

Choroby nowotworowe u dzieci

Maryna Krawczuk- Rybak

Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej

RÓŻNICE MIĘDZY NOWOTWORAMI WIEKU ROZWOJOWEGO I U DOROSŁYCH

Dzieci

- **Ognisko pierwotne**
 - **Histopatologia**
 - **Stadium**
 - **Bad. przesiewowe**
 - **Odpowiedź na leczenie**
 - **Rokowanie**
- tkanki
nie-nabłonkowe >90%:
mezenchymalne i poch.
zarodkowego
80% rozsiane
neuroblastoma:
katecholaminy
inne – bez znaczenia
chemio- i radiowrażliwe
ok.80% 5-letnie przeżycie
możliwość samoistnej
regresji guza

Dorośli

- narządy
nabłonkowe 80-90%
- lokalne i regionalne
mammografia
kolposkopia
cytologia
słabo wrażliwe
< 50% 5-letnie
przeżycie

Rocznie w Polsce rozpoznaje się 1000-1200 nowych zachorowań na nowotwory złośliwe u dzieci.

CZĘSTOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH TYPÓW NOWOTWORÓW W % W POLSCE I EUROPIE

	Polska	Europa
• Białaczki	28,7	33,5
• Guzy mózgu	16,3	22,6
• Chłoniaki	14,3	9,9
• Nowotwory układu nerwowego	6,9	6,8
• Nowotwory tkanek miękkich	6,6	6,0
• Nowotwory nerek	6,5	6,9
• Nowotwory kości	8,2	4,2
• Inne	1,3	0,2
nowotwory zarodkowe	5,8	2,3
retinoblastoma	2,7	3,3
nowotwory wątroby	1,5	0,9
nowotwory nabłonkowe	1,3	1,8

DOLEGLIWOŚCI	SUGEROWANY NOWOTWÓR
guz w okolicy szyi nie odpowiadający na antybiotyki	chłoniak ziarniczny lub nieziarniczny
obrzęk okolicy twarzy i szyi	białaczka, NHL
nawracająca gorączka z bólami kostnymi	białaczka, mięsak Ewinga
Chudnięcie	Chłoniak Hodgkina
Bladość, zmęczenie	Białaczka, chłoniak, neuroblastoma

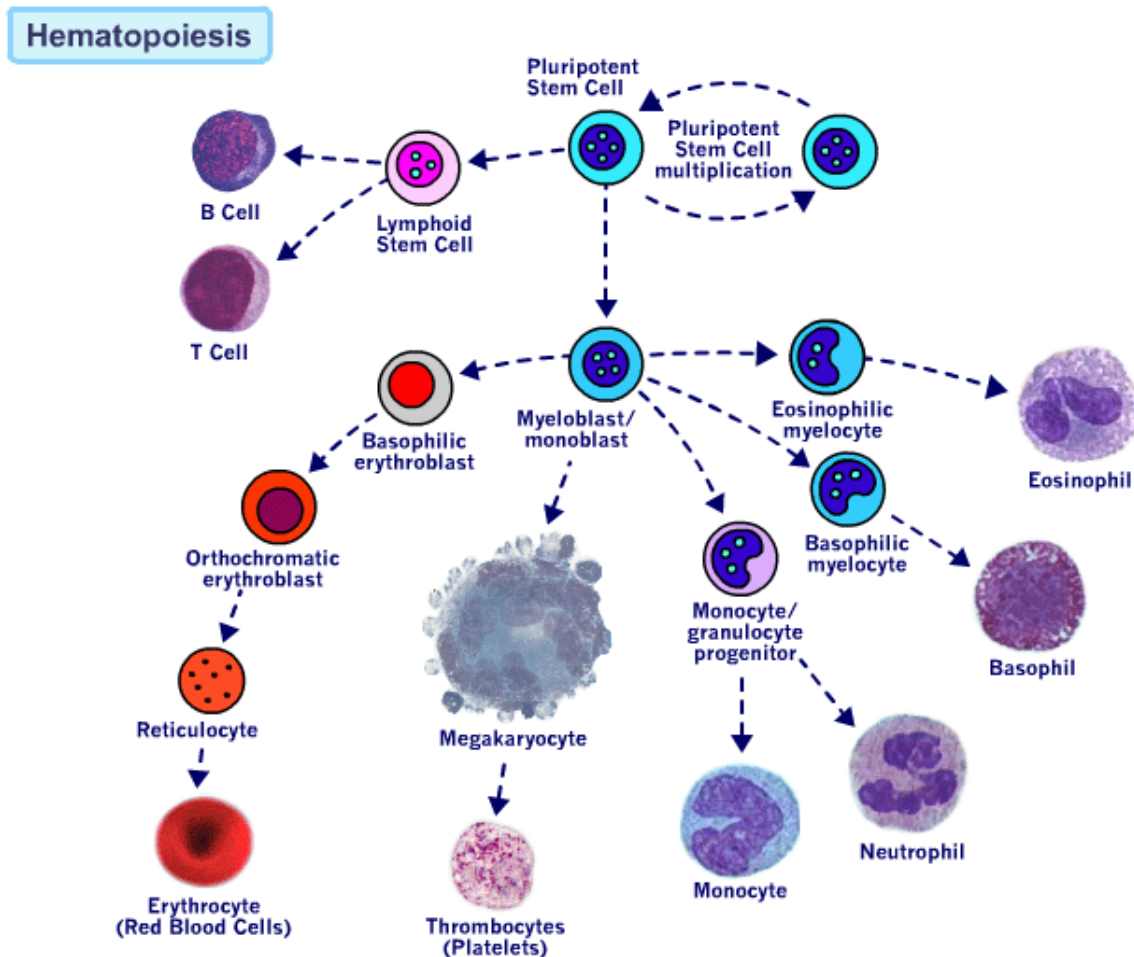


węzły nad i podobojczykowe

Białaczki i chłoniaki u dzieci

Leukemogeneza

polega na genetycznie uwarunkowanym zahamowaniu dojrzewania/różnicowania komórek pnia na różnym etapie hematopoezy, podczas ich różnicowania się do granulocytów, erytrocytów, limfocytów, monocytów i płytek krwi



BIAŁACZKI

Złośliwe choroby nowotworowe wywodzące się z różnych linii rozwojowych układu krwiotwórczego (limfoidalnej, mieloidalnej)

- Ostre
- Przewlekłe

OSTRE:

- ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) 78-86% białaczek wieku dziecięcego
- ostra białaczka nieлимfoblastyczna (13-22%)

PRZEWLEKŁE:

- przewlekła białaczka szpikowa (CML)- 1-3%
- przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) < 1%
- przewlekła białaczka mielonocytowa (CMML) – należy do zespołów mielodysplastycznych

OBRAZ KLINICZNY ALL OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA

- **Objawy wynikające z wyparcia układu czerwonokrwinkowego ze szpiku**

- bladość powłok skórnych, bóle głowy
- męczliwość, osłabienie
- potliwość, kołatanie serca
- upośledzenie łaknienia
- zmiana usposobienia

- **Objawy wynikające z wyparcia układu białokrwinkowego ze szpiku**

- zakażenia odporne na leczenie antybiotykami
- zmiany martwicze na śluzówkach
- angina wrzodząca

- **Objawy wynikające z wyparcia układu płytkotwórczego**

- wybroczyny i wylewy
- krwawienia z nosa, dróg rodnych, przewodu pokarmowego



Objawy ogólne:

- * utrata wagi
- * nie uzasadnione stany gorączkowe

Objawy wynikające z nacieczenia narządów komórkami białaczkowymi

- * bóle kostno- stawowe
- * **powiększenie węzłów chłonnych**
- * bóle brzucha (powiększenie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych krezki)
- * bóle głowy, porażenia nn obwodowych, (+) objawy oponowe (nacieczenia OUN)
- * kaszel, męczliwość (guz śródpiersia)
- * powiększenie jąder



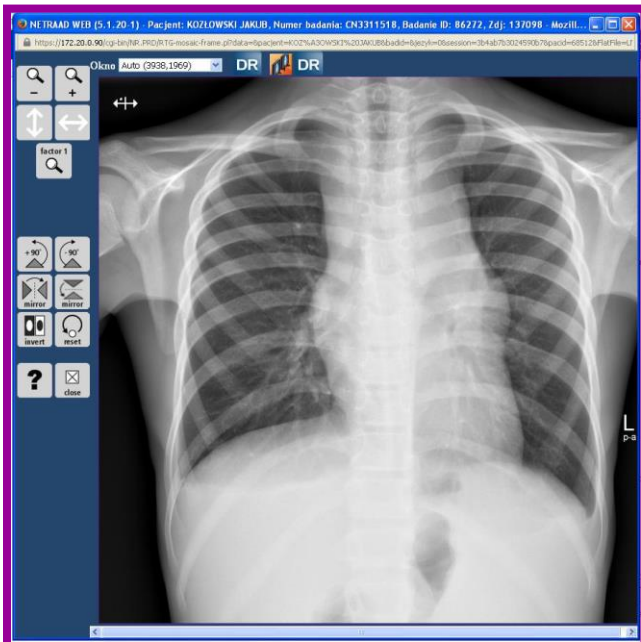
BADANIE PRZEDMIOTOWE

- * **bladość skóry i śluzówek**
- * szmer skurczowy nad sercem, tachykardia
- * **powiększenie węzłów chłonnych**
- * **wybroczyny i wylewy na skórze i śluzówkach**
- * hepatomegalia
- * splenomegalia

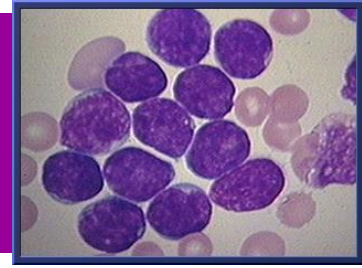


BADANIE PRZEDMIOTOWE c.d.

- * dodatnie objawy oponowe, porażenie nn obwodowych
- * **zespół Mikulicza (nacieczenie ślinianek i gruczołów łzowych)**
- * powiększenie jąder
- * przy guzie śródpiersia – stłumienie odgłosu opukowego nad płucami



BADANIA DIAGNOSTYCZNE



Podstawa rozpoznania – **badanie szpiku kostnego** - > 25% blastów

Badanie cytologiczne, immunohistochemiczne, immunofenotyp, cytogenetyka

- **Krew obwodowa** : * **spadek wartości Hb, E, Ht**
 - * **L - leukopenia, zakres normy, hiperleukocytoza**
 - * **spadek liczby płytek krwi**
 - * **rozmaz – obecność blastów**
- **rtg klatki piersiowej** – możliwość guza śródpiersia lub nacieków białaczkowych
- **rtg kości długich** – rozrzedzenie struktury kostnej, głównie w przynasadach, nacieki w kościach płaskich
- **przy zajęciu OUN** – pleocytoza blastyczna, (+) odczyny Pandy'ego i Nonne – Apelta
- **w USG jamy brzusznej** – powiększenie wątroby i śledziony

Znaczenie kliniczne badań cytogenetycznych

- Obecne w 85 -95 % przypadków
- **Hiperploidia** (>50 chromosomów) stwierdzana w 20-25% pre B-ALL, rzadko w T-ALL – **rokowniczo korzystna**
- **Hipoploidia** (<45 chromosomów)- **niekorzystna**
- **Translokacje chromosomowe:**
 - t(12;21)** –rearanżacja genów TEL-AML1 (20-25% białaczek preB-ALL) – **rokowniczo korzystna**
 - t(4;11)** – rearanżacja genu MLL, najczęściej u niemowląt- **słaba reakcja na leczenie**
 - t(1;19)** - **rokowanie niekorzystne**
 - t(9;22)** - chromosom Ph(3-5%)- **rokowanie niekorzystne**

NIEKORZYSTNE CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE W ALL

** odpowiedź na leczenie:*

1. niedostateczna/brak reakcji na prednizon w 8 dniu terapii
2. mielogram w 15 i 33 dniu leczenia
3. obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) w szpiku w dniu 15 i 33

** badanie cytogenetyczne*

1. Obecność translokacji w tym: - t(9;22) t(4;11)
2. Pseudodiploidia, hypoploidia

LECZENIE BFM 2017

INDUKCJA remisji- szybka redukcja masy komórek białaczkowych
(zapobieganie oporności wielolekowej)

KONSOLIDACJA remisji (wzmocnienie remisji, profilaktyczne
napromienianie czaszki w grupie wysokiego ryzyka)

PODTRZYMYWANIE remisji

Kryteria remisji całkowitej:

- bogatokomórkowy szpik z liczbą blastów < 5%
- Brak choroby resztkowej (MRD)
- prawidłowy obraz krwi obwodowej
- brak objawów klinicznych choroby

Megachemioterapia z następowym przeszczepem szpiku kostnego

- allogeniczny (HLA- identyczny spokrewniony dawca)
- haploidentyczny (spokrewniony, częściowo zgodny dawca)
- HLA niespokrewniony, zgodny dawca

Wyniki leczenia:

- PPGLBiCh w latach 1993 – 2002



EFS 9-letni 77%

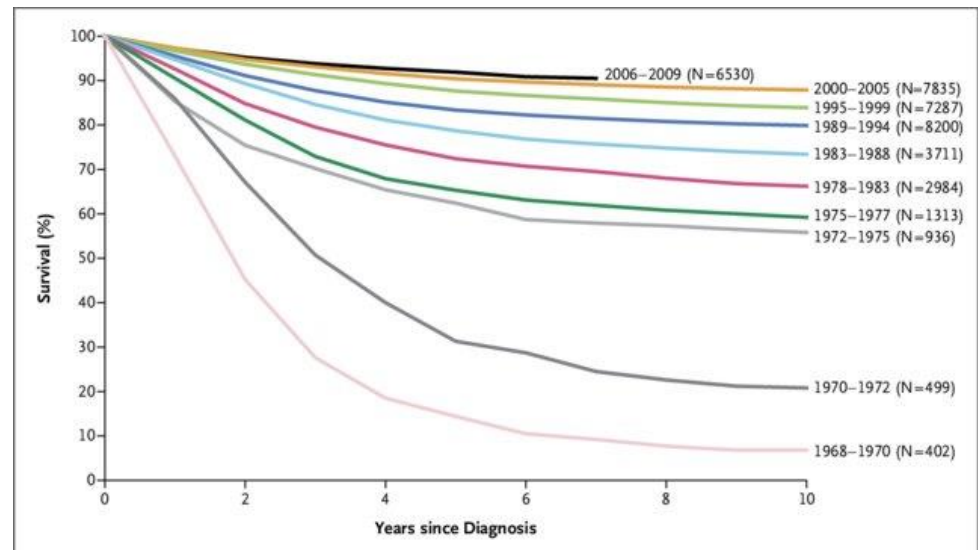
- ALLIC 2002 EFS 3-letni w grupie:



standardowego ryzyka 96%

pośredniego ryzyka 81%

wysokiego ryzyka 73%



OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA (AML)

- początek gwałtowny
- **nacieki białaczkowe pozagałkowe -> wytrzeszcz gałki ocznej**
- **Nacieki białaczkowe dziąseł, migdałków**
- nasilona skaza krwotoczna (szczególnie w promielocytarnej), DIC
- nacieki na skórze, OUN, kościach

DIAGNOSTYKA

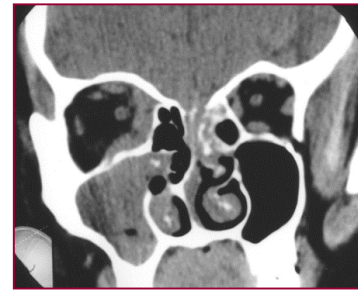
- szpik – obecność mieloblastów > 25%
- Krew obwodowa :spadek Hb, E, Ht
 - Lk: N / wzrost
 - spadek płytek krwi
 - rozmaz: blasty, młode formy
- rtg klatki piersiowej – rzadko nacieki białaczkowe
- rtg kości długich – rozrzedzenie struktury kostnej
- przy zajęciu OUN: pleocytoza blastyczna (+), odczyn Pandy'ego i Nonne-Apelta
- USG jamy brzusznej: powiększenie wątroby i śledziony



Granulocytic sarcoma:

- **Lokalizacja :**

- oczodoły i tkanka podskórna (47%) – postać - oczno-oczdolowa
- **zatoki przynosowe i węzły chłonne (11%)**
- kości i okostna
- **dziąsła, jama nosowa**, śródpiersie,
- nerwy czaszkowe, rdzeń zewnątrzoponowo,
- macica, jajniki, jądra,



- **Objawy:**

- wytrzeszcz gałek ocznych (najczęściej jednostronny)
- zniekształcenie kości czaszki
- objawy neurologiczne (osłabienie słuchu, bóle głowy, senność, wymioty, porażenie n. VII, zapalenie ucha środkowego lub wyrostka sutkowego
- zapalenie zatok
- obrzęk policzka
- patologiczna masa w żuchwie
- obrzęk oczodołu
- obrzęk twarzy
- guzki/guzek w tkance podskórnej



- **Postać:**

- izolowana
- współistniejąca z białaczką
- wznowa izolowana
- wznowa współistniejąca z nawrotem szpikowym

- Często współistnieją zaburzenia chromosomowe
t(8;21)
inwersja 16



LECZENIE- BFM INTERIM 2019

1/ **Indukcja** remisji

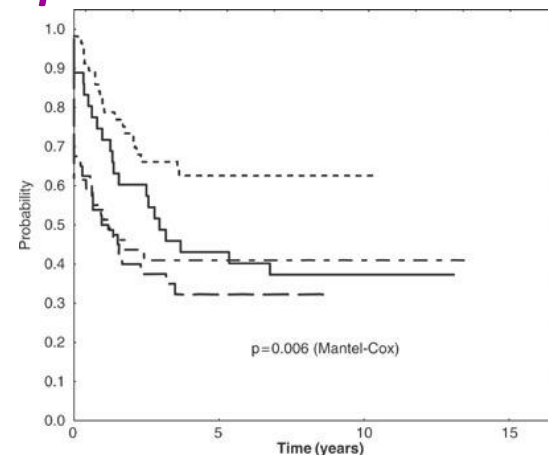
2/ **Konsolidacja** z profilaktycznym napromienianiem czaszki

3/ **Podtrzymywanie** remisji

EFS 50-60%

Wskazania do megachemioterapii z następowym przeszczepem komórek macierzystych

- druga remisja AML
- Pierwsza remisja AMLt M₄ , M₅ , M₆ , M₇ ,



AML-PPLLSG 94 SR, 5-year EFS=0.37, SE=0.08 (N=36, 22 events)

AML-PPLLSG 94 HR, 5-year EFS=0.41, SE=0.08 (N=39, 23 events)

AML-PPLLSG 98 SR, 5-year EFS=0.62, SE=0.06 (N=57, 21 events)

AML-PPLLSG 98 HR, 5-year EFS=0.32, SE=0.07 (N=40, 27 events)

CHŁONIAKI NIEZIARNICZE

(NHL – non-Hodgkin lymphoma)

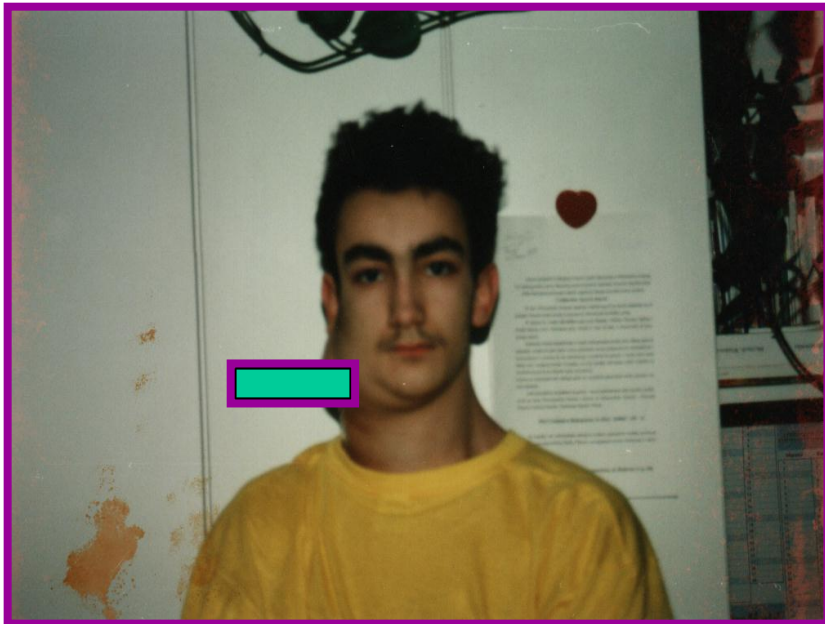
NHL – nowotwór złośliwy układu limfatycznego

- Różnorodne umiejscowienie
- Duży dynamizm wzrostu
- Szybko powstające ogniska przerzutowe
- Szczyt zachorowań 7-11 rż
- ok.7% nowotworów wieku dziecięcego
- trzeci pod względem częstości występowania nowotwór u dzieci (po białaczkach i guzach OUN)
- częstsze występowanie u chłopców (1,3:1)

- postać brzuszna 30-45%
- postać śródpiersiowa 25-35%
- **głowa /szyja 10-20%**
- **obwodowe węzły chłonne poza okolicą twarzowo-szyjną 5-10%**

Ponadto:

Skóra, tarczyca, kości, oczodół, powieki



SYMPTOMATOLOGIA CHŁONIAKÓW

- zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego

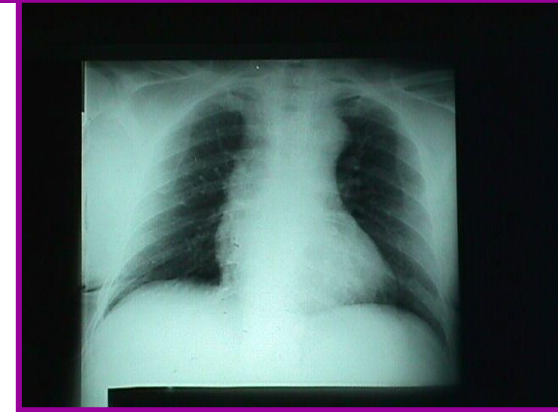
I. jama brzuszna - dominują chłoniaki B- komórkowe

- * bóle brzucha
- * brak łaknienia,
objawy dyspeptyczne
- * nudności, wymioty
- * zaburzenia pasażu jelitowego - niedrożność,
wgnębienia
- * objawy guza - zniekształcenie powłok,
palpacyjnie macalny opór

SYMPTOMATOLOGIA CHŁONIAKÓW - cd.

II. Klatka piersiowa - dominują chłoniaki T-komórkowe

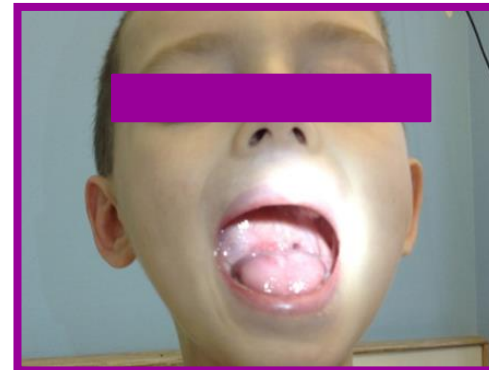
- * kaszel
- * nawracające infekcje dróg oddechowych
- * ból w klatce piersiowej
- * zaburzenia połykania
- * wysięk w opłucnej
- * zespół żyły głównej górnej/zespół górnego śródpiersia

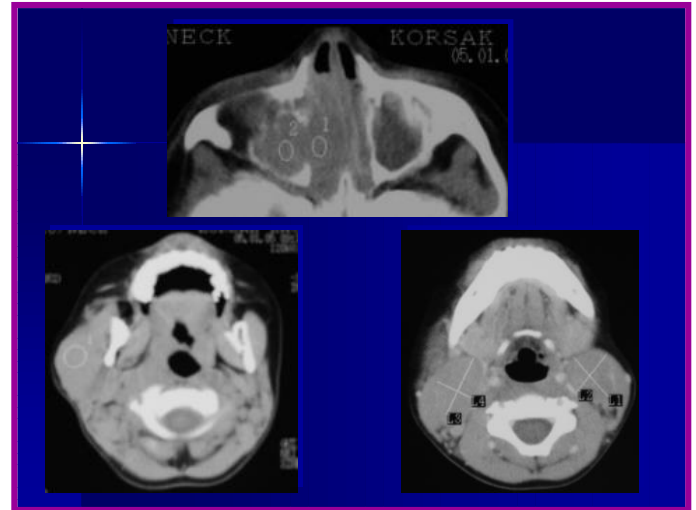


SYMPTOMATOLOGIA CHŁONIAKÓW - cd.

