

Nowotwory wieku dziecięcego

Agnieszka Wegner MD, PhD
Department of Pediatric Neurology
Medical University of Warsaw

Nowotwory u dzieci

Guz – widoczne i wyczuwalne nieprawidłowe struktury

Etiologia guza:

wrodzony

zapalny

rakowaty

Aby odróżnić:

wywiad

badanie lekarskie

Wiedza na temat tendencji do lokalizacji nowotworów w określonym miejscu w określonej populacji (wiek, płeć, etc.)

dotatkowe badania: obrazowanie, histopatologiczne, immunochemicznych, etc

Badanie

Wywiad

- Jak długo to trwa
- Alergia, dieta, zmiany skórne
- Leki, szczepienia
- Kontakt ze zwierzętami
- Spadek masy ciała
- Zmiana w zachowaniu dziecka

Badanie przedmiotowe- cechy guza:

- Lokalizacja (miejscowo / uogólnienie, symetrycznie/niesymetrycznie
- rozmiar i kształt
- konsystencja, rozpryskiwania
- ból, obrzęk, wygląd skóry
- węzły - pojedyncze / pakiety

Guzy

ŁAGODNE

- Tłuszczak
- Włókniak
- Naczyniak
- Nowotwory tkanki nerwowej (nerwiakowłókniaki, nerwiaki)
- Potworniak

ZŁOŚLIWY

- Białaczka
- Chłoniak
- Guzy ośrodkowego układu nerwowego
- Mięsaki
- Neuroblastoma
- Siatkówczak

