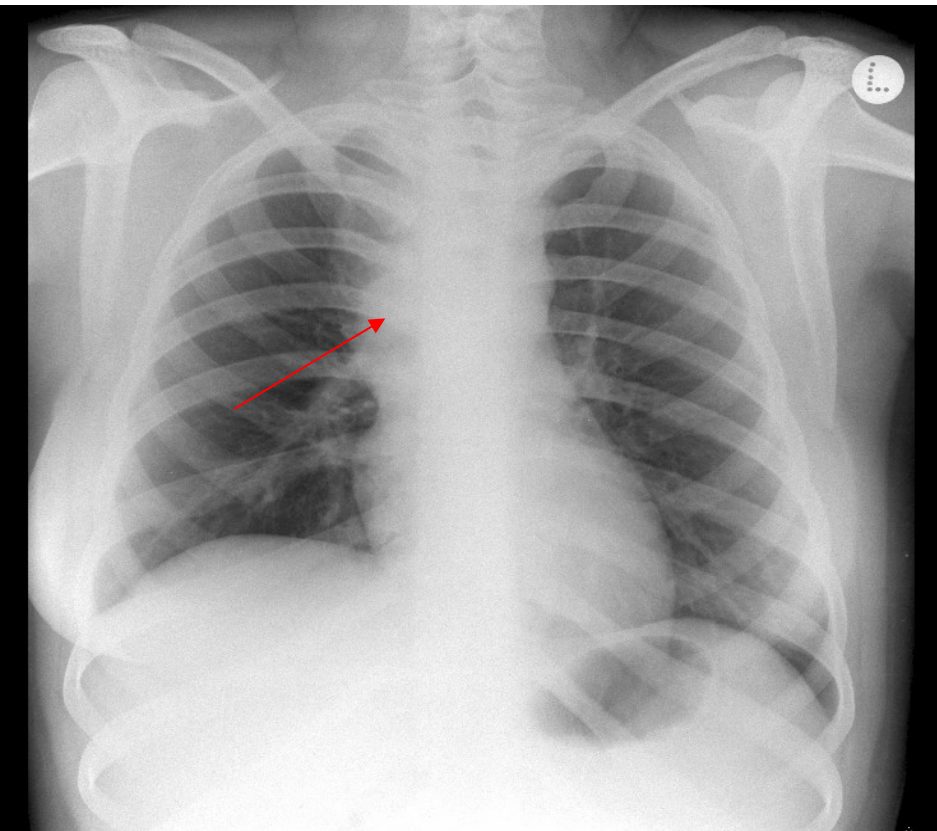


Po indukční léčbě

Sy horní duté žíly – vyšetření

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

Rtg a CT obraz nádoru mediastina



Principy léčby sy horní duté žíly

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

Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression)

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

Patofyziologie syndromu míšní komprese

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

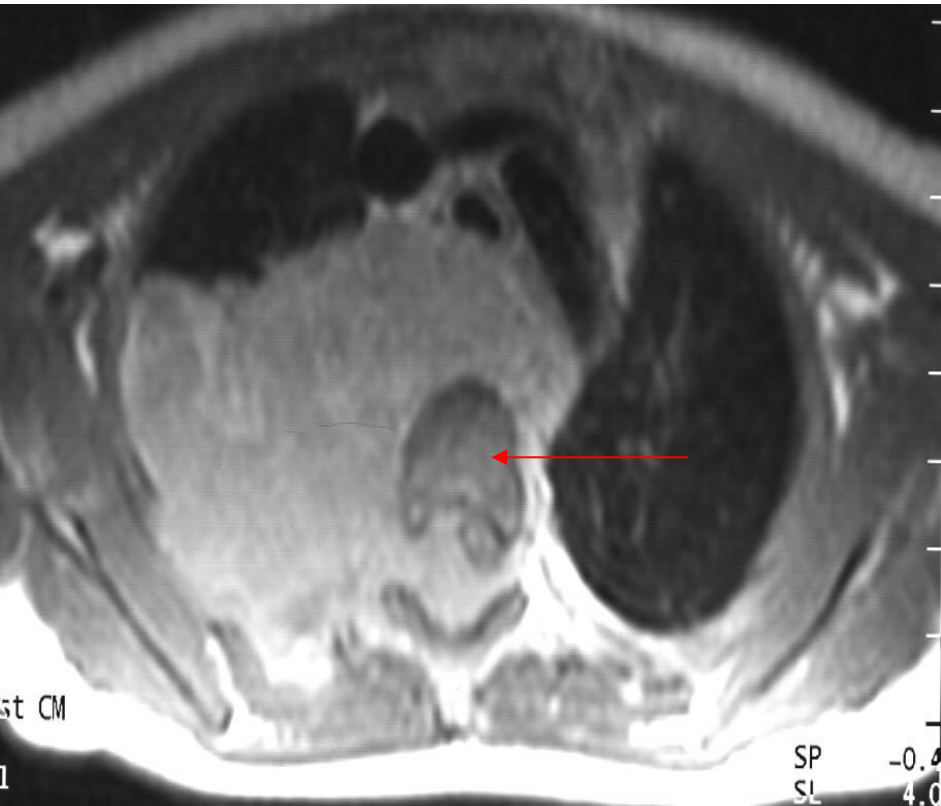
Sy míšní komprese - etiologie

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

Sy míšní komprese – vyšetření

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

Nádory a afekce způsobující míšní kompresi



Neuroblastom retroperitonea



Benigní neurofibrom

Syndrom míšní komprese - klinika

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

Syndrom míšní komprese - terapie

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

Syndrom nitrolební hypertenze

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

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

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

Klinické příznaky a diagnostika sy ICH

Klinické příznaky: - ranní bolest hlavy, zvracení bez nauzey

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

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

- **neurologické vyšetření**

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

CT obrázky nádoru mozku u dítěte



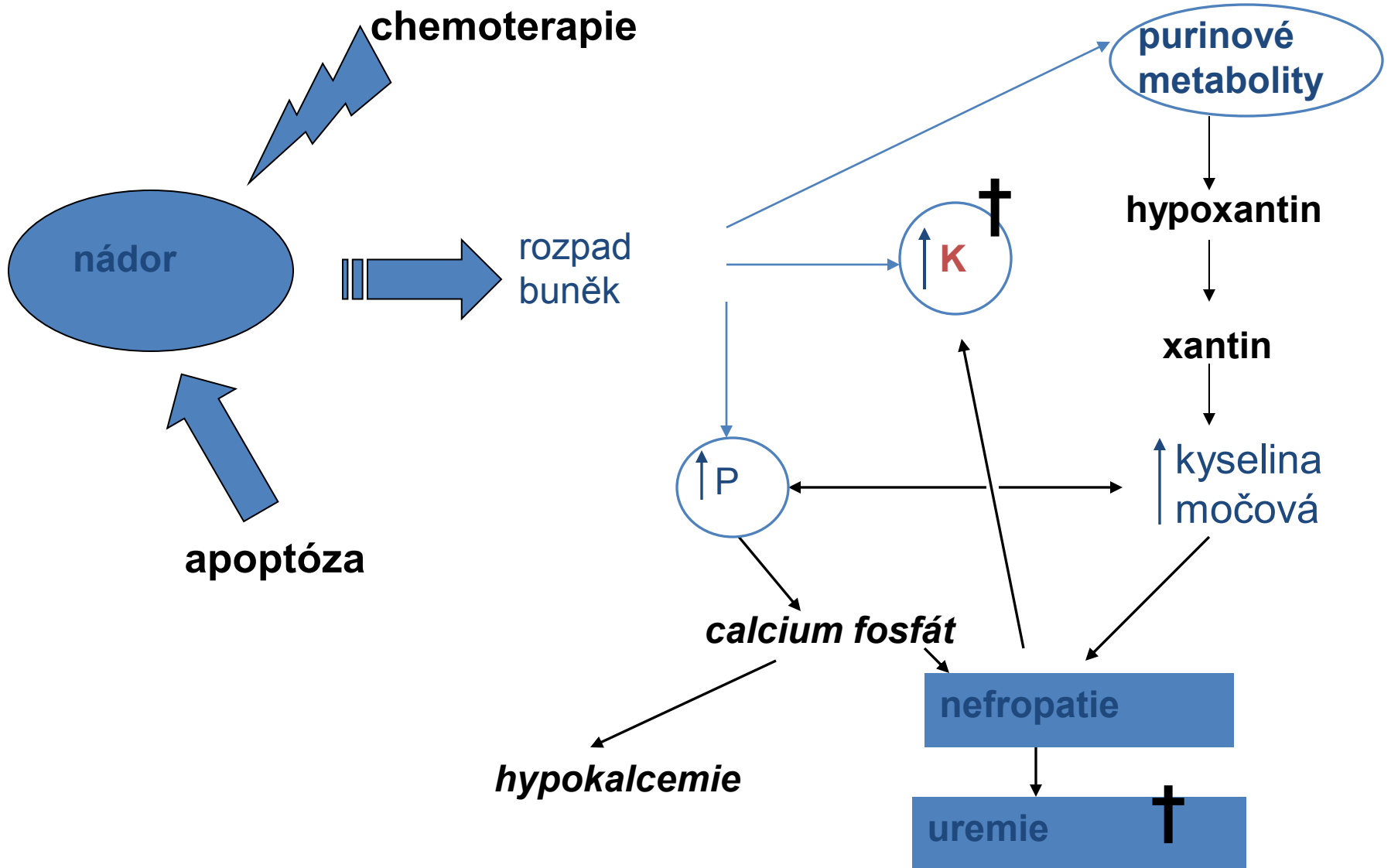
CT vyšetření: - má svoje nezastupitelné místo i v éře MRI

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

Principy léčby syndromu ICH

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

Syndrom akutní lýzy tumoru (SALT) –patofyziologie



TLS – incidence a rizikové faktory

■ maximum výskytu 0 – 4 den

■ Laboratorní TLS 42%

Klinický TLS 6%

Rizikové choroby ↑ rychlý bb. obrat
sensitivita na CHT

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

Burkit lymfom
B-ALL

vysoké
riziko

ALL

CLL

AML

HDI

nízké
riziko

LGL

neuroblastom

germ cell

vzácně

Prevence tumor lysis syndromu

Rizikový pacient bez známek laboratorního nebo klinického TLS

A: Hydratace

3 l /m²/den FI/2 – iniciálně bez K, Ca, P ideálně 24 hod před CHT

cíl: diuresa 100ml / m²/hod ← furosemid
manitol

B: Alkalizace

- pouze v případě hyperurikemie, pokud není podávána rasburicasa

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

hypoxantin, xantin pH moči max. 6,5


- po normalizaci kys. močové alkalizaci ukončit


C: allopurinol –pacienti s nízkým rizikem rozvoje TLS

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

D: Pozvolná eskalace dávek CHT, kortikoidů

Léčba syndromu tumor lysis syndromu

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

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

léčba : zvýšení hydratace , žádné aditivní Ca

po. chelatátory (minimální význam) *aluminium hydroxid*

hemodialýza (účinnější než CVVH)... kdy?

