

NÁDORY DĚTSKÉHO VĚKU

Edita Kabíčková

Klinika dětské hematologie a onkologie UK

2.LF a FN v Motole

Praha

Nádory dětí a dospívajících

- **Incidence, symptomatologie, diagnostika**
- **Nádory kojenců, batolat a mladších dětí**
nádory CNS, neuroblastom, nefroblastom, hepatoblastom, sakrokokcygeální teratom
- **Nádory dospívajících**
nádory CNS, lymfomy, nádory kostí, gonadální germinální nádory

Nádory dětí tvoří méně než 1% všech nádorových onemocnění v populaci

- Převažují nádory embryonální + mezenchymální \Rightarrow rychle rostou a časně metastazují
- V porovnání s nádory dospělých (karcinomy) jsou více chemosenzitivní/radiosenzitivní \Rightarrow pro lepší léčebné výsledky (vyléčíme \sim 75% dětí)

Obtížná diagnostika dětských nádorů

- Vzácná + heterogenní onemocnění: roční incidence je **150/1000 000** dětí
- Nespecifické projevy, často připomínající virovou infekci: horečka, zvracení, únava, nechutenství, kašel, bolesti hlavy, bolesti kostí
- Většina nádorů u dětí **netvoří** specifické nádorové markery

Klinické vyšetření → zobrazovací metody → biopsie

Diagnostika + léčba dětských nádorů je v ČR soustředěna do 2 center (Praha + Brno) !!

Specifické nádorové markery tvoří ~10 % nádorů v dětském věku

- **AFP** je zvýšené v séru dětí s hepatoblastomem nebo s nádorem ze žloutkového váčku (poločas rozpadu je 5 dní)
- **β -HCG** je zvýšené v séru dětí s choriokarcinomem (poločas 24-30 hodin)
- **deriváty katecholaminů** jsou zvýšené v moči u dětí s neuroblastomem

Nejčastější nádory kojenců a batolat

- nádory CNS
- neuroblastom
- nefroblastom
- hepatoblastom

Nádory CNS u dětí - nejčastější solidní nádory v dětském věku (20%)

- Léčebný postup závisí na histologickém typu a lokalizaci nádoru
- Benigní nádory mohou být maligní svou lokalizací (např. inoperabilní nádory kmene)
- **Histologická klasifikace:**
 - Primitivní neuroektodermální nádory (PNET)
 - Ependymomy, gliální nádory
 - Germinální nádory, kraniofaryngeom

Klinické projevy mozkových nádorů

- Syndrom nitrolební hypertenze
- Akutní neurologická symptomatologie
 - porucha motorických funkcí nebo řeči
 - poškození mozkového kmene (okohybné nervy, poruchy dýchání, poruchy vědomí)
 - křeče
- Endokrinologické projevy
 - diabetes insipidus, pubertas praecox, poruchy růstu

Neurofibromatóza = Von Recklinghausenova choroba

AD dědičné neurokutánní onemocnění

- Vrozená genetická mutace v genu NF1: tumor-supresorový gen → jeho produkt (neurofibromin) je součástí intracelulární signální kaskády spojené s RAS-kinasou
- Vlivem mutace NF ↑ proliferují podpůrné buňky NS (Schwannovy bb.. aj.) ⇒ predispozice k vzniku benigních i maligních nádorů (gliomy, glioblastomy, neurofibrosarkom, rabdomyosarkom, feochromocytom, leukemie)



Neurofibromy



Café-au-lait spots - v 90 % se objeví do 5 let věku !!



Lischovy uzlíky-hamartomy duhovky



Pihy v kožních záhybech

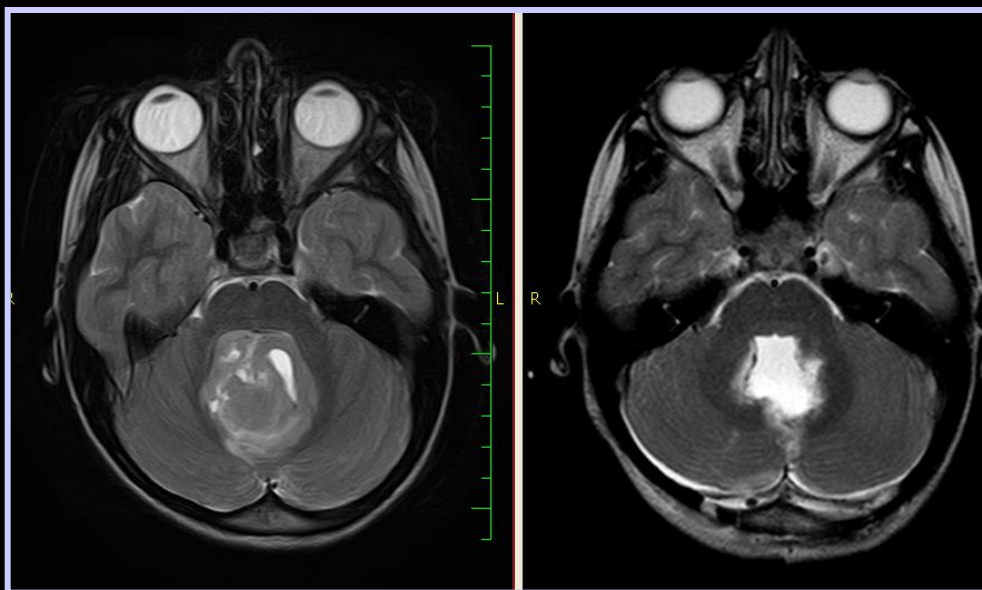
18-letá dívka s NF 1

- gliom optiku dg. Ve 3 letech věku (po radioterapii neprogreduje)
- Spastická kvadruparéza způsobená pomalým růstem inoperabilního low-grade astrocytomu (medulla oblongata → spinal cord C4)



