

Základy klinické onkologie

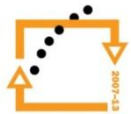
08 – Dětská onkologie

Zitterbart K., Bajčiová V., Štěrba J.

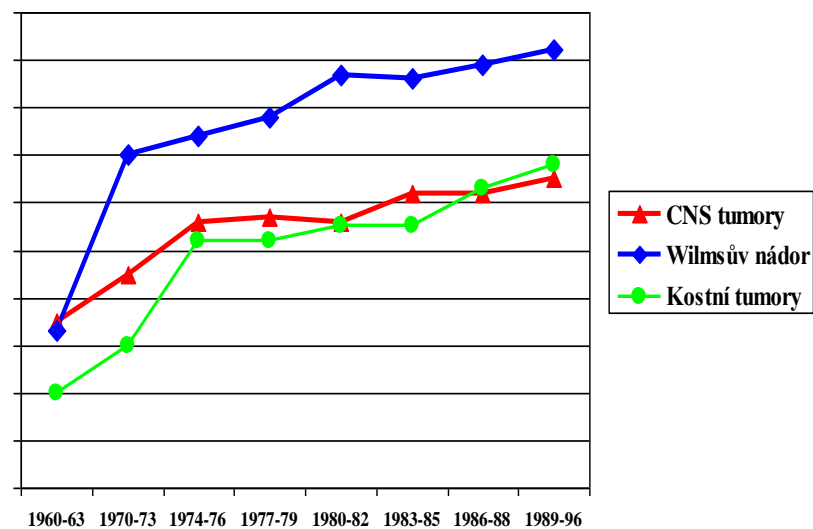
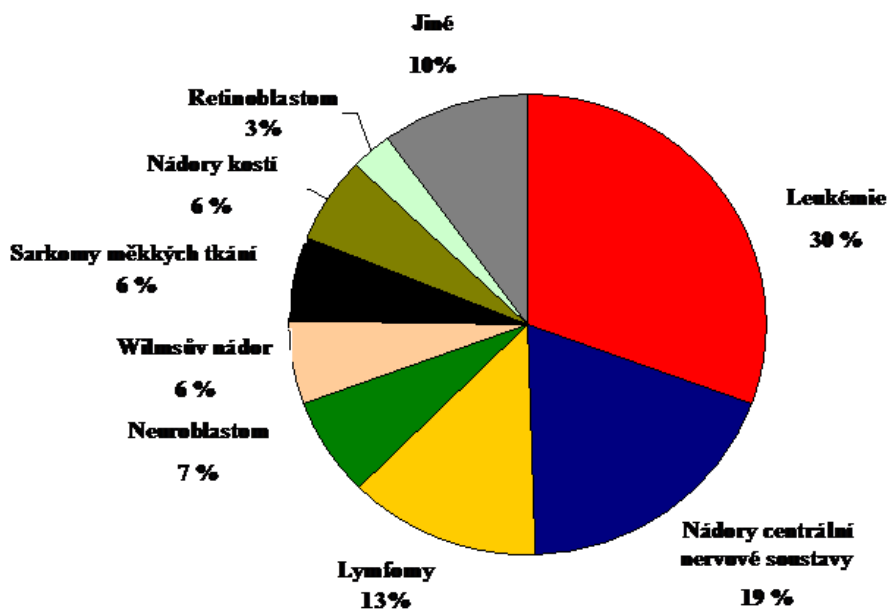
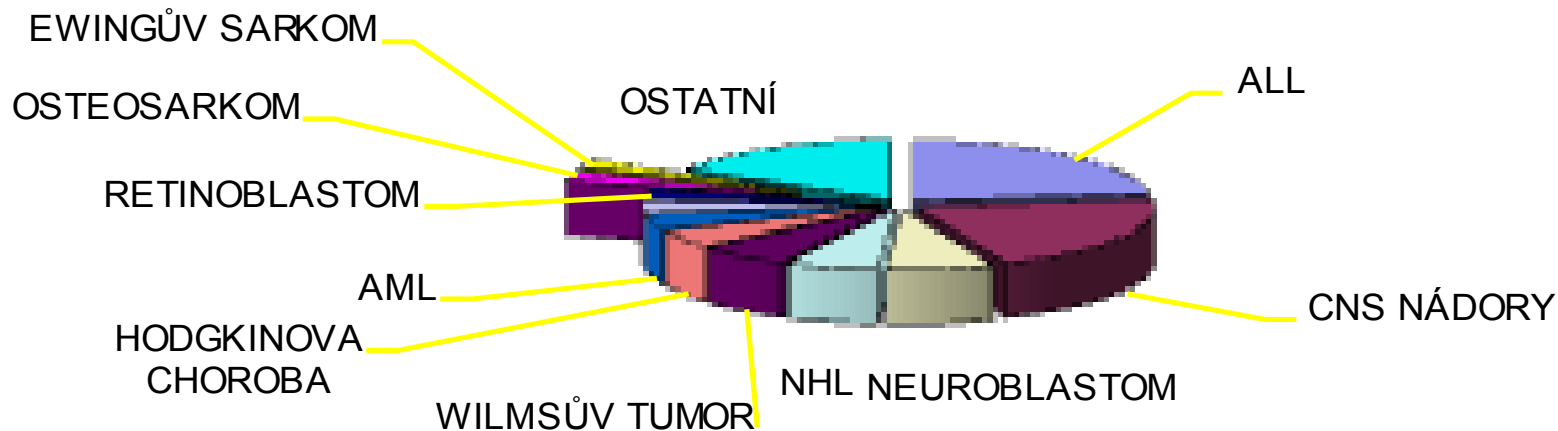
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



Zastoupení nádorů v dětském věku



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

zdroj: www.hemofilici.cz, MUDr.Světlana Köhlerová, OKH, Dětská nemocnice Brno)

• **Nádory u dětí vzácné, ale :**

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.

Rozdíly mezi dětskou onkologií a onkologií dospělých

Dítě není zmenšený dospělý.....

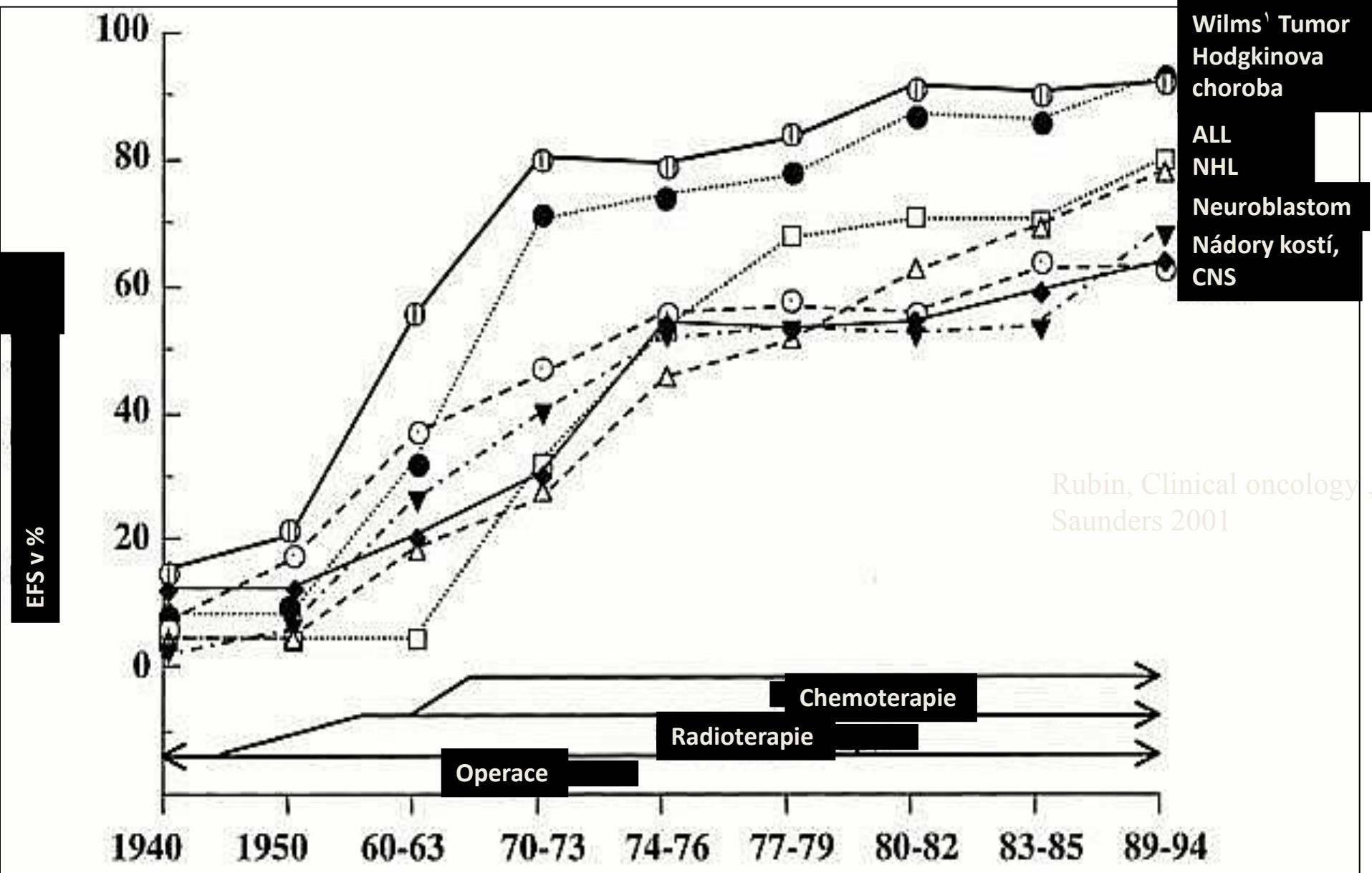
- **Typy a distribuce jednotlivých nádorů**
 - Zásadně odlišná u dětí a dospělých
- **Etiologie a biologie nádorového procesu**
 - Histogeneze, doubling time..
- **Filozofie a organizace péče.....a výsledky**
 - Cílem je vyléčit s minimem nežádoucích účinků
 - Paliace je spíše výjimečná..
 - Velmi dobrá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



Buněčná kinetika

- Člověk 10^{14} buněk
- Letální hranice 10^{12-13} buněk
- Akutní leukemie, metastatický tu 10^{11-12} buněk
- Solidní nádor „at presentation“ 10^{10-11} buněk (40 doubl.)
- Klinicky detekovatelný nádor (1kg) 10^9 buněk (30 doublings)
- 1cm^3 1g = ložisko detekovatelné CT 10^6 buněk (20 doublings)
Hranice novotvorby cév, možnost vzniku metastáz
- Hypotetická hranice, kde nádorové buňky zlikviduje imunitní systém (možná...) 10^3 buněk
- Blok chemoterapie zničí 2 log - 99 % buněk
- Minimal residual disease - molekulárně gen. detekce
- **Doubling time: Burkitt, ALL:48–72h, ca prsu, střeva: 300–500 dní**

CHT = základní léčebná modalita v dětské onkologii



Léčba:

upfront window														
Week	0			3			5							
	↓			↓										
	T+C			T+C										
induction therapy										local therapy, primary				
6	9*	10	11	12	15*	16	17	18	21	22	24	25	27	28
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
I ₁ E ₁	VAdrC ₁	V	V	I ₂ E ₁	VAdrC ₁	V	V	I ₂ E ₁	VAdrC ₂	V	VE ₂ C ₂	V	VE ₂ C ₂	V
continuation therapy										local therapy, metastases				
30	33	34	35	36	39	40	42	43	45	46	47	48	49	50
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
I ₃ E ₁	VAdrC ₂	V	V	I ₃ E ₁	VAdrC ₂	V	VE ₂ C ₂	V	VE ₂ C ₂	V	VE ₂ C ₂	V	VE ₂ C ₂	V

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
 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							

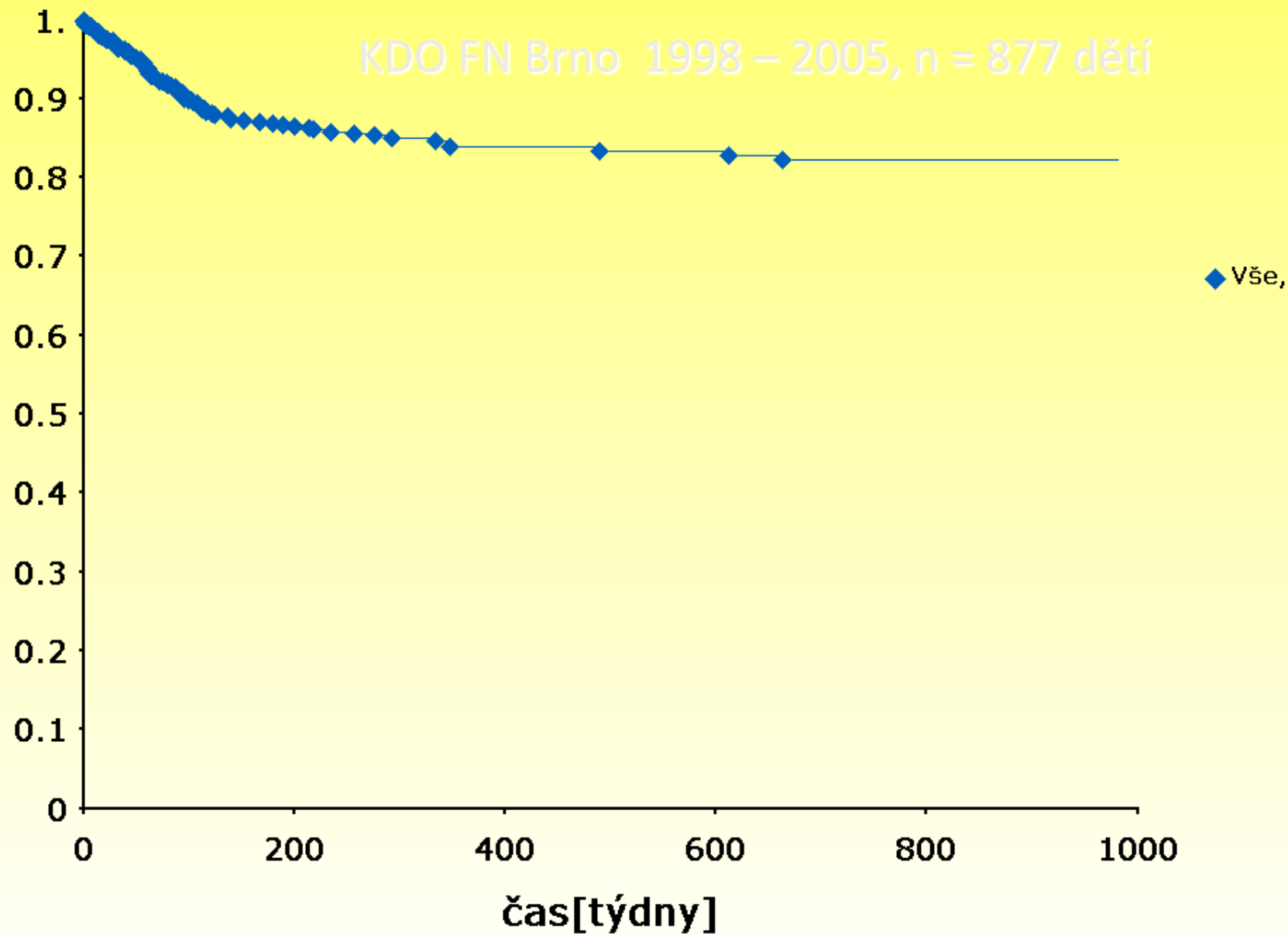
* 1.5 mg maximum

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

Analýza přežití

KDO FN Brno 1998 – 2005, n = 877 dětí

Kumulativní podíl přežívajících



Nádorová onemocnění dětí a mladistvých

- jsou **vysoce kurabilní onemocnění** (až 80% dlouhodobých remisí v specializovaných centrech)
- jsou život ohrožující nemocí
- včasná a správná diagnostika rozhoduje o osudu dítěte a úspěšnosti léčby (klinické stadium), ale i její náročnosti. (finanční i klinické, i s ohledem na pozdní následky)

Příznaky nádorových onemocnění u dětí

Nádor jako náhodný,
asymptomatický
nález

**Nádor jako náhlá
příhoda**

Nádor jako příčina
nespecifických
obtíží dítěte

Nádor projevující se
specifickými
příznaky

Náhlé příhody v onkologii

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

Podpůrná péče – často na JIP..

