

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH METOD

Ústav radiologických metod

Pavína Vašenková

**Současné možnosti terapie nádorových onemocnění v dětském věku**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2018

-----

podpis

Ráda bych poděkovala MUDr. Vlastislavu Šrámkovi, PhD., MBA za odborné vedení a cenné rady při zpracování bakalářské práce.

## ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce

**Téma práce:** Současné možnosti terapie nádorových onemocnění v dětském věku

**Název práce:** Současné možnosti terapie solidních nádorů v dětském věku

**Název práce v AJ:** Current possibilities of therapy of solid tumors in children

**Datum zadání:** 2017-06-01

**Datum odevzdání:** 2018-04-27

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci  
Fakulta zdravotnických věd  
Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Vašenková Pavlína

**Vedoucí práce:** MUDr. Vlastislav Šrámek, PhD., MBA

**Oponent práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Abstrakt v ČJ:** Bakalářská práce se zabývá současnými možnostmi terapie solidních nádorů dětského věku. Zabývá se nejčastějšími nádorovými onemocněními, jejich projevy, diagnostikou a hlavně terapií. Postupně popisuje nádory CNS, vylučovací soustavy, kůže, endokrinní soustavy, měkkých tkání a kostí. Dále popisuje germinální nádory, neuroblastom a retinoblastom.

**Abstrakt v AJ:** Bachelor thesis is about current possibilities of treatment of solid tumors in children. It follows up the most common tumors, their manifestations, diagnosis and mainly their treatment. It gradually describes tumors of CNS, excretory system, skin, endocrine system, soft tissues and bones. Other tumors are germ cell tumors, neuroblastoma and retinoblastoma.

**Klíčová slova v ČJ:**

dětská onkologie, nádory CNS, meduloblastom, neuroblastom, nádory ledvin, nádory močového měchýře, nefroblastom, nádory nadledvin, feochromocytom, nádory štítné žlázy, nádory pankreatu, kožní nádory, bazaliom, Kaposiho sarkom, retinoblastom, germinální nádory, nádory ovarií, nádory varlat, sarkomy měkkých tkání, rhabdomyosarkom, sarkomy kostí, osteosarkom, Ewingův sarkom.

**Klíčová slova v AJ:** pediatric oncology, CNS tumors, medulloblastoma, neuroblastoma, tumors of kidney, tumors of bladder, nefroblastoma, adrenal gland tumor, pheochromocytoma, thyroid cancer, tumor of pancreas, skin tumors, bazalioma, Kaposi sarcoma, retinoblastoma, germ cell tumors, ovarial tumors, testicular tumors, soft tissue sarcoma, rhabdomyosarcoma, bone sarcomas, osteosarcoma, Ewing sarcoma

**Rozsah:** 36 stran

## Obsah

Úvod .....	7
1 Nádory centrálního nervového systému .....	9
1.1 Současné možnosti terapie nádorů CNS .....	9
1.2 Nejčastější nádory CNS .....	10
2 Neuroblastom .....	12
3 Nádory ledvin a močových cest .....	14
3.1 Nejčastější nádory ledvin .....	15
3.2 Nejčastější nádory močového měchýře .....	16
4 Nádory endokrinní soustavy .....	17
4.1 Nádory nadledvin .....	17
4.2 Nádory štítné žlázy .....	18
4.3 Nádory pankreatu .....	18
5 Kožní nádory .....	19
6 Retinoblastom .....	21
7 Germinální nádory .....	22
7.1 Germinální nádory ovarií .....	23
7.2 Germinální nádory varlat .....	24
8 Nádory měkkých tkání .....	25
8.1 Nejčastější typ nádoru měkkých tkání u dětí .....	26
9 Kostní nádory .....	26
9.1 Osteosarkom .....	27
9.2 Ewingův sarkom .....	28
10 Význam radioterapie v pediatrické onkologii .....	28
Závěr .....	30
Referenční seznam .....	31
Seznam zkratk .....	36

## Úvod

Nádory, které se vyskytují v dětském věku, zaujímají přibližně jedno procento všech nádorových onemocnění. Od nádorů postihujících dospělé se liší ve všech ohledech. Jedním z rozdílů je rychlý růst nádoru, dřívější a častější metastazování. Rychlost dělení nádorových buněk je závislá na fyziologické rychlosti růstu daného organismu. V dětském věku je kratší tzv. generační čas, což je doba mezi dvěma děleními buněk, a to jak u zdravých, tak u nádorových buněk. U této rychle rostoucí nádorové tkáně je zvýšená neovaskularizace z důvodu potřebného zásobení kyslíkem a živinami. To způsobuje snazší traumatizaci a následně metastazování. Dalším rozdílem od nádorů dospělých je jejich původ. U dospělých je původ nejčastěji z ektodermální nebo entodermální tkáně, zatímco u dětí vzniká z tkáně krvetvorné, mezodermu a neuroektodermu. (Koutecký 2002, s. 17)