Meduloblastom mozečku

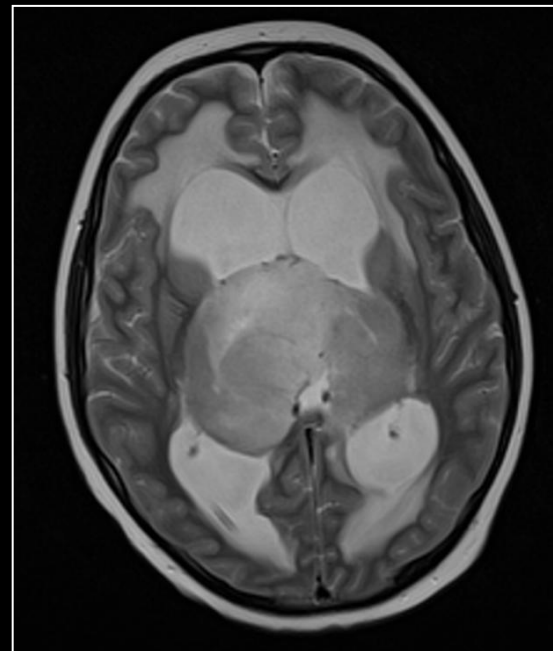
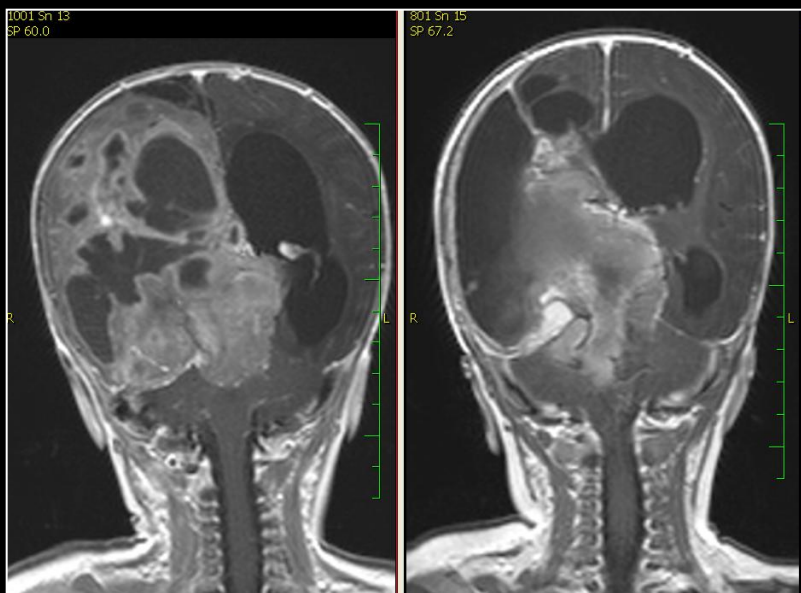
(15 - 20% nádorů CNS u dětí)



- nitrolební hypertenze: bolest hlavy, zvracení, diplopie
- ataxia, dysmetrie
- torticollis, poruchy sluchu, dysartrie

Kompletní odstranění nádoru + RADIOTERAPIE + CHEMOTERAPIE!!

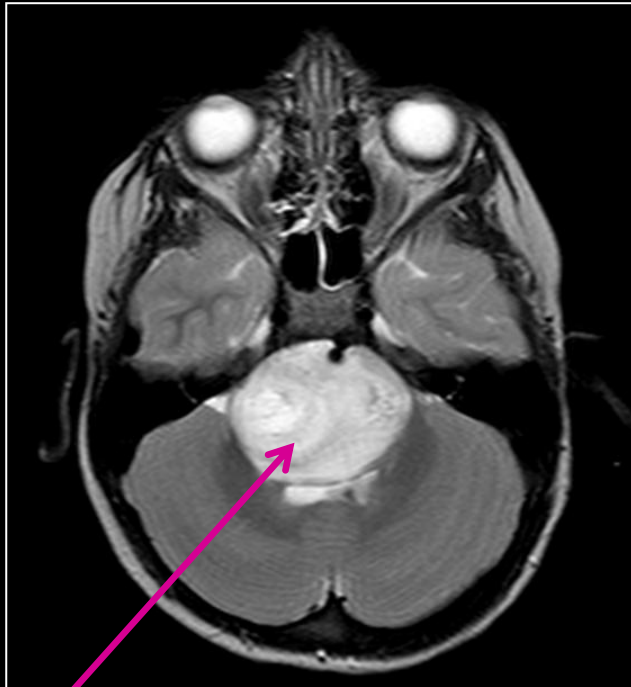
Glioblastom (3% CNS nádorů u dětí)



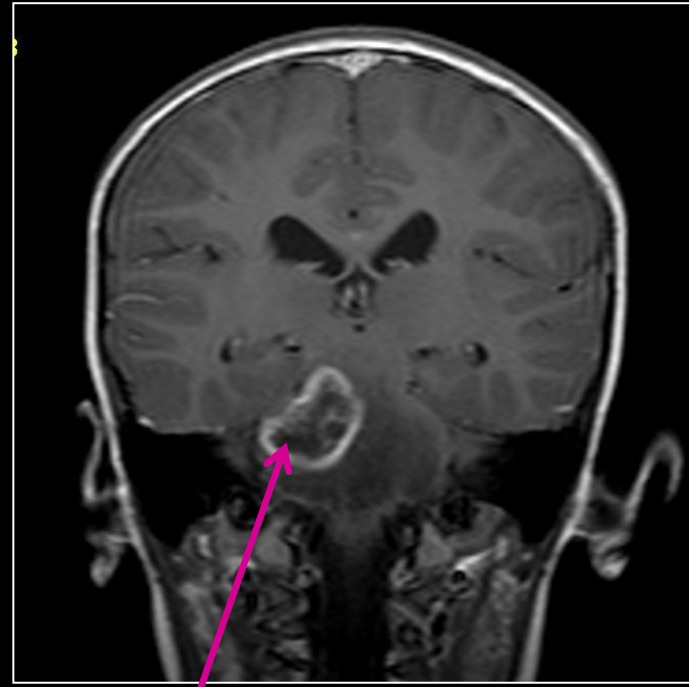
- **Hemisféry** ⇒ **65 %**: křeče, hemiparesa, zhoršení řeči, psychické změny
- **Thalamus, hypothalamus, diencephalon** ⇒ **20 %**: senzitivní i motorické poruchy (třes, hyperkineze), poruchy paměti, regulace chuti k jídlu, tělesné teploty
- **Mozeček a mozkový kmen** ⇒ **15%**: poruchy rovnováhy, koordinace pohybů

Difúzní gliomy mozkového kmene

- 10 - 15% nádorů CNS u dětí
- Diagnóza se opírá o typický obraz při vyšetření MRI, histologická verifikace není vyžadována
- Extrémně špatná prognóza – nevyléčitelný nádor !!