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

„Oncologic emergencies“

Postiženy mohou být všechny systémy a orgány..

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

„Oncologic emergencies“

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

Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu

Nádor

invazivní růst

infiltrativní růst

metabolické/paraneoplastické projevy

obstrukce

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

perforace výpotek

střevo perikardiální
pleurální
ascites

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

Náhlá příhoda jako důsledek léčby nádoru

chemoterapie

RT

Invazivita vyšetření a léčby

myelosuprese

Leukopenie

Trombocytopenie

Anemie

Mucositida,

ulcerace

Imunosuprese

Porušení kožní integrity

Obtížné hojení ran

CVK – infekce, trombosy,

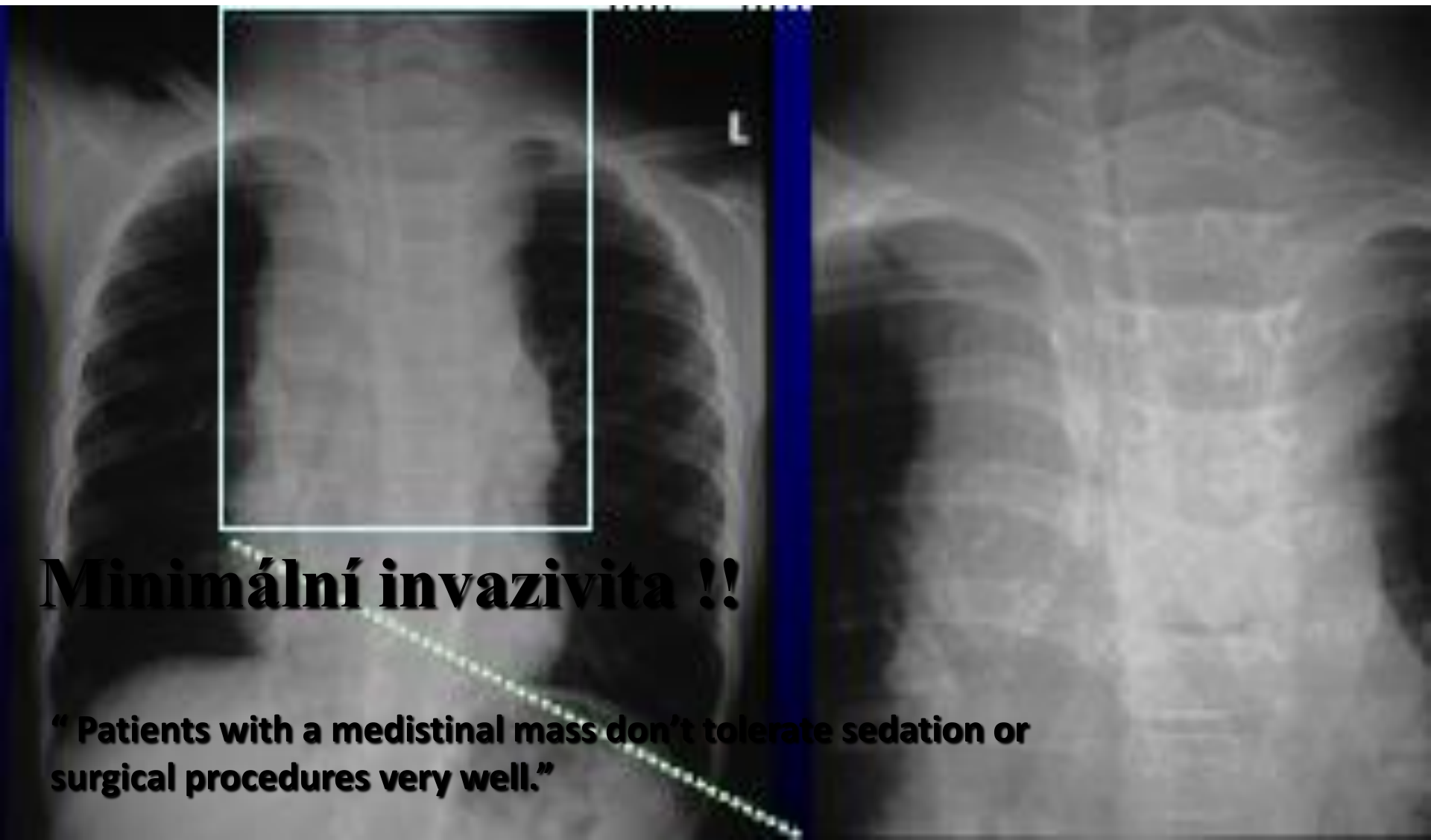
embolizace

Stomie...

„Oncologic emergencies“

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

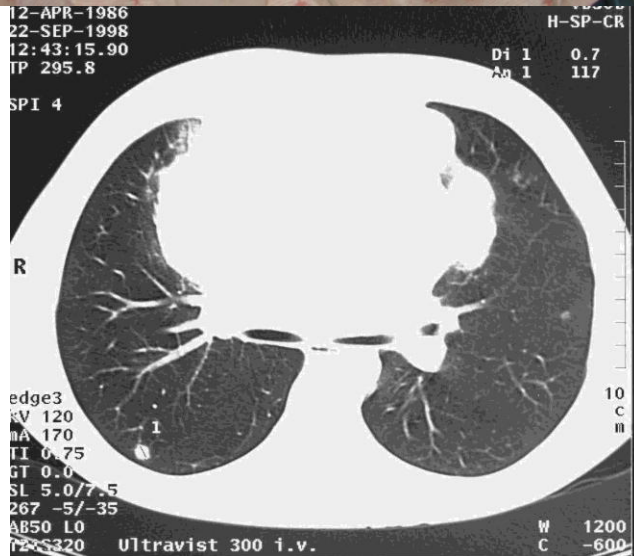
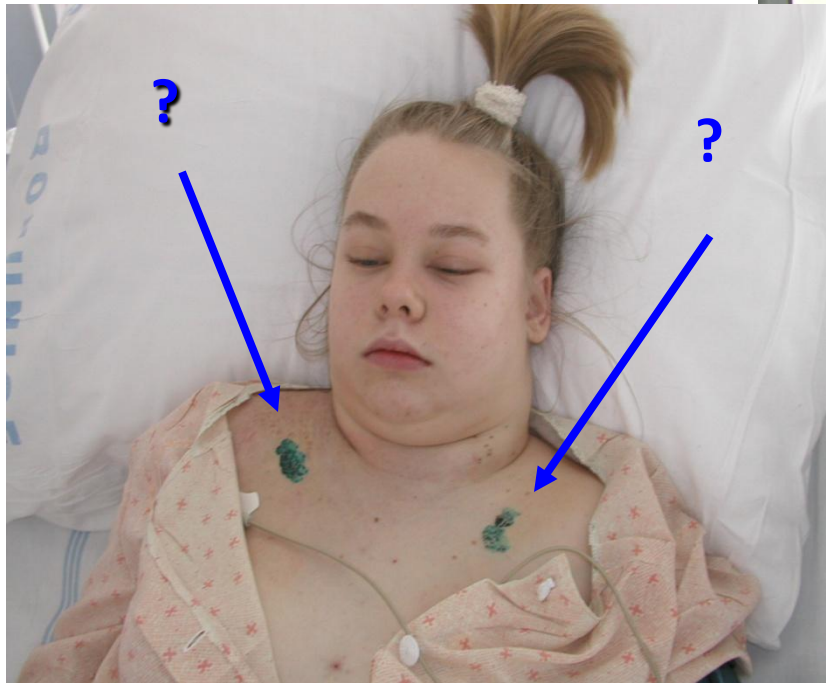
Sy VCS/tracheální komprese: NHL



Minimální invazivita !!

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

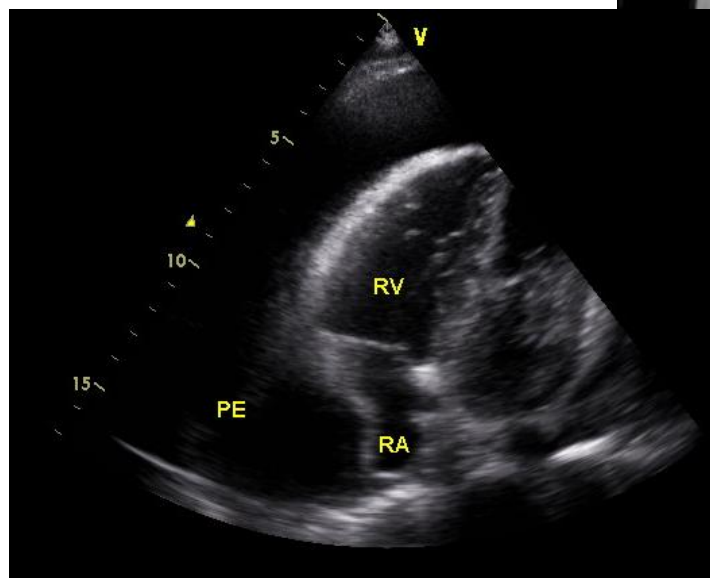
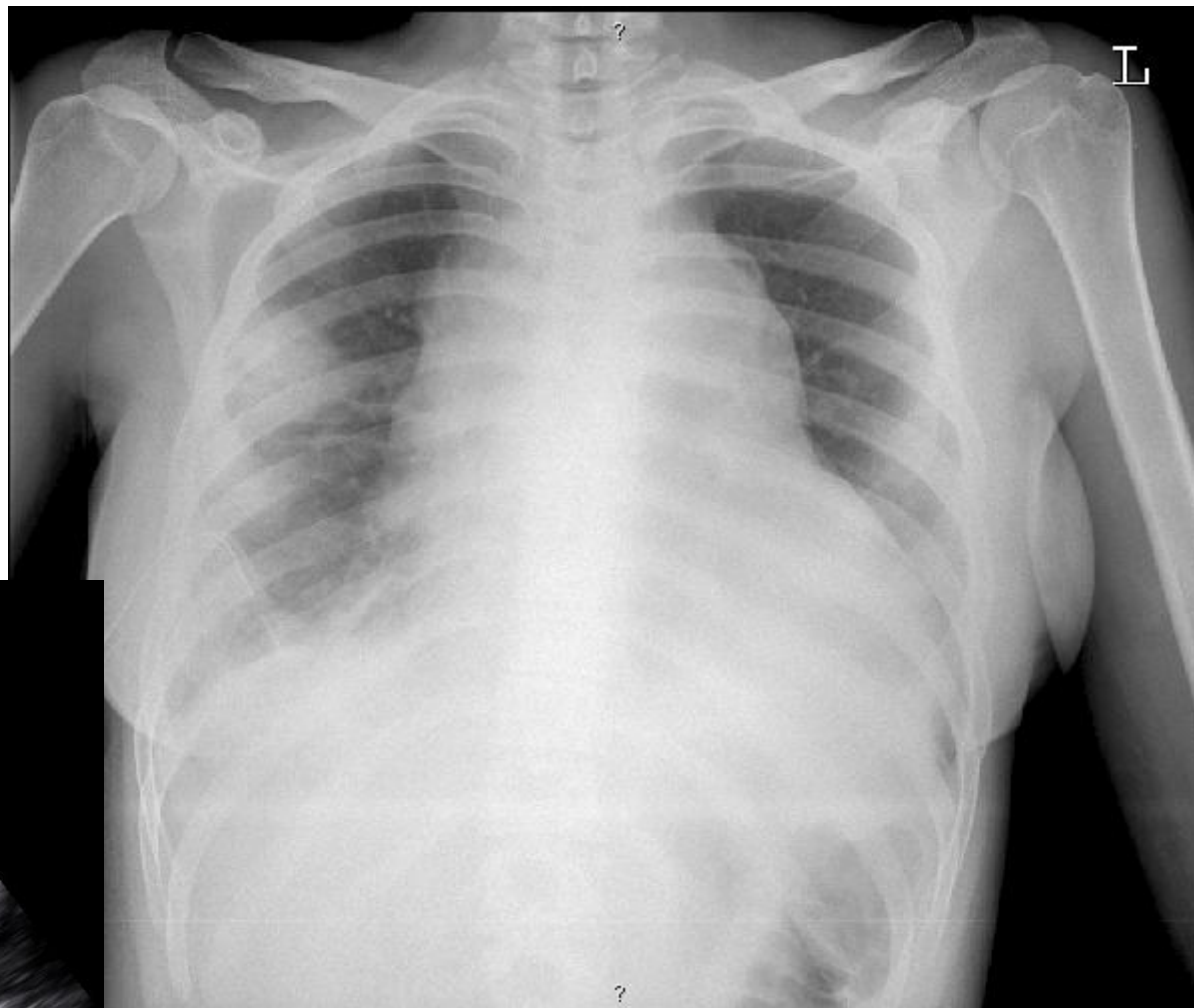
NHL mediastina – sy VCS



Cave řečiště VCS !!

Masivní perikardiální výpotek,

kolaps P síně



Sy horní duté žíly – terapie

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

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

Prevence syndromu nádorového rozpadu

Žilní přístup do dolních končetin...