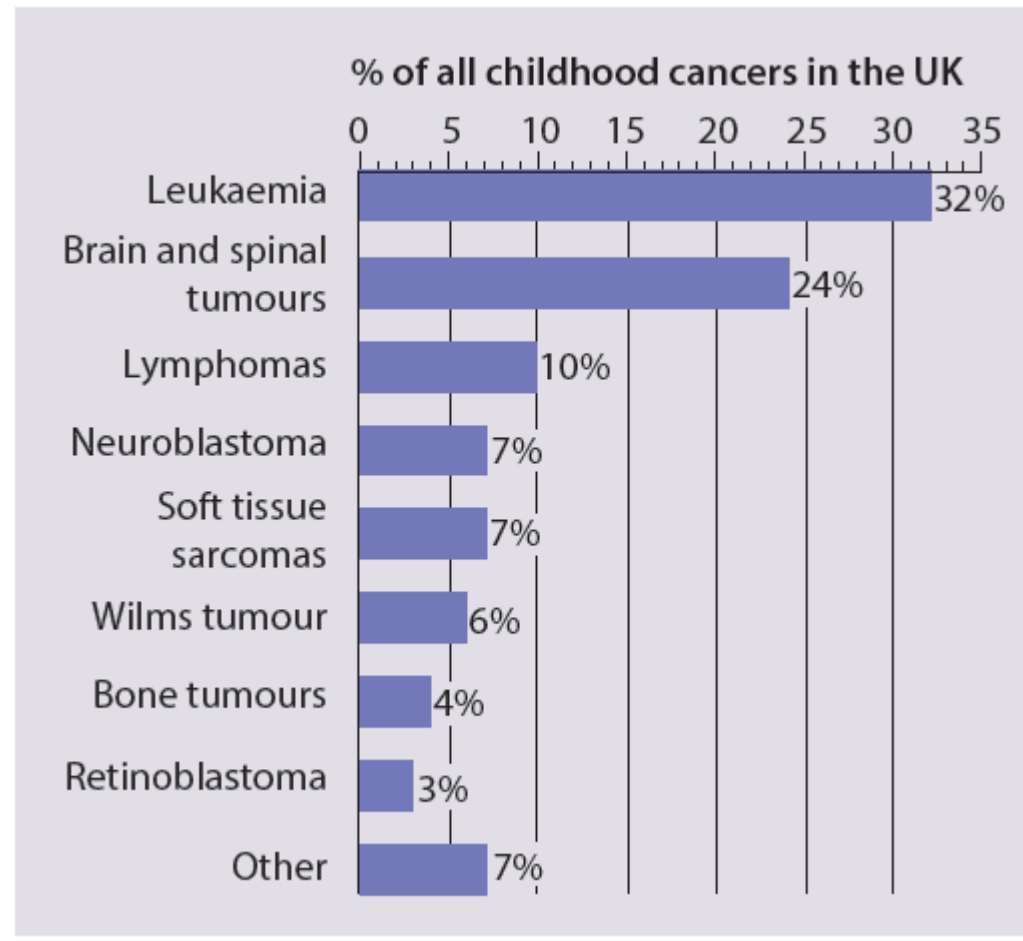
Onkologia dziecięca

1. Około 1 na 500 dzieci zachoruje na nowotwór do 15 rż.
2. raka u dzieci zawierają 2% wszystkich nowotworów złośliwych, są główną przyczyną zgonów w tej grupie wiekowej.
3. W okresie dzieciństwa występują zarówno nowotwory łagodne jak i złośliwe.
4. Guzy łagodne są częstsze niż nowotwory złośliwe, nie dają one bezpośrednich konsekwencji
5. Większość nowotworów złośliwych u dzieci dotyczy układu krwiotwórczego, układu nerwowego i tkanek miękkich.
6. Całkowite 5-letnie przeżycie dzieci z nowotworami złośliwymi wynosi około 75%, większość z nich może być wyleczona, ale wskaźnik wyleczeń zależy od rozpoznania .

Różnice między nowotworami u dzieci i dorosłych

	Nowotwory dziecięce	Nowotwory dorosłych
Zakres	<ul style="list-style-type: none">• Rzadko• Zależny od wieku	<ul style="list-style-type: none">• Stosunkowo często• Częstość występowania zwiększa się z wiekiem
Lokalizacja	<ul style="list-style-type: none">• Układ krwiotwórczy• Tkanka nerwowa• Tkanki miękkie	<ul style="list-style-type: none">• Pochodzenie nabłonkowe - raki (rak płuc, rak okrężnicy, rak skóry)
Regresja	<ul style="list-style-type: none">• Skłonność do spontanicznej regresji	
Histologia	<ul style="list-style-type: none">• Postać zarodkowa	<ul style="list-style-type: none">• Polimorficzne- anaplastyczne
Genetyka	<ul style="list-style-type: none">• Badanie kariotypu	<ul style="list-style-type: none">• Badanie kariotypu
Leczenie	<ul style="list-style-type: none">• Uleczalna - chemioterapia / radioterapia• Po resekcji może być potrzeba chemioterapii• Możliwość rozwinięcia się drugiego nowotworu	<ul style="list-style-type: none">• Często chemo-niewrażliwe• Wczesny etap - operacyjnie uleczalny

Częstotliwość różnego rodzaju nowotworów



Czynniki predysponujące

- Genetyczne- mutacje, choroby skórno-nerwowe, zaburzenia chromosomalne
- Deficyty odpornościowe
- Zakażenia - EBV, HIV
- Czynniki środowiskowe
- Chemoterapia
- Promieniowanie jonizujące
- Promieniowanie elektromagnetyczne

Białaczką

OSTRA (95%)

ALL –ostra białaczka limfoblastyczna

- 80-85% wszystkich białaczek u dzieci
- szczyt zapadalności 3-6rż, głównie chłopcy
- Krótki czas trwania 2-6 tygodni od choroby

-ANLL - ostra białaczka nieлимfoblastyczna,

-AML-ostra białaczka mieloblastyczna

- W tym samym występowanie obu płci
- 8 typów o różnym przebiegu klinicznym i odpowiedzią na leczenie (M0- M7)

PRZEWLEKŁA (5%)

CML - przewlekła białaczka szpikowa

- Rzadkie występowanie w populacji dzieci
- Możliwość przekształcenia na ALL po 3-5 latach
- Klasyfikowana jako zaburzenia mielodysplastyczne

ALL

ALL-objawy

- Początkowo niespecyficzne - brak łaknienia, drażliwość, utrata apetytu, utrata wagi
- Bładość
- Krwawienie
- wybroczyny
- Gorączka
- Powiększenie węzłów chłonnych, śledziona, wątroby
- bóle kości i stawów
- Rzadko ból głowy i wymioty

Testy laboratoryjne

- Niedokrwistość , thrombocytopenia,
- WBC ↓ N ↑
- Obecność komórek blastycznych w rozmazie krwi obwodowej
- Szpik kostny - białaczkowe limfoblasty
- **Diagnostyka różnicowa**
- niedokrwistość aplastyczna
- zwłóknienie szpiku
- zakażenia mononukleozą

Leczenie ALL

Celem leczenia jest jak najszybsze uzyskanie remisji, zdefiniowana jako brak wykrywania komórek nowotworowych w organizmie.