Difúzní nádorová infiltrace mozkového kmene



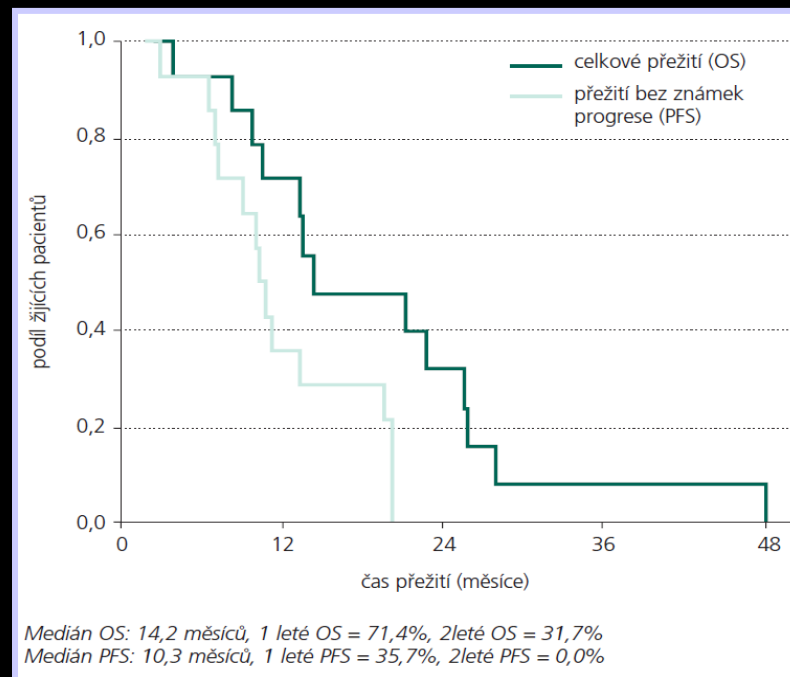
Akutní krvácení do nádoru

Klinické projevy nádorů kmene

1. Poruchy hlavových nervů (n.III, n.VI, n.VII): poruchy okohybných nervů (nystagmus, strabismus), slabost jedné strany obličeje
2. Necitlivost nebo slabost končetin, potíže s rovnováhou
3. Bolesti hlavy, nauzea

Standardem léčby je radioterapie

Nádory kmene časně recidivují již v 1. roce od stanovení diagnózy



Léčba mozkových nádorů

- operace (totální, subtotální, parciální resekce)
- radioterapie (lokální, kraniospinální)
- chemoterapie

Úspěšnost léčby závisí na histologickém typu
a operabilitě nádoru !

Léčebné výsledky nádorů CNS

Nádor	5-leté přežití rate
Low-grade astrocytomy	60 - 90%
PNETs	40 – 85%
Ependymomy	40 – 60%
Anaplastické astrocytomy	20 – 40%
Glioblastomy	5 – 20%
Gliomy mozkového kmene	10 – 20%

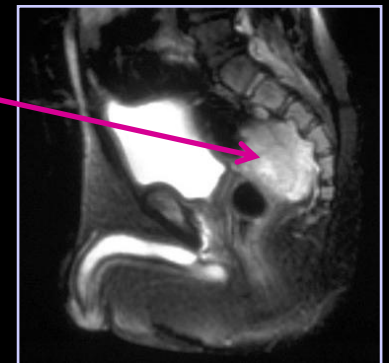
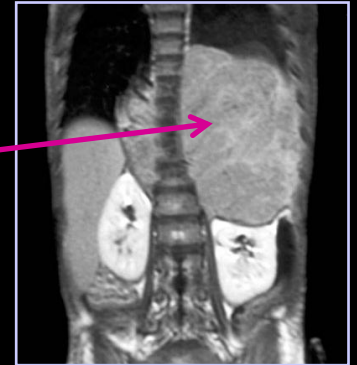
Neuroblastom (8% nádorů u dětí)

Primární nádor

- nadledviny
- paravertebrální sympatická ganglia (zadní mediastinum, retroperitoneum, presakrálně)

Metastázy

- skelet (dlouhé kosti a lebka)
- kostní dřeň
- lymfatické uzliny
- játra, kůže



Klinické projevy neuroblastomu

- bolesti kostí
- strabismus nebo **peribulbární hematomy** při postižení skeletu orbit
- anémie, trombocytopenie (infiltrace kostní dřeně)
- průjmy, hypertenze (produkce katecholaminů)
- zvětšené skrotum, krční lymfadenopatie



Neuroblastom - léčba

lokalizované onemocnění: pouze chirurgická léčba

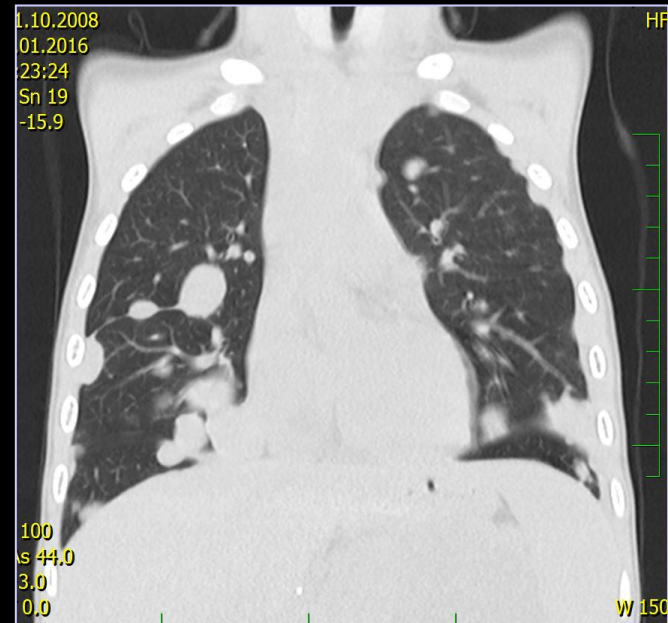
generalizované onemocnění:

- chemoterapie
- po ukončení chemoterapie odstranění rezidua primárního nádoru
- radioterapie na primární ložisko a přetrvávající metastázy
- brachyterapie radioaktivním I ¹³¹ v metaiodobenzylguanidinu (MIBG)