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

Mustargen, radioterapie: spíše dospělá onkologie

Syndrom akutní lýzy nádoru I

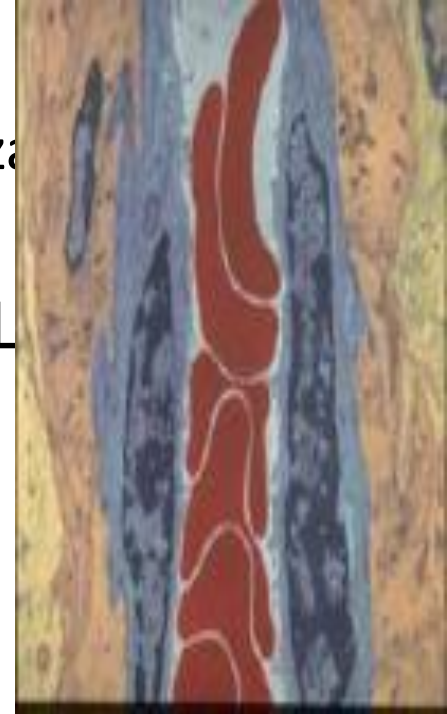
- kombinace metabolických abnormit v důsledku rychlého rozpadu maligních buněk a uvolnění původně intracelulárních komponent do plasmy
- zejména. K, P, nukleové kyseliny - kyselina močová
- důsledkem: hyperkalémie, hyperurikémie, hyperfosfatémie s hypokalcémií
- neléčený: arytmie, renální selhání, křeče,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

Syndrom lýzy nádoru II- léčba

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

Hyperleukocytóza I

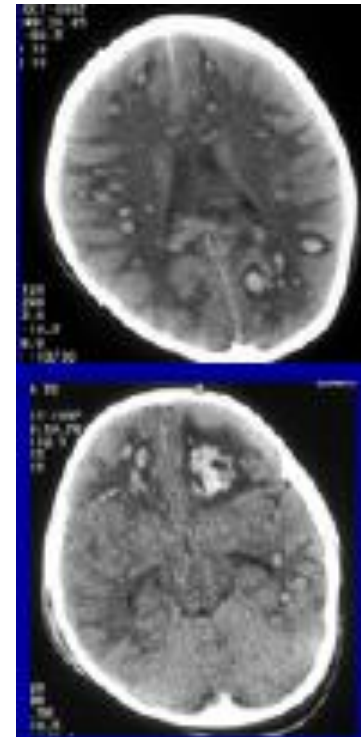
- definice: $WBC > 100\,000 / \text{mm}^3$
- výrazné zvýšení viskozity krve, nádorová embolizace poškozující mikrocirkulaci
- výskyt: 9 - 13% dětí s ALL a 5- 22% dětí s ANLL (AML), prakticky všechny děti s CML
- hyperleukocytóza je spoluodpovědná za 23% mortality u AML a 5% u ALL
- Lokální hypoxie –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



Hyperleukocytóza II



- klinické příznaky:
- CNS: poruchy vizu, zmatenost, poruchy vědomí, edem papil, abnormality na CT/MRI mozku (krvácení, leukemické infiltráty)
- plicní: tachypnoe, dyspnoe, hypoxie (sy primární leukostázy: t
- genitourinární: oligurie, anurie, priapismus
- prevence: společná se sy lýzy tu (hydratace !!),
 - dále: O₂, transfuse podávat až při Hb < 60 - 65 g/l,
- léčba: výměnná transfúze, leukaforéza (spíše až hodnotách leuko > 300 000), LD RT CNS
- Trombocyty nezvyšují viskozitu krve, substituovat !



Sy inadekvátní sekrece ADH I

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

Sy inadekvátní sekrece ADH II

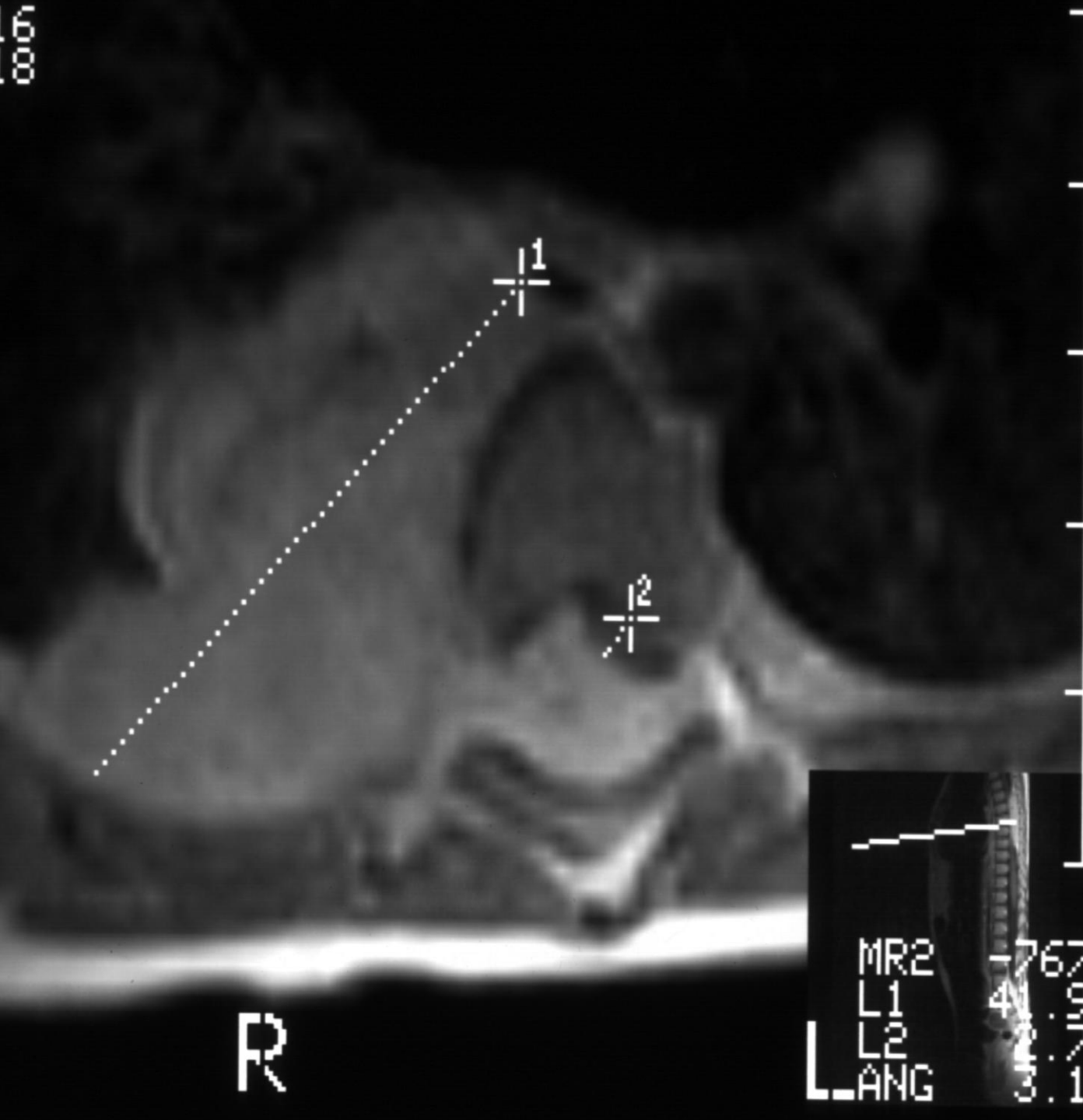
- dg: hyponatremie, nízká sérová osmolarita, vysoká exkrece Na močí
- dig dg: volumová deplece, insuficience nadledvinek, srdeční selhání
- Léčba:restrikce tekutin (hrazení ztrát + 500ml FR/m2/ den), furosemid
- rychlost korekce hyponatrémie: pouze 2mmol/hod (riziko centrální pontinní myelinolýzy)
- Demeclocyline -inhibice působení ADH na tubuly

Syndrom míšního útlaku

(spinal cord compression)

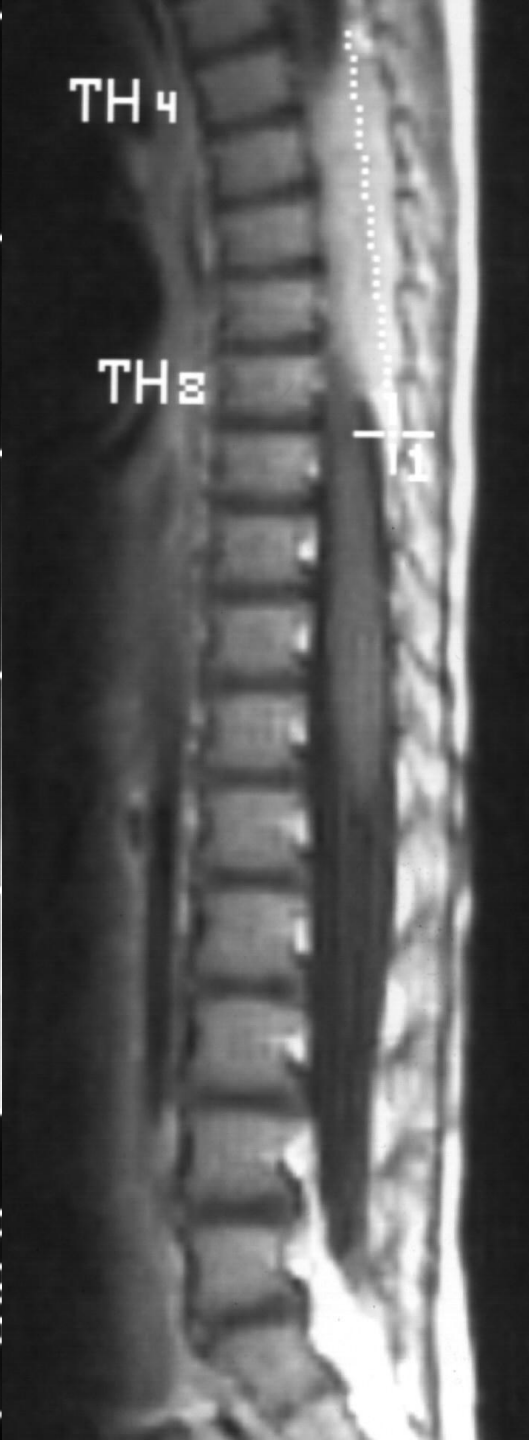
- podezření na útlak míšního kanálu náhlou příhodou, odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu
- rizikové pacienti - všechny děti s nádory, zejm. NBL, sarkomy, lymfomy, CNS tu
- mechanismus - hematogenní rozsev
- drop meta u nádorů CNS (MBL)
- přímá invaze cestou foramina intervertebralia (lymfomy,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

0000



TH 4

TH 3



MR2 1767
L1 41.00
L2 41.00
LANG 3.1

This inset shows a close-up of a vertebral body. A white line with a step-like pattern is drawn across the top of the vertebral body. The text below the inset provides technical parameters: MR2 1767, L1 41.00, L2 41.00, and LANG 3.1.

Syndrom míšního útlaku II

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

SCC - léčba

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

Infekce - významná příčina morbidity i mortality v onkologii

- Onkologicky nemocní –významně snížená obranyschopnost.

Příčiny komplexní, kombinace příčin

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

Základní léčebná modalita v dětské onkologii – chemoterapie

Cytostatika – nízký terapeutický index, užívány toxické dávky

Pacienti jsou vystaveni riziku nekontrolovaného šíření infekce

Febrilní neutropenie

nejčastější manifestace infekce u onkologicky nemocných =
náhlá příhoda v onkologii

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

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

Příčiny horečky u neutropenických pacientů

Infekční - endogenní, exogenní

Neinfekční - pyretická reakce na léky, krevní deriváty

Zásadní problém: odlišit na počátku epizody (spolehlivě)

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

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

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

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

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

Febrilní neutropenie – léčba

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

Aktuální trendy v léčbě FN

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

- FN heterogenní sy. Trend:

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

Tradiční hodnocení stupně rizika FN

	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

Individualizace terapie

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

Prevence infekcí u onkologicky nemocných I

Prevence akvizice nových mikrobů, ovlivnění endogenní flóry

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

Prevence infekcí u onkologicky nemocných II

- Antifungální profylaxe – fluconazol význam pouze u pacientů po alloBMT, jinak velmi problematické
- Antivirová profylaxe: acyklovir 250mg/m² q 8h efektivní prevence reaktive seropositivních osob,

Ganciclovir – raději preemptivně, CMV PCR, viral load

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

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

Co to znamená „časná diagnosa“ ?

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

Příznaky nádorových onemocnění u dětí

Nádor jako náhodný,
asymptomatický
nález

Nádor jako náhlá
příhoda

Nádor jako příčina
nespecifických
obtíží dítěte

Nádor projevující se
specifickými
příznaky

Nejčastější nespecifické příznaky nádorových onemocnění u dětí

neprospívání, únava, malátnost

hmotnostní úbytek, nechutenství

nevysvětlitelné subfebrilie/febrilie, bledost

oční příznaky, poruchy funkce hlavových nervů

poruchy chování, změny povahy, změny nálad

poruchy spánku

poruchy, změny pohybového stereotypu

Nadory u dětí - nízká incidence

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

Na onkologické dg se nemyslí (vzácné)

na onkologickou dg. „raději ani nemyslet“

Hlavní nespecifické příznaky dětských nádorových onemocnění

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

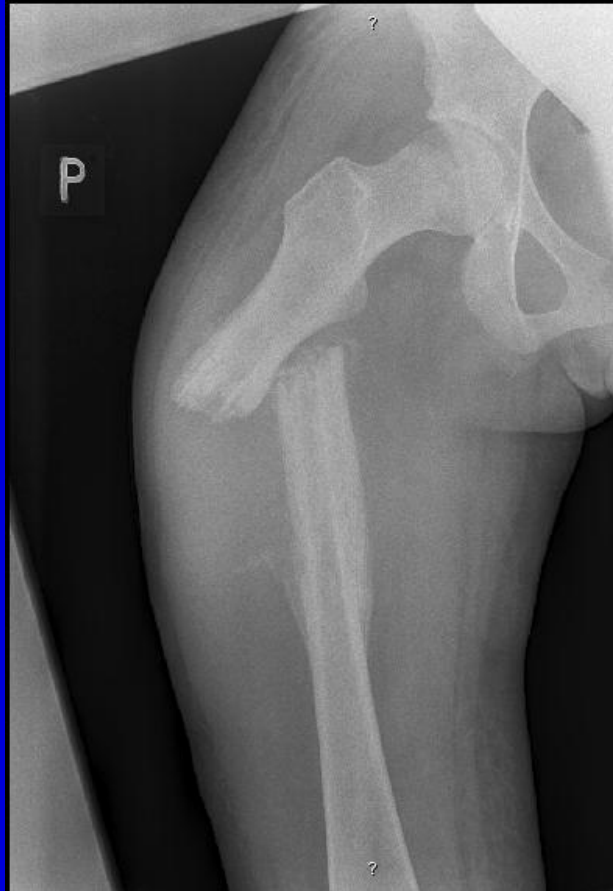
Bolesti kostí, kloubů, změna pohybového stereotypu

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

Bolesti kostí a kloubů, změna pohybového stereotypu - !