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

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

!! Léčba pouze při symptomatické hypokalcemii =tetanie!!

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

Léčba tumor lysis syndromu -II



K >6mmol/l

-nausea, zvracení , anorexie, svalová slabost, parestezie

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

léčba : 1. beta 2 mimetika inhal.

salbutamol(Ventolin) 2 vstříky á 15 min

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

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

3. Ca gluconicum, furosemid

4. dialýza

Léčba tumor lysis syndromu III

Hyperurikemie

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

neovlivní již vytvořenou KM, pokles KM s latencí 2 dnů

nevýhoda : snižuje degradaci jiných purinů (6-MP)

zatím pouze p.o.

alkalizace pouze pokud není P a do normalizace KM

rasburicase

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

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

Léčba renálního selhání

Příčiny - urátová nefropatie

- calciumfosfátová nefrokalcinosa
- tumorosní infiltrace
- nefrotoxické léky

Indikace k eliminační metodě

oligoanurie neragující na volumoterapii a diuretika

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

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



Hyperleukocytóza

- Definice: Leu > 100 000 / mm³
- Patogeneza: - **hyperviskozní sy**: - nádorová embolizace
 - poruchy mikrocirkulace
 - respirační problémy, poruchy difuze O₂
 - krvácení (CNS, GIT, plíce)
- - **metabolické problémy (SALT)**
- Výskyt: 9 - 13% dětí s ALL
 - 5- 22% dětí s ANLL (AML), 85% s CML
 - hyperleukocytóza je spoluodpovědná za 23% mortality u AML a 5% u ALL
- Příčiny úmrtí: - plicní krvácení
 - krvácení do CNS
 - renální selhání

Hyperleukocytóza – klin.příznaky

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

Febrilní neutropenie - definice

- neutropenie = ANC < 500 /ul

+

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

během 24 hod

- **CAVE: rektální měření T !**

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

Příčiny snížení obranyschopnosti u onkologických pacientů

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

Vyšetření dítěte s FN

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

Hodnocení rizika FN

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



Multiorgánové selhání u pac s Wilmsovým nádorem:

- neutropenie gr IV, trombocytopenie
- Gram negat. Sepse, DIC
- epidermolysa
- neutropenická enterokolitida
- ARDS, renální selhání

Profylaktická opatření při riziku FN

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

- II. Prevence vzniku infekce

1) antimikrobiální profylaxe

Prevence pneumocystové pneumonie

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

Prevence plísňí: více uškodí než pomůže

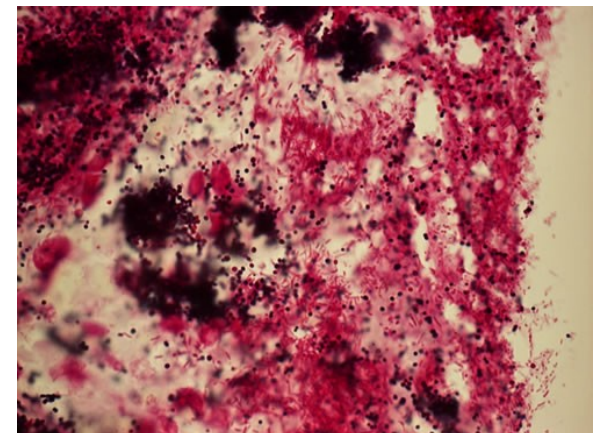
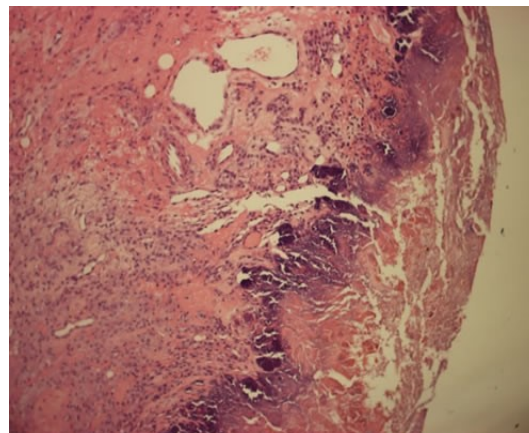
selekce rezistent. non-albicans Candid

2) režimová opatření: - dieta pouze tepelně upravená

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

Neutropenická enterokolitída (NEC)

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



Epidemiologie NEC

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

Patogeneze NEC

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

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

Poškození sliznice střevní
(nekroze, perforace, krvácení)

Poruchy hojení sliznice při neutropenii

Přechod enterotoxinů střevní
stěnou

Střevní ischemie, intramurální krvácení

Distenze střeva, ischemie
transmurální

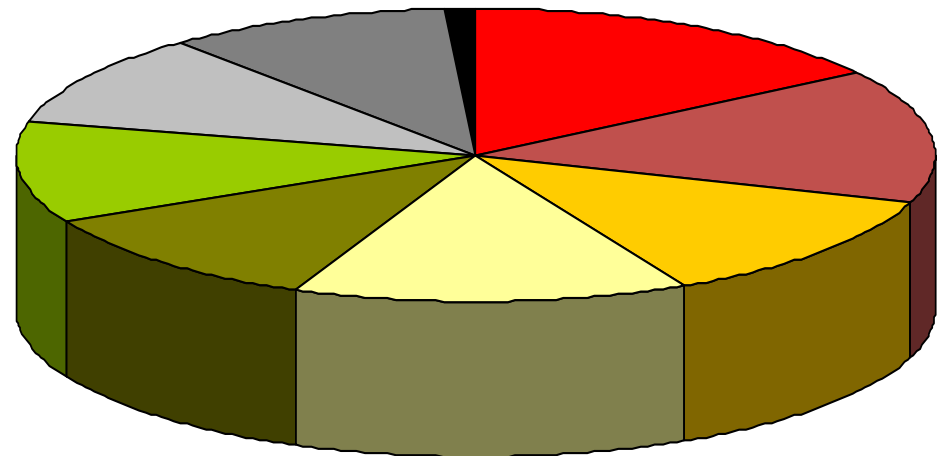
Inflamace limitována na mukózu

Zvýšený intraluminální tlak
Stáza střevního obsahu

Klinická manifestace NEC

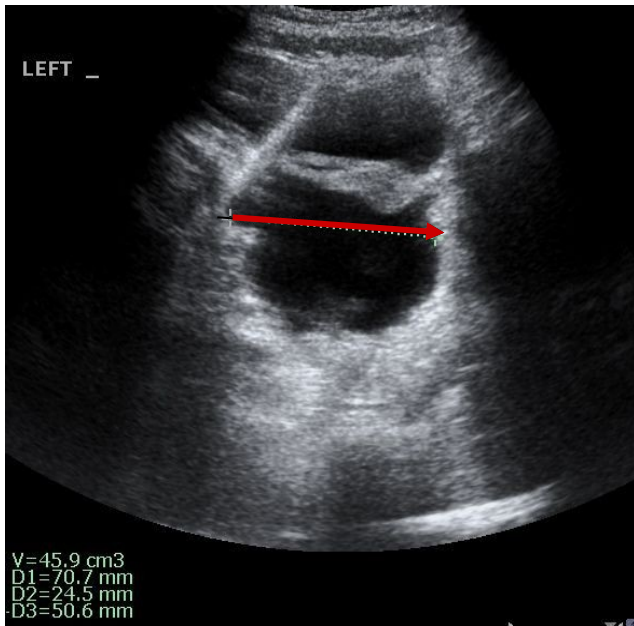
- **Příznaky nespecifické**
- **Klinické trias:** - bolest břicha
- neutropenie
- teplota > 38 stC