Nefroblastom (Wilmsův nádor)

6% nádorů u dětí

- Nebolestivá rezistence v dutině břišní
- Makroskopická hematurie (přítomna vzácně ~ve 20% pacientů)
- Bolesti břicha
- Pozdní diagnóza → plicní metastázy



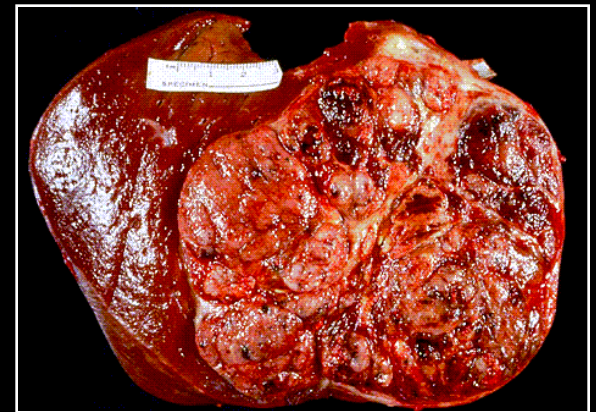
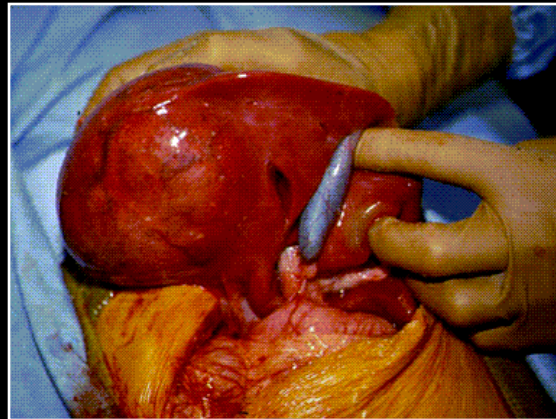
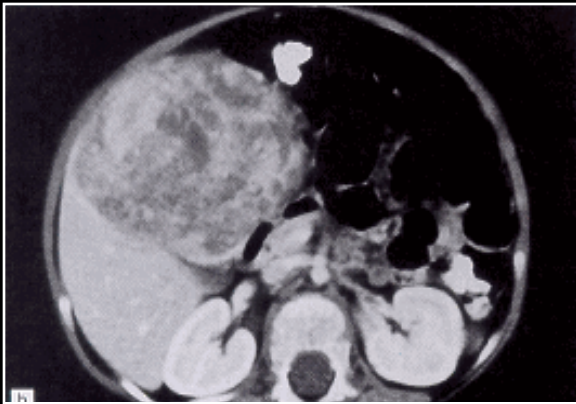
Hepatoblastom

(0,5-2% dětských nádorů)

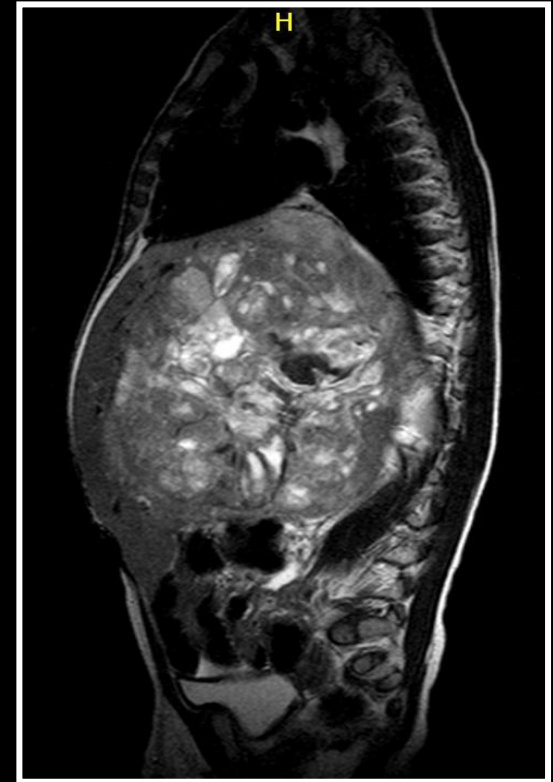
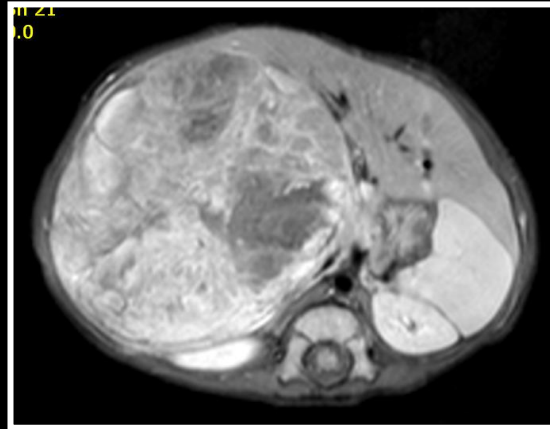
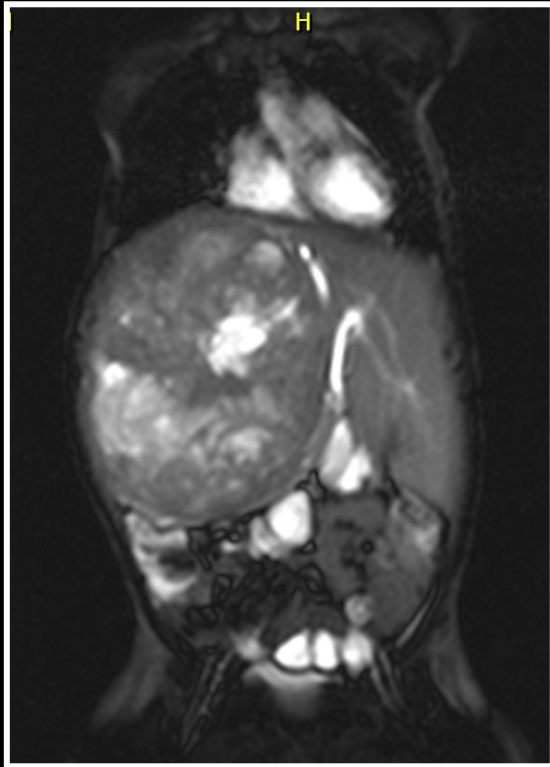
- typický nádor kojenců a batolat, průměrný věk při stanovení dg. je 1 rok
- častější je u chlapců
- sdružení s různými vrozenými vadami
(atrézie žlučových cest, vrozené metabolické poruchy, hemihypertrofie, anomálie ledvin)
- generalizuje do plic