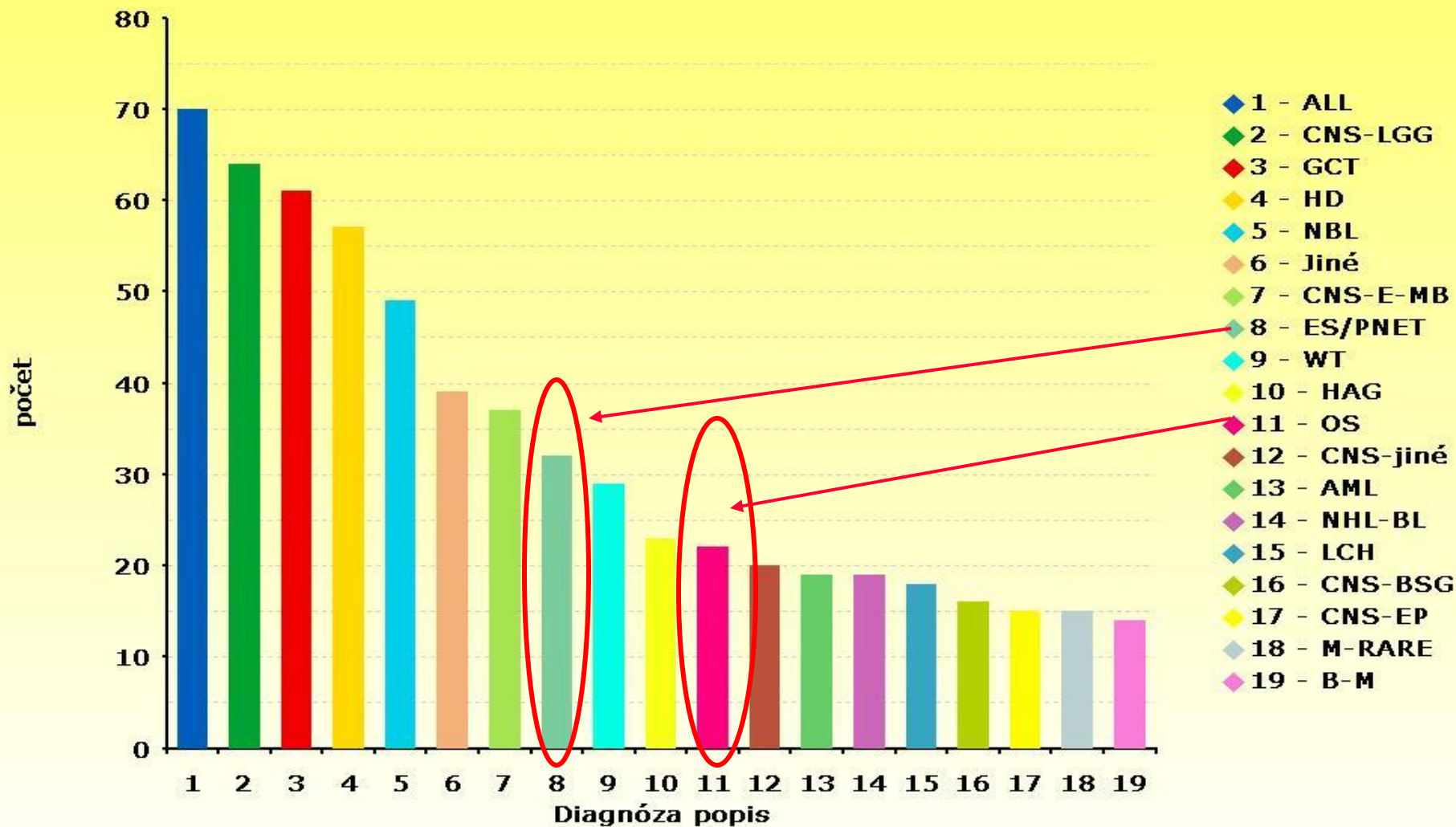
- primární kostní nádory, leukemie, lymfomy, NBL, sarkomy
- Bolesti kloubů a kostí 1/3 dětí s akutní leukémií/NHL, cave steroidy !! Bolesti kostí, kloubů u dětí s AL/NHL jsou výraznější, než by odpovídalo objektivnímu nálezu
- 90% dětí s Ewing sa a osteosarkomem - bolest jako vedoucí symptom při diagnose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

Ewingův sarkom P femoru - patologická zlomenina



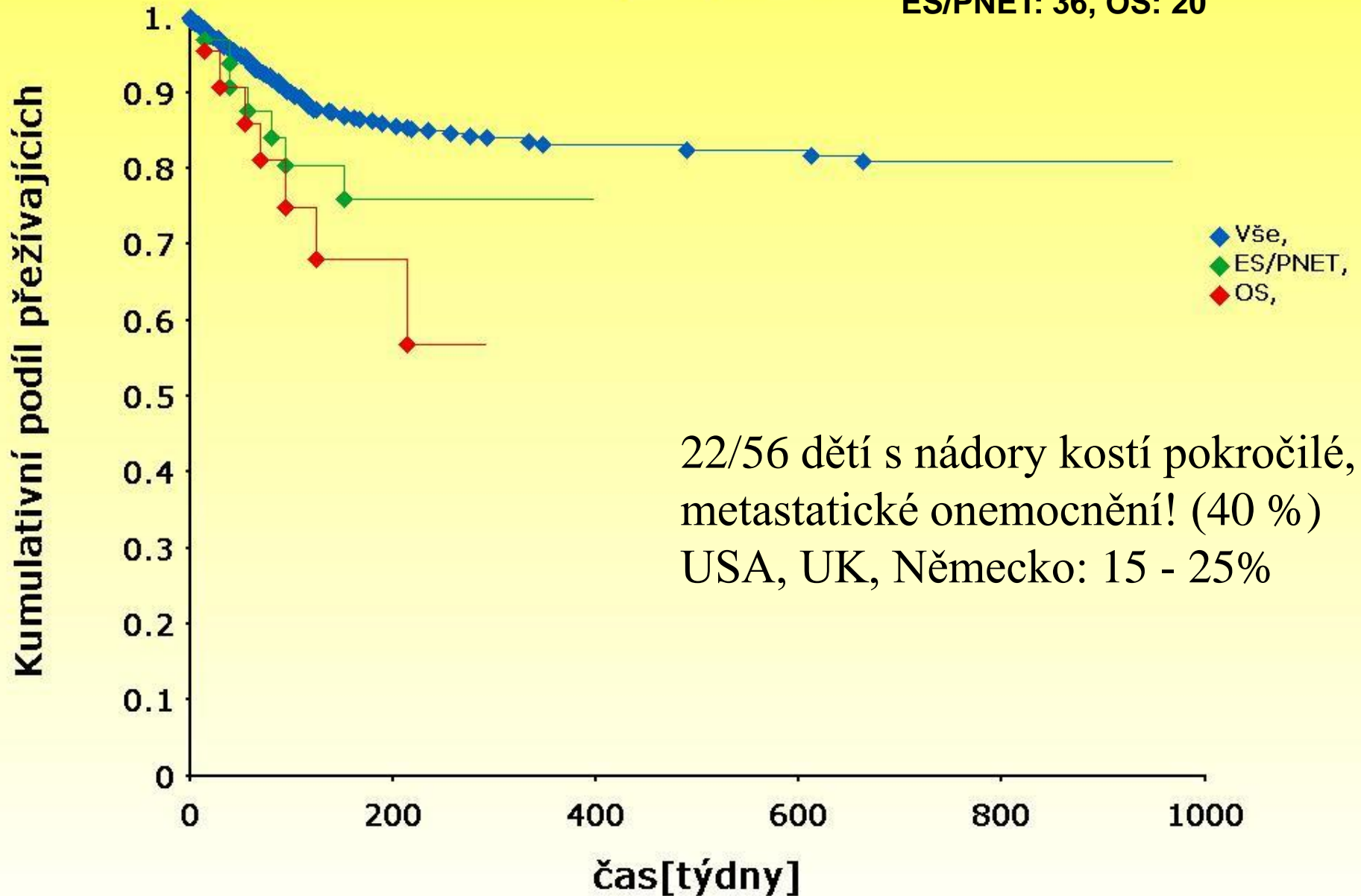
Sarkomy kostí - KDO Brno, 1998 – 2005, 58/877 (6.6%)

Vybraný parametr: Diagnóza popis



Analýza přežití (OS) KDO 98-05, n=850

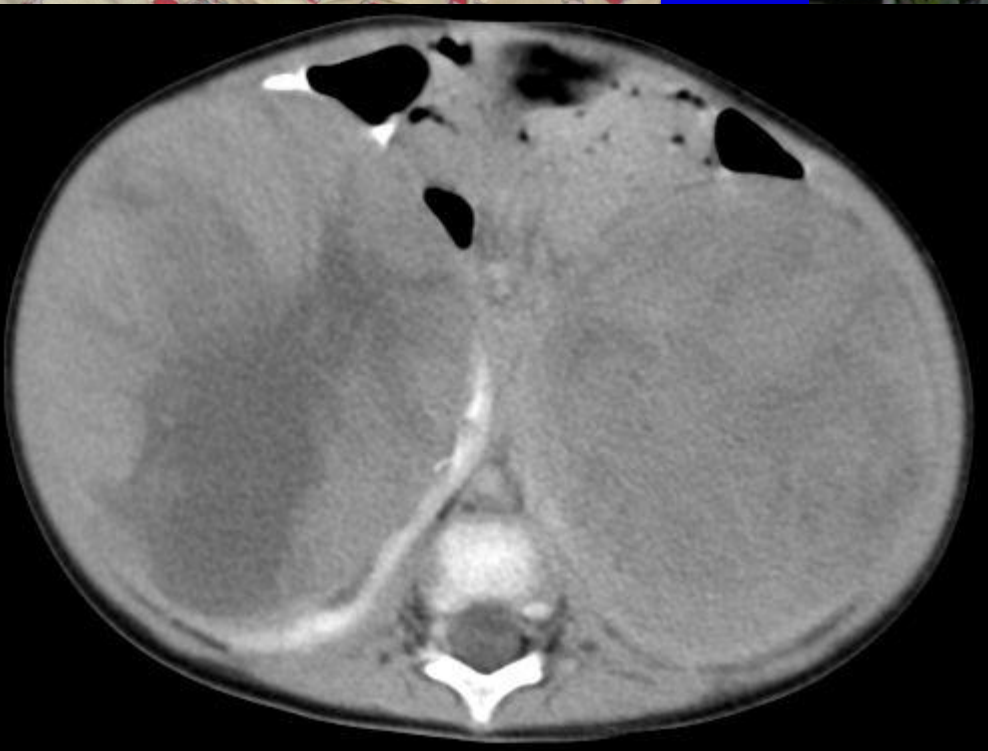
ES/PNET: 36, OS: 20



Hlavní nespecifické příznaky dětských nádorových onemocnění I

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

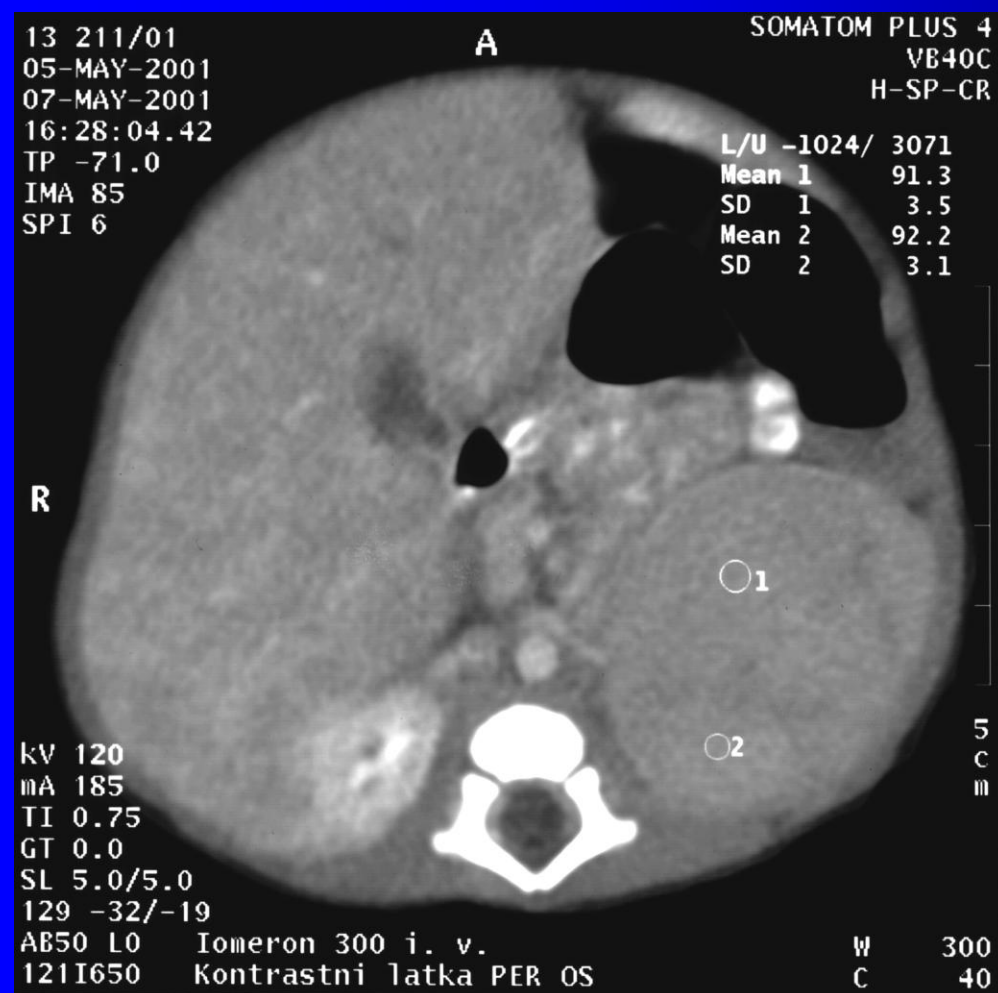
Abdominální masa – Wilmsův nádor



Abdominální masa –
Wilmsův nádor
DO NOT TOUCH technika !



Abdominální masa - NBL



Hlavní specifické příznaky dětských nádorových onemocnění II

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



Hlavní příznaky dětských nádorových onemocnění III

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

Postižení orbit, oční příznaky:

ne každý „otok víček „ je nefritida

Neuroblastom

AML



Kožní příznaky



ALCL



Mycosis fungoides



„Blueberry muffin baby“



„Blueberry muffin baby“



„Blueberry muffin baby“



Cave adolescenti, mladí dospělí - disimulace

Aktivní sportovec, 16 let,
maligní melanom

Vyšetřovat celého pacienta...



Cave adolescenti, mladí dospělí - disimulace



ing., 24 let, de novo osteosarkom..