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

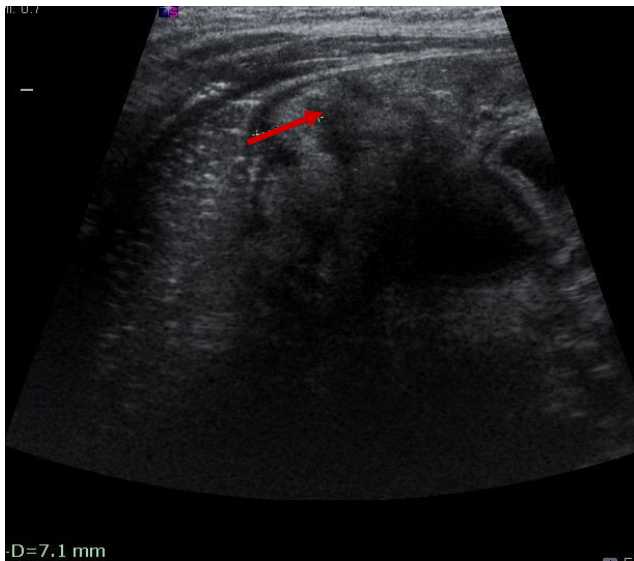


Diagnostika NEC

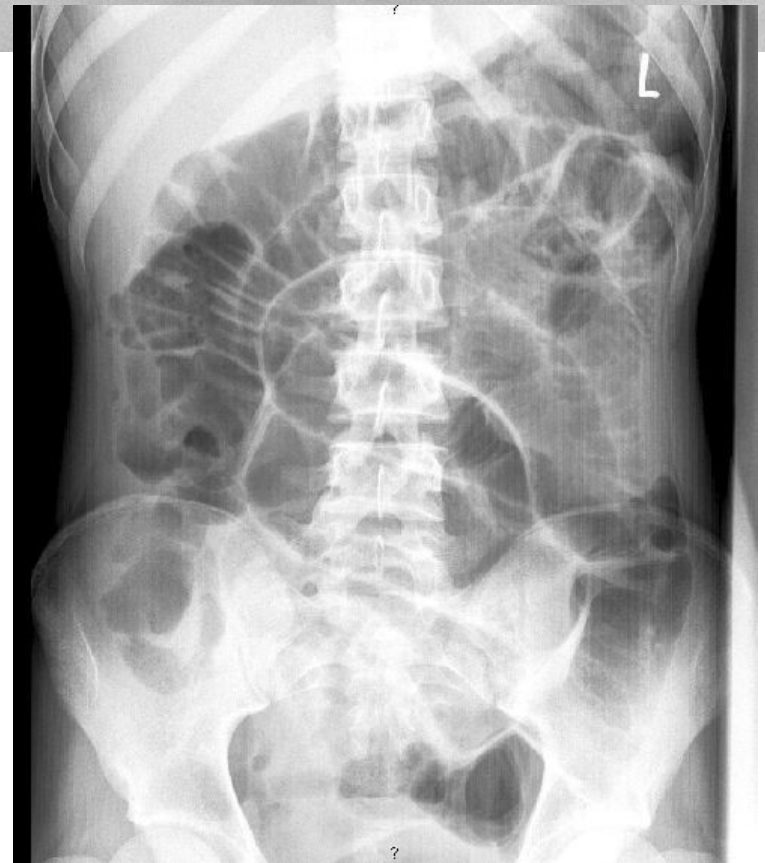
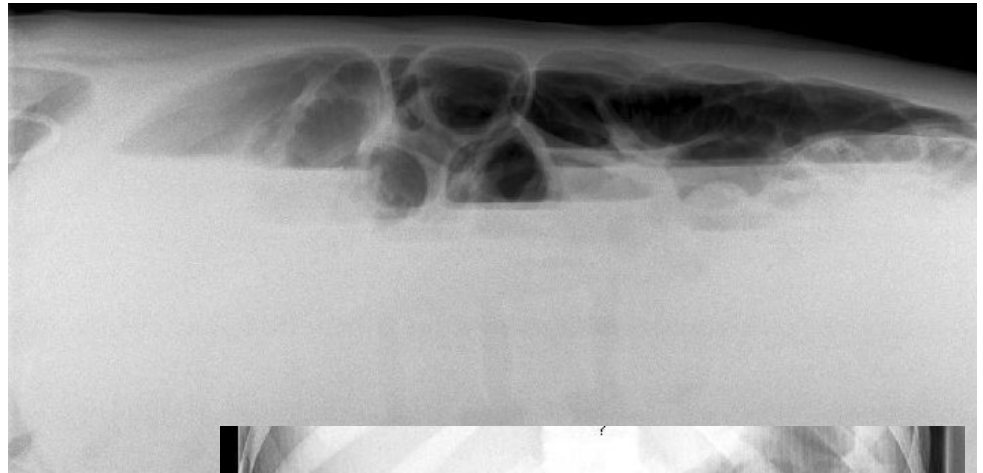
- **Klinické vyšetření:** se zaměřením na GIT u všech pacientů s podezřením na rozvoj NEC a/nebo splňujících klinické kritéria NEC
- **Nativní rtg břicha:** v stoje i v leže
- **Ultrazvuk:** dilatace střevních kliček
ztluštění střevní stěny ($> 0.3\text{cm}$ -prognostický význam)
motilita střeva (ileus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



Dilatace kliček



Ztluštění střevní stěny



Pneumatóza střeva



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



CT - typhlitis: ztluštění stěny céka



CT – typhlitis: tekutina v céku

Léčebná strategie NEC

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

Shamberger RC, Cancer 1986;57: 603 – 609

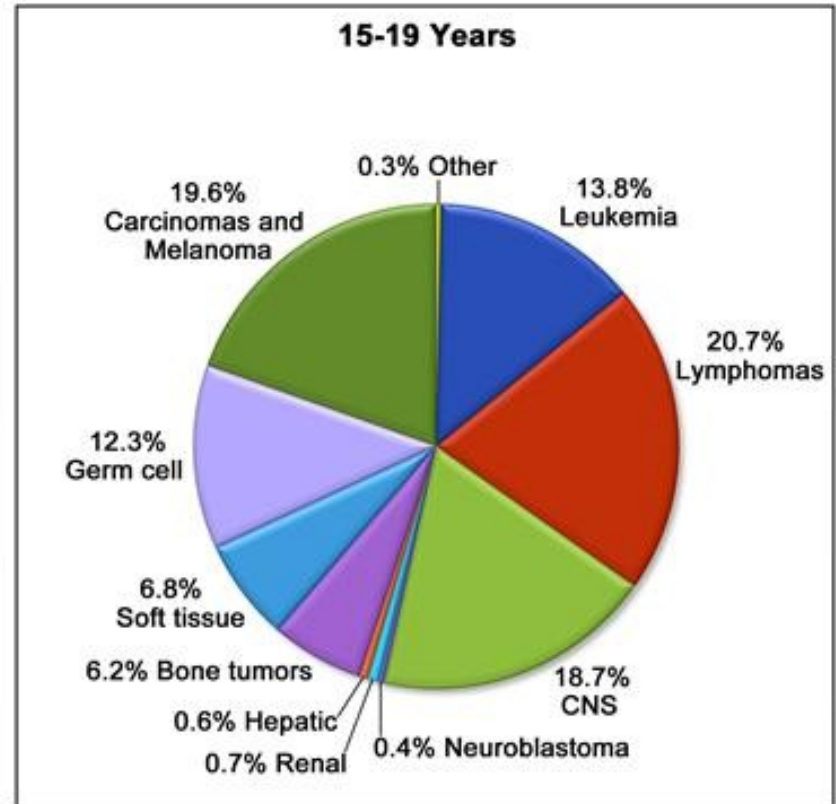
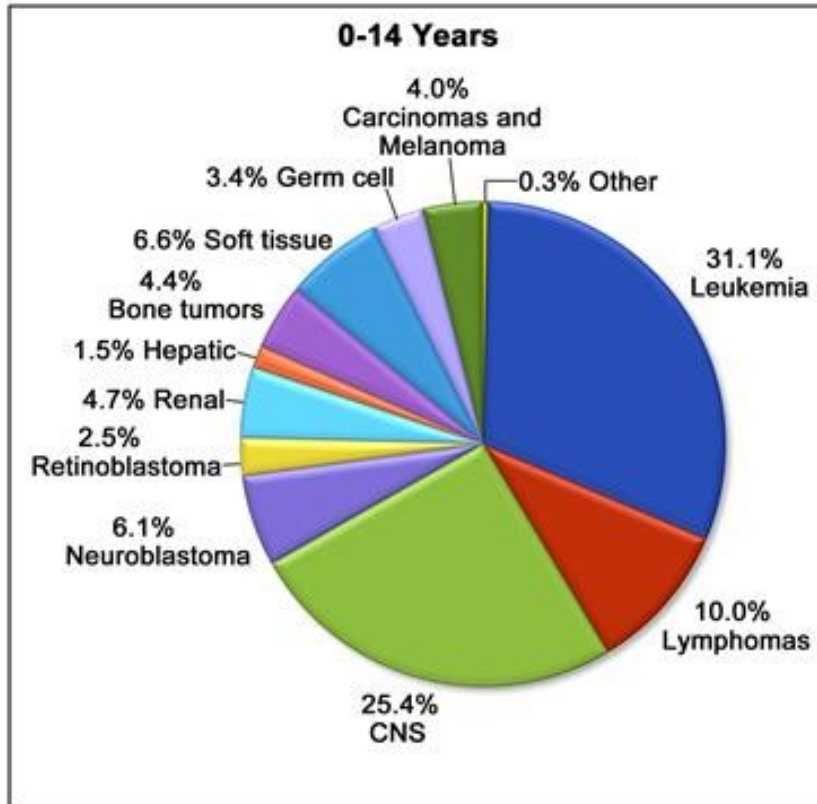
Wach M, Ann Hematol, 2004; 83(8): 522 - 526

Proto podpůrná péče – často na JIP..