Chemoterapia

Steroidy

Radioterapia

Przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych

Rokowanie -ogólny wskaźnik 80% wyleczeń.

5-letnie przeżycie bez choroby (licząc od zakończenia terapii) jest synonimem wyleczenia dzieci.
Po tym okresie wznowy są już bardzo rzadkie.

ALL- rokowanie

Gorsze rokowanie

- Wiek dzieci poniżej 12 miesięcy
- WBC > 50 000 / ul
- Zaburzenia chromosomowe t (22; 9), t (04;11), zespół Downa
- Płeć męska
- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (mózgu lub rdzenia kręgowego)
- Pacjenci, którzy nie zareagowali na początkowe leczenie

AML-Ostra białaczka szpikowa

Objawy:

- Bładość, zmęczenie, wybroczyny,
- Powiększone węzły i powiększenie wątroby i śledziony
- Przerost dziąseł w AML M4 I M5

Testy laboratoryjne

- Niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia
- WBC w większości przypadków powiększona
- Obecność komórek blastycznych na rozmazie obwodowego
- Diagnoza: 25% mieloblastyczna w szpiku kostnym

Leczenie

Chemoterapia

Radioterapia

Przeszczep szpiku kostnego

Gorsze rezultaty: brak reakcji po leczeniu indukcyjnym

Typ M5

Ziarnica złośliwa

- Postać brzuszna (B) i postać śródpiersiowa (T)
- asymetryczne powiększenie węzłów chłonnych, głównie nadobojczykowych (rysunek śródpiersia), czasami pozawęzłowego
- Rzadko u niemowląt, częstość zwiększa się po 3rż.
- Wirus chłoniaka Burkitta (EBV)
- ogromna szybkość zmian (dni!) i dużej złośliwości (CNS i szpiku kostnego)

DIAGNOZA

poziom kwasu moczowego- wzrost

Aktywność LDH odzwierciedla wielkość guza

Leczenie: głównie chemioterapię (kilka wskazań do radioterapii)

Choroba Hodgkina

- Objawy - bezbolesna szyjna lub nadobojczykowa adenopatia
- rzadko powiększenie wątroby i śledziony
- Mniej często: świąd, ospałość i anoreksja
- Dodatkowe testy: łagodna niedokrwistość, zmniejszenie liczby komórek kwasochłonnych, podwyższone OB
- Histologicznie: komórki Reed-Sternberga
- Leczenie: Skojarzenie chemioterapii i radioterapii

Zmiany w jamie ustnej w chorobach układu krwiotwórczego i limfatycznego

Przyczyny występowania zmian w jamie ustnej:

obecność zmian nowotworowych

niedobór krwinek krwi obwodowej

niedoboru odporności

Zmiany w jamie ustnej:

zapalenie dziąseł

zapalenie ozębnej

krwawienie

przerost dziąseł

wybroczyny

nadżerki

owrzodzenie błon śluzowych

Zmiany w jamie ustnej

Przerost dziąseł- przyczyny:

Nacieki białaczkowe (pacjenci z przewlekłą białaczkę mielomonocytową (CML) i ostrą białaczką nonlymphocytic (AN - M4 i M5)) podstawowej proliferacji nowotworowych pochodzących z układu limfatycznego (rzadkie) polekowe rozrost dziąseł (fenytoina, cyklosporyna A, blokery kanału wapniowego)

agranulocytoza może powodować zmiany zapalne i / lub grzybicze migdałków i błony śluzowej jamy ustnej

małopłytkowość -> rozwój trombocytopenia krwawień z objawami krwawiące dziąsła i wybroczyny błony śluzowej jamy ustnej

Niedokrwistość -> bladość błon śluzowych



Zmiany w jamie ustnej

U pacjentów z NHL (zwykle z dojrzałych komórek B) -> infekcje bakteryjne i grzybicze jamy ustnej, suchość błon śluzowych zmniejszonego wydzielania śliny, wirusowe uszkodzenia pęcherzykowe na błony śluzowe jamy ustnej, na podniebienie twarde, miękkie tylna ściana gardła.