Nejčastější specifické příznaky Germinální nádory



GONADÁLNÍ

➤ chlapci:

- nebolestivé tuhé zvětšování varlete
- zarudnutí, otok, hydrokéla

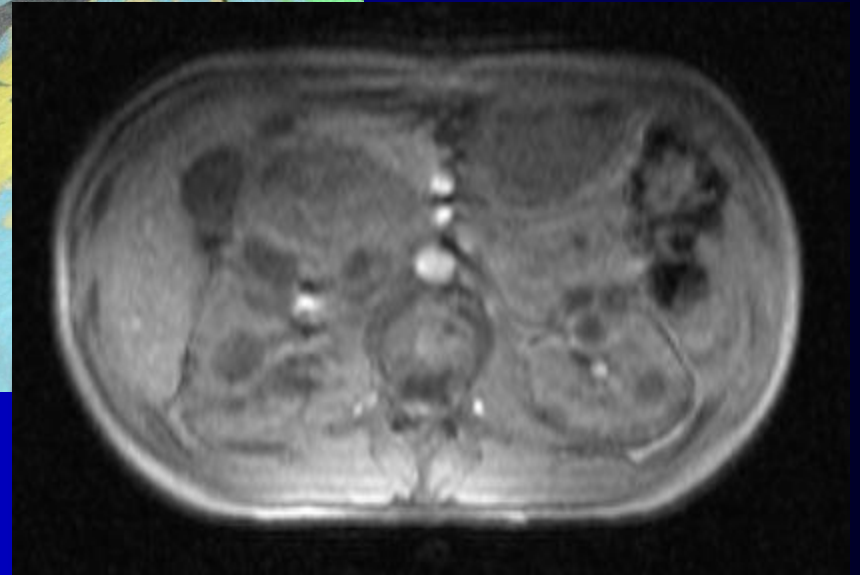
➤ dívky:

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

➤ obě pohlaví - hormonálně aktivní nádory

- předčasná puberta, feminizace, virilizace

GCT pravého varlete s uzlinovými metastázami



GCT pravého varlete



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

Screening solidních nádorů u dětí

- **Podmínky:**

K dispozici máme efektivní screeningový test

V případě časného záchytu je k dispozici možnost časně intervence

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

- **Wilms: Screening**

- **Definování rizikové populace –**

- Všechny děti – 1/10,000

- Děti s aniridií – 1/80

- Beckwith-Wiedeman syndrome – 1/20

- Delece WT1 genu – 1/3

Wilms- náklady screeningu

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

Trendy v dětské onkologii

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

Kooperativní klinické studie v dětské onkologii

COG

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

Přesná odpověď na jasně formulovanou otázku

Nejde o populační data – selekce pacientů

SIOP

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

Laboratorní diagnostika v dětské onkologii

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

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

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

prognóze pacienta

predikci léčebné odpovědi

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

sledování průběhu léčby minimální reziduální nemoc (MRD)

Operace

Nativní tkáň nádoru



Zhodnocení patologem

Definitivní histologie

- Sterilní odběr reprezentativního vzorku tkáně do kultivačního média

Kultivace tkáně pro
metafázní analýzy

G-banding, SKY

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

Tkáňová banka nádorového materiálu

PCR (event. z parafínových bločků)

CGH, FISH

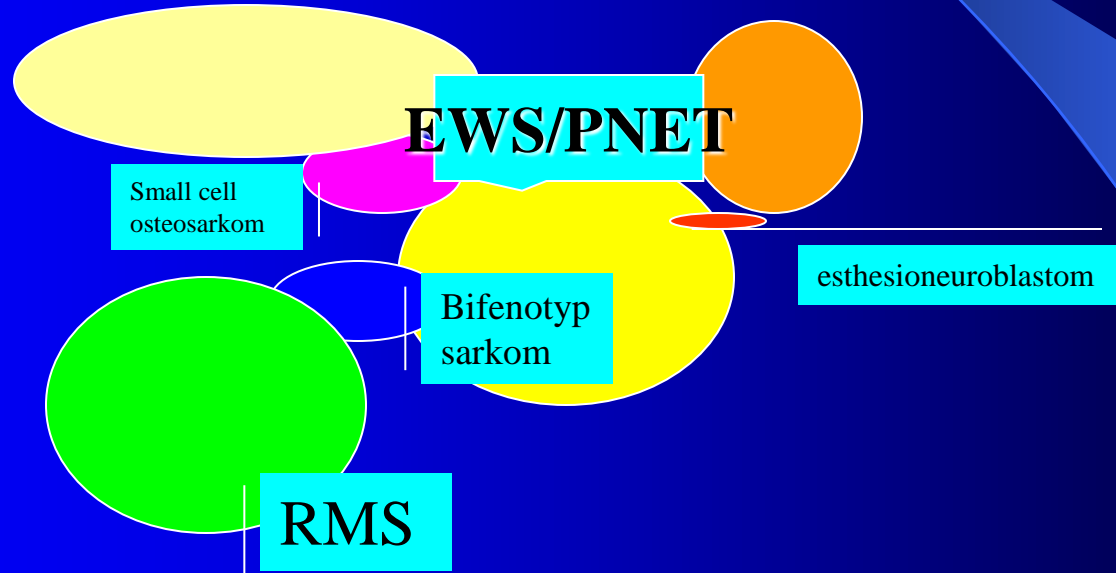
- Otisky tkáně na sklo

cytologie

FISH (event. z parafínových bločků)

O jaké jde vlastně onemocnění ?

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



Patomorfologická diagnostika

„základní kámen laboratorní diagnostiky“

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

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

Imunohistochemicky lze prokazovat:

antigeny buněčné membrány

proliferační markery

specifické receptory – hormonální, růstové faktory

determinanty struktur cytoplasmy – cytoskelet...

Patomorfológická diagnostika

Imunohistochemie (solidní nádory, lymfomy):

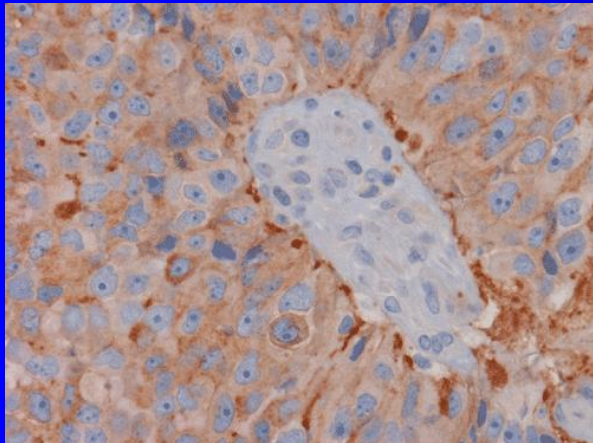
např. meduloblastom

Synaptophysin (SYN)

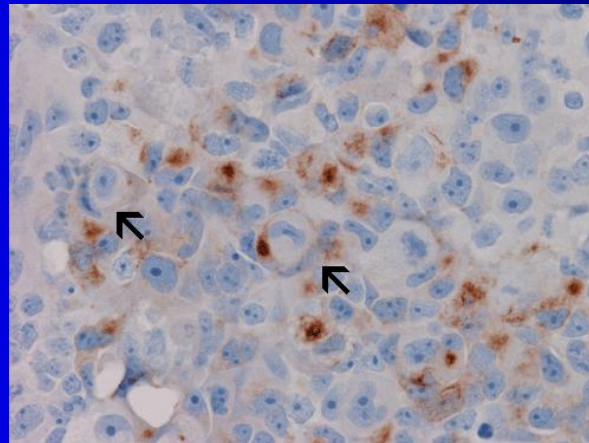
Neurofilament (NFP)

Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

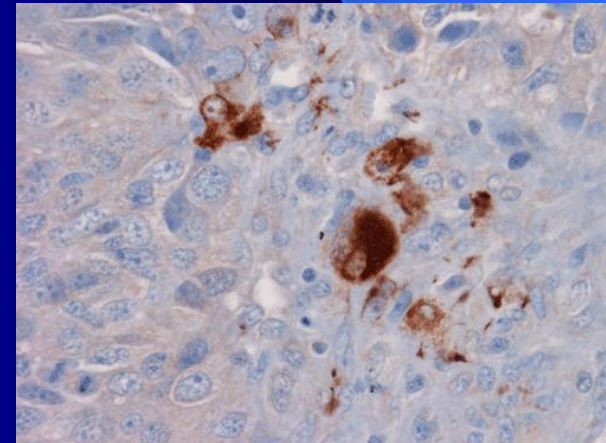
**Desmin, epithelial membrane antigen (EMA), smooth muscle actin:
Negative in tumor cells.**



synaptofyzin



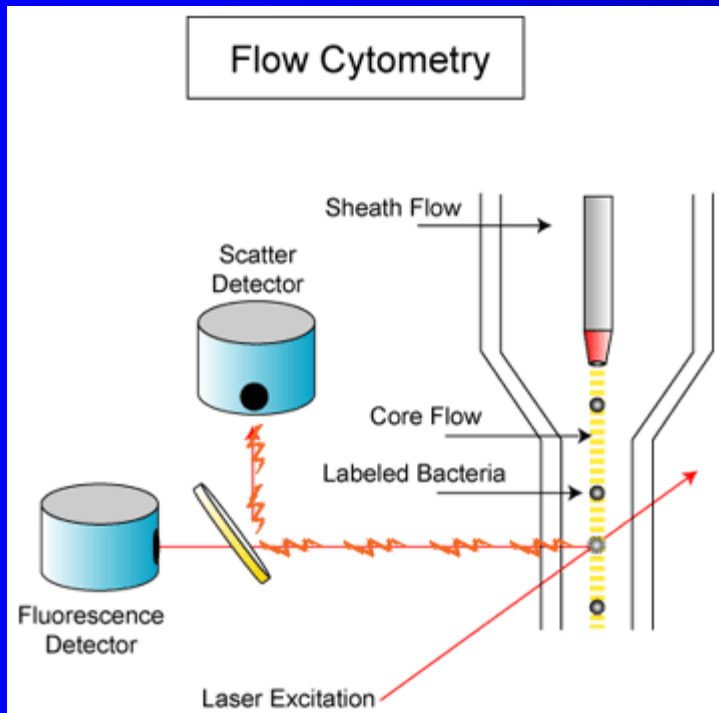
neurofilamenta



GFAP

Imunofenotypizace – průtokový cytometr

Imunocytochemie (leukémie, lymfomy):



CD antigeny

imunofenotyp

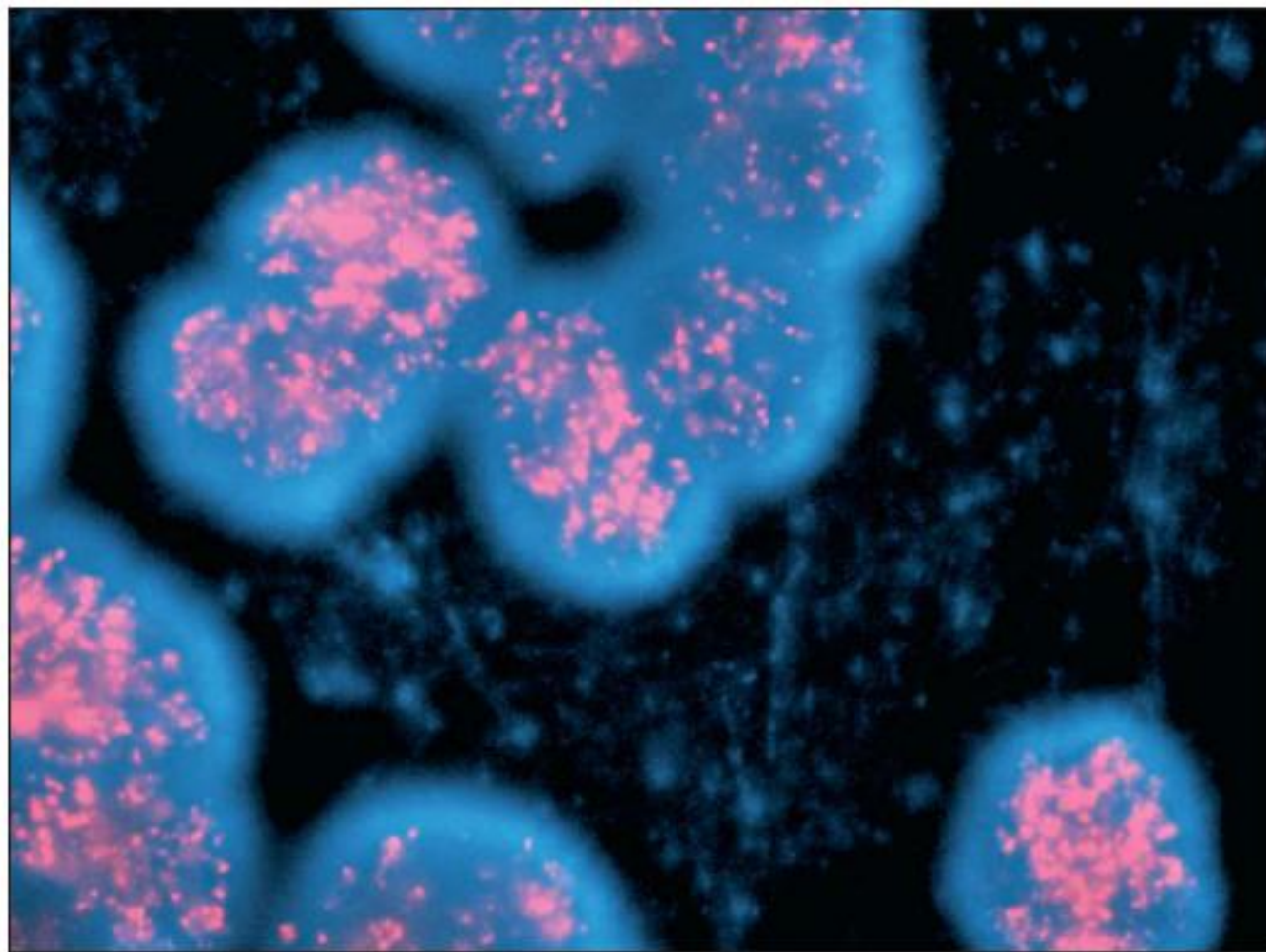


Figure 3: MYCN amplification demonstrated by fluorescence in situ hybridisation (FISH)

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

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

ALL

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

Karyotyp	Genetická změna	Predominantní morfologický podtyp dle FAB	Frekvence %
t(8;21) (q22;q22)	AML1–ETO	M2, eozinofilie	12 – 15
11q23 abnormalita	MLL přeskupení	M4, M5	10 – 15
t(9;11) (p21–22;q23)	MLL–AF9	M5	6 – 8
t(15;17) (q22;q12–22)	PML–RAR α	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBF β –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

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

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

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

sarkomy

Alveolar rhabdomyosarcoma

t(2;13)(q35;q14)

PAX3-FKHR

Chimeric transcription factor

t(1;13)(p36;q14)

PAX7-FKHR

Chimeric transcription factor

Ewing's sarcoma

t(11;22)(q24;q12)

EWS-FLI1

Chimeric transcription factor

t(21;22)(q22;q12)

EWS-ERG

Chimeric transcription factor

t(7;22)(p22;q12)

EWS-ETV1

Chimeric transcription factor

Desmoplastic small round cell tumor

t(11;22)(p13;q12)

EWS-WT1

Chimeric transcription factor

Synovial sarcoma

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

SYT-SSX

Chimeric transcription factor

Embryonální typy nádorů

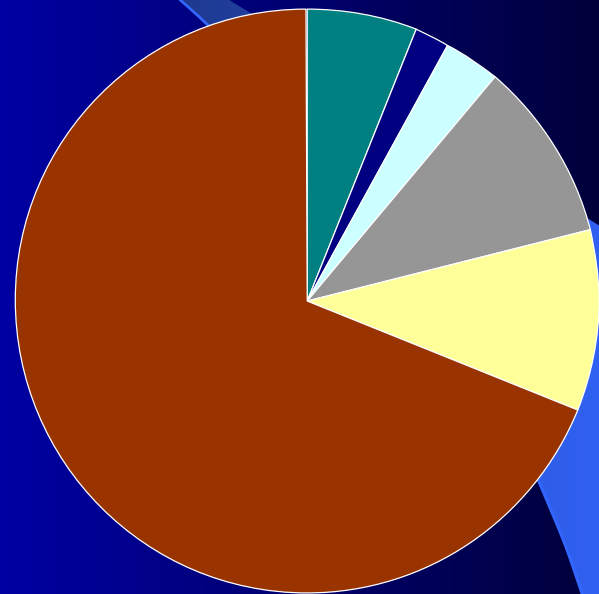
Prim. MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie FN Brno