Nádorová onemocnění jsou po úrazech nejčastější příčinou úmrtí u dětí. Díky pokroku v medicíně je dnes po diagnóze zhoubného nádoru vyléčitelných více než 80 % dětí. Nadále ale znamená u dítěte diagnostika zhoubných nádorů (ZN) ohrožení života. Etiologie většiny dětských nádorů je nejasná a vnější vlivy mají na jejich vzniku minimální podíl. Genetické faktory se na vzniku zhoubných nádorů podílí přibližně u 5 % postižených dětí. Nejvýznamnější období pro vznik tumorů u dětí je prenatální, kdy jsou již detekovatelné změny v genetické informaci a vznikají epigenetické změny, které mají také vliv na vznik ZN. „Dítě není jen malý dospělý“ je heslo mnoha titulků z pediatrické onkologie. Dětský organismus se vyvíjí a roste složitěji. Radikalita některých vyšetřovacích a léčebných metod je tudíž významně limitována. (Štěrba, 2011)

Cílem bakalářské práce je sumarizovat dohledané aktuální poznatky o možnostech léčby solidních nádorů v dětském věku. Dílčími cíli jsou:

- 1) Sumarizovat dohledané publikované poznatky o tumorech vyskytujících se v dětském věku.
- 2) Sumarizovat dohledané publikované poznatky o uplatnění radioterapie a chemoterapie v dětském věku.

Jako vstupní literatura byly prostudovány publikace:

1. KOUTECKÝ, Josef, Edita KABÍČKOVÁ a Jan STARÝ. Dětská onkologie pro praxi. Vyd. 1. Praha: Triton, 2002, 179 s. ISBN 80-7254-288-5.

2. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Vyd. 2., aktual. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2004, 684 s., [4] s. obr. příl. ISBN 80-247-0896-5.
3. KOUTECKÝ, Josef. Nádorová onemocnění dětí a mladistvých. Vyd. 1. Praha: Karolinum, 1997. 220 s. ISBN 80-7184-246-X.
4. KLENER, Pavel. Klinická onkologie. Praha: Galén, 2002, xxxvii, 686 stran. ISBN 80-7262-151-3.
5. KLENER, Pavel. Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii. Praha: Grada, 2010, vii, 209 s. ISBN 978-80-247-2808-7

Pro získání validních informací k tématu bakalářské práci byla použita rešeršní činnost. Databáze využitě k vyhledávání článků jsou MEDVIK, EBSCO, PubMed, ScienceDirect a GOOGLE SCHOLAR. Klíčová slova použitá k vyhledávání v českém jazyce jsou dětská onkologie, nádory CNS, meduloblastom, neuroblastom, nádory ledvin, nádory močového měchýře, nefroblastom, nádory nadledvin, feochromocytom, nádory štítné žlázy, nádory pankreatu, kožní nádory, bazaliom, Kaposiho sarkom, retinoblastom, germinální nádory, nádory ovarií, nádory varlat, sarkomy měkkých tkání, rhabdomyosarkom, sarkomy kostí, osteosarkom, Ewingův sarkom. Vyřazujícím kritériem byl věk pacientů. Výsledkem rešeršní činnosti bylo nalezení 128 odborných článků, z toho 35 vhodných, které byly použity pro zpracování přehledové bakalářské práce.



# 1 Nádory centrálního nervového systému

Nádory mozku a míchy patří mezi nejčastější solidní nádory vyskytující se v dětském věku. Incidence je vyšší u chlapců než u dívek, a to v poměru přibližně 1,3:1. Výskyt podle věku je dvouvrcholový, první vrchol je ve věku do 5 let a druhý nad 10 let věku. Nádory CNS jsou po úrazech druhou nejčastější příčinou úmrtí u dětí. (Churáčková 2008, s. 234)

Neurony jsou východiskem nádoru jen výjimečně, a to z důvodu absence reprodukční schopnosti. Gliální buňky jsou výchozí tkáň takřka poloviny primárních nádorů mozku, a to zejména astrocytomů, oligodendrogliomů, ependymomů a glioblastomů multiforme. Z ostatních složek centrálního nervového systému vycházejí další nádory. Z mozkových plen vznikají meningeomy, z plexus choroideus a nervových pochev neurinomy a z krevních cév hemangioblastomy. Podle lokalizace se nádory CNS dělí na intrakraniální, které zahrnují supratentoriální a infratentoriální nádory, a dále na intraspinální, kam patří intramedulární, extramedulární a extradurální.

Klinické projevy nádorů CNS udává jejich lokalizace a vznikají nejčastěji infiltrací mozkových či míšních struktur nebo zvýšením intrakraniálního tlaku. Mezi symptomy nádoru CNS patří zvýšený nitrolební tlak, který je zapříčiněn buď nádorovou masou, mozkovým edémem nebo obstrukcí mokových cest. Dalšími příznaky jsou obrna hlavových nervů, způsobená jejich kompresí nebo zhmožděním, a záchvaty vyvolané lokální elektrochemickou nestabilitou. Obecným znakem nádoru CNS je tlaková bolest hlavy, projektilové zvracení, nauzea a poruchy vidění způsobené tlakem na optický nerv. Nitrolební tlak může u kojenců a malých dětí způsobit rozestup lebečních švů a zvětšení obvodu hlavy-makrocefalii. (Koutecký 2002, s.126-129)

Diagnóza je stanovena na základě anamnézy, fyzikálního a neurologického vyšetření, vyšetření očního pozadí a neuroradiologických metod, mezi které patří magnetická rezonance, počítačová tomografie a pozitronová emisní tomografie.

## 1.1 Současné možnosti terapie nádorů CNS

Základní terapií nádorů CNS je chirurgická léčba. Prognóza je závislá na rozsahu resekce. Záměrem operace je resekce tumoru, úprava cirkulace mozkomíšního moku a odebrání dostatečného objemu nádorové tkáně k provedení histopatologické diagnózy, molekulárně biologickému a cytogenetickému vyšetření.