Hepatoblastom - klinické projevy

- hepatomegalie, bolesti břicha, bledost
- nechutenství, meteorismus, nauzea, zvracení, váhový úbytek
- ↑ hodnoty α -fetoproteinu má 70-90% dětí
- Úspěšnost léčby se pohybuje kolem 70%



Objemný hepatoblastom u 18-měsíčního chlapce



- 3 měsíce má nechutenství
- hubne, váha při přijetí 8,4 kg !!
- v séru vysoký AFP (alfa-1-fetoprotein) 910 430.00 ug/l (norma 0.00-8.00)

Sakrokokcygeální teratom (SCT)

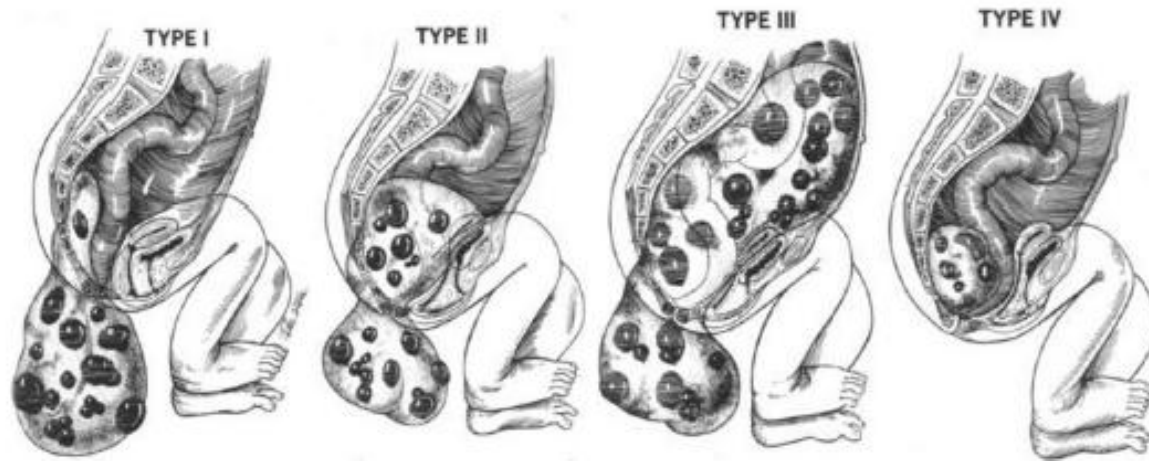


Figure 1 Altman classification of sacrococcygeal teratomas [6].

- Nejčastější nádor u novorozenců (1/35,000 - 40,000 porodů)
- Vzniká před narozením, vyrůstá z kostrče
- Do 4 měsíců života je většinou benigní, později malignizuje
⇒ časná diagnostika a správná léčba !!
- Extrapelvická složka (typ I+II+III) je dobře viditelná při fetálním UZ vyš.
- Typ IV je většinou dg. později v průběhu 1. roku života

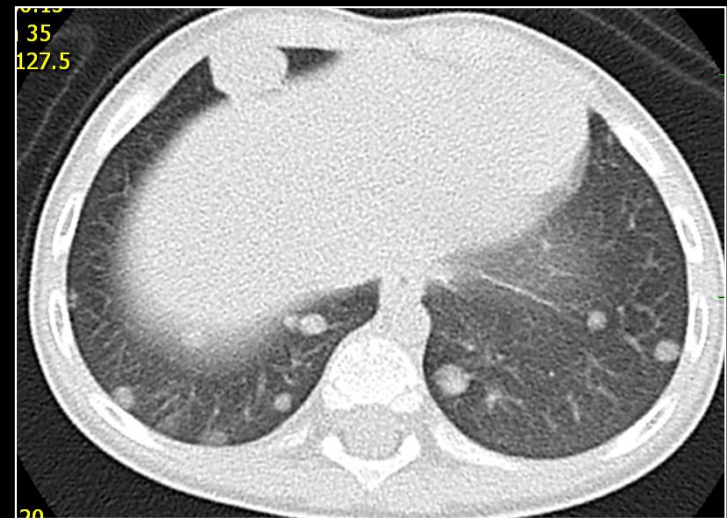
Objemný SCT je většinou dg. při fetálním UZ

- Méně častým projevem SCT bývá preeklampsie
- Porod s.c. a po stabilizaci novorozence → kompletní resekce nádoru, včetně odstranění kostrče



Intrauterinní MRI s objemným SCT

Pozdní diagnóza sakrokokcygeálního teratomu, nádor je již maligní, na CT plic jsou patrné metastázy oboustranně !



Nejčastější nádory adolescentů a mladých dospělých

- lymfomy (NHL, m.Hodgkin)
- nádory CNS
- germinální nádory
- Nádory kostí (Ewing/PNET,osteosarkom)

Maligní lymfomy

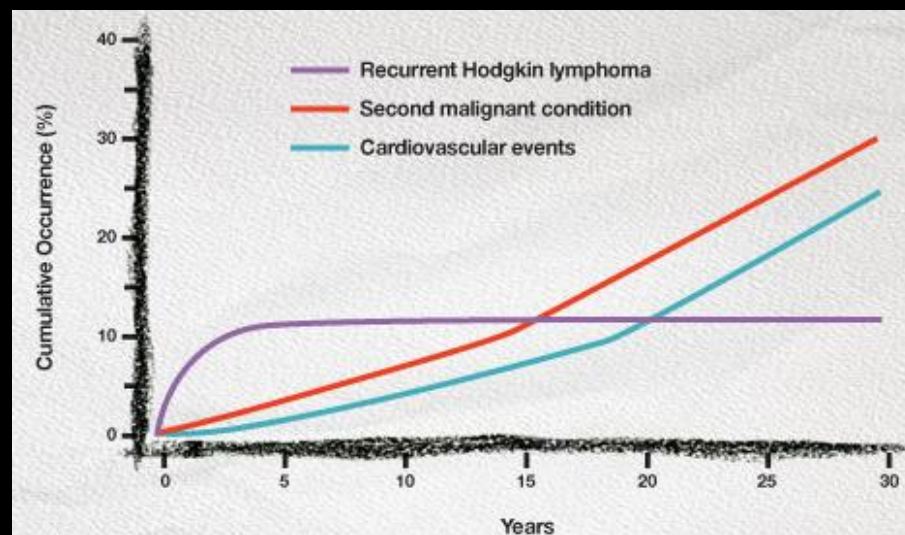
Hodgkinův lymfom (HL) + nehodgkinské lymfomy (NHL)