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

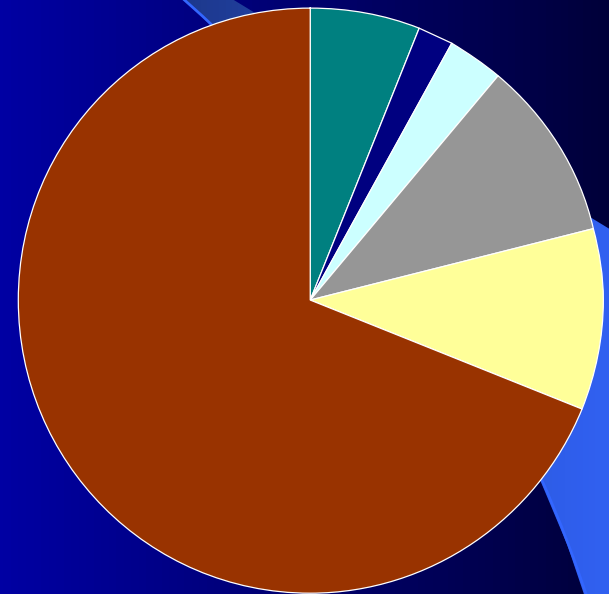
Embryonální typy nádorů

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



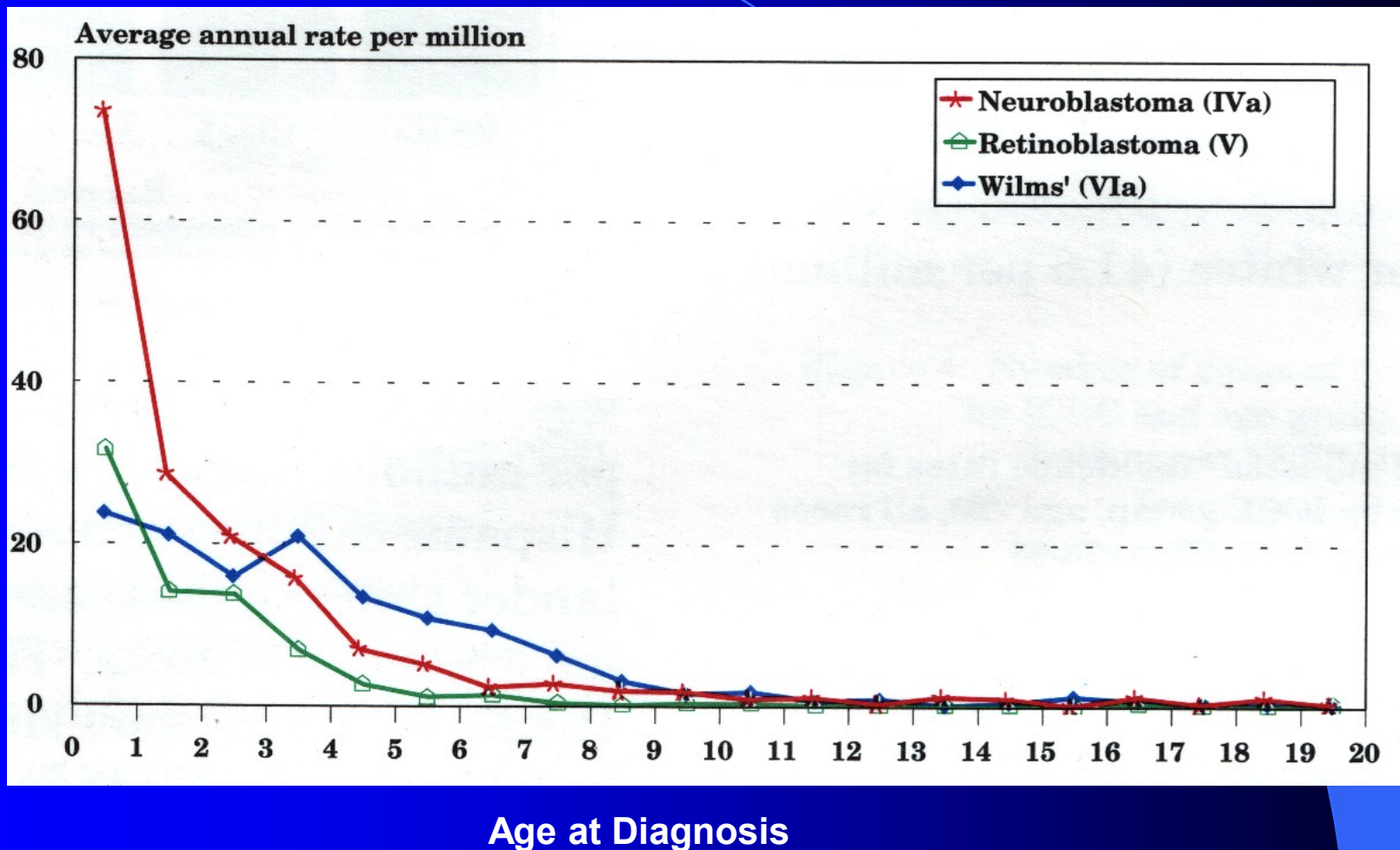
Hlavní typy embryonálních nádorů

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

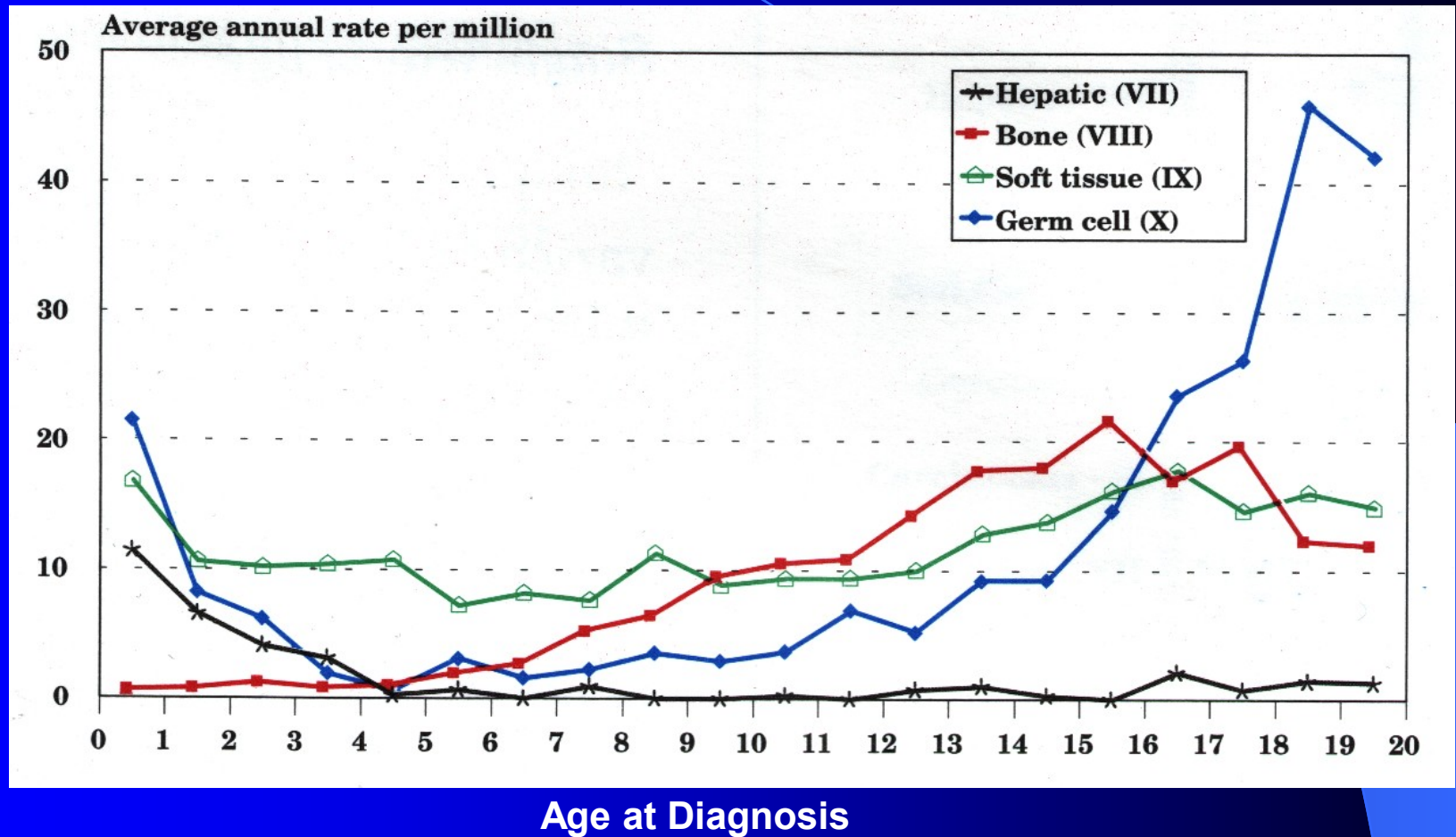


■ WT ■ HBL ■ RBL ■ NBL ■ MBL ■ ostatní nádory dětí

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



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

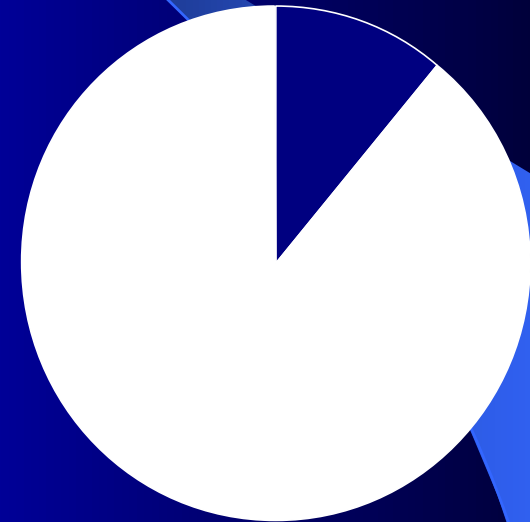


Neuroblastom

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

medián: 18 měsíců

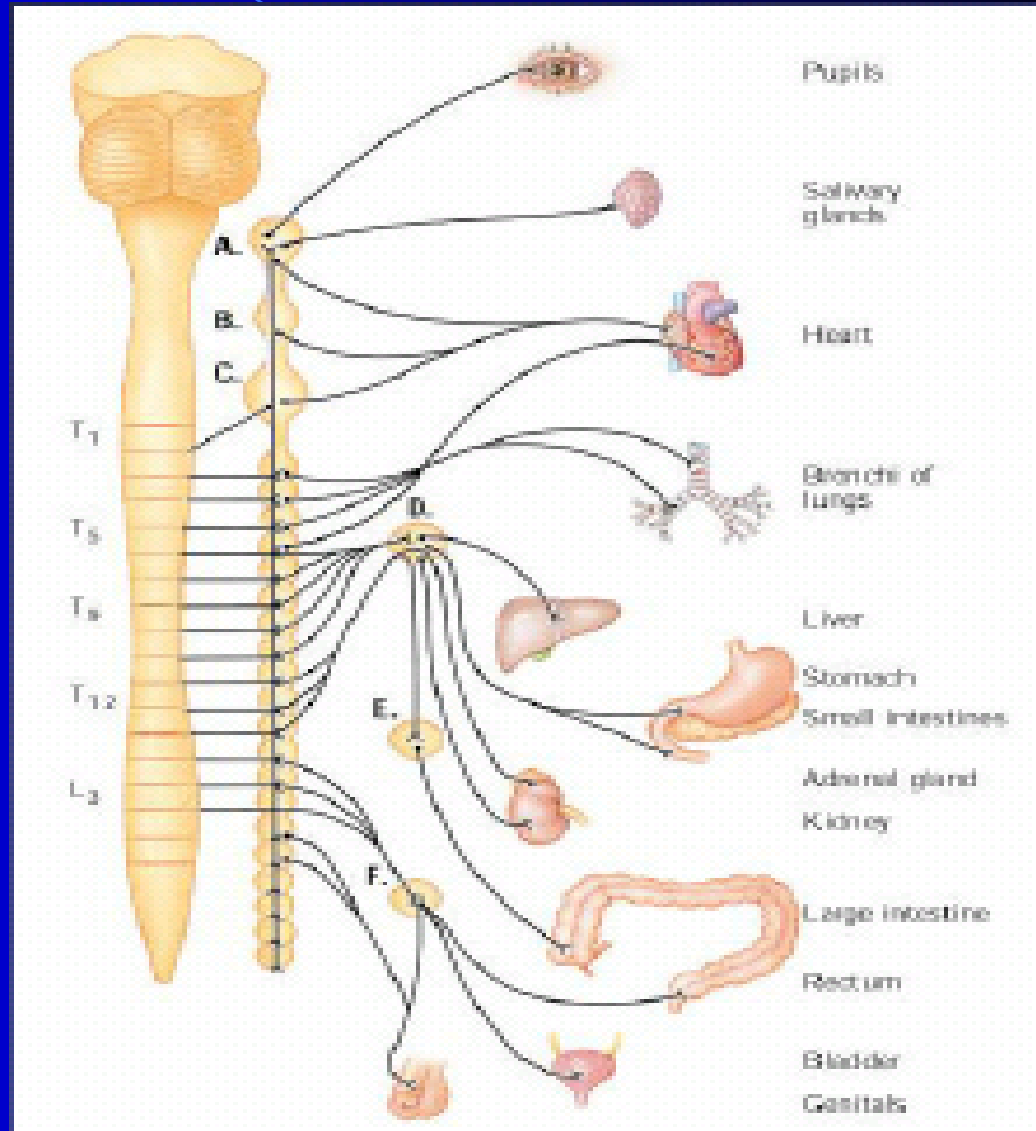
- Incidence onemocnění neuroblastomem je cca 1:7000 živě narozených dětí
- **Incidence neuroblastomu zjištěná při autopsiích=pitvách dětí mladších 3 měsíců věku, kteří zemřeli z jiné příčiny, je 259 : 1 oproti klinickému manifestnímu výskytu**