III. Głowa i szyja - pierścień Waldeyera, węzły szyjne - głównie chłoniak Burkitta

- Guz szczęki, żuchwy
- * zniekształcenie obwodu szyi
- * palpacyjnie macalne węzły chłonne
- * objawy przerostu migdałków - chrapanie, otwarta buzia, niedrożność nosa, gardła, powiększony, kalafiorowaty jeden migdałek(asymetrycznie)
- * utrudnienie połykania
- * zespół Hornera





B-cell lymphoma

DIAGNOSTYKA CHŁONIAKÓW

1. Ocena **hist-pat.** węzła chłonnego lub wycinka z guza

* morfologia, immunofentyp, cytogenetyka -

I ETAP ROZPOZNANIE

2. **Badania obrazowe** -

- usg, rtg, KT, MRI, PET-CT w zależności od lokalizacji
- Badanie izotopowe kości

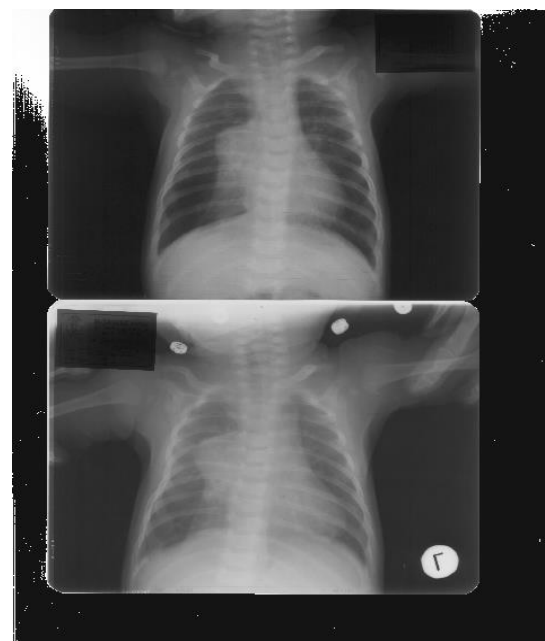
3. **Mielogram**

4. **Nakłucie lędźwiowe** -

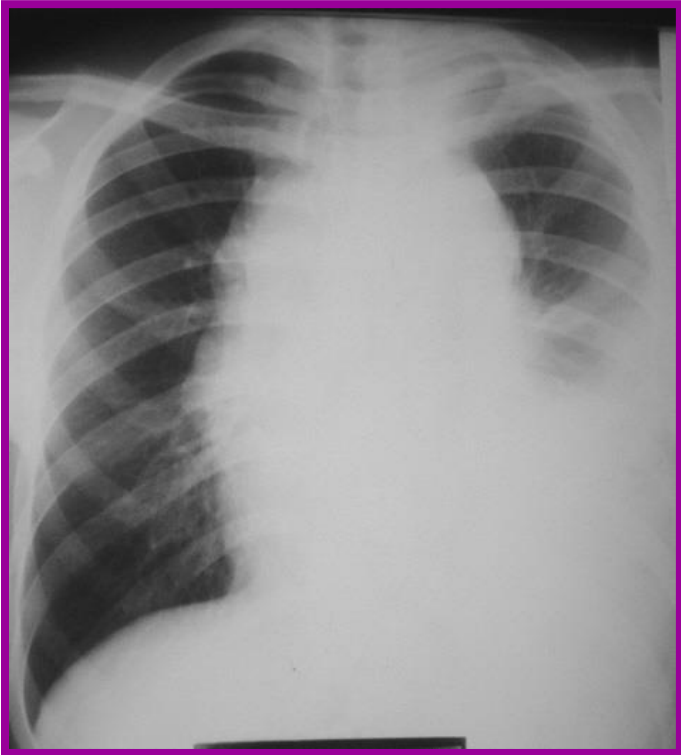
II ETAP OCENA ZAAWANSOWANIA ZMIAN

5. Badania laboratoryjne

* morfologia z rozmazem, płytki, LDH



T-cell NHL



Podstawą jest ***CHEMIOTERAPIA WIELOLEKOWA***

** protokoły lecznicze są zbliżone do protokołów leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych*

** Terapia mieloablacyjna*

Chirurgia - pobranie materiału do badania, usunięcie zmian resztkowych, interwencja w nagłych przypadkach

Radioterapia - profilaktyka zajęcia OUN, zmniejszenie masy guza przy objawach bezpośrednio zagrażających życiu

ROKOWANIE:

- *w postaciach zlokalizowanych - EFS 90- 100%*
- *w postaciach uogólnionych - EFS 60-70%*

Chłoniak Hodgkina

ziarnica złośliwa

Choroba nowotworowa układu chłonnego

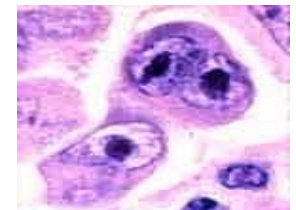
Najczęściej dotyczy obwodowych węzłów chłonnych

Hist-pat. -

* komórki limfoidalne, atypowe -

komórki Reed-Sternberga i Hodgkina

* komórki odczynowe - histiocyty, fibroblasty,
limfocyty, neutrofile



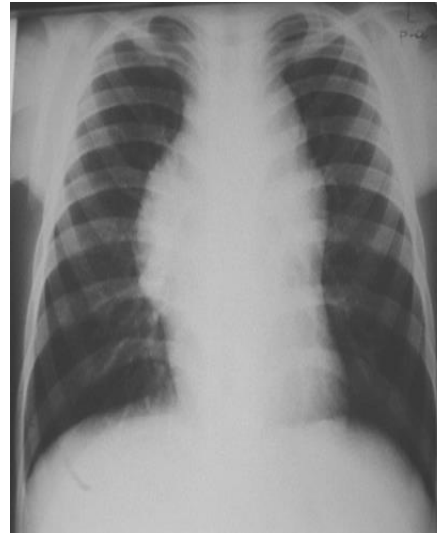
Klinika

- Narastające wolno **powiększanie węzłów chłonnych** szyjnych i/lub nadobojczykowych, jedno lub obustronne
- Zajęcie śródpiersia (możliwość wystąpienia objawów żyły głównej górnej)
→
Kaszel, duszność, chrypka, męczliwość,
- Zajęcie węzłów chłonnych podprzeponowych (rzadko izolowane)
- Zajęcie śledziony, wątroby (do 40% przypadków)
- Zajęcie OUN (rzadko)
- **Objawy ogólne:** gorączka, zlewne poty, ubytek masy ciała > 10%, *świąd skóry*



Diagnostyka HL

1. *Badanie histopatologiczne **całego węzła chłonnego** lub wycinka pobranego drogą biopsji operacyjnej*
2. *Istotna jest **ocena podtypu histologicznego***
3. ***Badania obrazowe** - ocena stadium zaawansowania choroby*
 - ***rtg i KT klatki piersiowej***
 - ***usg i KT jamy brzusznej***
4. ***trepanobiopsja** szpiku kostnego*



Diagnostyka HL cd.

5. Inne w zależności od objawów klinicznych np. *scyntygrafia układu kostnego*
6. Badania laboratoryjne - niespecyficzne, pośrednio świadczą o zaawansowaniu procesu chorobowego- **OB**
7. *Scyntygrafia z galem - wychwyty swoisty dla tkanki chłonnej*
8. **PET-CT**

**Leczenie jest dostosowane do stopnia
zaawansowania klinicznego oraz podtypu
histopatologicznego HL**

*Bardzo istotne jest dokładne obliczenie „masy guza” -
służy temu badanie tomograficzne i ocena zmian
guzowatych w 3 płaszczyznach*

*Obecność objawów ogólnych również wpływa
na intensywność leczenia*

LECZENIE HL

1. **Chemioterapia** – protokół EURO-NET
2. **Radioterapia** na największą masę guza - dawka i ilość pól napromienianych również zależy od stopnia zaawansowania
3. **Megachemioterapia i auto-PBSCT**

Przeżycie ok.90%

Guzy łe u dzieci

Neuroblastoma
Zwojak zarodkowy

Neuroblastoma

- Złośliwy nowotwór pochodzenia zarodkowego z prekursorowych komórek **zwojów adrenergicznych** i rdzenia nadnerczy
- Inne nowotwory wywodzące się z układu sympatycznego:
 - *ganglioneuroblastoma*
 - *ganglioneuroma*
 - *pheochromocytoma*
- *Możliwość spontanicznej regresji i różnicowania do guza łagodnego u dzieci < 1rż*
- *Skrajnie złośliwy u starszych dzieci*

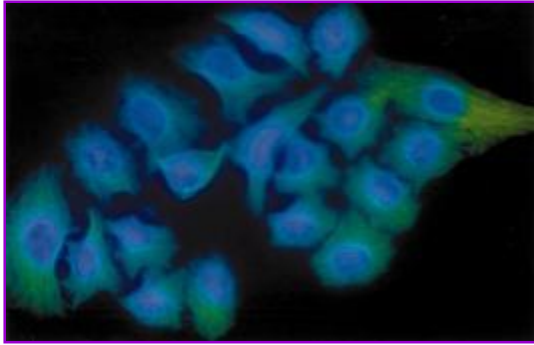
EPIDEMIOLOGIA

- Ok. 6- 8 % wszystkich nowotworów u dzieci
- Najczęstszy złośliwy guz lity u niemowląt
- główny wiek diagnozy: 2 – 5 lat
- **80% rozpoznań <4 rż**

PATOLOGIA

Dwa oblicza neuroblastoma:

- Możliwość **spontanicznej regresji** (apoptoza lub różnicowanie do ganglioneuroblastoma) – małe dzieci
- **Chemowrażliwy u małych dzieci**
- **Chemooporny u starszych dzieci**



Biologia guza

85-90% guzów hormonalnie czynnych, co ma znaczenie w diagnostyce, obecność tzw. markerów biochemicznych:

- kwas wanilomigdałowy (metabolit adrenaliny) - **VMA**
 - kwas homowanilinowy (metabolit dopaminy) - **HVA**
 - dopamina
 - neurospecyficzna enolaza - **NSE**
- świadczy o stopniu rozsiania choroby
- poziom ferrytyny

**Obecność amplifikacji n-myc
= zły czynnik rokowniczy!**

Klinika

najczęstsze umiejscowienia:

nadnercza – 40%

**przykręgosłupowe zwoje
brzuszne – 25%**

**przykręgosłupowe zwoje
piersiowe - 15%**

**przykręgosłupowe zwoje szyjne
- 5%**

**przykręgosłupowe zwoje
miednicy - 5%**



Objawy kliniczne

a/ niespecyficzne:

osłabienie, senność, zmniejszenie masy ciała, brak łaknienia, drażliwość, bladość, bóle brzucha, niechęć do zabawy

b/ guz w jamie brzusznej:

-ucisk na naczynia tętnicze i żyłne - nadciśnienie, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego

-nacieki w wątrobie - ucisk na przeponę, zaburzenia oddychania

-pheochromocytoma - skoki ciśnienia (pochodzenia hormonalnego)

Objawy kliniczne

c/ guz w klatce piersiowej:

zaburzenia oddychania

d/ guz w obrębie szyi - zespół Hornera

e/ guz w miednicy –

zaburzenia defekacji i mikcji

f/ guz umiejscowiony przyrdzeniowo

ucisk - porażenia kończyn, zaburzenia mikcji i defekacji

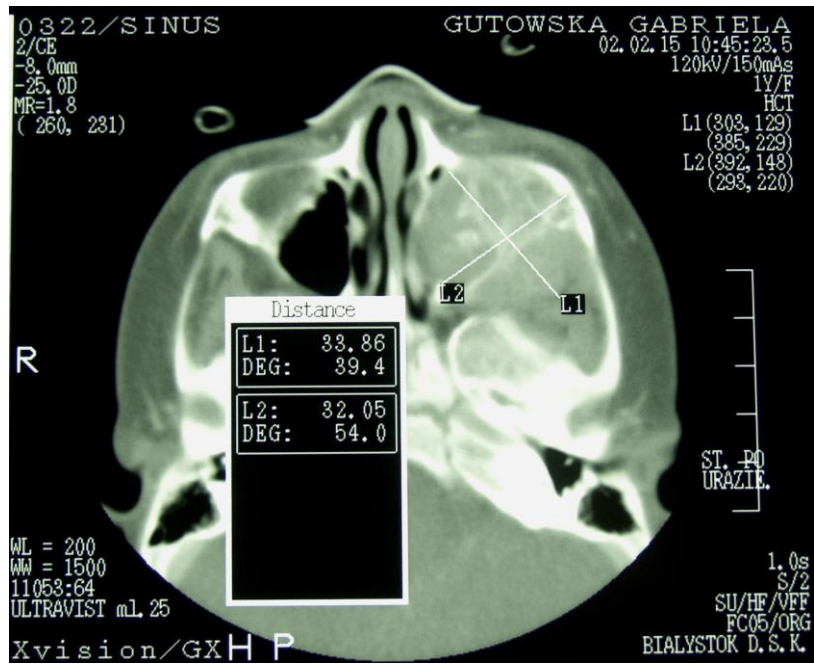
g/ objawy związane z wydzielaniem katecholamin:

poty, zaczerwienienie twarzy, NT

Objawy kliniczne

- **Skóra:**
guzki podskórne (noworodki i niemowlęta)
wylewy okularowe (oczy misia pandy/ szopa pracza)
- **Kości:**
ból(głównie kości czaszki i kości długie)
- **Szpik kostny:**
trombocytopenia, anemia