Hlavní typy embryonálních nádorů

- Nefroblastom (WT)
- Retinoblastom
- Neuroblastom
- Medulloblastom
- Hepatoblastom
- Jiné(vzácné):PPB

nediferencovaný



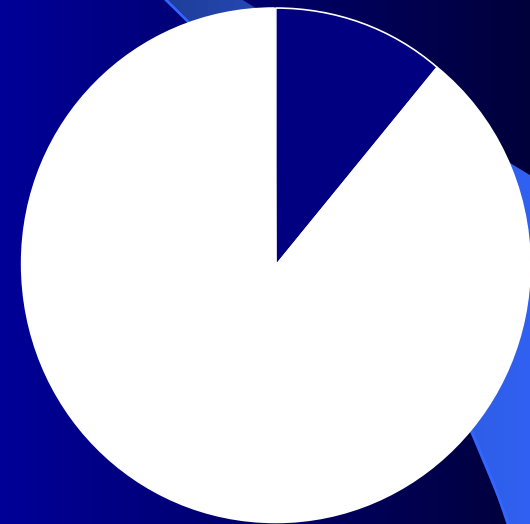
■ WT □ HBL ■ RBL ■ NBL ■ MBL ■ ostatní

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

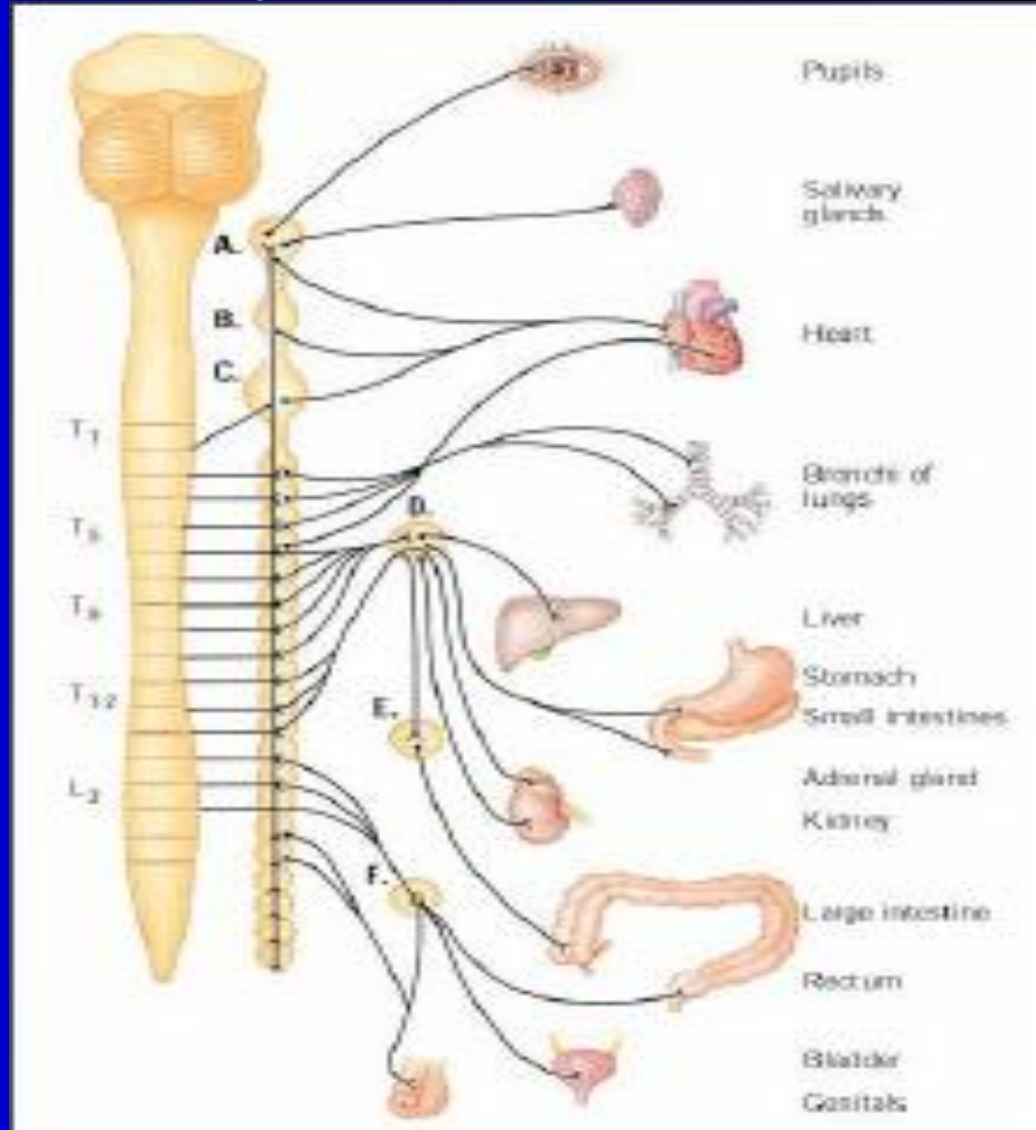
- Incidence onemocnění neuroblastomem je cca 1:7000 živě narozených dětí
- Incidence in situ neuroblastomu zjištěná při autopsiích dětí mladších 3 měsíců věku je 1:259



□ NBL ■ jiné nádory

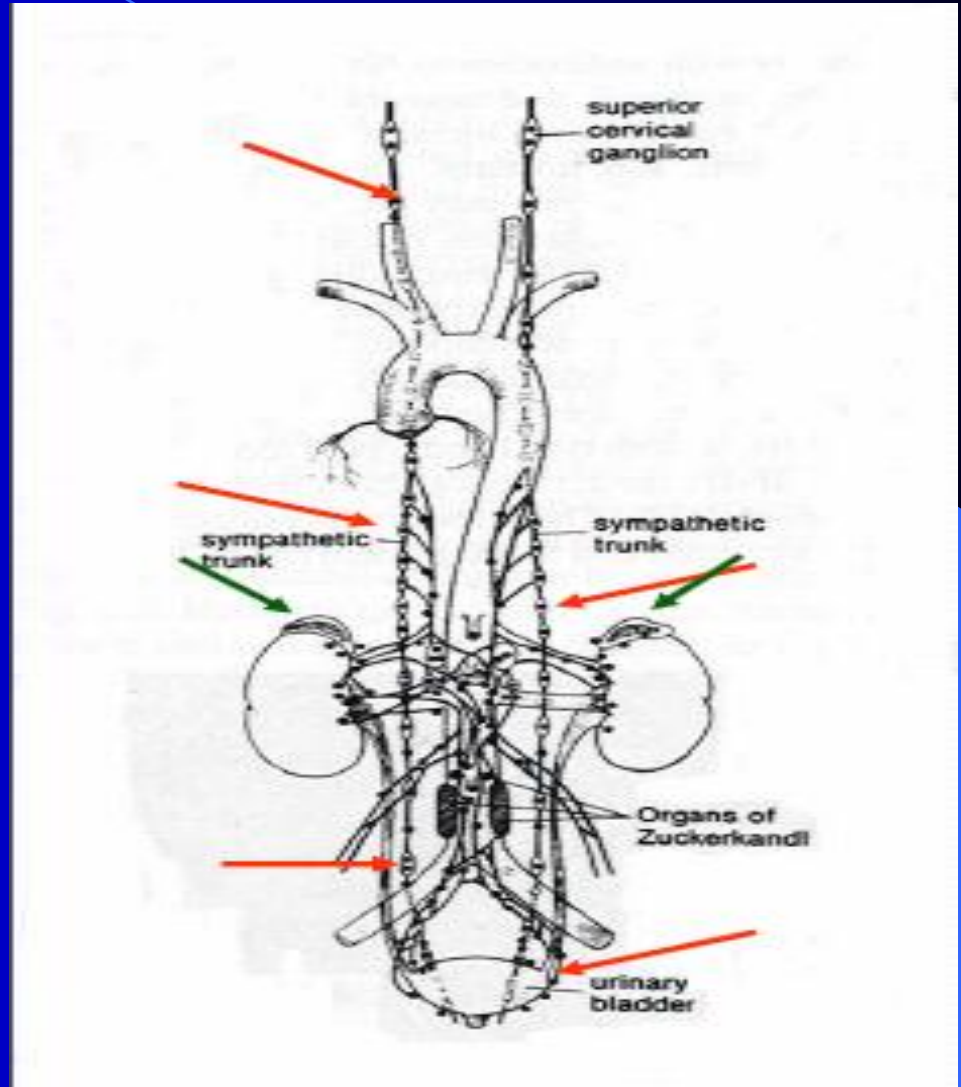
Neuroblastom

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



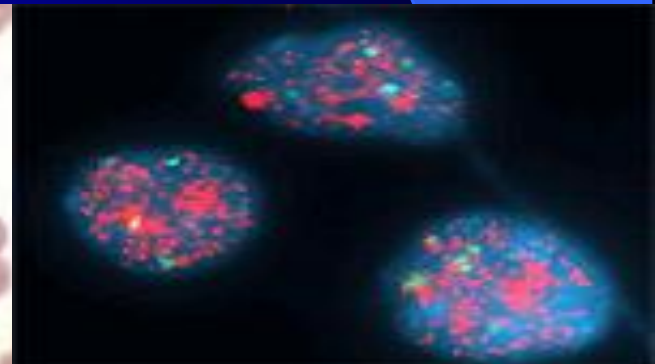
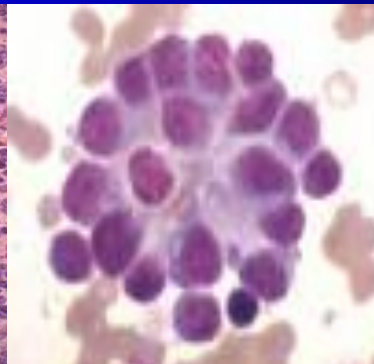
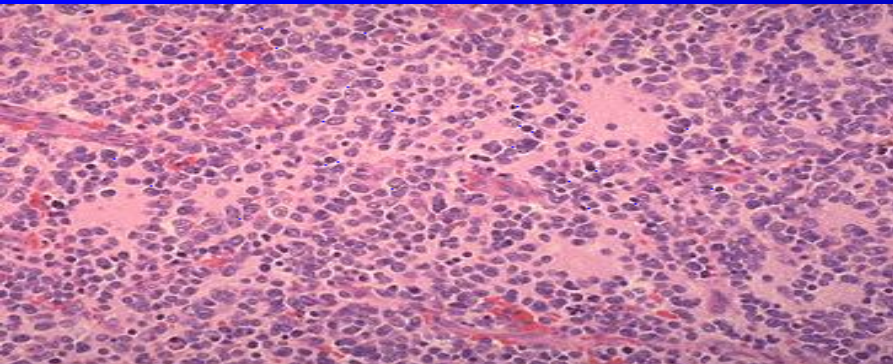
Lokalizace

- **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%

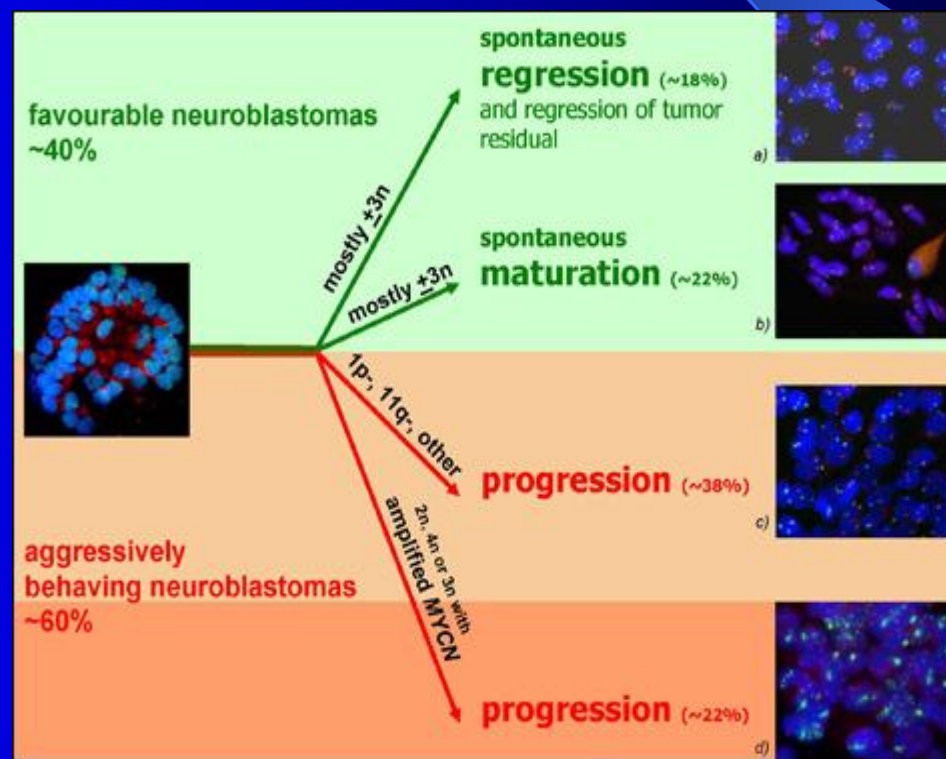


Figure 1 Biologic pathways and genetic features in neuroblastic tumors.