Další možností terapie, která má v léčbě nádorů CNS důležitou úlohu, je radioterapie. RT se může použít jako neoadjuvantní, před chirurgickým zákrokem, s cílem zmenšit nádorovou masu nebo jako adjuvantní (po chirurgické operaci). Podle histologického typu nádoru a pokročilosti onemocnění je indikováno buď lokální ozáření nebo radioterapie celé kraniospinální osy. Limitující je toleranční dávka, která je v případě CNS 40-60 Gy. Dalším omezujícím faktorem je myelinizace CNS, která je dokončena ve 2-3 letech věku dítěte, a tudíž je snaha v mladším věku radioterapii omezit. S moderní technikou jako je konformní a 3D plánování, RT s modulovanou intenzitou – IMRT a protonová terapie je umožněno ozáření dětí kolem 1 roku věku. Metody ozařování jsou konvenční, hyperfrakcionovaný, intersticiální brachyterapie a stereotaktická léčba. (Churáčková 2008, s. 236)

Terapie nádorů CNS je znesnadněna přítomností hematoencefalickou bariérou, která takřka vyřazuje možnost chemoterapie z důvodu nedostatečného průniku cytostatik k nádoru. Hlavní léčebnou modalitou je neurochirurgie, kdy je cílem získání dostatečného množství materiálu ke stanovení histopatologické diagnózy dalšímu laboratornímu vyšetření a resekce nádorového ložiska. Po chirurgickém zákroku následuje chemoterapie s cílem do nádoru dopravit cytostatika, dokud nejsou cévy poškozeny radioterapií. Pro terapii reziduí tumoru slouží radioterapie. Nervové buňky jsou v dětském věku radiosenzitivní a tudíž dávky používané k léčbě nádoru poškozují struktury nezralého mozku. (Adam 2004, s. 353-354)

## **1.2 Nejčastější nádory CNS**

Meduloblastom se vyskytuje přibližně v 15-20 % všech primárních nádorů CNS a je tudíž nejčastější nádor CNS v dětském věku. U dospělých jsou to pouze 3 % primárních nádorů mozku. Zvýšené riziko vzniku meduloblastomů vzniká u některých genetických syndromů jako je Gorlinův syndrom, Turcotův syndrom a Li-Fraumeniho syndrom. Meduloblastom je agresivní onemocnění se sklony k metastazování. Metastázy se výjimečně nacházejí i mimo CNS, a to ve skeletu, kostní dřeni, mízních uzlinách, játrech a plicích. Tumor nejčastěji vychází z vermis mozečku a proniká do čtvrté mozkové komory.

Mezi klinické projevy patří postižení mozečkových funkcí – ataxie, dysmetrie, porucha koordinace pohybů, dále syndrom intrakraniální hypertenze projevující se bolestí hlavy, zvracením a poruchou zraku. Dalšími obvyklými projevy jsou parézy hlavových nervů (především okohybných) a sekundární epileptický paroxysmus. U dětí v batolecím a kojeneckém věku jsou projevy tumoru dráždivost, problémy s krmením, neprospívání, zvracení, zaostávání psychomotorického vývoje a makrocefalie.

Diagnostika meduloblastomu u dětí v kojeneckém věku je v první řadě ultrazvukové vyšetření provedené skrz neuzavřenou velkou fontanelu. U starších pacientů se provádí CT vyšetření mozku s kontrastní látkou podanou intravenózně, některé tumory však nemusí být odhaleny a provádí se vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Předoperačně se provádí lumbální punkce s cytologickým vyšetřením mozkomíšního moku k vyloučení výskytu nádorových buněk v likvoru.

Pacienti jsou rozděleni do dvou skupin s odlišnou prognózou, první skupina je standardního rizika, kam řadíme pacienty starší tři let, bez metastáz, s reziduem tumoru menším než 1,5 cm<sup>2</sup> na pooperačním MR. Pacienti nesplňující tyto podmínky spadají do skupiny vysokého rizika. Terapie meduloblastomu středního rizika je primárně operace k odstranění nádorové masy. Následuje adjuvantní radioterapie ve dvou fázích, a to ozáření kraniospinální osy v dávce 23,4 Gy a boost na zadní jámu lební v celkové dávce 54,0–55,8 Gy. Následuje opakování cyklu adjuvantní chemoterapie v kombinaci alkylačních činidel a platinového derivátu. Tzv. „event free survival (EFS)“ neboli přežití bez známek nemoci je po pěti letech u léčby s tímto režimem přibližně 80 %. Pacienti ze skupiny s větším rizikem nejdříve absolvují chirurgickou resekci tumoru a následně adjuvantní radioterapii kraniospinální osy v dávce 36,0 Gy s konkomitantní radiosenzitizující chemoterapií a poté adjuvantní chemoterapie. Děti mladší 3 let patří do skupiny s vysokým rizikem a mají častěji větší pooperační reziduum a metastázy. CNS u těchto dětí je ještě nezralý a tím limituje dávku radioterapie či její užití vůbec. S cílem vyvarovat se radioterapii nebo ji oddálit se podává chemoterapie v různých schématech. Terapie u těchto dětí je stále neuspokojivá a 5leté přežití je pouze asi 25-45 %. Užití radioterapie v tomto věku má vysoké riziko pozdní toxicity s postižením neurokognitivních funkcí. (Zitterbart 2010, s256-259, Massimino 2016, s. 36-43)