Przerzuty

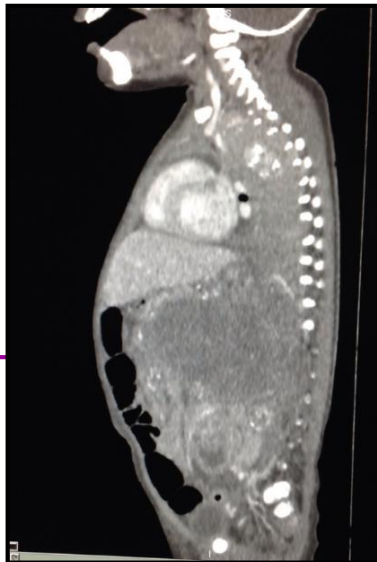
➤ **50 - 70% w momencie rozpoznania**



Diagnostyka

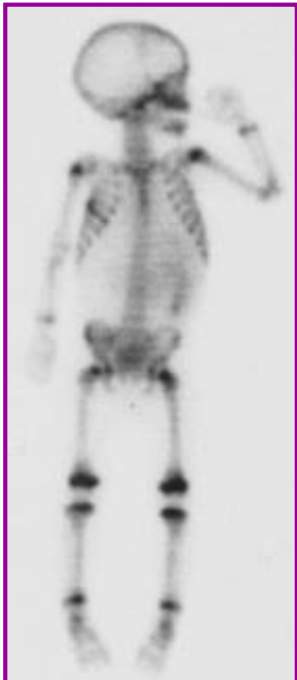
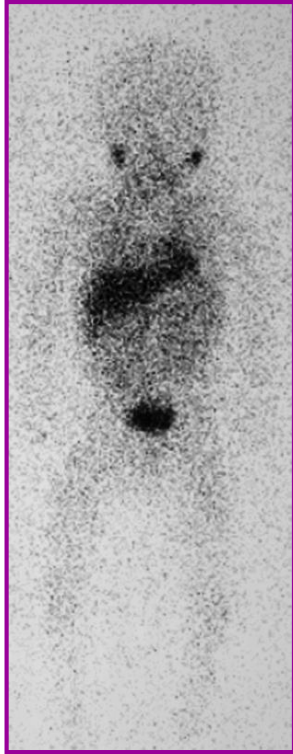
➤ obrazowa:

- rtg klatki piersiowej, czaszki, kości długich
- usg, CT, MRI guza pierwotnego z oceną w 3 wymiarach
- DZM na poziom **katecholamin**
- morfologia, szpik kostny
- biopsja aspiracyjna, trepanobiopsja



Diagnostyka

- scyntygrafia kości
- scyntygrafia MIBG
- cytogenetyka, badanie molekularne
- **amplifikacja n-myc**
- ferrytyna
- NSE



LECZENIE

Zależy od wieku, stadium, lokalizacji, biologii guza

Chirurgia

Chemioterapia

Radioterapia

Terapia celowana (I-131-mIBG)

Terapia różnicująca guz (pochodne kwasu retinowego)

Immunoterapia: przeciwciała anty-GD2 +/- IL-2

Auto-BMT

ROKOWANIE

- ***Zależy od:*** wieku (korzystne < 18mż, lokalizacja śródpiersiowa, przedkrzyżowa, szyjna)
- **Grupa niskiego ryzyka: 90%** długotrwałe przeżycie
- **Grupa pośredniego i wysokiego ryzyka: 50-60%**

Mięsaki tkanek miękkich

Mięsaki tkanek miękkich

- heterogenna grupa złośliwych guzów wywodząca się z tkanki embrionalnej, mezenchymalnej lub mezodermalnej. Pochodzą z tkanki mięśniowej, podporowej, naczyniowej.
- stanowią 5-15% nowotworów wieku dziecięcego
- najczęściej:
 - **mięsak prążkowano-komórkowy (rhabdomyosarcoma) - 69%,**
 - mięsak maziówkowy - 10%

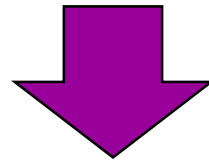
PODTYPY

- Mezenchyma
 - myxoma, mesenchymoma
- **Mięśnie prążkowane**
 - **RMS**
- Mięśnie gładkie
 - leiomyosarcoma
- Tk. tłuszczowa
 - liposarcoma
- Tk. synowialna
 - synovial sarcoma
- Tk. łączna
 - fibrosarcoma
- Tk. limfatyczna
 - lymphoangiosarcoma
- Osłonki nerwów
 - neurofibrosarcoma
- Naczynia krwionośne
 - angiosarcoma, hemangiopericytoma

Patologia

- ***typ embrionalny (60%) – głowa/ szyja, oczodół, jama brzuszna, układ moczowo - płciowy***
- typ alveolarny (20%) - kończyny , tułów
- typ pleomorficzny (1%) - kończyny , tułów
- pozakostny guz Ewinga - kończyny
- niezróżnicowany

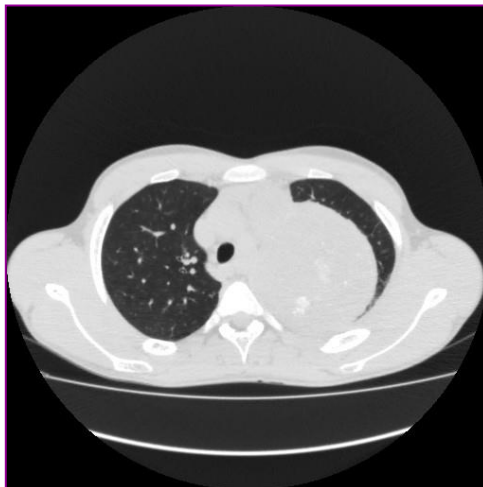
Objawy kliniczne



Masa guza
+ objawy kliniczne związane
z jego wzrostem

Objawy kliniczne

- **Zależą od lokalizacji**
- Czasami są zaskoczeniem po usunięciu banalnego guzka z tkanek miękkich
- **Mogą mieć charakterystyczne cechy:**
 - krótki wywiad
 - bardzo twarda konsystencja
 - są nieprzesuwalne względem otoczenia

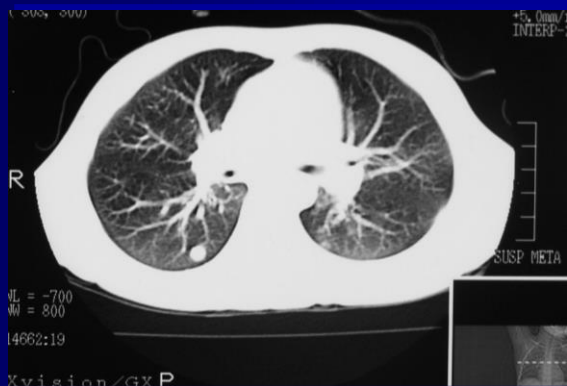




RMS

przerzuty odległe

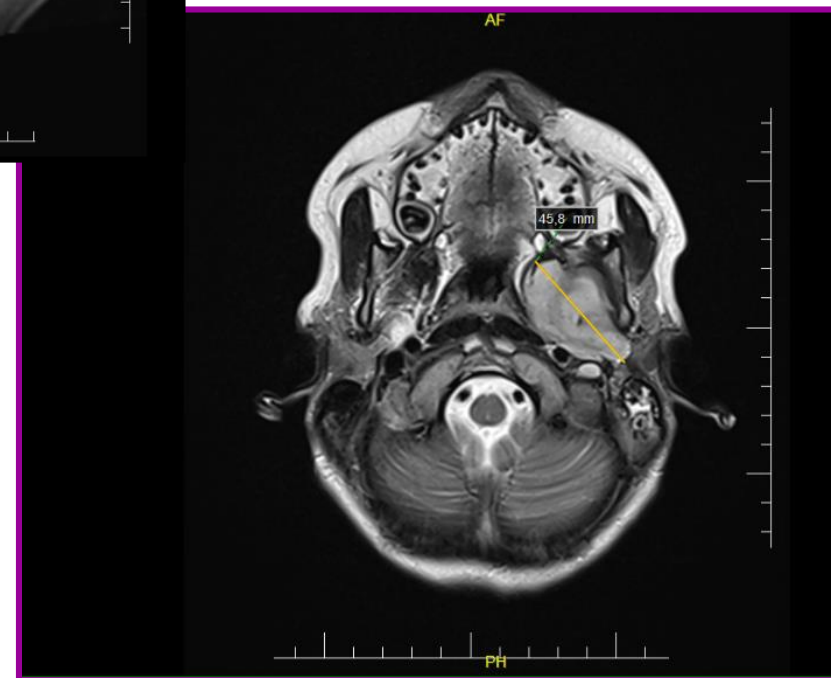
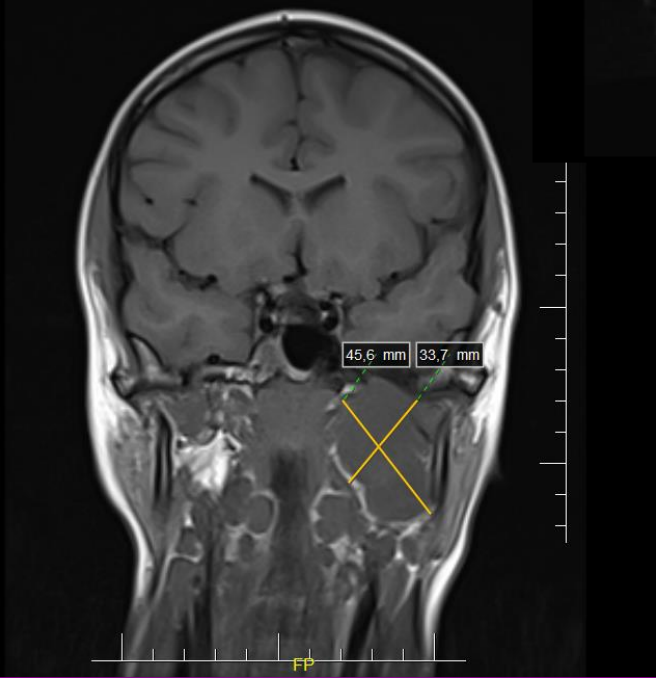
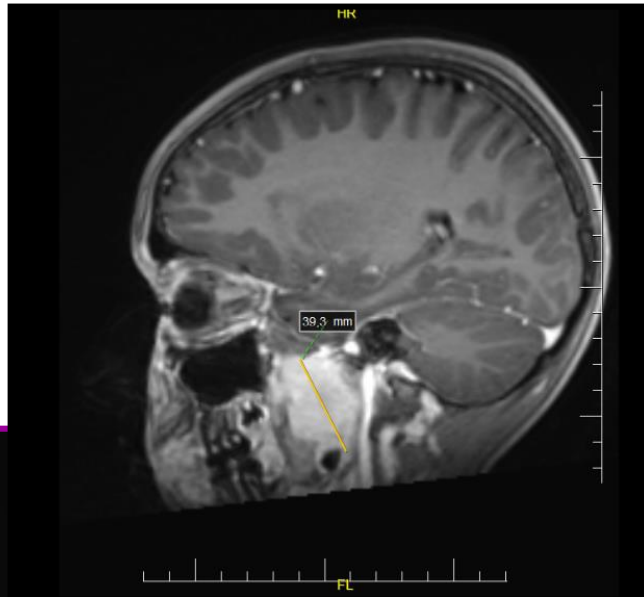
1/3 chorych z lokalizacją gardło, jama ustna, 13% wszystkich G&S



Głowa - szyja

- **lokalizacja okołoponowa (1/2 przypadków)** - z zatok obocznych nosa, jama ustno - gardłowa, ucho środkowe, wyrostek sutkowy
 - macalna masa guza, chrypka, zaburzenia połykania (szyja)
- **zatoki przynosowe:** niedrożność przewodu nosowego, obrzęki, ból, krwawienie z nosa
- **ucho środkowe:** przewlekłe zapalenie ucha z odczynem ropnym, niedoczynnością przewodu słuchowego (polip w uchu), porażenie obwodowe nerwu twarzowego
- **oczodół (1/3 przypadków):** zez, zwężenie szpary powiekowej, wytrzeszcz, guz w worku spojówkowym