EBV –może prowadzić potransplantacyjnego zespołu mieloproliferacyjnego (PTLD) - miejscowe lub uogólnione u chorych z niedoborem odporności

różny stopień nasilenia (prowadzi do rozwoju chłoniaka); przyczyną leukoplakia włochata, nadżerki, owrzodzenia

HPV - wirus onkogenny

obraz kliniczny może być bezobjawowe lub mogą być przyczyną zmiany nabłonka płaskiego brodawczaka (7-8% guzów u dzieci)

Neuroblastoma

Drugi najczęściej występujący guz lity u niemowląt (do 2 lat)

przerzuty do szpiku kostnego

2/3 przypadków diagnoza <5 lat (średni wiek zachorowania 2,5 roku)

najczęstszym nowotworem złośliwym u noworodka wieku (34-54%)

Lokalizacja:

przestrzeni zaotrzewnowej (70-75%)

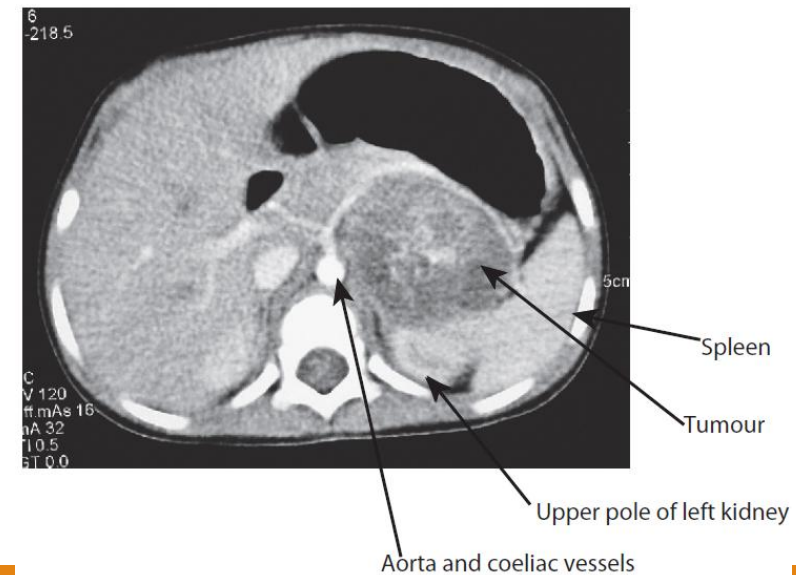
śródpiersia tylnego (20%)

szyjki (5%)

przerzuty postacią choroby w 70% w czasie diagnozy

Diagnoza- CT, MRI [?] masy guza, markery nowotworowe [?] HVA, VMA, biopsja

Leczenie: chemioterapia i radioterapia chirurgiczne



NBL objawy

Powiększenie brzucha

Utrata apetytu, utrata masy ciała

Gorączka

Ból brzucha, ból kości

Liczne guzki podskórne

Wytrzeszcz

Zespół Hornera (nie charakterystyczne)

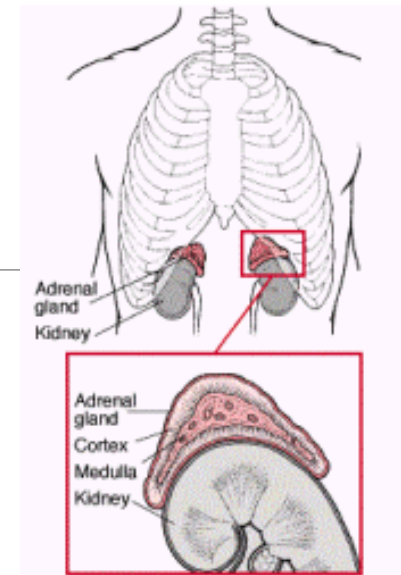
Nadprodukcja katecholamin

Biegunka

Epizody pocenie

Zaczerwienienie skóry

Nadciśnienie



Guz Wilmsa- nephroblastoma

Pochodzi z komórek zarodkowych nerki

Częstość występowania piku 3-4 lat

7-10% nowotworów dziecięcych

może współistnieć z innymi wadami wrodzonymi

6% obustronnie

Genetyczne predyspozycje:

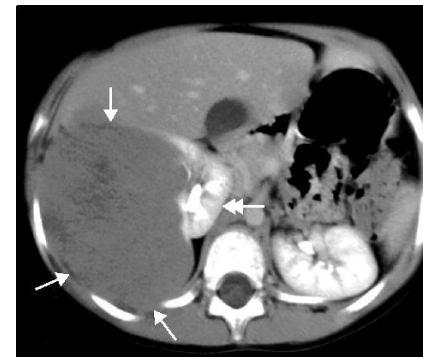
zespół Wagr – Wilmsa, moczowo - wady dróg moczowych,
niedorozwój umysłowy, del 11p13

Zespół Beckwith

Zespół Edwardsa

Zespół Drash - Denys neuropatia,

pseudohermafrodytyzm, mutacje punktowe w genie WT1



Guz Wilmsa-objawy

- nawracające objawy zakażenia dróg moczowych
- krwimocz
- nadciśnienie tętnicze (wydzielanie reniny)
- Objawy guza w jamie:
 - rozdęcie brzucha
 - bóle brzucha, nudności, wymioty, zaburzenia pasażu jelitowego
 - uwypuklenie ściany jamy brzusznej
- Badania - USG, TK, RTG klatki piersiowej, CT
- Leczenie chirurgiczne usunięcie, chemioterapia: winkrystyna, aktynomycyna & doksorubicyna, Radioterapia

Retinoblastoma

Najczęstszy wewnątrzgałkowy nowotwór złośliwy oka u dzieci.

Przyczyna genetyczna: mutacja antygenogenu RB1 na chromosomie 13

Postać: 2/3 przypadków jednostronnie

1/3 przypadków obustronnie – zazwyczaj niejednocześnie

Wiek: prawie wyłącznie < 5 rż.

Objawy: leukokoria (odblask w oku, początkowo niestały, widoczny na zdjęciach) , zez, ból

Rozsiew nowotworu za pośrednictwem naczyń krwionośnych błony naczyniowej. nacieł poza gałkę oczną przez nerw wzrokowy i przestrzeń podpajęczynówkową, twardówkę w obrębie oczodołu.

Przerzuty do węzłów chłonnych przedusznych i szyjnych¹ Odległe przerzuty do mózgu, k czaszki i innych kości.

Diagnostyka - USG i CT orbitalnego

Leczenie – chemioterapia, laseroterapia, czasem wyłuszczenie gałki ocznej



Guzy mózgu

Najbardziej powszechne nowotwory łagodne (20-25% wszystkich przypadków nowotworów)

Średni wiek 7 lat i 10 miesięcy.

Etiologia:

Dziedziczna: neurofibromatosis typu I i II, stwardnienie guzowate

Czynniki środowiskowe: pestycydy, narażenie na promieniowanie jonizujące, elektromagnetyczne

Pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne

Diagnoza:

neuroobrazowania - MRI

Płyn mózgowo-rdzeniowy

Testy biochemiczne (AFP, hCG)

Leczenie chirurgia, radio i chemioterapia

GUZY MÓZGU-KLASYFIKACJA

Lokalizacja

- Nadnamiotowe Glejaki, wyściółczaki, guzy PNET, środkowej - nowotwory zarodkowe, guzy szyszynki)
Podnamiotowe-> mózdzku (rdzeniowy), pniu mózgu (glejaki)



The supratentorial glioblastoma multiforme



The juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebellum

Anaplastyczny (~ 40%) - waha się od łagodnych do bardzo złośliwy (glejak wielopostaciowy)
Rdzeniak płodowy -medulloblastoma(~ 20%) - pojawia się w środkowej części dołu tylnej. Może rozsiewać się w OUN poprzez CSF i do 20% ma przerzuty do kręgosłupa w momencie rozpoznania

Wyściółczak (~ 8%) - głównie w tylnej jamie czaszki, gdzie zachowuje się jak medulloblastoma

Glejak pnia mózgu (6%)

Czaskogardlak (4%) - guz rozwojowe wynikające z płaskonabłonkowego Reszty kieszonka przysadki. To naprawdę nie jest złośliwy, ale jest lokalnie inwazyjna i rośnie powoli w regionie nadsiodłowej.