Supratentoriální tumory představují asi 40-60 % všech tumorů mozku v dětském věku. Většinu z nich zaujímají gliomy, a to nejčastěji gliom nízkého stupně malignity. Projevy jsou závislé na poloze tumoru a na věku dítěte. Mezi nespecifické projevy patří intrakraniální tlak, bolest hlavy, nauzea, zvracení, epilepsie, mírné zpoždění vývoje a změny v chování. V dětském věku se tyto změny v chování mohou jevit jako změny osobnosti, podrážděnost, změna psychomotorické funkce, apatie a pokles prospěchu ve škole. Specifické příznaky podle umístění nádoru mohou být: hemiparéza, monoparéza, dysfázie, afázie a poškození krátkodobé paměti. Tumor zasahující do optické dráhy se může projevit jako quadrantanopie, hemianopsie nebo v některých případech i jako kortikální slepota.

K diagnostice se využívá počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance, která má vyšší senzitivitu v diferenciaci nádorové tkáně od tkáně původní. Jelikož gliomy s nízkým

stupněm malignity mají riziko růstu nebo relapsu, po terapii je doporučeno kontrolní MR provádět po 3-6 měsících. Doplňující informace o tumoru lze získat z pozitronové emisní tomografie (PET). Hlavní vyšetřovací metodou, která potvrdí malignitu tumoru, je chirurgická biopsie.

Počáteční terapeutickou metodou je chirurgické odstranění ložiska a získání tkáně k patologické diagnóze. U pacientů s diencefalickým a hemsferickým nádorem, kteří podstoupili radioterapii, se 5leté přežití pohybuje okolo 40-70 %. Nežádoucí účinky spojené s RT mohou být podstatné, a tudíž je snaha využívat CHT jako alternativní adjuvantní léčbu. CHT zajišťuje účinnou kontrolu onemocnění u mnoha nádorů s postiženou optickou dráhou a zlepšuje prognózu pro udržení zraku. U dětí mladších 6 let se používá kombinace léčiv vincristin a actinomycin D. Přežití bez progresu je u této kombinace cytostatik 62 %. Z důvodu neurokognitivní toxicity spojené s RT se využívá minimalizace dávky a ozařovaného pole. Efektivní alternativou ke konformní RT se jeví stereotaktická radiochirurgie nebo protonová terapie. V brachyradioterapii se zdroj záření (I 125) chirurgicky aplikuje do přímé blízkosti nádoru. (Gupta 2004, s. 2-11)

## 2 Neuroblastom

Neuroblastom (NB) je, kromě nádorů CNS, nejčastějším solidním nádorem v dětském věku. „Neuroblastom je maligní embryonální nádor raného dětského věku. Vychází z nezralých nediferencovaných buněk sympatiku.“ (Adam 2004, s.347) U dětí do 1 roku je NB nejčastější malignitou a u kojenců je incidence 2x vyšší než u akutních leukémií. (Boráňová 2012, s. 335) Primární tumor je buď z dřene nadledvin nebo ze sympatických ganglií podél páteře. Tumory vycházející ze sympatiku jsou biologicky variabilní s různou mírou diferenciací. Existují ve formě ganglioneuroblastomu, benigního neuroblastomu a ganglioneuromu. Detekovatelné metastázy jsou přítomny až u 70 % již při stanovení diagnózy. Metastaticky se rozšiřuje do lymfatických uzlin, kostí, kostní dřene, jater kůže a orbit. Neuroblastom produkuje katecholaminy, které jsou detekovatelné v moči a tím pomáhá při diagnostice a monitorování léčby.

Mezi nespecifické příznaky patří horečka či subfebrilie, únava, nechutenství, změny chování, anémie, slabost a neprospívání na váze. V 1/3 případů vychází primární nádor z dřene nadledvin, v 1/3 z břišních a pánevních ganglií, ve zbylých případech vychází ze sympatických ganglií v jiných lokalizacích. Projevy nádoru jsou odlišné podle jejich lokalizace. Nádor lokalizovaný v retroperitoneu se projevuje bolestí břicha, nádor uložený v pánvi poruchou

vyprazdňování stolice a nádor v mediastinu kašlem a respiračními infekcemi. (Adam 2004, s.347, Boráňová 2012, s. 335-337)

Klinické stádium onemocnění je určeno biopsií kostní dřeně, vyšetřením retroperitonea a mediastina ultrazvukem a CT a scintigrafií skeletu  $I^{123}$ MIBG (metajodobenzylguanidin). Nádor, produkující katecholaminy, lze detekovat i podle jejich metabolitů v moči – kyselina vanilmandlová a homovanilová. (Adam 2004, s.347, Boráňová 2012, s. 335-337)

Léčba je rozdílná podle stupně a rozsahu onemocnění a zahrnuje chirurgickou léčbu, chemoterapii a radioterapii. Pacienti s neuroblastomem jsou rozděleni podle rizika nemoci na skupinu nízkého, středního a vysokého rizika. Terapie zahrnuje chirurgické odstranění tumoru, chemoterapii, radioterapii, diferenciací bioterapii pomocí 13-cis retinové kyseliny a imunoterapie. (Boráňová 2012, s.335-336)