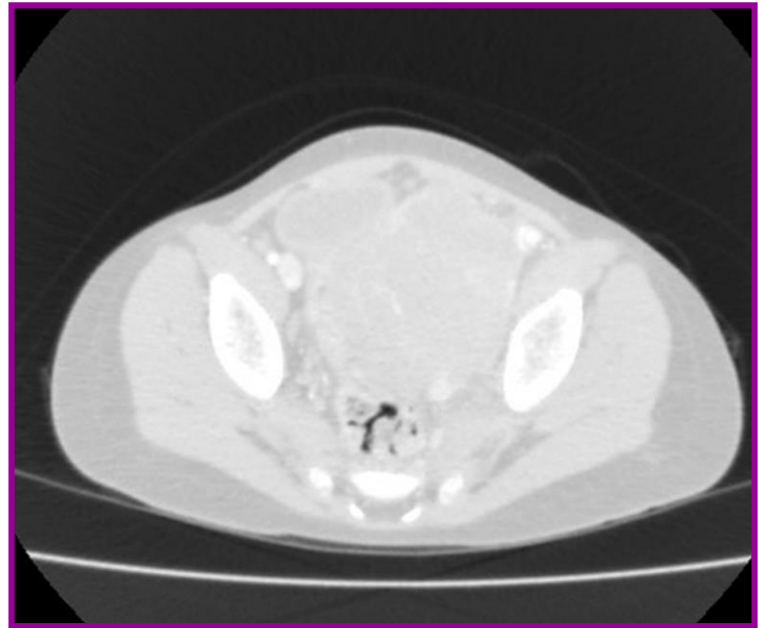
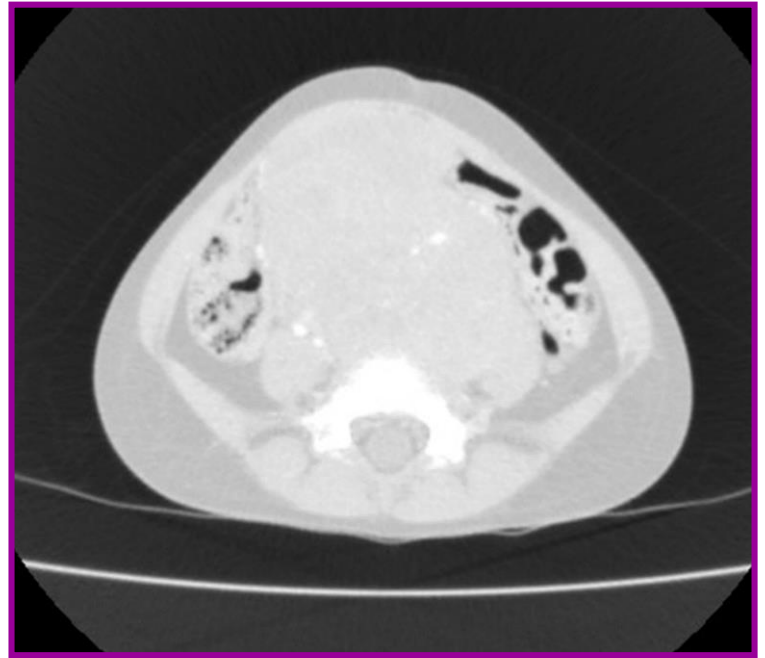
12-letnia dziewczynka z guzem ok. kąta żuchwy



- **Układ moczopłciowy (22%):**
objawy dysuryczne, krwinkomocz/krwiomocz, krwawienia z dróg rodnych
- **Kończyny (18%) i tułów (7%):**
masa guza, objawy uciskowe , duszność
- **Przestrzeń zaotrzewnowa (7%):**
guz, ból brzucha, wodobrzusze







Drogi rozprzestrzeniania się guza

A/ miejscowe (naciekanie, wzrost rozprężający)

- początkowo rozrost guza w obrębie jednego przedziału mięśniowego
- rozsiew na sąsiednie przedziały przez naczynia przeszywające

B/ przerzuty do kolejnych węzłów chłonnych

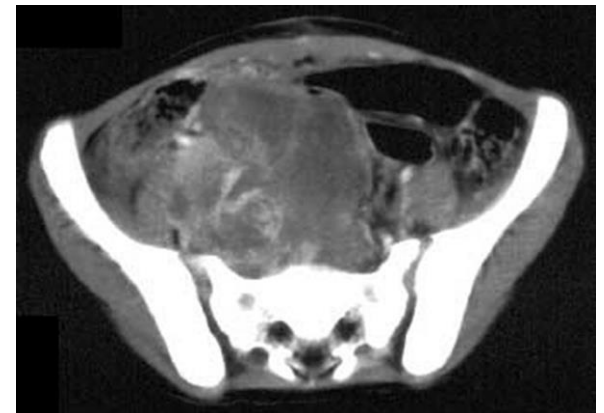
C/ przerzuty odległe:

- płuca
- kości i szpik
- OUN
- wątroba i inne narządy jamy brzusznej
- przestrzeń zaotrzewnowa



Diagnostyka

- **badania obrazowe:**
 - usg, CT, MRI
 - CT czaszki (lokalizacja głowa - szyja)
 - RTG klatki piersiowej
- **scyntygrafia kości**
- szpik kostny
- **w zależności od lokalizacji:**
 - płyn mózgowo - rdzeniowy (głowa - szyja)
 - próby czynnościowe płuc (klatka piersiowa)
- **histopatologia**



Klasyfikacja kliniczna:

- TNM (tumor, noduli, metastases)

Leczenie:

kompleksowe, w zależności:

- stadium zaawansowania pierwotnego pochirurgicznego
 - lokalizacji pierwotnej
 - wielkości i rozległości guza
 - histologii
 - początkowej odpowiedzi na chemioterapię
-
- **chirurgia**
 - **radioterapia**
 - **chemioterapia (CWS)**

Mięsaki kości

-osteosarcoma

-mięsak Ewinga

Etiologia mięsaków kości

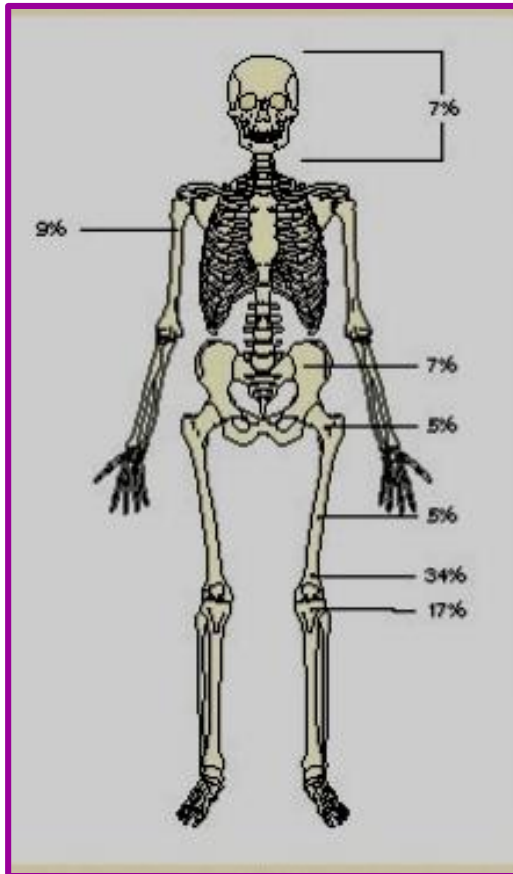
1. Czynniki konstytucjonalne:

- rozwijają się w strefach szybkiego wzrostu kości (50% - okolica stawu kolanowego)
- najczęściej u młodzieży w okresie dojrzewania płciowego i młodych dorosłych
- pacjenci zwykle więksi wzrostem w porównaniu z rówieśnikami

Histopatologia

- **Osteosarcoma** wywodzi się z komórek wytwarzających kostninę, zlokalizowany najczęściej jest w strefach intensywnego wzrostu – przynasady kości długich
- **Mięsak Ewinga** jest pochodzenia nerwowego z komórek w jamie szpikowej- w trzonach kości długich oraz szkielecie osiowym
- **Chondrosarcoma** i **fibrosarcoma** występują znacznie rzadziej w wieku dziecięcym.

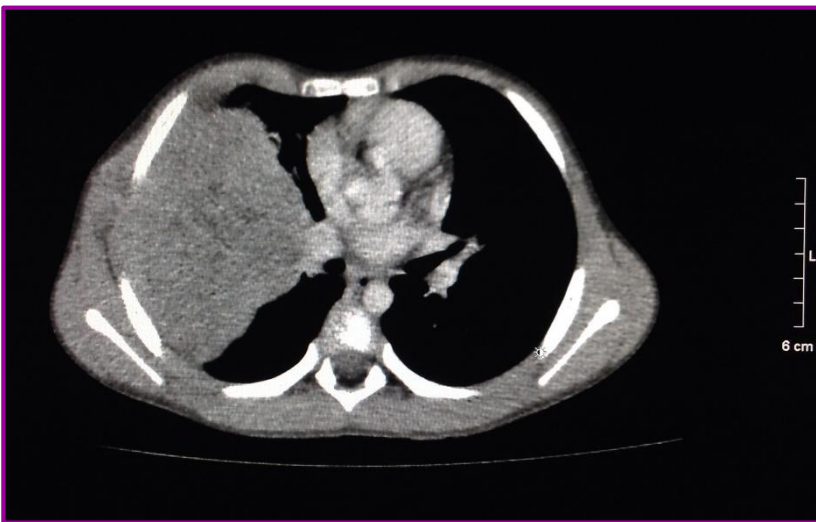
LOKALIZACJA - osteosarcoma

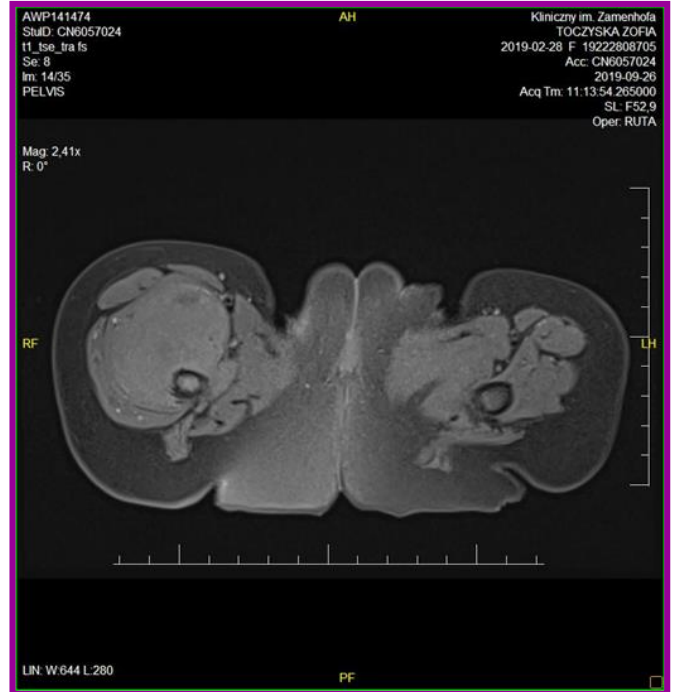
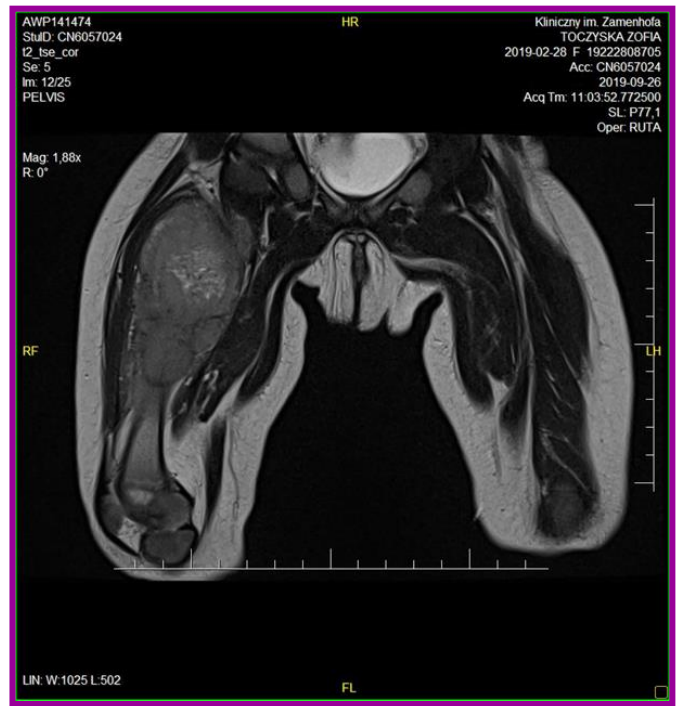