□ NBL ■ jiné nádory

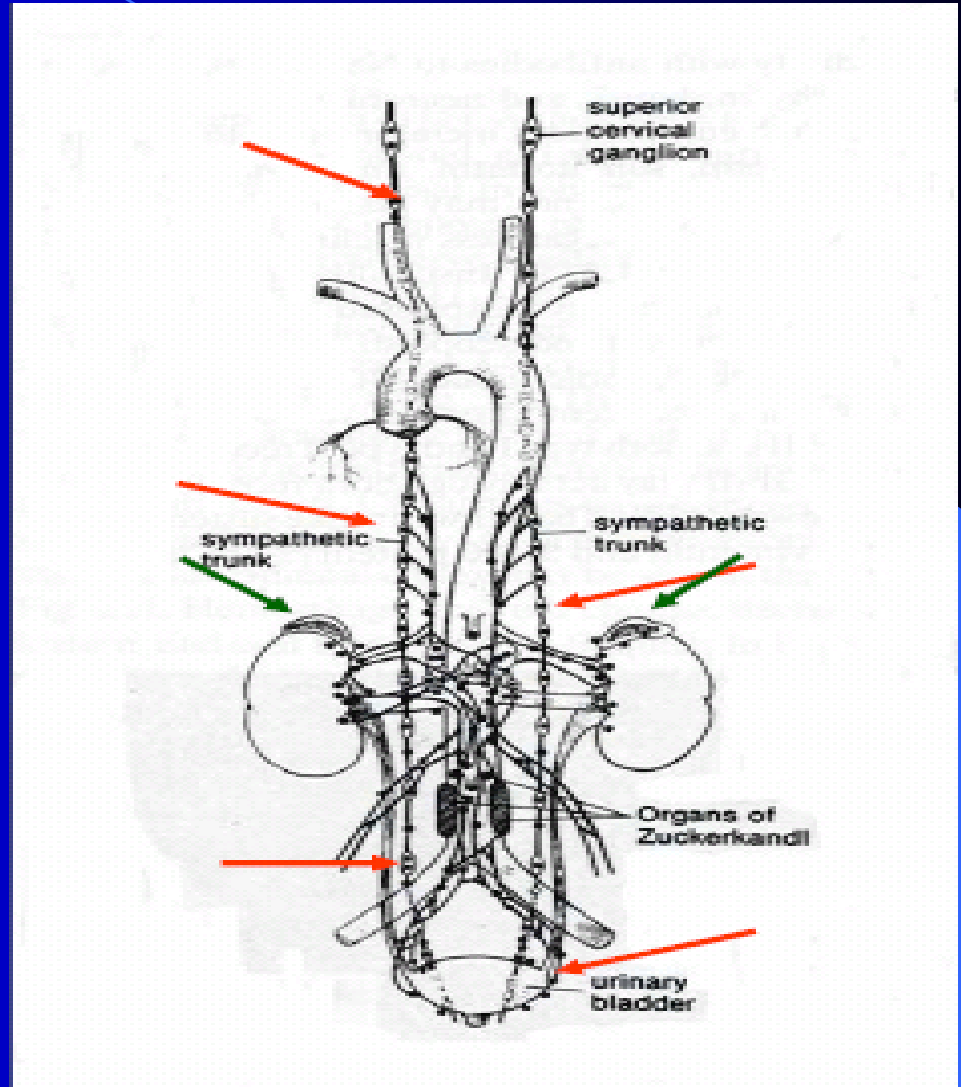
Neuroblastom

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



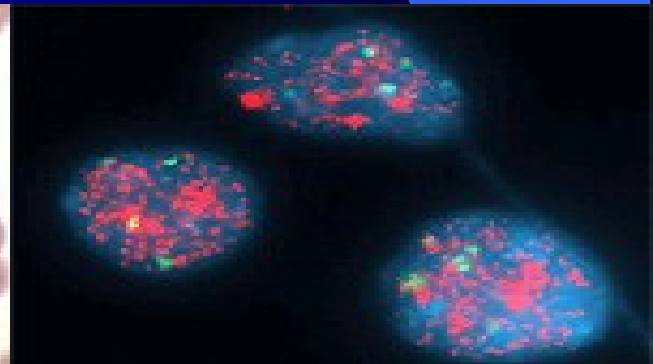
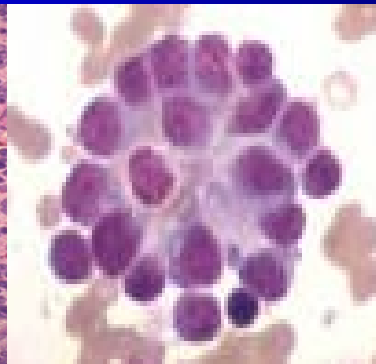
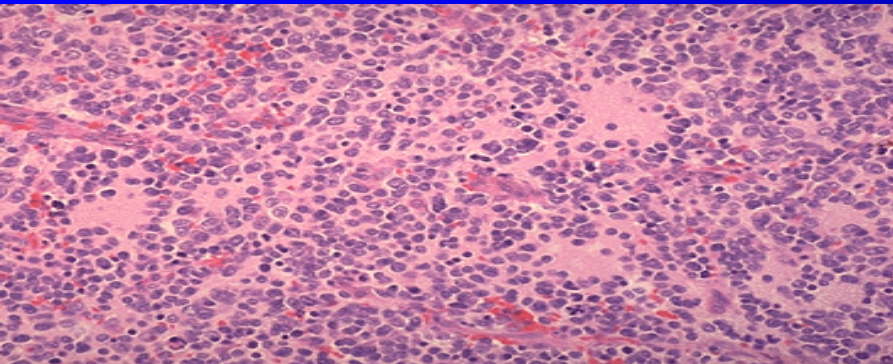
Lokalizace

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



Etiologie

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



Specifika neuroblastomu

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

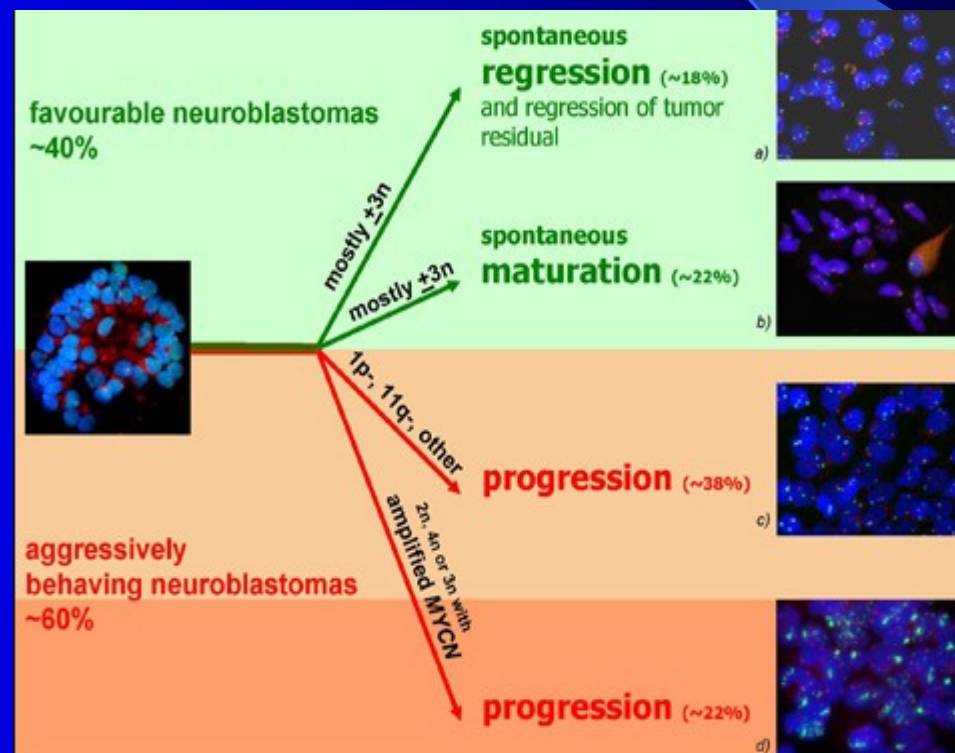
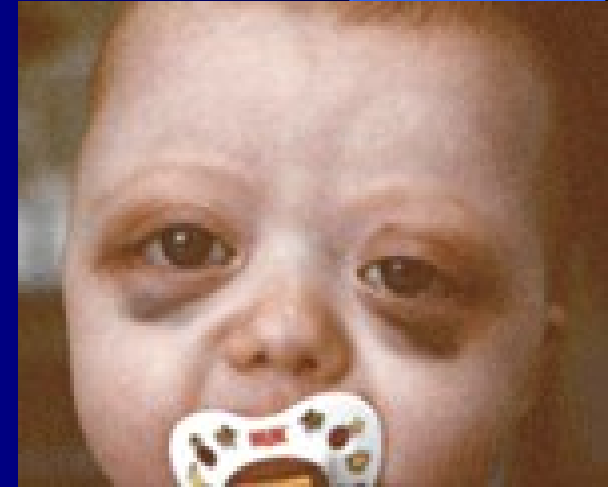


Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

Klinické příznaky

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



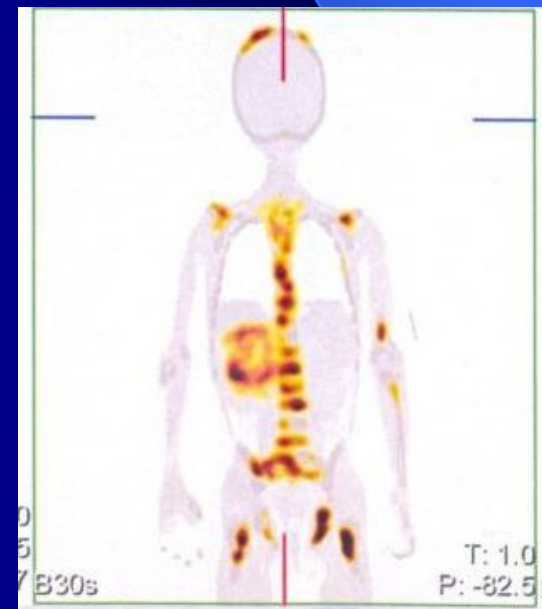
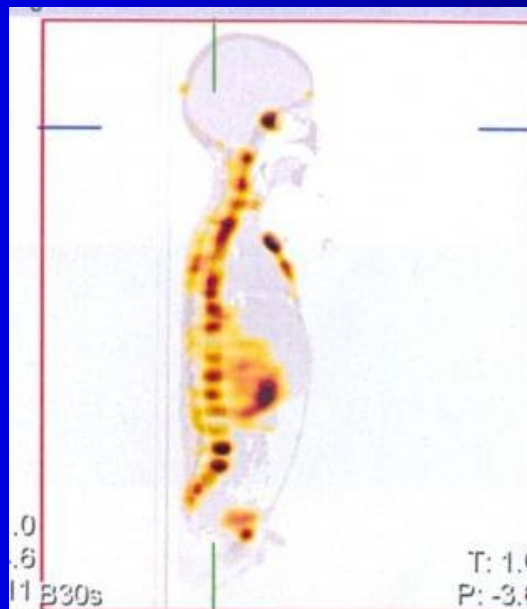
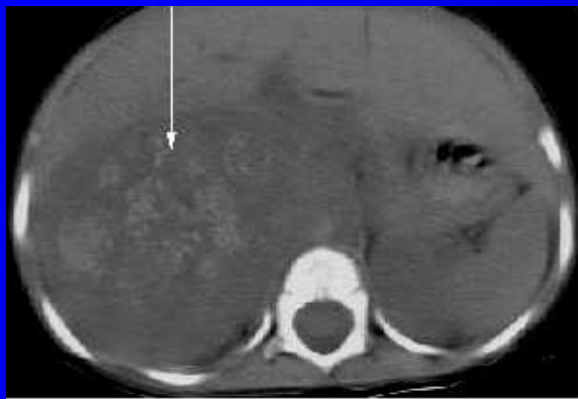
Neuroblastom

příznaky z lokálního růstu primárního tumoru



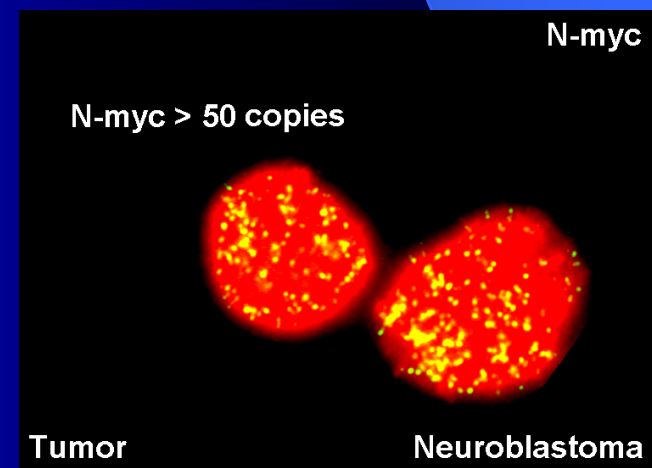
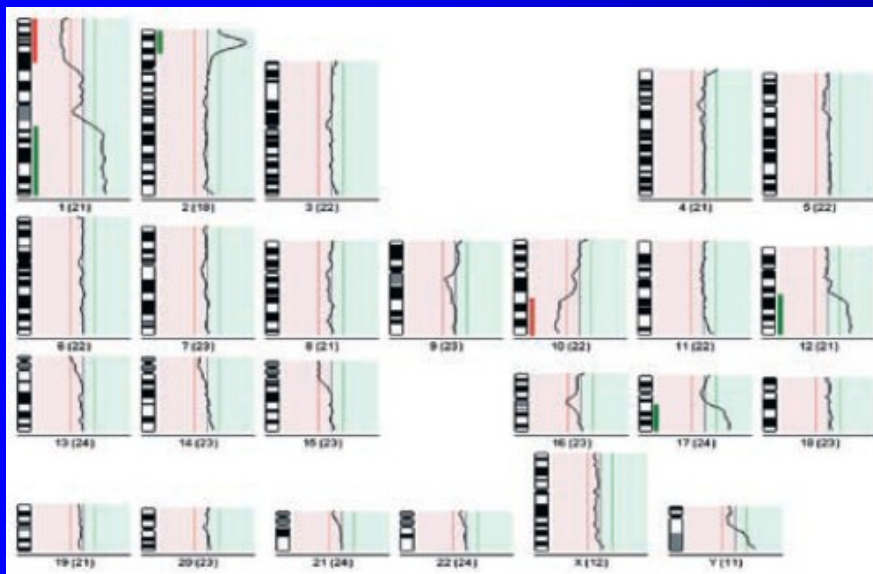
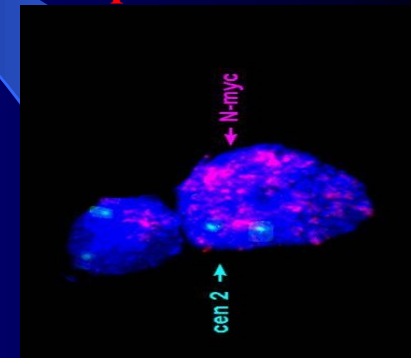
Diagnostika

- 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

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

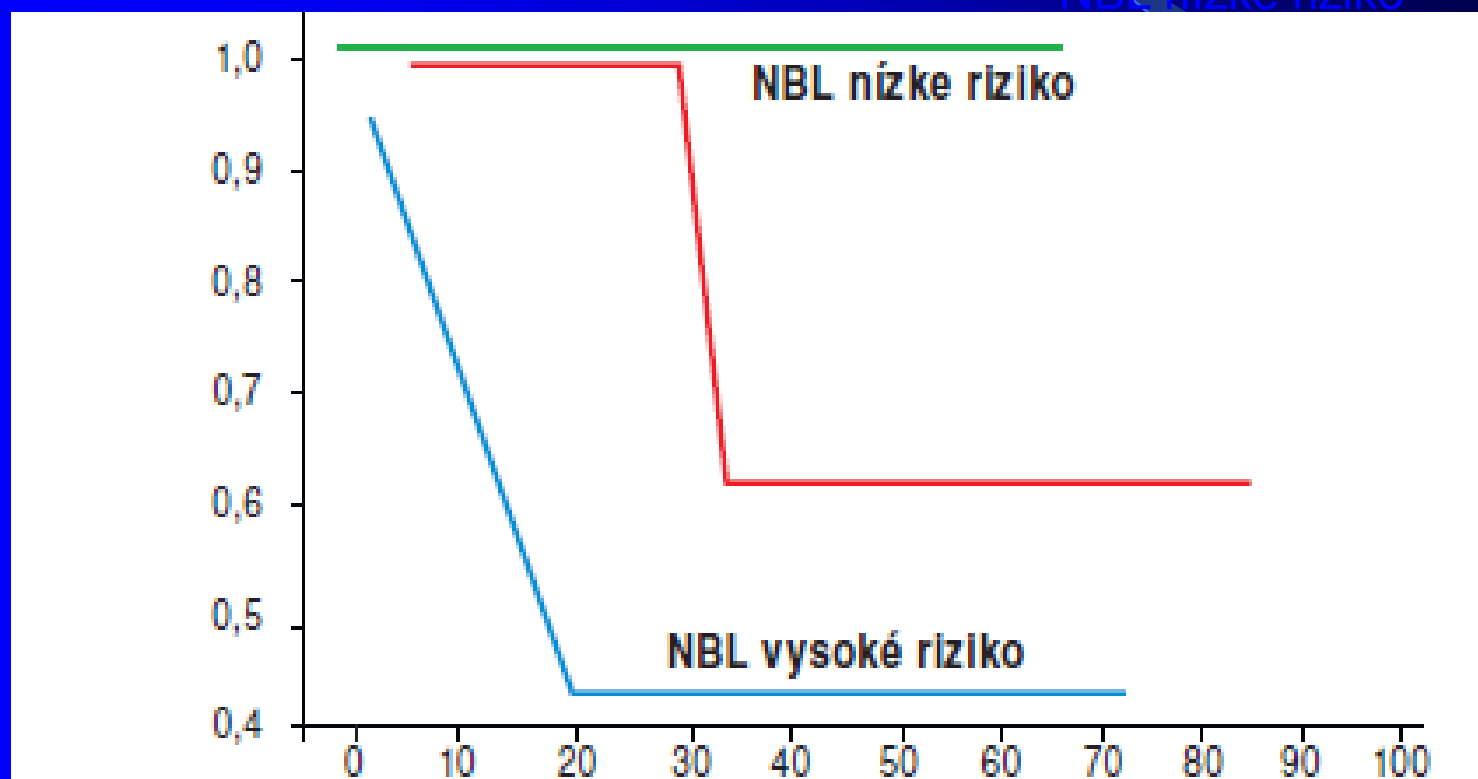


Prognostické faktory

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

Přežití dle rizikových skupin ve FN Brno

NBL nízké riziko

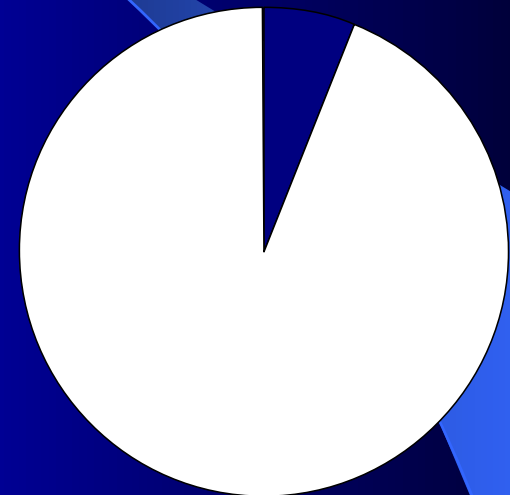


Perinatální neuroblastom

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

Nefroblastom (Wilmsův nádor)