Pacienti nízkého rizika jsou po chirurgickém odstranění tumoru pouze pozorováni, případně jim podána šetrná chemoterapie. U středního rizika je možnost vyléčení pacientů konvenční chemoterapií. Kombinovaná léčba však většinou u dětí s vysokým rizikem selhává. Trvalé vyléčení u pacientů s NB nízkého rizika je ve více než 95 % případů, u středního rizika je už jen 85 % a u vysokého rizika pouhých cca 40 %. V poslední době je tedy snaha o zlepšení léčebných výsledků u dětí s NB středního a vysokého rizika. Neuroblastom je radiosenzitivní tumor, a tudíž k jeho terapii u mnoho pacientů patří zevní radioterapie. (Mazánek 2008, s.257-260)

Další terapeutickou možností je mIBG (metaiodobenzylguanidine) značený  $I^{131}$ . MIBG je látka podobná noradrenalinu, koncentrující se v tkáni sympatického nervového systému.  $I^{123}$ mIBG s poločasem 13,2 hodin se využívá k diagnostice neuroblastomu a sledování účinků léčby. Distribuce radiofarmaka je sledována prostřednictvím SPECT (single photon emission computed tomografy). Absorpce mIBG je přítomna u téměř 90 % neuroblastomů včetně umístění v měkkých tkáních, kostech a kostní dřeni. Fyziologická absorpce zahrnuje slinné žlázy, srdce, játra, močový měchýř a střeva. Terapeutická dávka je aplikována intravenózně, přibližně 50 % dávky je v prvních 24 hodinách vyloučeno z těla vylučovací soustavou, za 48 hodin se vyplaví až 70 %. Pro terapii se využívá  $I^{131}$ mIBG s poločasem rozpadu 8 dnů, a to v různých strategiích. První možností je monoterapie, další je kombinovaná terapie s vysokodávkovou chemoterapií a transplantací autologních kmenových buněk. Další možností je podání 2-4 dávek  $I^{131}$ mIBG po již absolvované chemoterapii. Poslední možností je terapie  $I^{131}$ mIBG jako první možnost ihned po stanovení diagnózy. Cílem je zmenšení velikosti primárního tumoru, snížení počtu maligních buněk v metastickém ložisku a vyhnout se toxicitě spojené s chemoterapií. Terapie  $I^{131}$ mIBG je podávána většinou intravenózní infuzí

60-120 minut. Je spojena s možnou přechodnou toxicitou srdce, proto je nutné monitorování krevního tlaku a pulzu. Dalšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou mohou být nauzea, zvracení, myelosuprese, anemie, trombocytopenie a z pozdních hypotyreóza. (Parisi 2016, s. 184-194)

### 3 Nádory ledvin a močových cest

Nádory ledvin představují asi 6-10 % všech nádorů u dětí do 15 let, u dospívajících je to pouze 1-2 % a u dospělých přibližně 3 %. Incidence je tedy závislá na věku a nejvyšší je u dětí do 5 let věku a to 9,7 %. Ledviny postihují nádory maligní i benigní a vyskytuje se i infiltrace při systémových zhoubných onemocněních jako jsou lymfomy a leukemie. Původ nádorů ledvin je z ledvinného parenchymu, dutého systému a z pojivové tkáně ledvin. Nejčastější je nefroblastom neboli Wilmsův nádor, který představuje asi 87 % všech dětských nádorů ledvin. Ojedinele se objevují i renální karcinom, rhabdoidní nádor, kongenitální mezoblastický nefrom a světlóuněčný sarkom ledvin. Nejmalignější z nich je rhabdoidní nádor. Původ nefroblastomu je neznámý a na rozdíl od adenokarcinomu ledvin se na jeho vzniku nepodílí faktory zevního prostředí a životosprávy. Vliv na vznik adenokarcinomu má tedy kouření, obezita, léky, chemické látky a těžké kovy, tudíž se vyskytuje spíše v dospělém věku. Na vzniku karcinomů ledvin se u 10-15 % případů podílí předchozí cytotoxická chemoterapie u dětí, a tudíž se označuje za sekundární malignitu. (Mackinnon 2012, s. 223, Bajčiová 2012, s. 355)

K určení přesné diagnózy a prognózy je potřebné histologické, imunohistochemické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření. Příznakem nádoru ledvin v dětském věku je hmatná asymptomatická masa, která je často objevena náhodně. Přibližně u třetiny pacientů se projevují nespecifické příznaky jako je bolest břicha, únava, nechutenství a hubnutí. Až u 20 % se projevuje makroskopická hematurie a u 10 % hypertenze. Klasickým příznakem adenokarcinomu je trias příznaků – makroskopická hematurie, bolest v lumbální oblasti a hmatný nádor. Tato trojice příznaků se objevuje hlavně u adultních pacientů, u dětí se projeví asi jen 10-15 %. (Bajčiová 2012, s. 355) Benigní nádory ledvin jsou vzácné a většinou klinicky němé. Symptomatickými nádory se stávají až při větší velikosti, kdy působí tlakem na okolní orgány. (Koutecký 2001, s.143)