- 10-15% nádorů u dětí (v ČR cca 40-50 nově dg. onemocnění/rok)
- Stratifikace chemoterapie podle rozsahu onemocnění, známých rizikových faktorů a odpovědi na úvodní léčbu
- Před 40 lety nevléčitelná onemocnění → dnes 5letý OS 70-90%

Hodgkinův lymfom

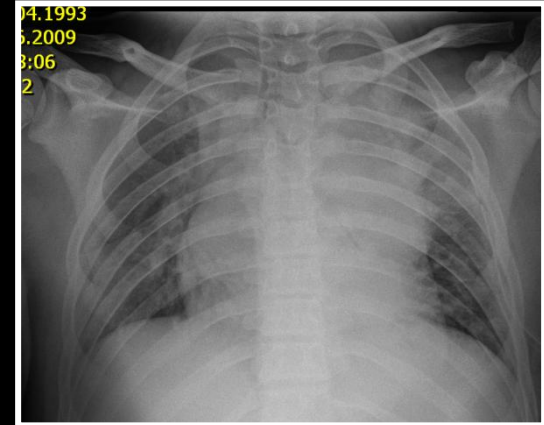
- Nejlépe léčitelný zhoubný nádor x vysoké riziko pozdních následků léčby
- V časně fázi postihuje uzliny; později se šíří do orgánů (slezina, plíce, kosti)
- Vzácné onemocnění u dětí mladších 5 let, maximum výskytu je mezi 15-30 roky

Důležitá je přítomnost B-symptomů: horečka nad 38 C, váhový úbytek více než 10%, noční poty



PET před léčbou / po 2.sériích chemoterapie

Klinické projevy HL



Pomalu rostoucí, nebolestivá, většinou tuhá lymfadenopatie na krku, v nadklíčku

Výrazně zvětšené uzliny v mediastinu a v plicních hlech

Hodgkinův lymfom - FDG-PET vyšetření

A: **před zahájením léčby** → pakety infiltrovaných uzlin v obou nadklíčcích, v mediastinu + retroperitoneu; splenomegalie s ložisky lymfomu

B: kontrolní **PET po 2 měsících chemoterapie** s vymizením patologické akumulace FDG v původně postižených oblastech; zobrazuje se fyziologická akumulace FDG v myokardu, ledvinných pánvičkách a močovém měchýři



Nehodgkinské lymfomy (NHL)

- vychází z prekurzorů T, B, non T non B lymfoidní řady
- časně leukemizují, infiltrují meningy, CNS a jiné extralymfatické tkáně
- jsou onemocněním systémovým, často iniciálně již generalizovaným, nikoliv lokalizovaným

NHL jsou nejrychleji rostoucí dětské nádory !

- Vysoká růstová frakce (až 100%)
- Zdvojovací čas 12 hodin až několik dní
- Vysoké procento nádorových buněk podléhá spontánní apoptóze (u Burkittova typu - až 70% nádorových buněk)

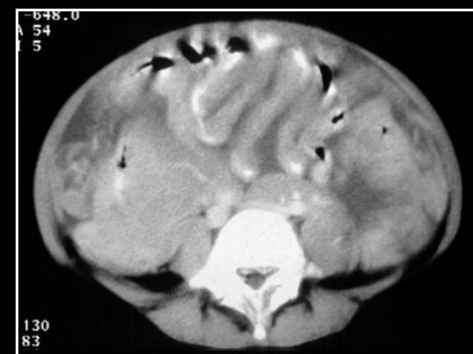
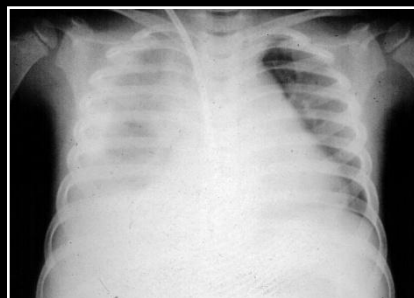
Iniciální staging a histologická verifikace musí být provedena do 24 hodin, stav dítěte se může rychle zhoršit !

NHL se často manifestují pod obrazem náhlé příhody !

T- NHL

Mediastinální nádor
Pleurální+perikardiální
výpotek

- kašel, bolesti na
hrudníku, dušnost



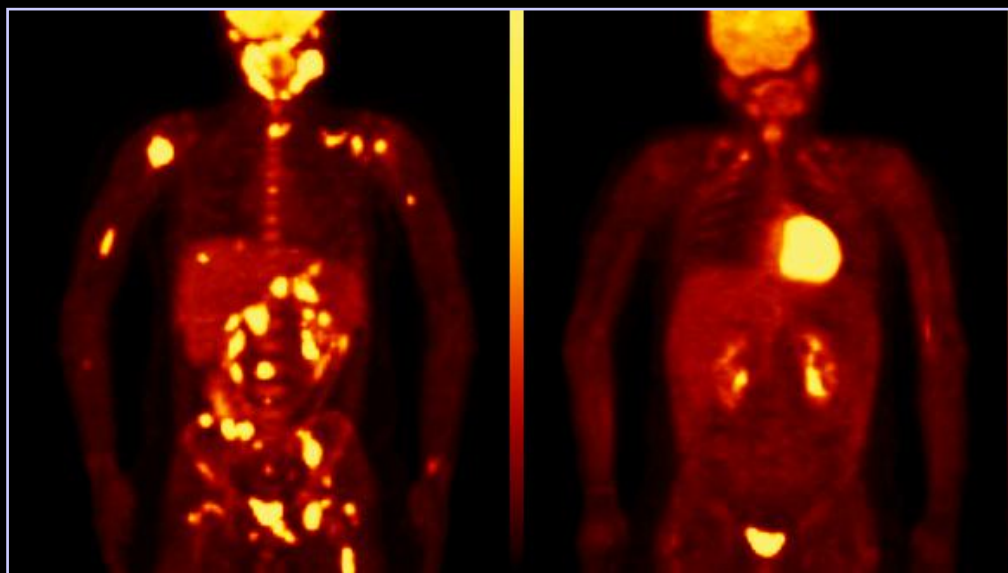
B- NHL

Infiltrace v oblasti břicha

- rychle se zvětšující břicho,
ascites
- ileózní stav, invaginace
- hemateméza, meléna