Guzy mózgu- objawy

Nowotwory tylnego dołu czaszki

- wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego
- ataksja
- ból głowy
- nudności
- wymioty

Guzy nadnamiotowe

- napady padaczkowe
- niedowład połowiczny
- objawy ogniskowe

Guzy środkowego dołu czaszki

- ubytki pola widzenia
- ostrość widzenia,
- moczówka prosta
- zaburzenia wzrostu

Brain tumours – clinical features

Supratentorial:

- Cortex – astrocytoma

Midline:

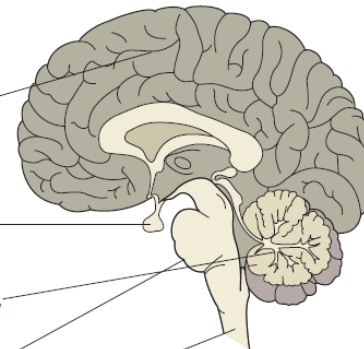
- Craniopharyngioma

Infratentorial:

- Cerebellar – medulloblastoma, astrocytoma, ependymoma
- Brainstem – brainstem glioma

Spinal cord:

- Astrocytoma, ependymoma



(a)

Raised intracranial pressure

Children and adolescents

- Headache – worse in the morning
- Vomiting – especially on waking in the morning
- Behaviour/personality change
- Visual disturbance
- Papilloedema

Infants

- Vomiting
- Separation of sutures/tense fontanelle
- Increased head circumference
- Head tilt/posturing
- Developmental delay/regression



Headaches and behaviour changes – is there raised intracranial pressure?

Rhabdomyosarcoma

Najbardziej rozpowszechnioną formą mięsaków tkanek miękkich w dzieciństwie- 2-6 lat, więcej chłopców

Głowa i szyja są najczęstsza lokalizacja choroby (40%),

Objawy kliniczne:

wytrzeszcz, zez, zwężenie powiek

Mowa nosowa, trudności w połykaniu

zajęcie ucha środkowego z wyciekami i polipy w przewodzie słuchowym zewnętrznym

Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowe, porażenie nerwów czaszkowych

nowotwory układu moczowo-płciowego może wiązać się z pęcherza moczowego, żeńskiego układu moczowo-płciowego.

objawy obejmują:

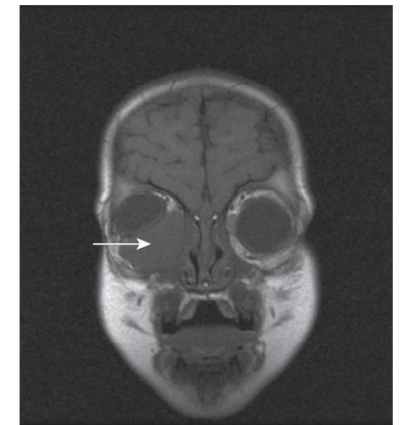
bolesne oddawanie moczu oraz nietrzymanie niedrożność

Obrzęk moszny

Upławy krwiste.

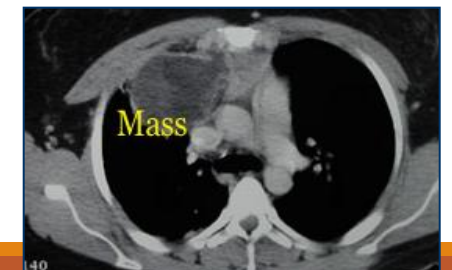
przerzuty (płuc, wątroby, kości lub szpiku kostnego) występuje u około 15% pacjentów z diagnozą i wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem.

Leczenie Multimodalność (chemioterapia, chirurgia i radioterapia)



Nowotwory zarodkowe

- 3-3.7% wszystkich nowotworów u dzieci
- łagodne lub złośliwe
- M: K - 1: 2-4
- Wynikają one z pierwotnych komórek rozrodczych, które migrują z woreczka żółtkowego endodermy tworząc gonady w zarodku.
- nowotwory łagodne są najczęściej w regionie krzyżowo-guzicznym.
- Większość guzów złośliwych komórek zarodkowych znajduje się w gonadach.
- markery w surowicy (α FP i β -hCG) bardzo ważne w potwierdzeniu diagnozy i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.
- Dwa szczyty występowania:
 - 0-3 rż (głównie nowotwory regionu kości krzyżowej, nowotwory jelit)
 - > 12 lat (głównie guzy jajnika)
- Dobra reakcja na chemioterapię



Guzy wątroby

0,5-2% nowotworów wieku rozwojowego

Pierwotne złośliwe nowotwory wątroby są:

- hepatoblastoma(65%), szczyt zachorowalności 1 rż, factors- genetyczna Beckwith-Wiedeman syndrome, WAGR, neurofibromatosis
- rak wątrobowokomórkowy (25%), pik występowania w wieku 12 lat, zakażenia HBV, tyrozynięciem, atrezja dróg żółciowych

Objawy: utrata apetytu, utrata masy ciała, wymioty, guz brzucha, powiększenie wątroby
Podwyższone surowicy α -fetoproteiny (α FP) jest wykrywany w prawie wszystkich przypadkach hepatoblastoma a w niektórych przypadkach raka wątrobowokomórkowego.