Nádory močového měchýře se v dětském věku vyskytují minimálně. Jsou ale výjimky, kdy se u dítěte objeví uroteliární karcinom nízkého stupně malignity. U dětí je původem tumoru spíše mezoderm, zatímco u dospělých je to epitel. Mezi faktory ovlivňující vznik nádoru

močového měchýře patří stravovací návyky, kouření a genetické faktory. U dospělých je důležitým faktorem kouření, které zvyšuje incidenci tumoru 2-6 x. Nejčastějším příznakem je nebolestivá, makroskopická hematurie. Nejdůležitější diagnostickou metodou u ultrazvukové vyšetření a cytologické vyšetření moče. Po provedené terapii se doporučuje sledování jak ultrazvukovým vyšetřením a cytologií moče, tak cystoskopií po 3 měsících a poté každý rok po dobu 5 let. (Çakıcı, 2017, s. 137-139) Vylučovací urografie je přesvědčivá asi na 44 % při diagnostice tumoru močového měchýře. Počítačová tomografie představuje spolehlivou detekci tohoto tumoru, ale kontraproduktivní je radiační zátěž pacienta hlavně u dětí. Incidence tumoru močového měchýře je vyšší u chlapců, a to v poměru 5,4:1. (Paner 2011, s. 84, 87)

### **3.1 Nejčastější nádory ledvin**

Nejčastějším nádorem ledvin u dětí je Wilmsův nádor s vrcholem výskytu ve věku 1-4 let. Mírně převažuje výskyt u děvčat. Je to maligní, embryonální, smíšený nádor. Většina nádorů je neznámého původu. Genetický původ je známý u některých syndromů, a to přibližně u 1-2 % případů. Predispozicí ke vzniku nádoru jsou WT1 a WT2 geny. Wilmsův tumor je radiosenzitivní i chemosenzitivní nádor, a tudíž je dobře vyléčitelný. U dětí s lokalizovanou nemocí je dlouhodobé přežití asi 90 % a u dětí s metastatickým onemocněním přibližně 70 %. (Bajčiová 2012, s. 355-356)

Nefroblastom se vyskytuje nejčastěji jako jednostranný, naopak bilaterální je pouze u 7 %. Makroskopicky se nádor jeví jako kulovitý s měkkou a křehkou konzistencí, což způsobuje nebezpečí traumatizace s diseminací nádorových buněk do periferie. Lokálně se může šířit do perirenálního tuku, retroperitoneálního prostoru, vena renalis, vena cava inferior a prorůstá může zejména do nadledvin. Jinak se šíří lymfatickou cestou do lokálních, regionálních, nitrobřišních a nitrohruďních uzlin. Hematogenní cestou se šíří do plic asi 85 % a do jater 15 %, méně často pak do kostí a do mozku.

Příznaky nefroblastomu bývají nevýrazné, nejčastějším úkazem je hmatný útvar v dutině břišní. Dále se objevuje hematurie asi u 20 %, bolest tlakového charakteru. Bolest se může také podobat bolesti náhlé příhody břišní, a tak jsou v některých případech děti nesprávně operovány pro apendicidu, invaginaci či trauma. Asi u ¼ pacientů se projeví i hypertenze a může se projevit i subfebrilie neznámého původu. Dále jsou nespecifické příznaky jako změna chování, unavenost, slabost, bledost, nechutenství, úbytek na váze, nevolnost, zvracení a průjem či zácpa.

Základem diagnostiky je palpce, kdy hrozí, při nešetrném zacházení, perforace tumoru. Ultrazvukovým vyšetřením se zjišťuje výchozí orgán tumoru, jeho velikost a struktura a případný trombus v dolní duté žíle. Potřebné je udělat nativní snímek plic a CT vyšetření plic, dále vyšetření kostí nativními snímky či scintigrafií k vyloučení metastazování. Závěrem vyšetření se určuje klinické stádium I.-V. podle americké National Wilms Tumor Study. (Koutecký 2001, s.140-142)

Hlavní částí terapie je chirurgické odstranění novotvaru, které je doplněno chemoterapií nebo radioterapií. Neoadjuvantní chemoterapie se využívá ke zmenšení nádoru, snížení rizika peroperační ruptury případně zmenšení a likvidování metastáz. Pro terapii nefroblastomu se užívají cytostatika vinkristin, aktinomycin D, případně adriamycin. U více agresivních se používá etoposid, karboplatina, cisplatina a ifosfamid. Radioterapie se využívá asi pouze u 15 % pacientů, a to po perforaci nádoru, po neradikální operaci, při postižení paraaortálních uzlin a u histologicky nepříznivých nefroblastomů. U diagnostických nejistot, závažné anemizaci, perforaci tumoru či u dětí mladších jednoho roku se provádí primárně operace. Plicní metastázy se léčí zejména chemoterapií a při špatné odpovědi se provádí jejich chirurgické odstranění. Kostní a mozkové metastázy jsou chemorezistentní. Vyléčení je možné u více než 90 % dětí s nefroblastomem. (Koutecký 2001, s.142-143)

### **3.2 Nejčastější nádory močového měchýře**

Z tumorů močového měchýře se v dětském věku nejčastěji objevuje uroteliální karcinom. Jeho incidence ve věku do 20 let je přibližně 0,4 % a ve věku do 16 let pouze 0,03 %. Diagnostické metody jsou cystoskopie, ultrazvukové vyšetření a bioptické vyšetření vzorku z nádorové masy. Nejčastějším projevem přítomnosti tumoru je hematurie a mezi další možné příznaky patří dysurie, frekvence močení, cystitida, pyelonefritida, obstrukce, bolest břicha, zvýšená teplota, nefrolitiáza a zvracení. (Chu, 2016)