Maligní lymfomy - terapie

- Operace - pouze diagnostická
- Chemoterapie ± imunoterapie
- Radioterapie u části pacientů s HL



Burkittův lymfom u 13letého chlapce:

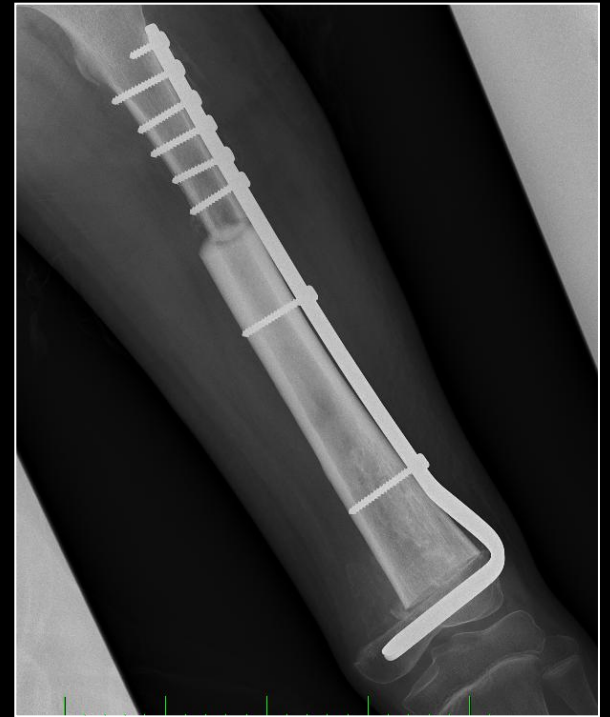
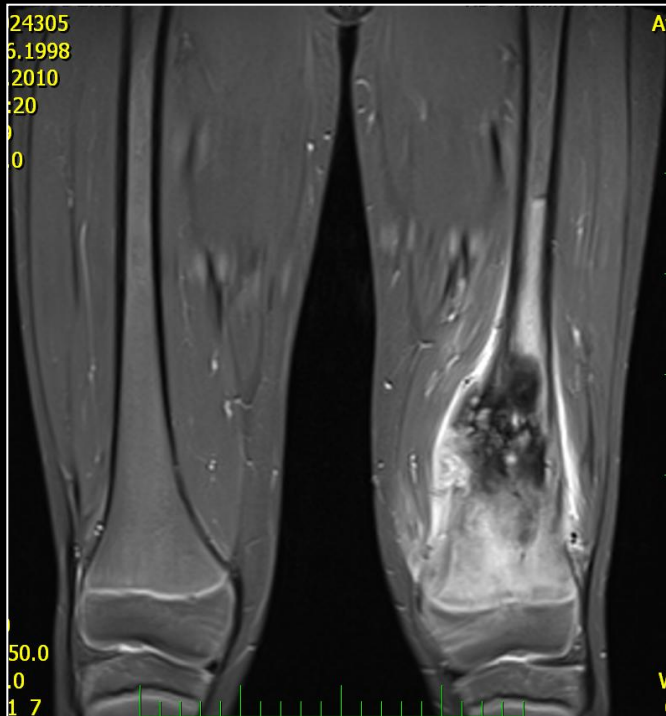
PET vyšetření před léčbou s mnohočetnými ložisky lymfomu ve skeletu a paket uzlin vlevo submandibulárně; po 1. měsíci léčby již lymfom zcela vymizel

Nádory kostí (osteosarkom, Ewingův sarkom)

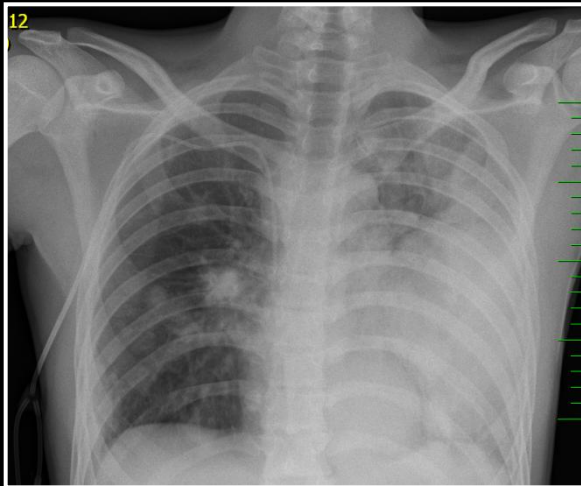
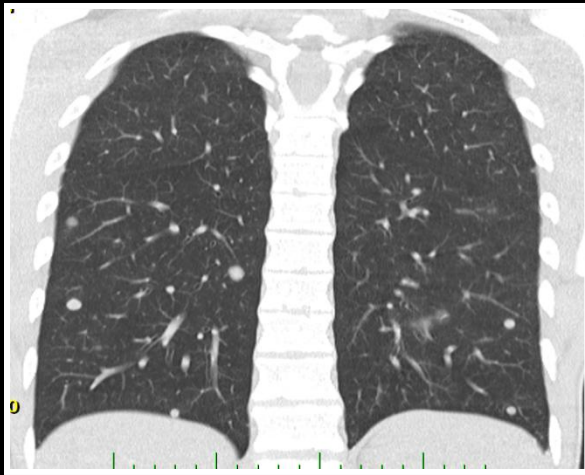
- Vrchol výskytu v dospívání
- Příznaky trvají průměrně 3 měsíce: bolest v postižené kosti (často objeví až při klinicky patrném zduření)
- Přibližně 20% pacientů má v době stanovení diagnózy detekovatelné metastázy (plíce, skelet..)

před r. 1970: 80% nemocných léčených pouze operací zemřelo !