Klinické příznaky

- Systémové příznaky:
 - únava, celková slabost, nechutenství
 - nepropívání, anemie, změny chování
 - teploty, bolesti kloubů a kostí
- Paraneoplastické příznaky:
 - **nadměrná produkce katecholaminů**, pocení, hypertenze, palpitate, flush
 - nadměrná produkce VIP (průjmy, hypokaliémie, neprospívání)
 - „opsoklonus-myoklonus sy „ (30%), souvisí s autoprotiilátkami
- Příznaky lokální
- Spontánní regrese a apoptoza
- Biochemické projevy:

kyselina homovanilová a

kyselina vanilmandlová v moči

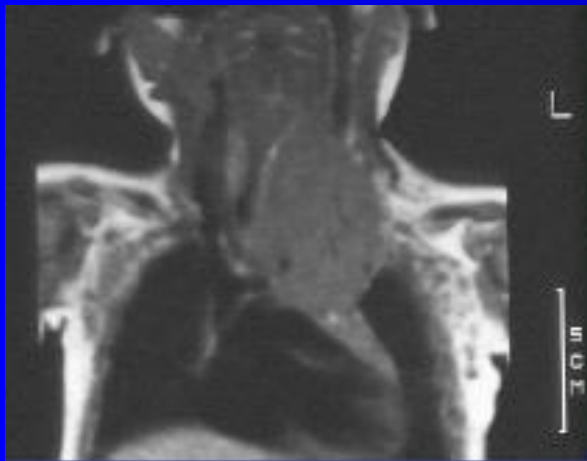
(= metabolity katecholaminů)

- LDH, NSE, ferritin



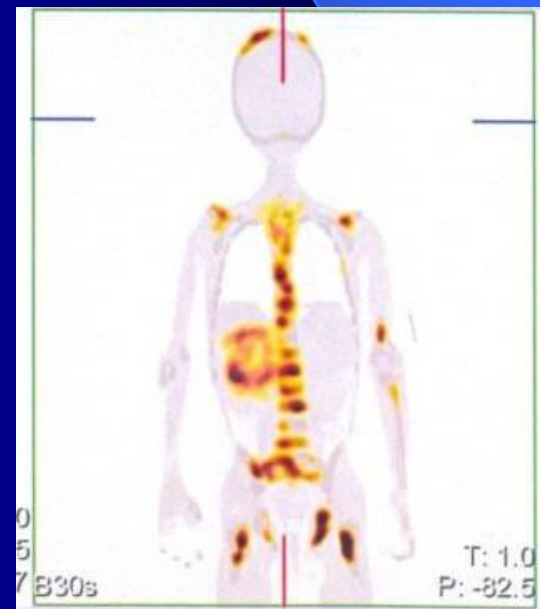
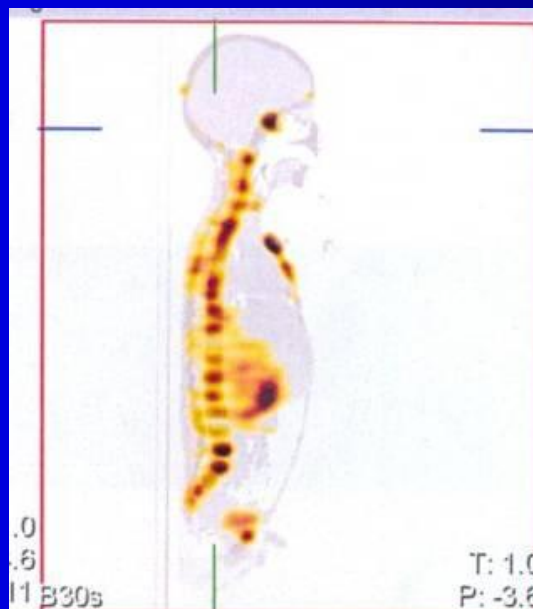
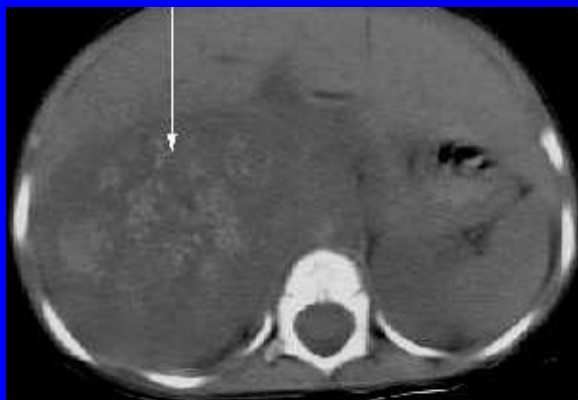
Neuroblastom

příznaky z lokálního růstu primárního tumoru



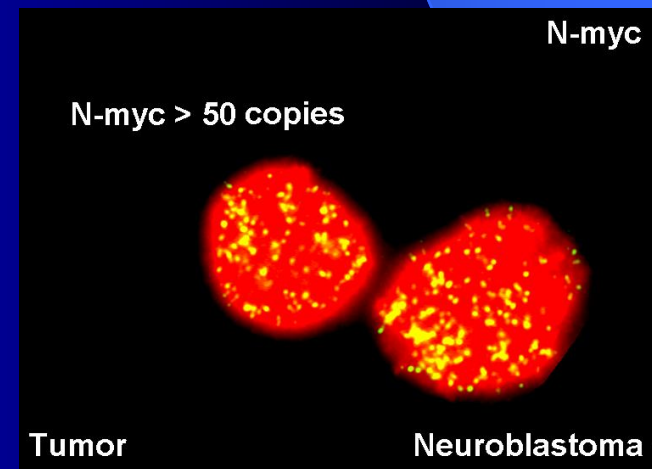
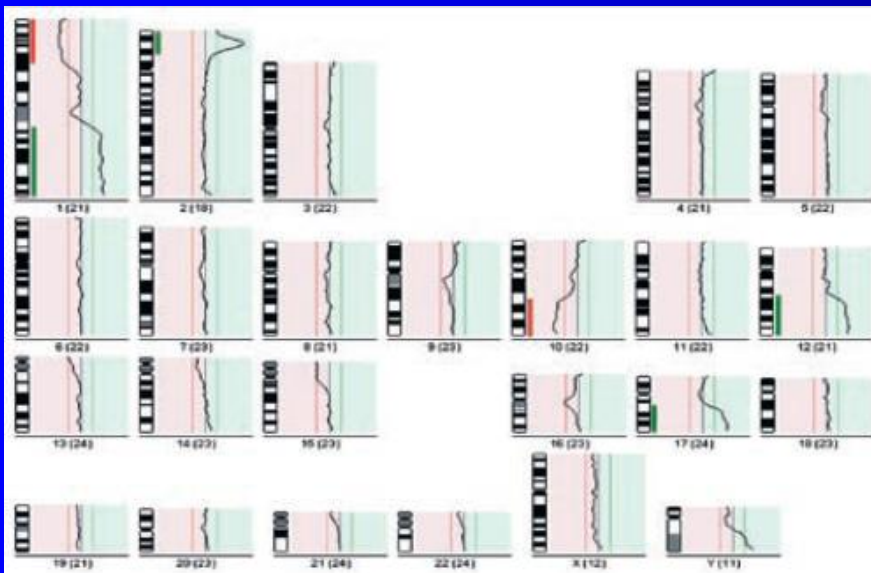
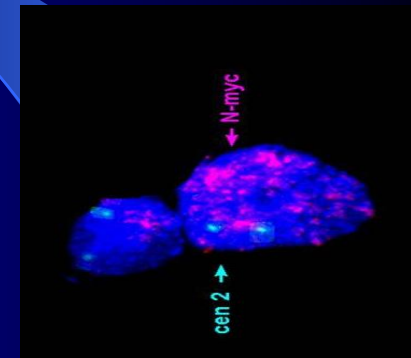
Diagnostika

- 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 – **amplifikace NMYC protoonkogenu**
- NMYC – 2p24 přítomna cca 20-25% pacientů
- **nezávislý negativní prediktivní faktor přežití**
- historie – 1. molekulárně genetický marker použitý k prospektivní terapeutické stratifikaci pacientů!!
- mnohočetné kopie NMYC v buňce – FISH
- amplifikace – obvykle 50-150 kopií

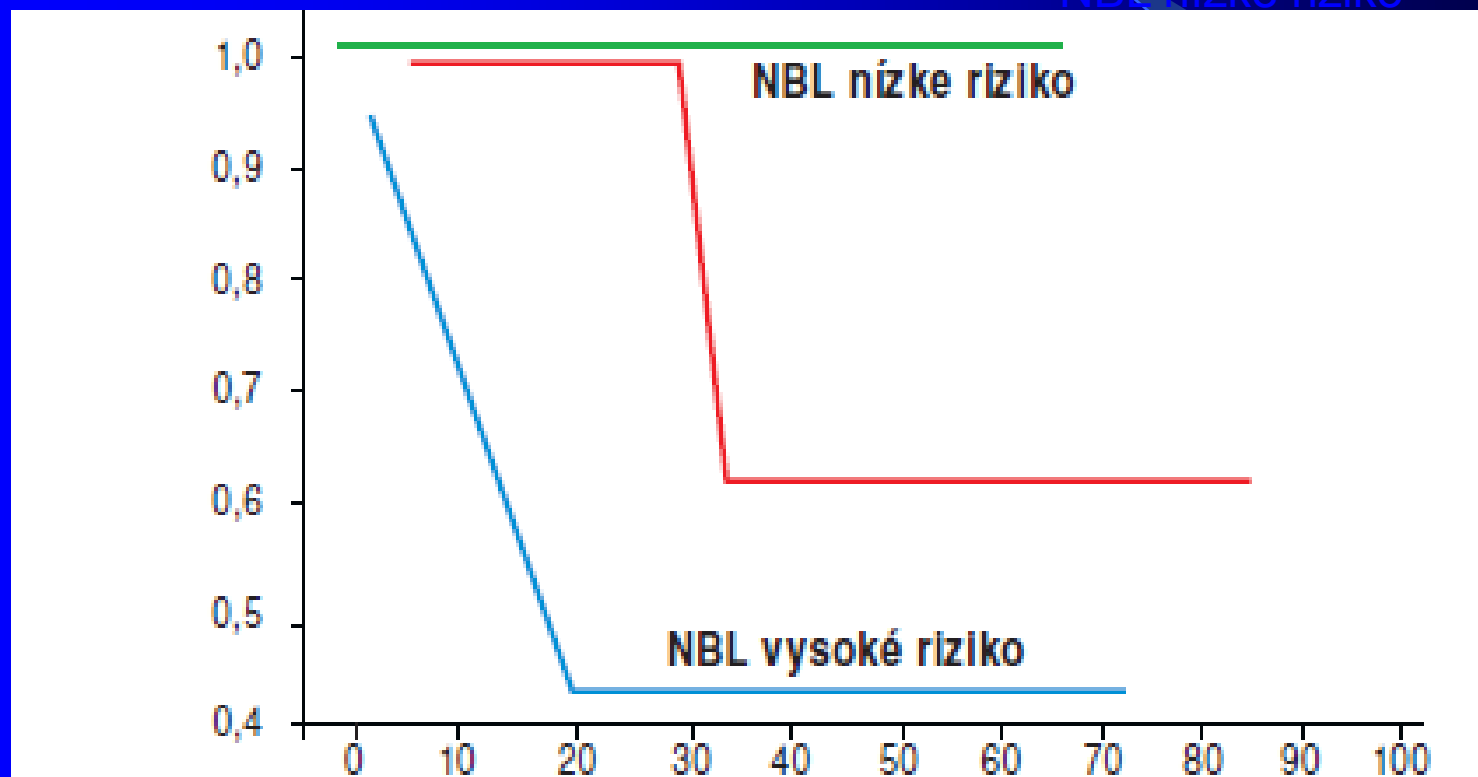


Prognostické faktory

- **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

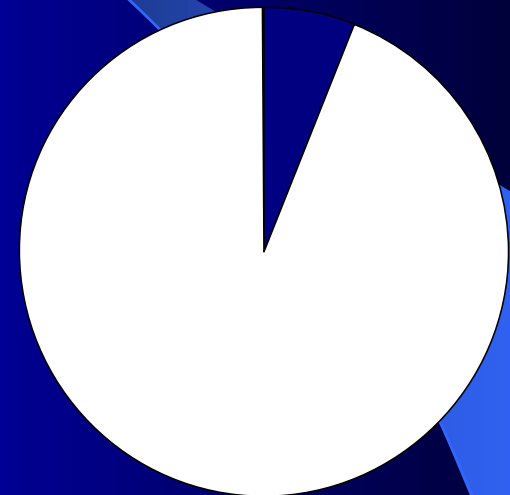


Perinatální neuroblastom

- 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

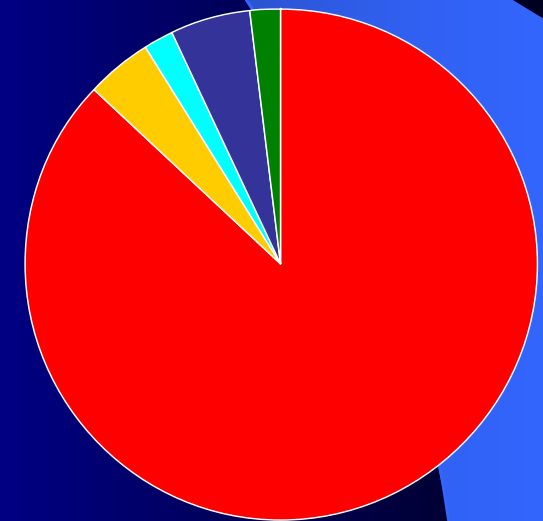
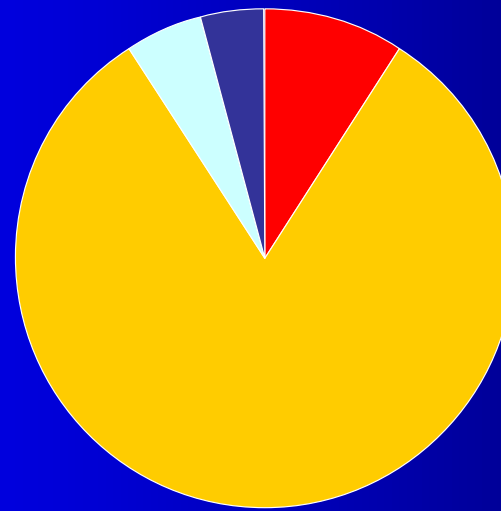
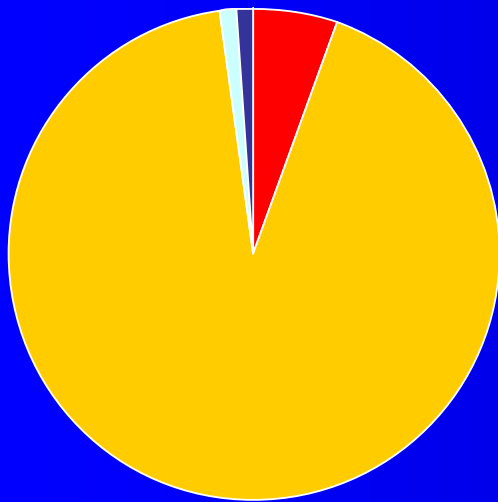
Typy nádorů ledvin dle věku

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

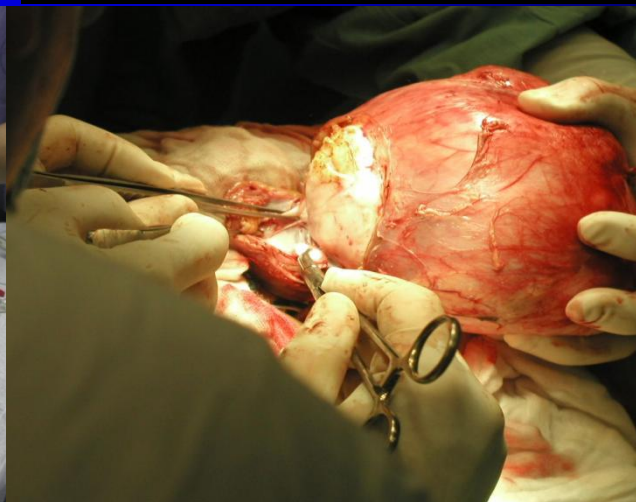
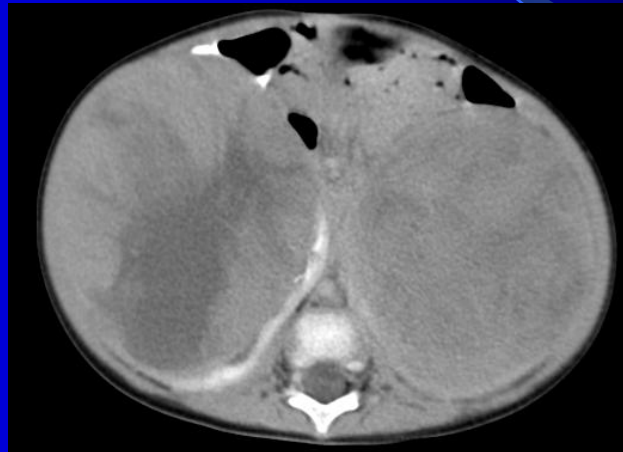