Standardní způsob terapie je transuretrální resekce tumoru močového měchýře s následnou intravezikální chemoterapií nebo imunoterapií. Po transuretrální resekcí (TUR) je nutné pacienta sledovat a je mu zaveden močový katétr. TUR je endoskopické odstranění povrchového tumoru močového měchýře. Intravezikální terapie spočívá v aplikaci cytostatika do močového měchýře, a to nejčastěji mitomycinu C. U imunoterapie se používá BGC vakcína. (Kral 2016, s. 581)



## 4 Nádory endokrinní soustavy

### 4.1 Nádory nadledvin

Nádory nadledvin je vzácné onemocnění, které vychází buď z kůry nebo z dřene nadledvin. Nadledviny jsou párový endokrinní orgán, a tudíž mohou být některé z tumorů hormonálně aktivní. (Becker 2005, s. 691) U těchto nádorů hraje v dětském věku velkou roli zárodečná mutace genu. V dospělém věku je s touto mutací spojeno až 40 % pacientů s paragngliomem či feochromocytem, zatímco u dětí je to až 80 %. (Sarathi, 2017, s. 473) Nejčastější z nádorů nadledvin objevujících se v dětském věku je feochromocytom a adrenokortikální tumor. Incidence feochromocytomu je v dětském věku přibližně 0,2-0,3 případů na milion obyvatel. Většina z těchto tumorů je hormonálně aktivní a produkují katecholaminy a jejich metabolity. K příznakům feochromocytomu patří hypertenze, palpitace, bolest hlavy a pocení. (Sarathi, 2017, s. 472) Zobrazovací metodou pro diagnostiku je na prvním místě počítačová tomografie, dále <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. (Babic, 2017, s. 221) K léčbě feochromocytomu se využívá medamentózní snížení krevního tlaku a celkové potlačení účinků katecholaminů s následnou chirurgickou resekci tumoru pomocí minimálně invazivních technik. (Zelinka 2009, s. 346)

Adrenokortikální tumor představuje asi 1,3 % všech karcinomů v dětském věku. Vrcholem jeho výskytu je mezi 1-4 roky života a dalším v páté dekádě života. Dělí se podle velikosti tumoru a přítomnosti metastáz do čtyř stádií. První stádium, kam patří tumory menší než 100 g a s normální hladinou hormonů, je léčeno samostatnou operací k odstranění nádorové masy. Druhé stádium zahrnuje tumory velikosti 100-200 g s normální hladinou hormonů a je léčeno resekci tumoru a retroperitoneální lymfadenektomií. Třetí stádium, do kterého patří neresekabilní tumory, pacienti prvního a druhého stádia bez úpravy hladiny hormonů po operaci a pacienti s postiženými retroperitoneálními uzlinami. U těchto pacientů se využívá kombinace chemoterapeutické léčby a operativní odstranění tumoru a retroperitoneálních uzlin. Do čtvrtého stádia patří pacienti s přítomností metastáz a jejich léčebný postup je stejný jako u předchozího stádia. (Ribeiro 2012, s. 38-42)

## 4.2 Nádory štítné žlázy

Nádory štítné žlázy zaujímají asi jen 0,7 % všech nádorů v dětském věku, ale jejich incidence se zvyšuje, což je způsobené i schopností detekce malých ložisek. Nejvíce se zvyšuje incidence papilárního karcinomu štítné žlázy. Ve Spojených státech amerických je 1,8 % všech diagnostikovaných s karcinomem štítné žlázy mladších 20 let. Vyšší výskyt je u dívek, a to především ve věku 15-19 let. Přibližně 90 % tumorů štítné žlázy u dětí jsou papilární karcinomy. U dětí je větší předpoklad vzniku plicních metastáz než u dospělých s papilárním karcinomem.

Mezi rizikové faktory vzniku karcinomu štítné žlázy patří expozice ionizujícímu záření, onemocnění štítné žlázy a genetický syndrom. Příkladem vlivu expozici záření je z minulosti nehoda v Černobylu roku 1986, kdy se zvýšil výskyt rakoviny štítné žlázy u dětí. Dále to může být nežádoucí účinek po radioterapii u dětí s nádorovým onemocněním jako jsou nádory CNS, leukemie a lymfomy. U těchto dětí je vrchol výskytu tumoru 15 let po expozici. V dětském věku se diferencovaný karcinom štítné žlázy nejčastěji jeví jako nebolestivý uzel nebo masa. Některé karcinomy jsou nehmatné a jediným jejich projevem je zvětšení krčních uzlin. U hyperfunkčních uzlů se jako zobrazovací metoda využívá v nukleární medicíně  $^{123}\text{I}$ . Bez zvýšené funkce štítné žlázy se provádí ultrazvukové vyšetření s možným bioptickým odběrem vzorku. Nejčastější terapií je operativní provedení totální thyroidektomie, dokonce i u pacientů s jednostranně postiženou štítnou žlázou. Pooperativně se využívá  $^{123}\text{I}$  k zobrazení a  $^{131}\text{I}$  k léčbě. U dětí se středním a vysokým rizikem je po operaci indikována terapie  $^{131}\text{I}$ , u dětí s nízkým rizikem stačí operativní odstranění tumoru. (Chan, 2017, s. 171-182)