Osteosarkom femuru u 12letého chlapce - vyšetření před zahájením léčby a po operaci nádoru (resekce distální části femuru, náhrada aloštěpem a fixace dlahou)



Osteosarkom tibie s plicními metastázami (pozdní diagnóza, infaustní prognóza)

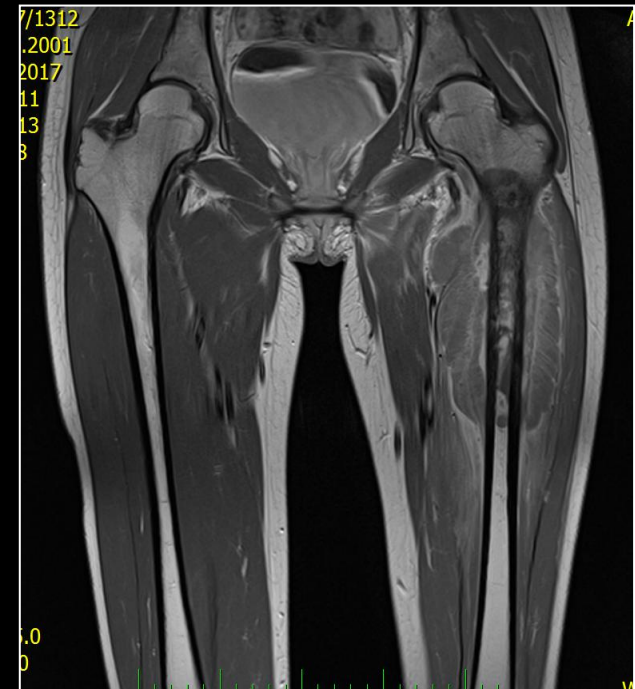


Ewingův sarkom/PNET

- Lokalizace: končetiny (60%, oblast diafýzy), pánev, kost křížová (20%), axiální skelet a jiné oblasti (20%)
- Metastazuje nejč. do plic, skeletu a lymfatických uzlin



Objemný EWS levé lopaty kyčelní



EWS levého femuru

Kombinovanou chemoterapií lze vyléčit 60% pacientů s nádory kostí

- Primární biopsie
- Předoperační (neoadjuvantní) chemoterapie
zmenší nádor a umožní jeho šetrnější resekci
zničí metastázy
vyčlení pacienty, kteří dobře odpovídají na léčbu
- Definitivní operace
- Adjuvantní chemoterapie + event. radioterapie

Germinální nádory (~3% dětských nádorů)

Biologické chování kolísá: benigní formy → nejisté chování
→ vysoce maligní nádory

Primární nádor

- gonadální lokalizace (50 %)
- sakrokokcygeální oblast, přední mediastinum, retroperitoneum

Metastázy: lymfatické uzliny, plíce, játra, skelet

Různé histologické typy (často smíšená histologie)

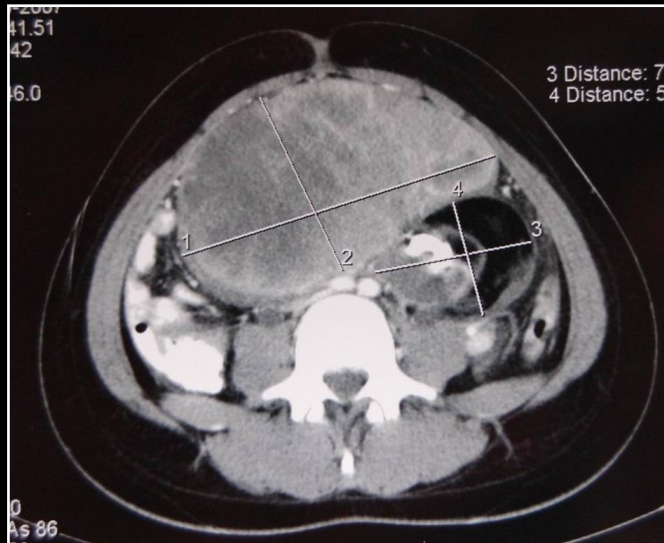
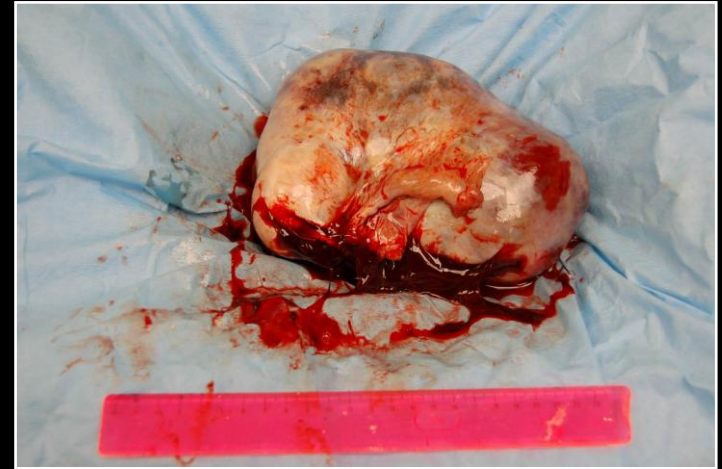
- Seminom / dysgerminom
- Embryonální karcinom, yolk sac karcinom, choriokarcinom
- Teratom (maligní a benigní)

Specifické nádorové markery:

↑ AFP v séru pacientů s nádorem ze žloutkového váčku
↑ β-HCG v séru pacientů s choriokarcinomem

- Pacienty po makroskopicky radikálním odstranění germinálního nádoru jen sledujeme
- Ostatní maligní g.n. → chemoterapie, úspěšnost léčby 70 - 90%, podle rozsahu onemocnění

Dysgerminom ovaria



Germinální nádor varlete (pozdní dg.)

- FDG-PET vyš.: stp. iniciální inguinální orchiektomii, metastázy do mediastinálních + retroperitonálních uzlin
- solitární metastáza je v pravé plíci



Nádory dětí a dospívajících

- **Incidence, symptomatologie, diagnostika**
- **Nádory kojenců, batolat a mladších dětí**
nádory CNS, neuroblastom, nefroblastom, hepatoblastom, sakrokokcygeální teratom
- **Nádory dospívajících**
nádory CNS, lymfomy, nádory kostí, germinální nádory