- Pas barkowy
- Nasady kości długich
(**głównie staw kolanowy**)
- Szkielet osiowy
- **Kości czaszki**

LOKALIZACJA – mięsak Ewinga

- **Kości długie** – trzonowe (udowa, piszczelowa, strzałkowa)
- **Szkielet osiowy** (miednica, klatka piersiowa)
- Kręgosłup: **głowa i szyja**





Objawy kliniczne

- W wywiadzie przebyty **uraz**
- **BÓL** - narastające natężenie, bóle nocne
- Ograniczenie ruchomości
- **Guz** – szybko powiększający się, twardy, niebolesny przy badaniu, obrzęk tkanek miękkich
- Czasokres pomiędzy pierwszymi objawami a rozpoznaniem –kilka miesięcy
- **40%** mięsaków Ewinga towarzyszą stany podgorączkowe, niedokrwistość, CRP, OB – objawy stanu zapalnego (*maska zapalna*)
- Złamanie patologiczne



Rozsiew - osteosarcoma

- **Guzki satelitarne**
- **Drogą krwi** – płuca, inne kości
- **Przerzuty** w momencie rozpoznania u 10-15%

Przerzuty – mięsak Ewinga

Płuca

Kości (kręgi)

Szpik

Węzły chłonne

Wątroba

Przewód pokarmowy

Otrzewna

OUN

Diagnostyka

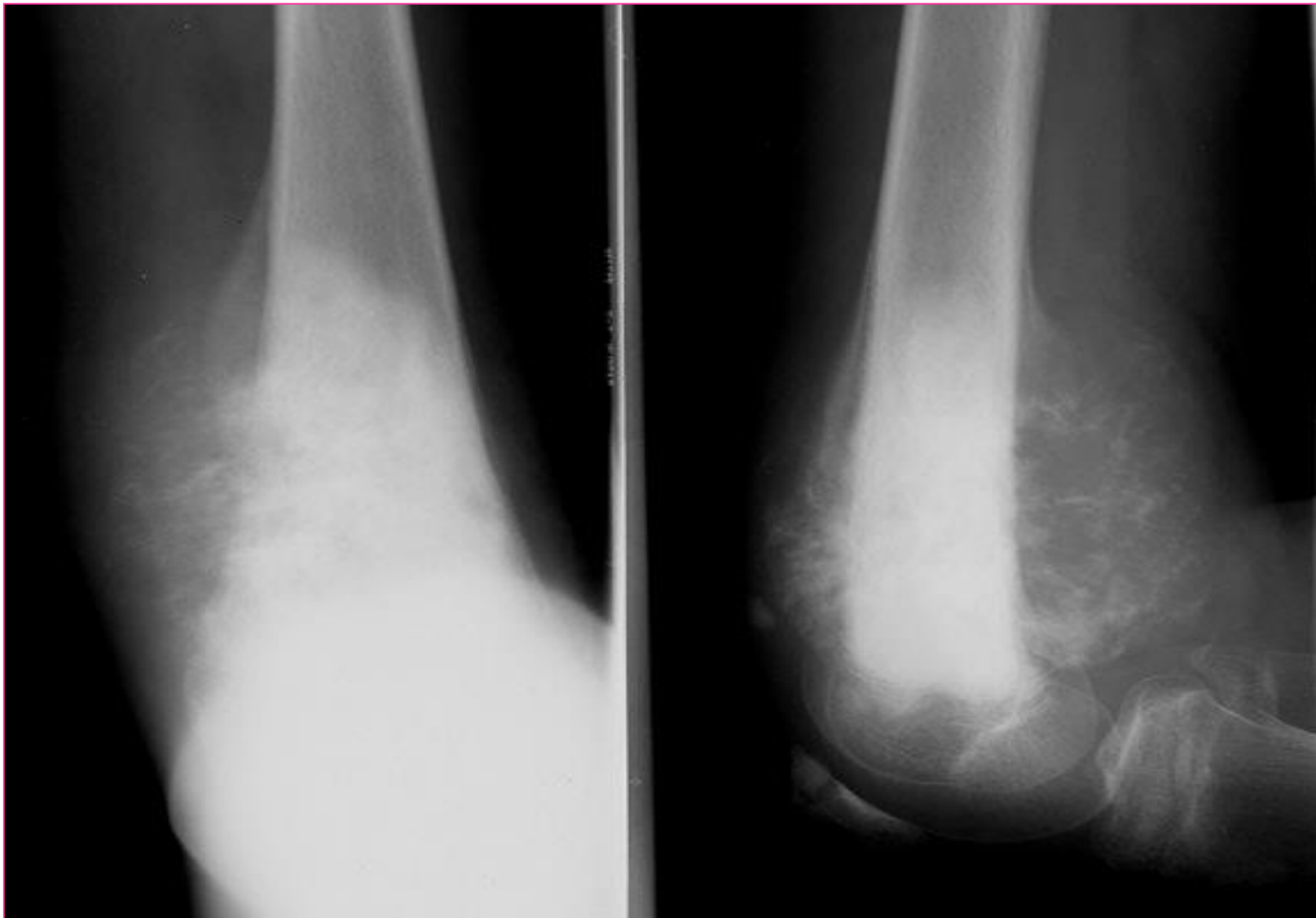
- **Badanie RTG:** ogniska osteolityczne, osteosklerotyczne,
- **odczyny okostnowe:** nawarstwienia cebulowate, igiełki (spikule), przerwanie ciągłości okostnej, trójkąt Codmana,
- **Guz w tkankach miękkich**



Ogniska osteolityczne i osteosklerotyczne, odczyny okostnowe - *spicule*



Trójkąt Codmana, przerwanie okostnej, spicule w osteosarcoma.



Mięsak Ewinga – złamanie patologiczne



Diagnostyka c.d.

- **NMR** – naciekanie pęczków naczynio-nerwowych
- **Scyntygrafia** układu kostnego $^{99}\text{TcMDP}$ – badanie czułe, niespecyficzne, pozwala ocenić obecność przerzutów do innych kości
- **CT płuc** – wyjściowa ocena przerzutów do płuc



Badanie scyntygraficzne

znaczący wychwyty znacznika
w okolicy lewego stawu kolanowego

Biopsja

- **Biopsja operacyjna lub oligobiopsja**
- **Pobranie tkanek zawierających żywe komórki nowotworowe**
- **Miejsce biopsji należy usunąć w trakcie ostatecznego zabiegu operacyjnego !!!!!**

Leczenie

- **Wielolekowa chemioterapia wstępna** - stwarza możliwość wykonania mniej okaleczających zabiegów, ograniczenie przerzutów do płuc
- **W osteosarcoma** - radykalny zabieg chirurgiczny
- **W mięsaku Ewinga** – napromienianie i zabieg chirurgiczny
- **Chemioterapia pooperacyjna**, zależna od reakcji guza na leczenie

GUZY OUN

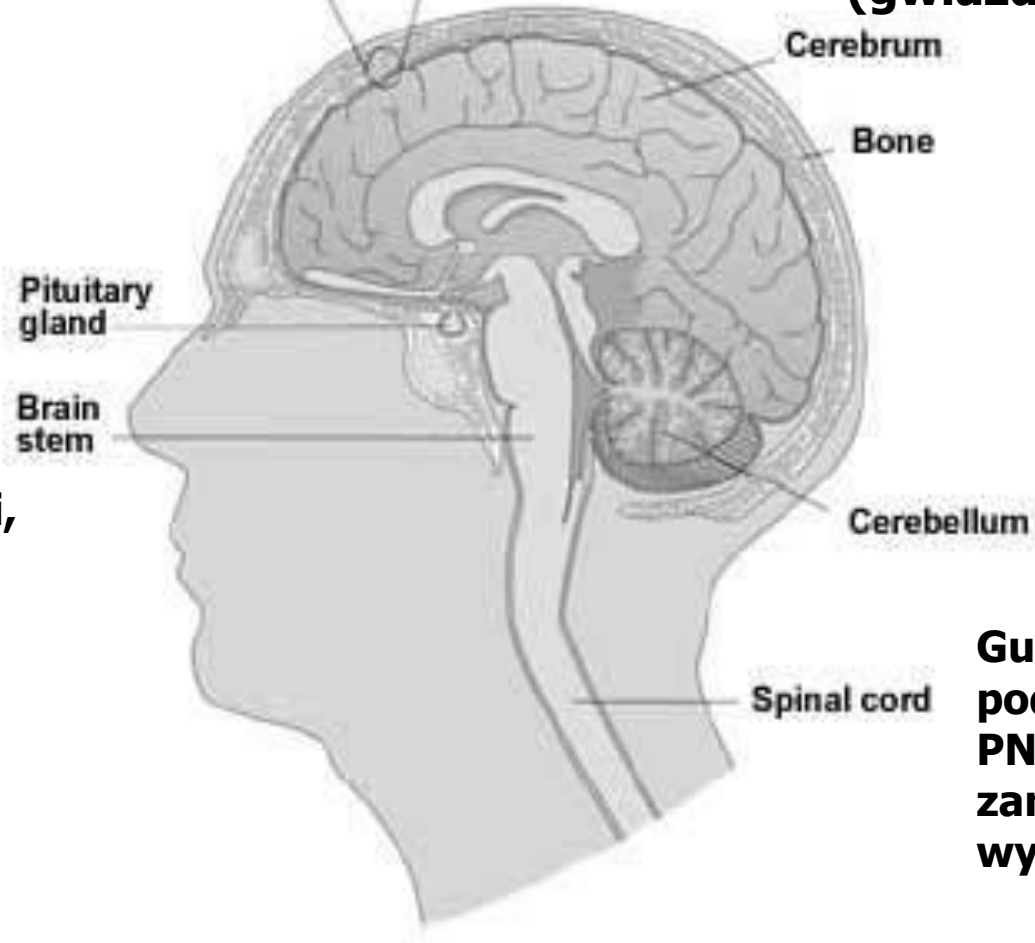
EPIDEMIOLOGIA

- **Najczęstsze guzy lite u dzieci**
- Ok. 20% nowotworów < 15 roku życia
- Rocznie ok. 20-26/ 1 mln dzieci < 16 rż
- Chłopcy : dziewczęta 1,25:1 (zwłaszcza medulloblastoma i guzy pochodzenia płodowego)

**LOKALIZACJA
PIERWOTNYCH
NOWOTWORÓW OUN
WIEKU DZIECIĘCEGO**



**Guzy nadnamiotowe
(gwiazdki)**



**Guzy nadnamiotowe
i linii środkowej
czaszki, gliomy,
guzy germinalne**

**Guzy
podnamiotowe
PNET, rdzeniak
zarodkowy,
wyściółczak**

OBJAWY KLINICZNE

Zależą od:

- wieku
- lokalizacji anatomicznej
- typu nowotworu
- wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego
- deficytów neurologicznych

NAJCZĘSTSZE OBJAWY KLINICZNE

ZWIĄZANE Z MIEJSCOWYM WZROSTEM GUZA

- * **bóle głowy** - stopniowo nasilające się
- * **wymioty** (często poranne, poprzedzone bólami głowy)
- * **zmiany osobowości**
- * **zaburzenia koncentracji**
- * **rozdrażnienie, nadpobudliwość**
- * **spowolnienie funkcji psychomotorycznych**

NAJCZĘSTSZE OBJAWY KLINICZNE

OBJAWY OGNISKOWE ZWIĄZANE Z LOKALIZACJĄ GUZA

- * **drgawki**
- * **niedowłady**
- * **zaburzenia ostrości widzenia**
- * **ograniczenie pola widzenia**
- * **zaburzenia mowy**
- * **zaburzenia połykania**
- * **zaburzenia chodu**

NAJCZĘSTSZE OBJAWY KLINICZNE

ZWIĄZANE ZE WZROSTEM CIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

- * bradykardia i zaburzenia oddechu
- * u noworodków i niemowląt - rozejście szwów czaszkowych
- * objaw zachodzącego słońca

OBJAWY

Starsze dzieci:

- Zaburzenia behawioralne, pogorszenie wyników w nauce
- Nudności i wymioty
- Bóle głowy uogólnione, przerywane > nasilenie intensywności i częstości, najsilniejsze rano, budzące w nocy, w ciągu dnia nieco mniejsze
- Zaburzenia widzenia