Diagnoza- USG, CT, MRI, biopsja

Leczenie obejmuje chemioterapię, operację oraz, w nieoperacyjnych przypadkach transplantacji wątroby.

Większość dzieci z hepatoblastoma teraz można wyleczyć, ale rokowanie dla dzieci z rakiem wątrobowokomórkowym jest najgorsze.



Computed tomogram of hepatoblastoma



Computed tomogram of hepatocarcinoma

Guzy kości

Nowotwory złośliwe kości są rzadkie przed okresem dojrzewania.

Kostniakomięsak jest bardziej powszechny niż mięsak Ewinga, mięsak Ewinga występuje częściej u młodszych dzieci.

Obie mają męską dominację

Kostniakomięsak:

- Najczęstszym nowotworem złośliwym kości u dzieci
- Szczytowy wiek 15-19 lat
- Najczęstszą lokalizacją - przynasad dystalnej kości udowej i bliższy piszczeli



Guzy kości

Mięsak Ewinga

Może pojawić się w młodszym wieku

Najczęstsza lokalizacja - płaska kość miednicy, łopatki, żebra, kości długie- kość udowa, piszczelowa, strzałka

jest często znaczny przyrost tkanki miękkiej

1/3 pacjentów- przerzuty do płuc, kości

Leczenie: chemioterapia z następowym zabiegiem operacyjnym.

Unika się amputacji stosując resekcję blokową.

Radioterapia jako metoda terapeutyczna zwłaszcza w zmianach zlokalizowanych kiedy resekcja chirurgicznej lub jest niekompletna, np w miednicy lub szkielecie osiowym.



Summary

Presentation of malignant disease in children

Brain tumours:

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

Retinoblastoma:

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

Lymphomas:

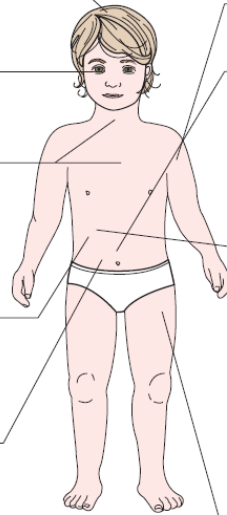
- Enlarged lymph nodes in the head and neck or abdomen
- Mediastinal mass – may cause superior vena caval obstruction.

Wilms tumour:

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

Langerhans cell histiocytosis:

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



Soft tissue sarcomas:

- Mass any site

Neuroblastoma:

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

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL):

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

Malignant bone tumours:

- Localised bone pain

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

Opieka stomatologiczna u pacjentów onkologicznych

Tak szybko jak to możliwe!

Chemioterapia: minimum tydzień wcześniej

Radioterapia: a minimum 2 tygodnie wcześniej

Higiena jamy ustnej: używać miękkiej szczoteczek do zębów- pasta do zębów dla dzieci

Płyn do ust: roztwór soli, sody oczyszczonej, napary z rumianku,

Usunięcie aparatu ortodontycznego

Restrykcyjna dieta

Powikłania chemioterapii i radioterapii

Uogólnione zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (płukanki z przeciwbólowych, przeciwgrzybicze, steroidy)

zmniejszone wydzielanie śliny (pilocarpina, Wit. A)

zakażenia oportunistyczne (Flukonazol profilaktyczne)

Próchnica zębów, martwicze zapalenie kości ze względu na promieniowanie

zapalenie ozębnej

szczękościsk

zaburzenia smaku, zaburzenia połykania

References and sources

Nelson textbook of Pediatrics, 19th Edition, Kliegman, Behrman, Schor, Stanton, St. Geme

Pediatria, Kawalec, Grenda, PZWL, Warszawa 2013

Illustrated textbook of Pediatrics, 4th Edition

<http://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/hp/unusual-cancers-childhood-pdq>

Google.com

Slideshare.net