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



□ Wilms ■ jiné nádory

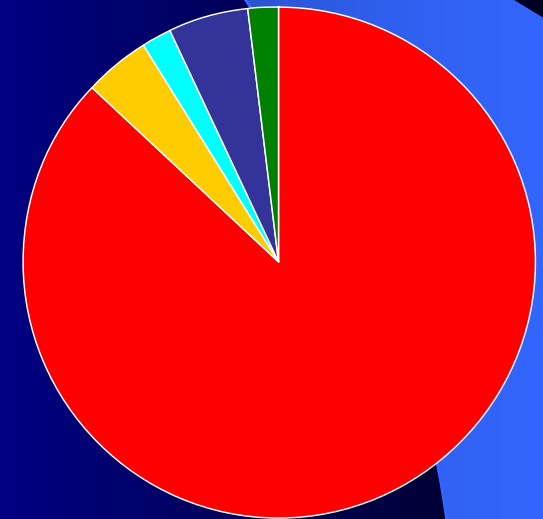
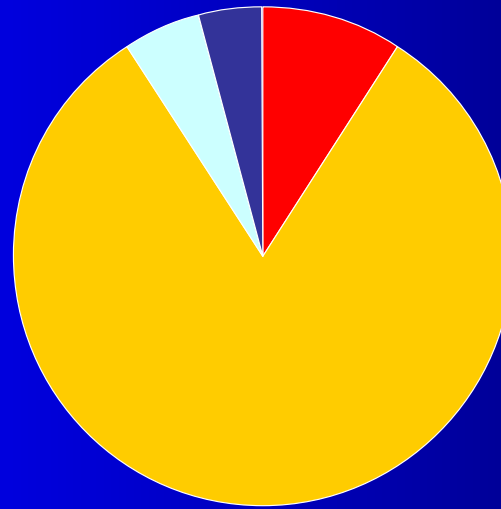
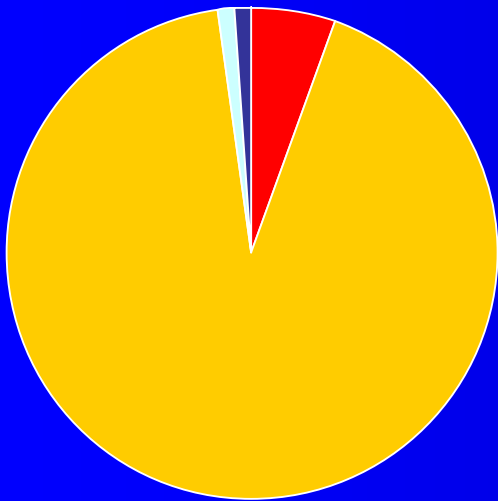
Typy nádorů ledvin dle věku

Dospělí

Adolescenti

Děti

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



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

Etiologie

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

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

Klinické příznaky

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

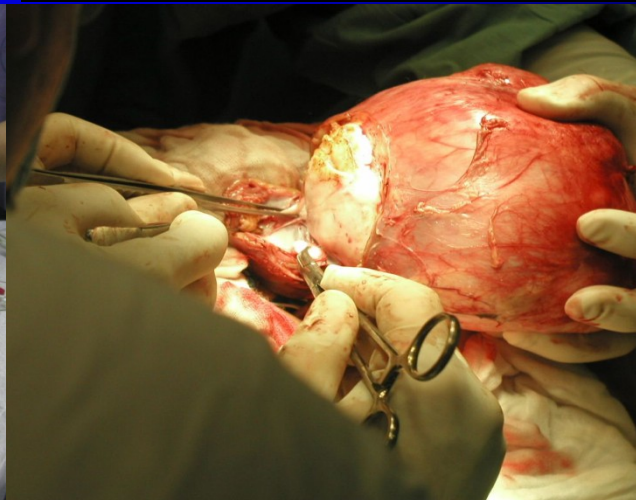
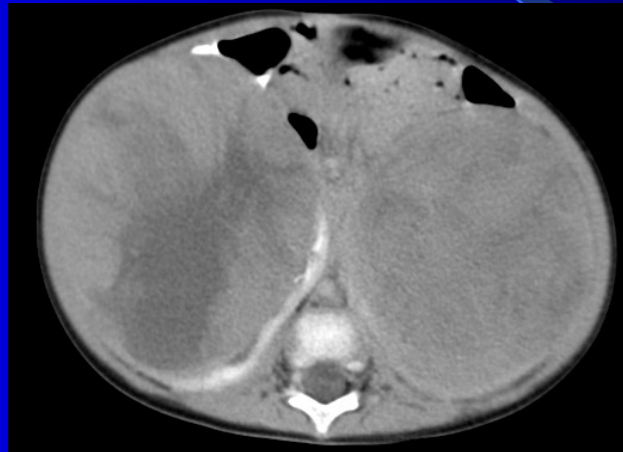


Diagnostika

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



Bilaterální Wilmsův nádor

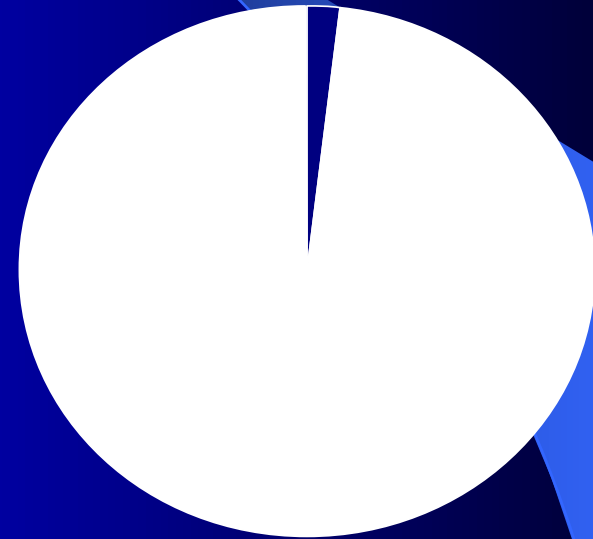


Léčba nádorů ledvin

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

Hepatoblastom

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



□ HBL ■ jiné nádory

Etiologie

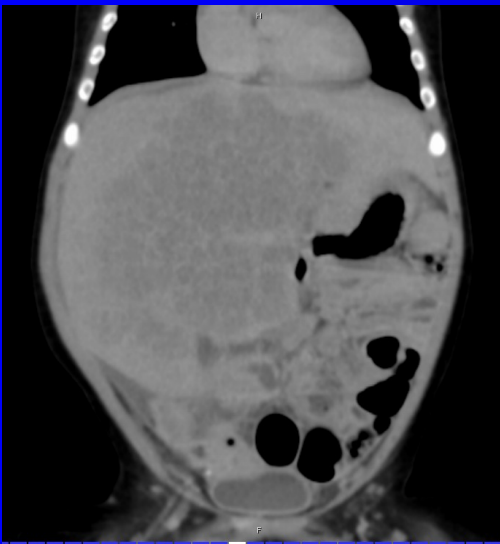
- **Příčiny (etiologie)** : většinou neznámá
- **Asociace s vrozenými faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
 - hemihypertrofie
 - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
 - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