OBJAWY

Młodsze dzieci:

- Plastyczność kości pokrywy czaszki i nieumiejętność zakomunikowania objawów >
- -zmiana zachowania, płaczliwość, anoreksja, wymioty
 - zahamowanie/regresja w rozwoju
 - powiększenie się obwodu głowy i rozejście szwów
 - napięte ciemiączko
- objaw zachodzącego słońca

OBJAWY ZALEŻNE OD LOKALIZACJI

Nadnamiotowa

- **Półkule mózgu:** porażenia, spastyczność, drgawki
- **Siodło tureckie:** endokrynopatie, zaburzenia wzrastania, moczówka prosta, zaburzenia pokwitania
- **Podwzgórze:** zaburzenia rozwoju i zachowania
- **Szlak wzrokowy:** pogorszenie widzenia, zmniejszenia pola widzenia, zez, deficyty widzenia kolorów
- **Szyszynka:** z. Parinaud, zaburzenia snu
- **Wzgórze:** ból, zaburzenia czucia, pamięci

OBJAWY ZALEŻNE OD LOKALIZACJI

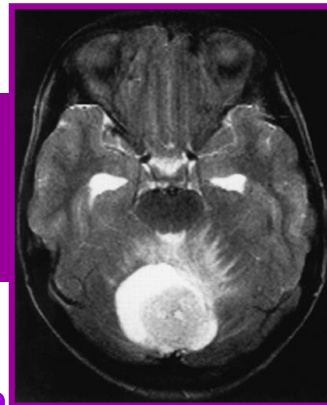
Podnamiotowa

- Tylne dół czaszki: ataksja, dysmetria
- Pień mózgu: porażenia nn. czaszkowych, hemipareza, spastyczność, zmiana nastrojów
- Rdzeń: ból, zaburzenia motoryczne i czuciowe
- Przerzuty do rdzenia: skolioza, zaburzenia funkcji zwieraczy

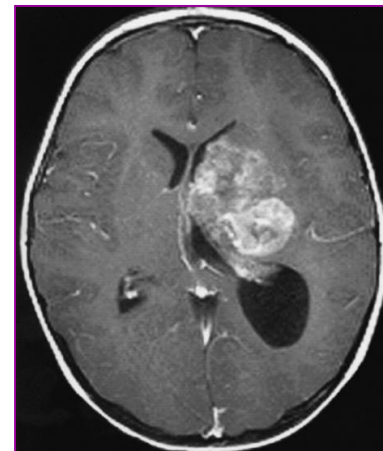
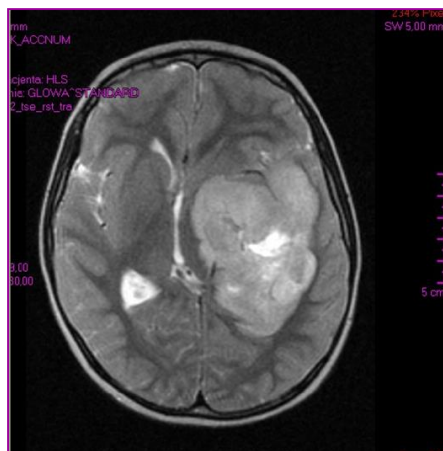
PerekD, Polnik-Perek M.



DIAGNOZA



- **Rezonans magnetyczny i tomografia komputerowa**
- **Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)**
- Rtg czaszki
- W wybranych sytuacjach: scyntygrafia, angiografia, ultrasonografia, mielografia
- Badanie okulistyczne
- Dodatkowo: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, elektroencefalografia, biopsja stereotaktyczna
- histopatologia



LECZENIE

- **Neurochirurgia:** maksymalne usunięcie guza przy jak najmniejszym okaleczeniu
- **Radioterapia** u dzieci > 3 rż
- **Chemioterapia**

- Dodatkowo:
 - redukcja obrzęku mózgu i wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego
 - leki przeciwdrgawkowe

Retinoblastoma

- W 90-95% diagnozowany przed 5 r ż
- Wyleczalność 90-95%

Patogeneza:

- Dziedziczność: autosomalna, dominująca z wysoką penetracją, ok.50% krewnych
- Obuoczna, wieloogniskowa 30-60%

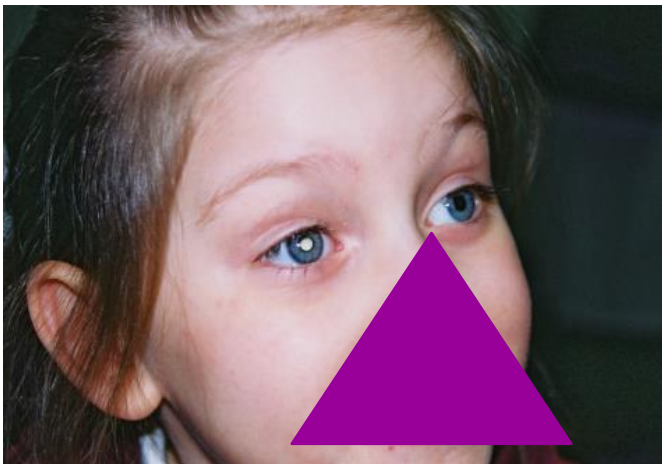
teoria 2 uderzeń Knudsona

I uderzenie- mutacja genu supresorowego Rb1w komórce germinalnej,

II uderzenie- mutacja w komórkach somatycznych – siatkówka

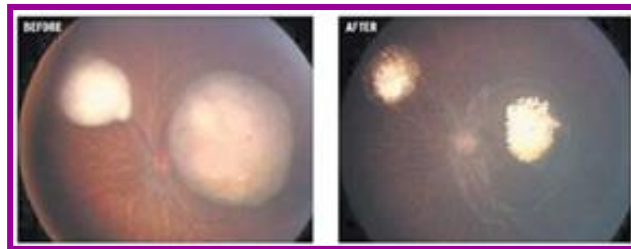
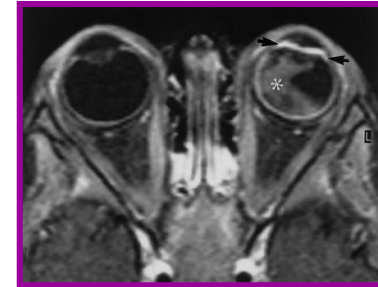
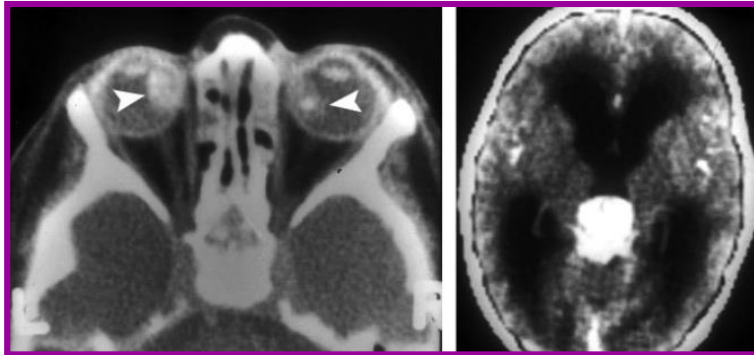
Retinoblastoma

- Objawy:
 - **leukokoria (Cat's eye)**
 - zez, anizokoria, osłabienie ostrości wzroku
 - zaczerwienienie,
 - stan zapalny (Endophthalmitis, panophthalmitis)
 - wytrzeszcz



Retinoblastoma

Badania: fundoskopia, usg
CT, MRI



Leczenie

- -selektywna terapia dotętnicza (melfalan)
- Chemioterapia systemowa(winkrystyna, etopozyd, karboplatyna)
- Chemioterapia miejscowa (iniekcje do ciała szklanego)
- Radioterapia z pól wewnętrznych – brachyterapia
- Radioterapia z pól zewnętrznych oszczędzająca soczewkę
- Małe guzy:
Laserowa przezręczniczna hipertermia, Krioterapia

enukleacja

Guzy germinalne (zarodkowe)

Guzy zarodkowe (germinalne)

- ✓ 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci
 - ✓ □ łagodne
 - złośliwe
- ✓ **lokalizacja:**
 - ✓ gonadalna
 - ✓ pozagonadalna (2/3)
- ✓ M:K - 1 : 2-4
- ✓ **szczyty zachorowań:**
 - ✓ I 0-3 lat (przeważają guzy okolicy krzyżowo - ogonowej i guzy jądra)
 - ✓ II > 12 r.ż. (przeważają guzy jajnika)

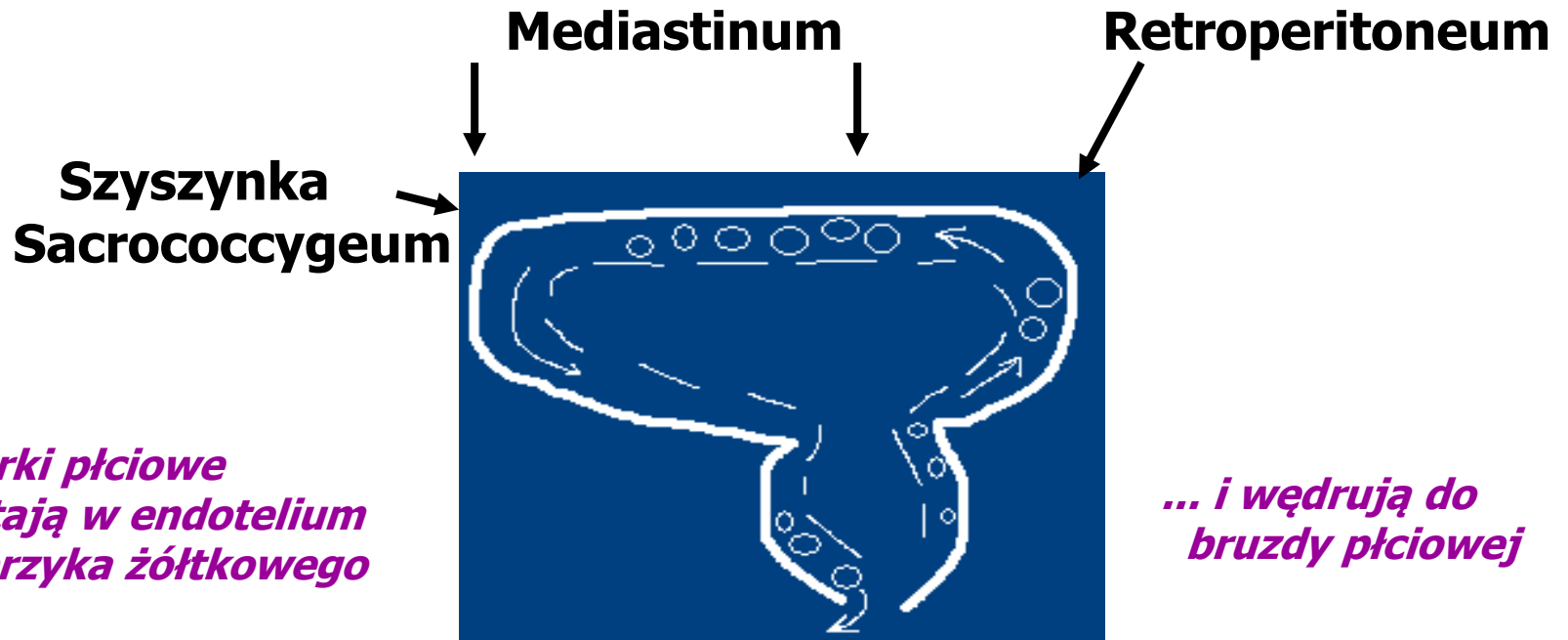
Podział histopatologiczny

1. **TERATOMA** - zawiera struktury z 3 listków zarodkowych. 80% - lokalizacja ogonowo - krzyżowa, **10% - lokalizacja szyjna**
2. **GERMINOMA** - powstaje z pierwotnej komórki jajowej (dysgerminoma) lub nasiennej (seminoma). Lokalizacja: gonady, śródpiersie, czaszka. Rzadki u dzieci
3. **CARCINOMA EMBRYONALE**
4. **YOLK SAC TUMOR** - najczęstszy guz germinalny przypomina struktury pierwotnego pęcherzyka żółtkowego. Wydziela AFP.
5. **CHORIOCARCINOMA** - rzadki, bardzo złośliwy, wydziela β -HCG
6. **POLYEMBRYOMA** - bardzo rzadki
7. **GONADOBLASTOMA**



EMBRIOGENEZA

- Pierwotna komórka germinalna (gonocyt) powstaje około 4 tygodnia życia płodowego w endodermie pęcherzyka żółtkowego i wędruje do listewek płciowych (mezoderma), zasiedla się około 6 tygodnia życia płodu.
- Gonocyty mogą osiedlać się wzdłuż kręgosłupa (bliskie sąsiedztwo) w przestrzeni zaotrzewnowej, śródpiersiu, okolicy szyszynki.