Diagnostika

- 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

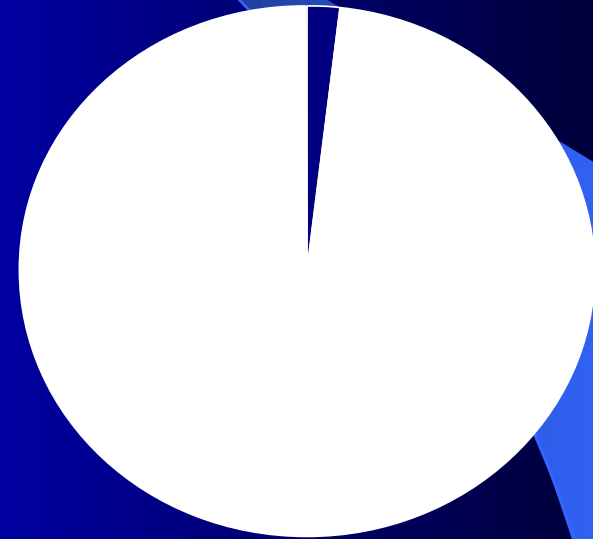


Léčba nádorů ledvin

- 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

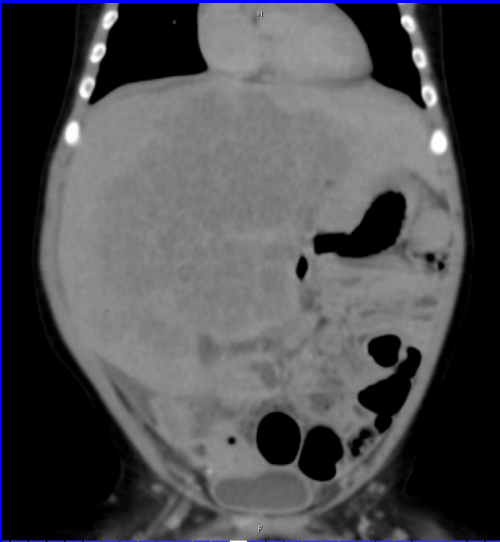
- **Příčiny (etiologie)** : většinou neznámá
- **Asociace s vrozenými faktory** :- Wiedemann-Beckwith syndrom , Gardnerův syndrom
 - hemihypertrofie
 - familiární adenomatosní polyposa (FAP)
 - nízká porodní hmotnost (< 1000gr)

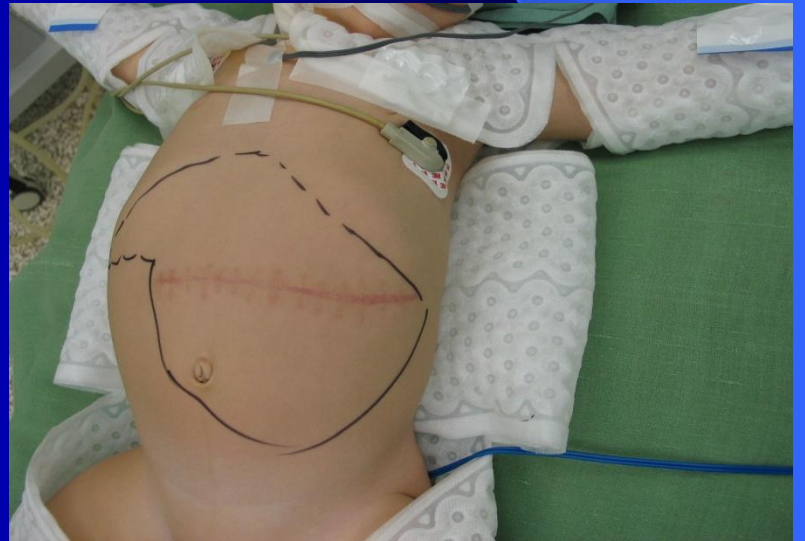
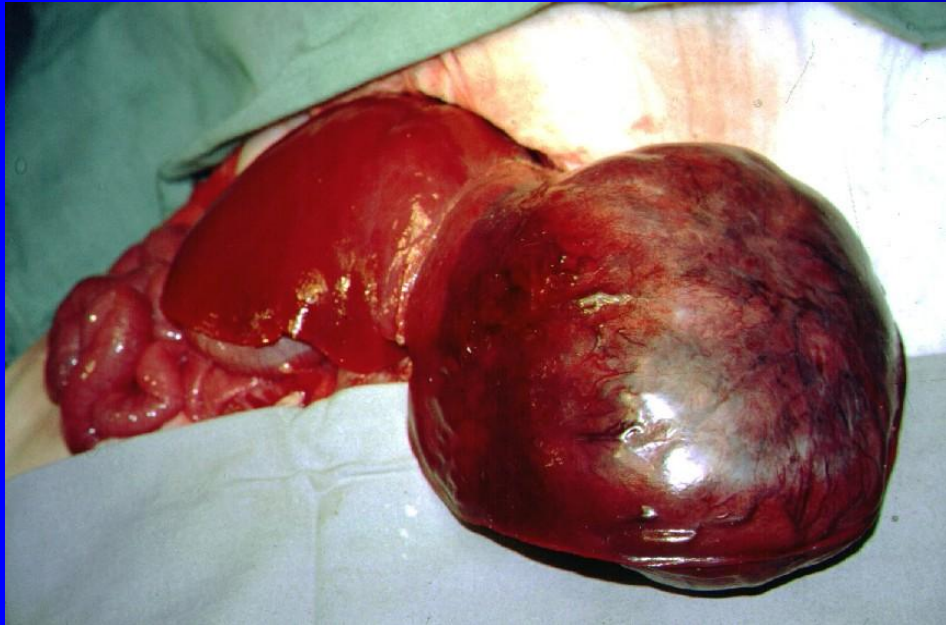
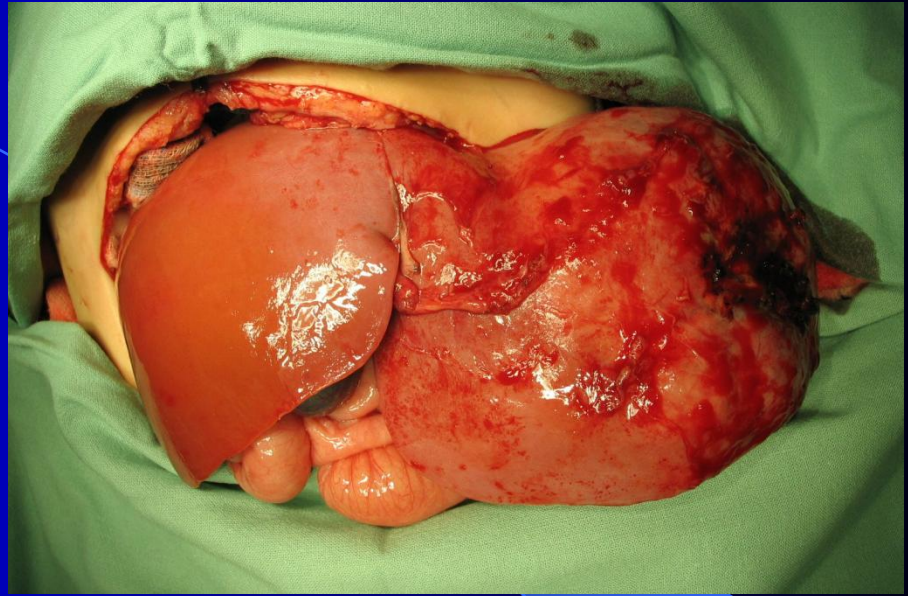
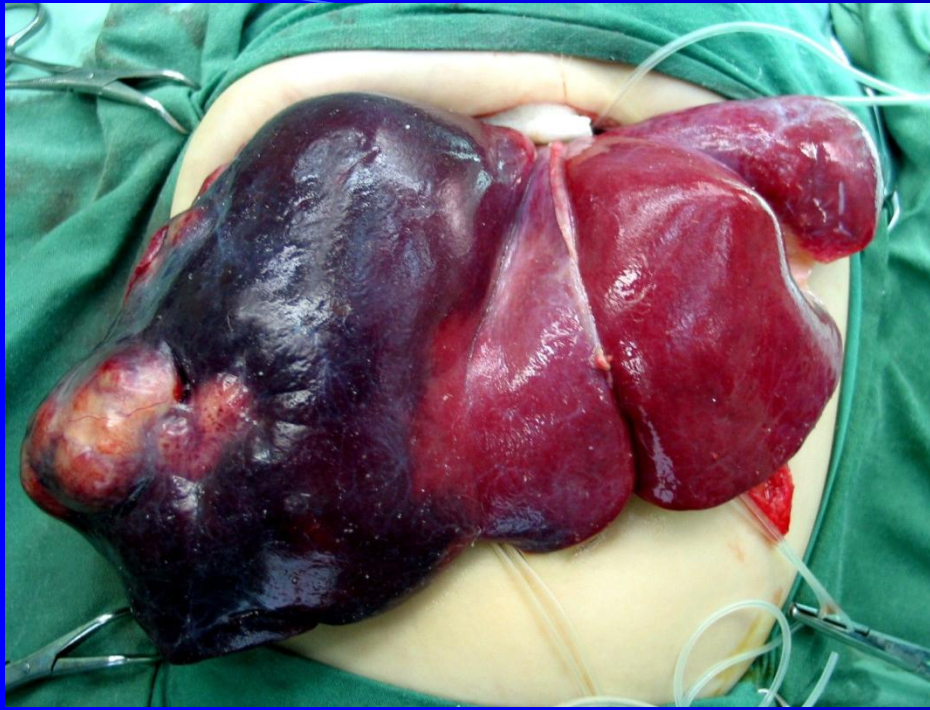


Klinické příznaky

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**

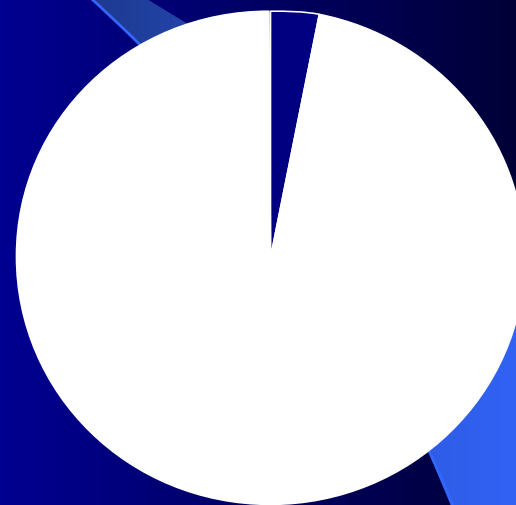
Prognóza hepatoblastomu

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



Retinoblastom

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

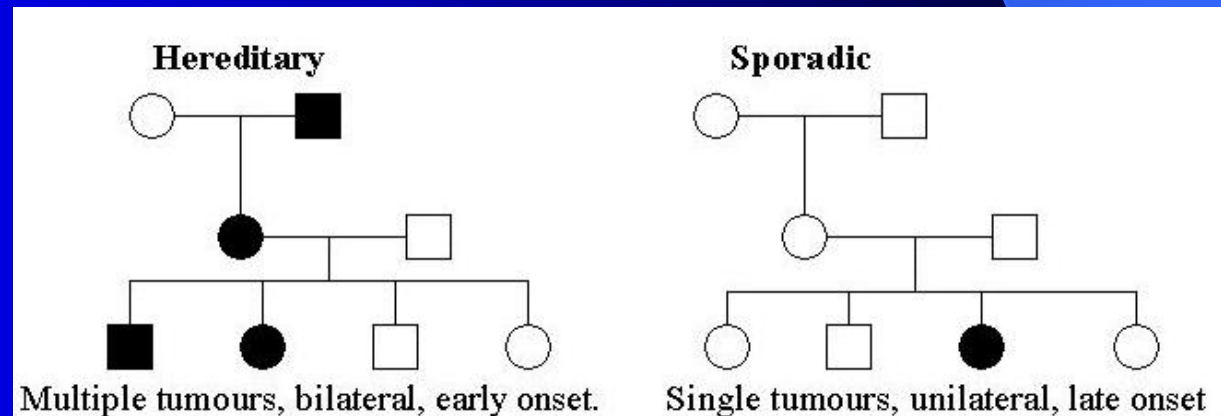


□ RBL ■ jiné nádory



Etiologie

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



Klinické příznaky a diagnostika

pacienti s touto chorobou z následující příznaků:

- leukokorie
- strabismus
- glaukom
- ztráta visu

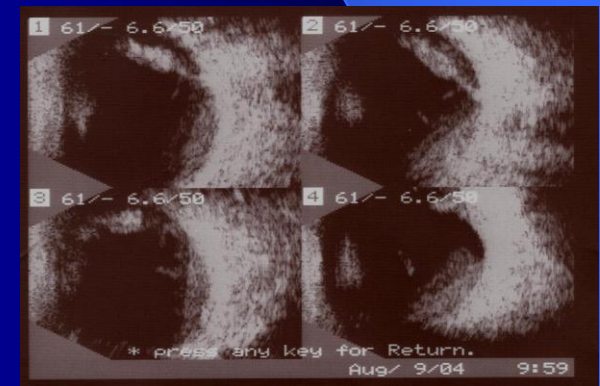
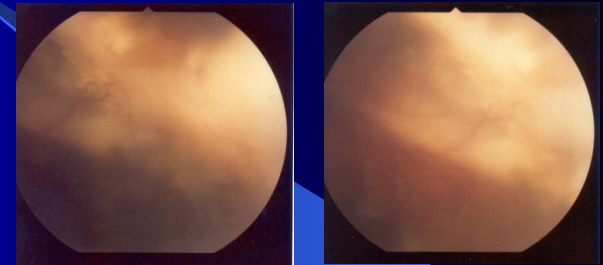
10% dětí má příznaky zaměnitelné s orbitálním celulitidou event. zánětem (Coats disease, toxokarioza..) = „pseudoretinoblastom“

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

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

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

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



ultrasonografie stejného tumoru

Cíle a způsoby léčby

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

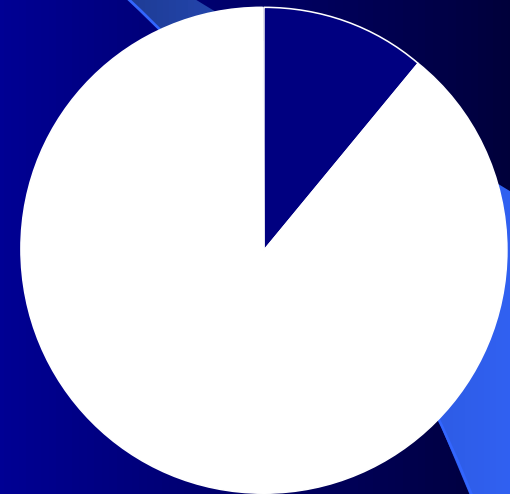
Vzácné embryonální typy nádorů

- Pleuro-pulmonální blastom
- Nediferencovaný blastom



Embryonální nádory CNS

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



□ Embr.CNS ■ jiné nádory

WHO 2000 klasifikace embryon.CNS nádorů

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

Nádorová onemocnění dětí a mladistvých - závěr

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