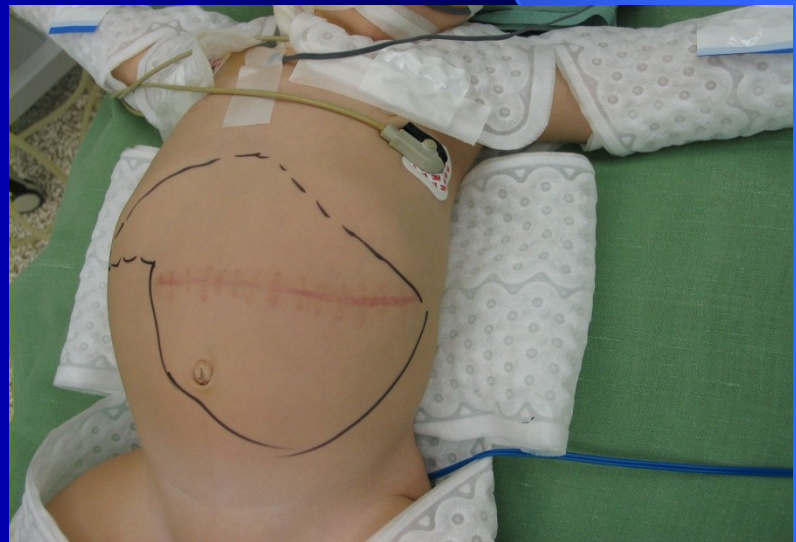
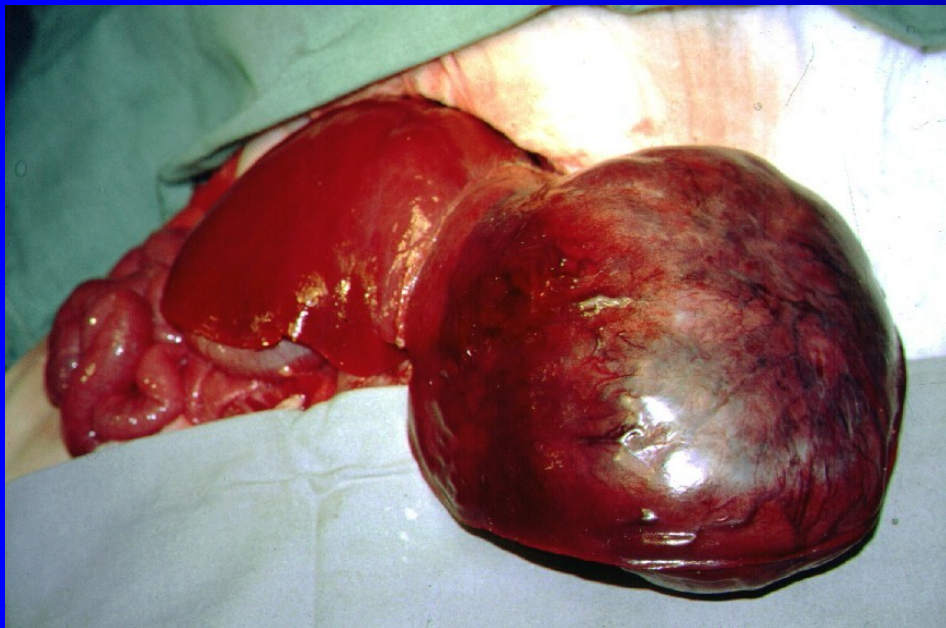
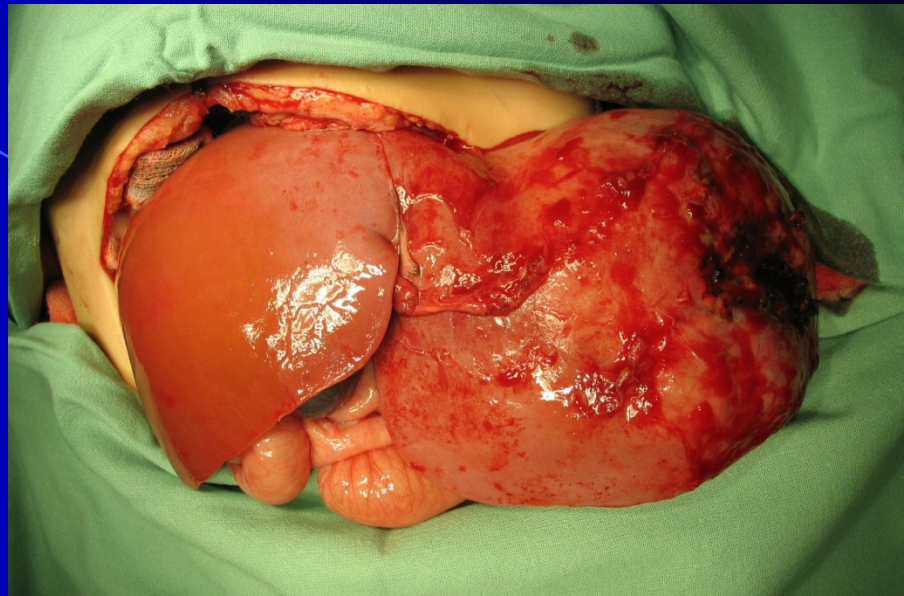
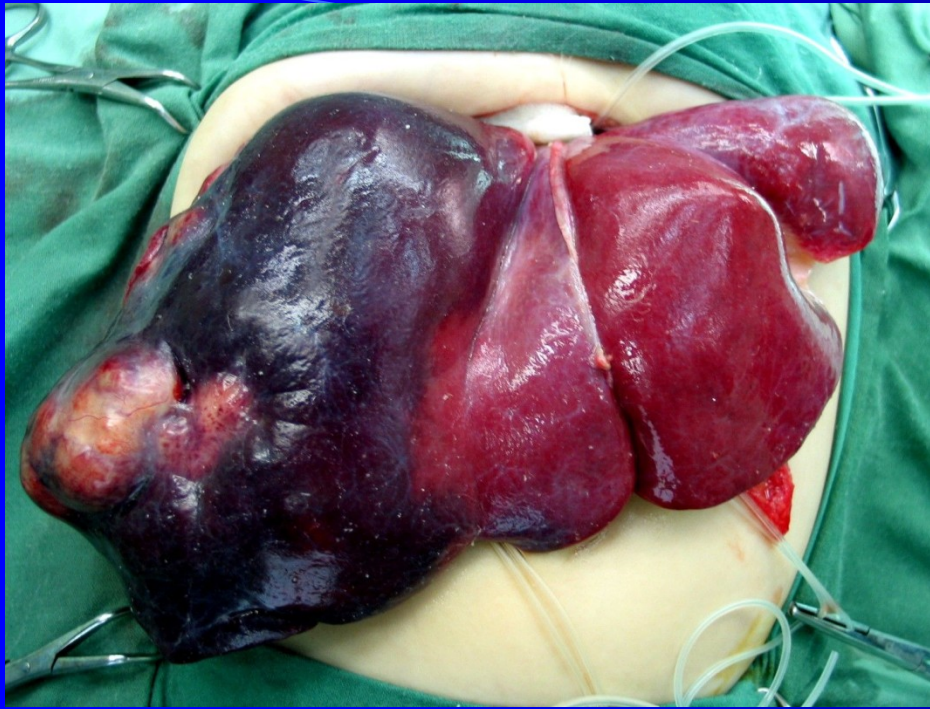


Klinické příznaky

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

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





Chemoterapie

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

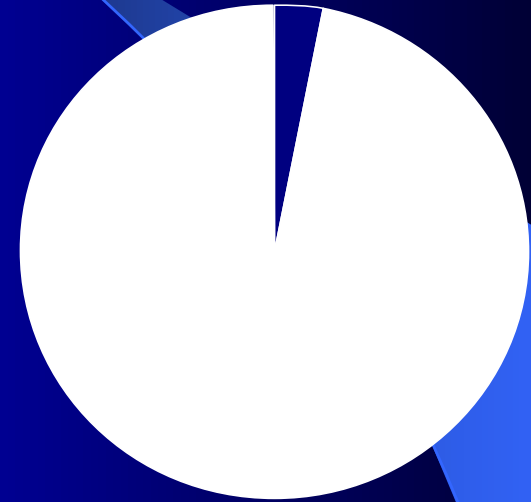
Prognóza hepatoblastomu

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

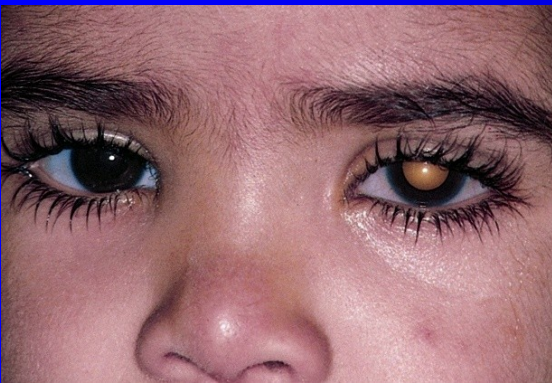


Retinoblastom

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

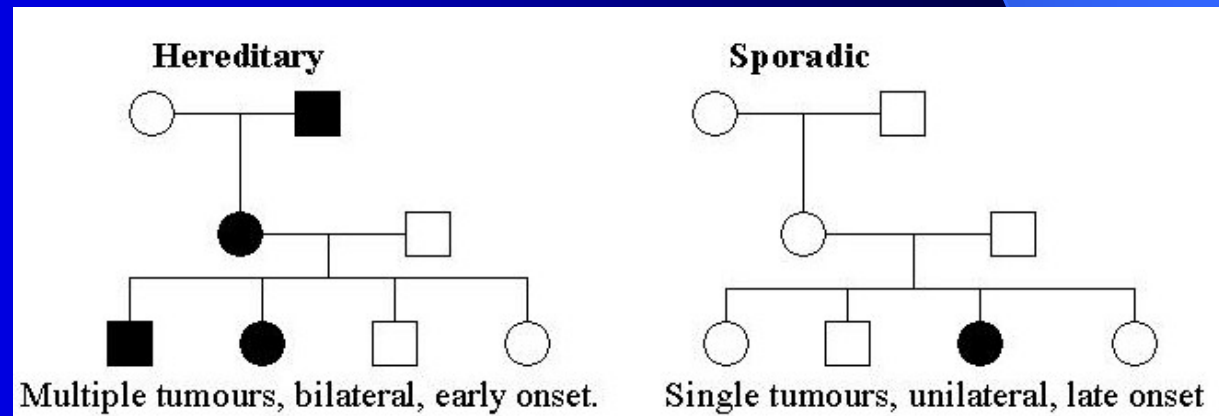


□ RBL ■ jiné nádory



Etiologie

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



Klinické příznaky a diagnostika

pacienti s touto chorobou z následující příznaků:

- leukokorie
- strabismus
- glaukom
- ztráta visu

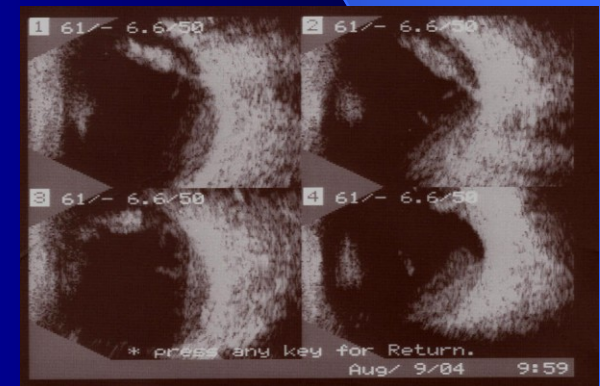
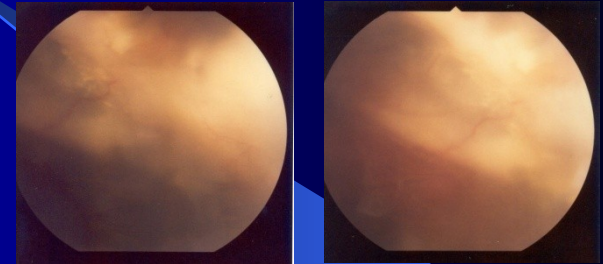
10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) = „pseudoretinoblastom“

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

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

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

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



ultrasonografie stejného tumoru

Cíle a způsoby léčby

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

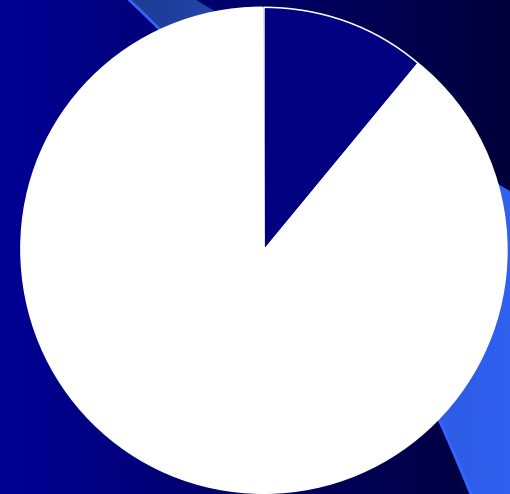
Vzácné embryonální typy nádorů

- Pleuro-pulmonální blastom
- Nediferencovaný blastom



Embryonální nádory CNS

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



□ Embr.CNS ■ jiné nádory

WHO 2000 klasifikace embryon.CNS nádorů

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

Nádorová onemocnění dětí a mladistvých - závěr

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