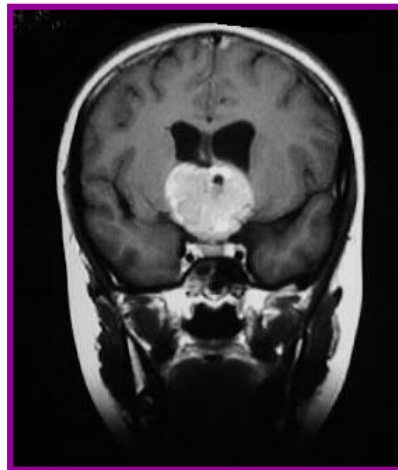


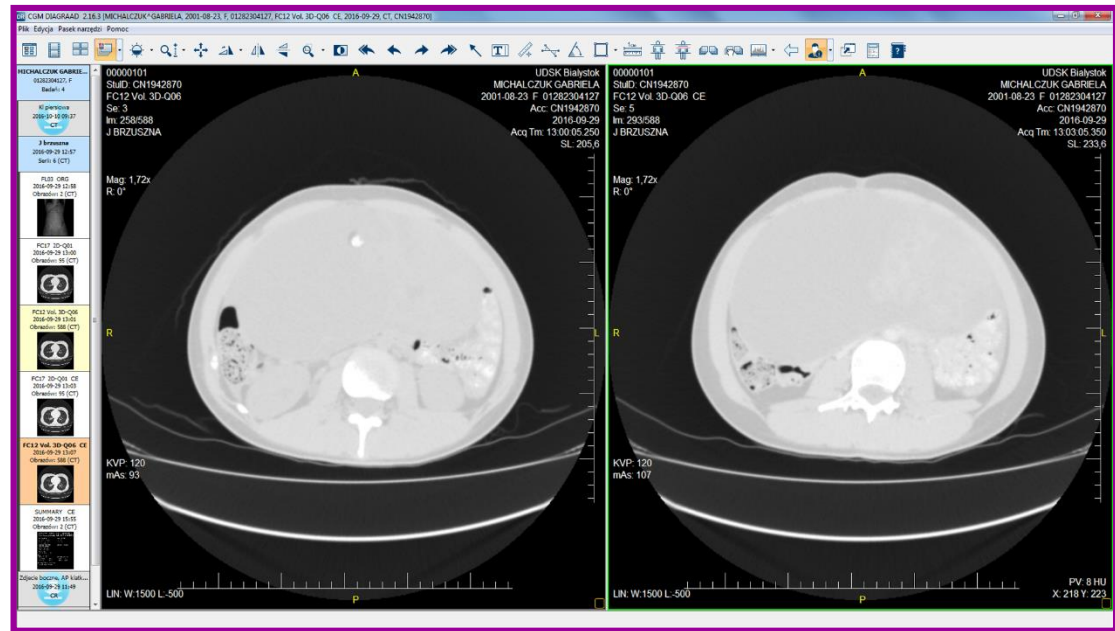
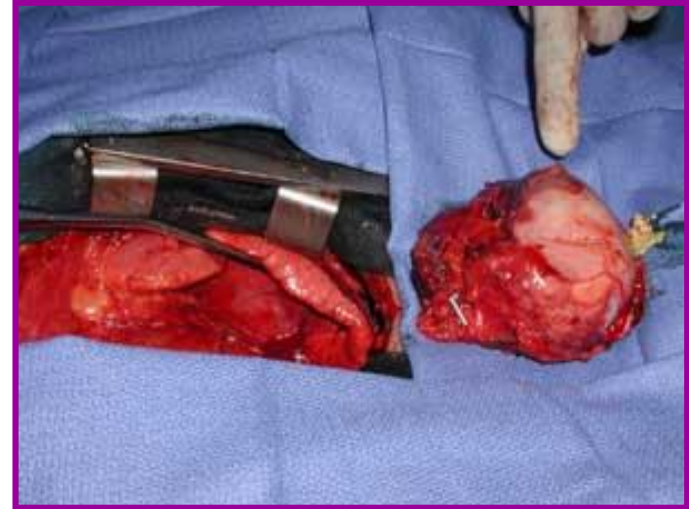
Markery biologiczne

- **AFP** - białko surowicy płodu (stopniowo zastępowane przez albuminy), produkowane przez pęcherzyk żółtkowy i hepatocyty. Charakterystyczne dla:
 - yolk sac tumor, ca embryonale, hepatoblastoma
- **HCG** - podjednostka β HCG pochodzenia nowotworowego. Charakterystyczna dla guzów z elementami trofoblastu (choriocarcinoma)

Najczęstsza lokalizacja

- ✓ okolica krzyżowo - ogonowa - 41% (głównie potworniaki)
- ✓ jajniki - 29% (potworniaki, Yolk sac tumor)
- ✓ jądra - 7% (potworniaki, Yolk sac tumor)
- ✓ śródpiersie - 6% (seminoma)
- ✓ jama brzuszna - 5%
- ✓ **głowa i szyja** - 4%
- ✓ pochwa - 1%
- ✓ **Przerzuty:** płuca, wątroba, węzły chłonne, CUN, kości.





BADANIA DIAGNOSTYCZNE

2. JAJNIK

- usg
- rtg przeglądowe j. brzusznej i boczne kl. piersiowej
- ewentualnie urografia i cystouretrografia
- CT brzucha i miednicy
- biomarkery (AFP, β -HCG)

3. JĄDRO

- rtg przeglądowe j. brzusznej i boczne kl. piersiowej
- CT brzucha i miednicy
- AFP, β -HCG
- Guzy rozsiane: CT płuc i mózgu



GUZ WILMSA

NEPHROBLASTOMA nerczak zarodkowy

***Złośliwy guz zarodkowy tkanki nerkowej składający się
w różnej proporcji z elementów blastemicznych,
stromalnych i epitelialnych***

Epidemiologia

6% nowotworów u dzieci

80% zachorowań < 5 rż

Szczyt zachorowań między 2 a 3 rz

Nieco częściej u chłopców

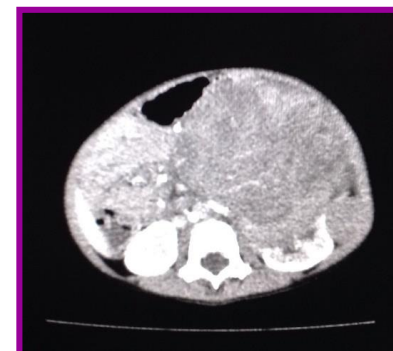
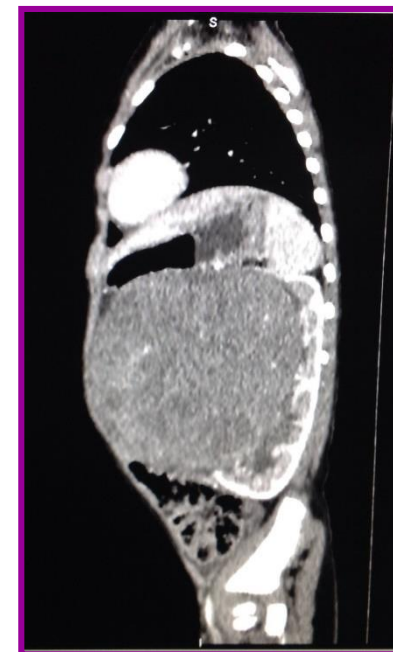
OBJAWY KLINICZNE



- Guz w jamie brzusznej- widoczny/ macalny w 70% przypadków

***Konieczne delikatne badanie palpacyjne-
możliwość pęknięcia torebki guza lub rozsiewu***

- Ból brzucha – 44%
- Hematuria – 20-25%
- Gorączka
- Wymioty, anoreksja
- Nadciśnienie przy guzach produkujących reninę



NOWOTWORY ZŁOŚLIWE WĄTROBY

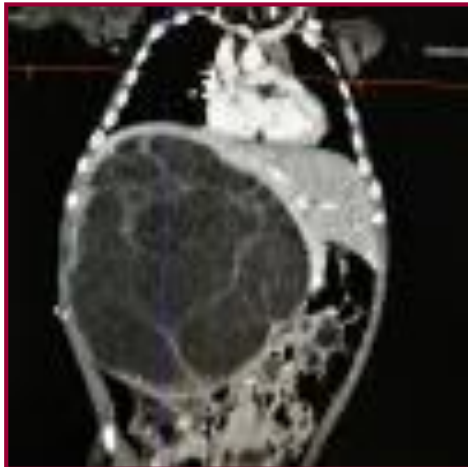
-hepatoblastoma

-hepatocarcinoma

OBJAWY

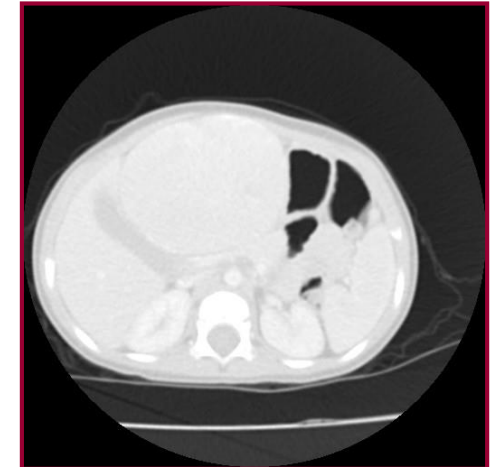
- **HBL**

- utrata łaknienia
- spadek masy ciała
- wymioty
- guz jamy brzusznej
- powiększenie wątroby
- trombocytoza
- cystationuria



- **HCC**

- utrata łaknienia
- spadek masy ciała
- wymioty, gorączka
- bóle brzucha
- guz w prawym podżebrzu
- +/-splenomegalia
- policytemia
- trombocytoza



α - fetoproteina (AFP)

- **Glikoproteina syntetyzowana:**
 - od 28 dnia życia płodowego w pęcherzyku żółtkowym
 - od 11 tygodnia życia płodowego tylko w wątrobie
- **szczyt syntezy** w 16 tygodniu życia płodowego, potem stopniowy spadek
- **normy (ng/ml):**
 - wcześniaki $134\ 734 \pm 41\ 444$
 - noworodki $48\ 406 \pm 34\ 718$
 - 1 m-c $9\ 452 \pm 12\ 610$
 - 2 m-ce 323 ± 278
 - 3 m-ce 88 ± 87
 - 4 m-ce 74 ± 56
 - 5 m-cy $46,5 \pm 19$
 - 6 m-cy $12,5 \pm 9,8$
 - 7 m-cy $9,7 \pm 7,1$
 - 8 m-cy $8,5 \pm 5,5$

Przewodnik
po zakończonym leczeniu
przeciwnowotworowym
Twojego dziecka

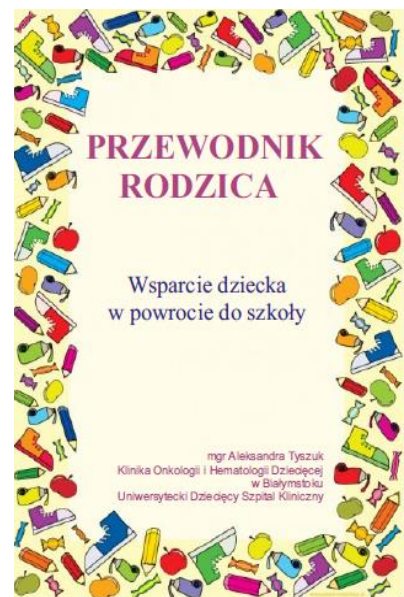
Iść, ciągle iść w stronę zdrowia....

We are the champions!
Zwyciężyliśmy!



Książeczka dla młodzieży po zakończonym
leczeniu przeciwnowotworowym

Nasze książeczki



Leczenie przeciwnowotworowe
a
posiadanie potomstwa

Informator dla rodziców dzieci chorych na nowotwór



Prof. dr hab. Maryna Krawczuk-Rybak
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

RUCH PO ZDROWIE



...czyli aktywność fizyczna
dzieci po przebytej
chorobie nowotworowej



Dr hab. n. med. Katarzyna Muszyńska - Pastan
Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

... czyli rola właściwego odżywiania się
po przebytej w dzieciństwie
chorobie nowotworowej