## 4.3 Nádory pankreatu

Pseudopapilární tumor pankreatu je nízkého stupně malignity a vyskytuje se především u dívek a mladých žen. Po resekci nádorové masy má toto onemocnění velmi dobré dlouhodobé výsledky. Na druhou stranu má velký sklon ke vzniku metastáz a k relapsu. Nejčastějším příznakem je abdominální bolest. Hlavním léčebným krokem je chirurgické odstranění tumoru. Možné nekompletní odstranění může vést k horší prognóze. Po kompletním odstranění je 85-95 % pacientů vyléčeno. Nejčastější recidiva se projevuje v játrech a peritoneu. (Hwang, 2014, s. 1730)

Dalším nádorem vyskytujícím se u dětí je pankreatoblastom, maligní embryonální tumor. Může metastazovat do lymfatických uzlin, jater a plic. Mezi příznaky patří hmatná rezistence v epigastriu, bolest břicha, zvracení a může být i ikterus. Terapií je chirurgické odstranění

tumoru, u tumorů v oblasti hlavy pankreatu se provádí duodenopankreatektomie. U pacientů s metastatickým onemocněním léčba začíná chemoterapií a následně operací. U pokročilých onemocnění s přítomností metastáz je prognóza špatná. (Krška 2014, s. 822)

## 5 Kožní nádory

Kožní nádory jsou heterogenní skupina novotvarů, které se objevují u dětí i dospělých. Stejný typ tumoru postihující děti a dospělé může mít odlišnou epidemiologii, patogenezi i způsob léčby. Bazocelulární karcinom (bazaliom) se nejčastěji objevuje v sedmé dekádě života, ale může se vyskytnout i u dětí kolem věku 2 let. Rizikovým faktorem vzniku tohoto nádoru je věk a etnický původ. Vyšší riziko se objevuje u lidí s blond a zrzavými vlasy a s očima modré a zelené barvy. Dalšími rizikovými faktory jsou dříve prodělaná potransplantační imunosuprese, genetické faktory, expozice arsenu a polyaromatických uhlovodíků a dříve podstoupená radioterapie. Latence mezi radioterapií a případným vznikem bazaliomu je u dětí mnohem kratší a to asi 10 let, zatímco u dospělých je to přibližně 20 let. V dětském věku se bazaliom vyskytuje podstatně méně než u dospělých. U dětí se na rozdíl od dospělých neprojevuje dominance výskytu u jednoho pohlaví. Se vznikem je dále spojována expozice slunečnímu záření, ale studie u pacientů dětského věku tuto spojitost nepotvrdily.

Nejčastějším typem je nodulární bazaliom s klinickým projevem světle růžových pupínků, které se projevují u dětí i dospělých. 90 % všech bazaliomů se vyskytuje v oblastech vystavených slunci, a to u dětí nejčastěji v obličeji. Ačkoliv je bazaliom maligní onemocnění, tak se metastazování projevuje zcela výjimečně. Případné metastázy se objevují v lymfatických uzlinách, játrech, plicích a kostech.

Pacienti s bazaliomem se dělí do skupin s nízkým rizikem a s vysokým rizikem. U nízkého rizika je možností terapie například elektodesikace, kyretáž neboli výškrab, kryoterapie, fotodynamická terapie, chemoterapie, imunoterapie či excize. U starších pacientů s vysokým rizikem se k léčbě používá radioterapie, která se ale u dětí nedoporučuje z důvodu zvýšení rizika vzniku dalších malignit. U dětí se syndromem bazocelulárního névu se jeví jako velmi efektivní fotodynamická léčba s kyselinou 5-aminolevulovou. (Waldman 2017, s. 518-519)

Fotodynamická terapie využívá neionizující záření k aktivování chemických látek, které získají biologické aktivity k omezení nádorového bujení. Světlem se uvolňují kyslíkové radikály, které indukují apoptózu poškozených buněk. Některé fotosenzibilizační látky působí na endotelie nově vzniklých cévních zásobení nádoru a způsobí jejich narušení a nekrotizaci nádoru. K této léčbě se využívá záření o vlnové délce 600-900 nm. (Klener 2010, s. 53)

Dalším nádorem kůže je skvamocelulární karcinom neboli dlaždicobuněčný karcinom. Je to druhý nejčastější nádor kůže po bazaliomu, jehož incidence roste s věkem. Objevuje se však i u dětí bez dominance u některého z pohlaví. Rizikové faktory vzniku tohoto nádorového onemocnění jsou stejné jako u bazaliomu. Incidence v dětském věku je přibližně 0,2 onemocnění na 100 000 dětí za 5 let. Zvýšená incidence se vyskytuje u dětí s generalizovaným albinismem, a to z důvodu nedostatku melaninu v jejich kůži a vlivu UV záření. Vyšší riziko je také u lidí žijících v zeměpisných šířkách s větším slunečním zářením. Sluneční záření se skládá ze složek UVA a UVB, které jsou karcinogenní, ale hlavní příčinou vzniku skvamocelulárního karcinomu je UVB záření.

Aktinová keratóza (AK) je prekursorem skvamocelulárního karcinomu. Klinickým projevem jsou hrubé, šupinaté, erytematózní papuly většinou s velikostí 1-6 mm. K léčebným metodám AK patří kryoterapie, topická chemoterapie a fotodynamická terapie. Terapie skvamocelulárního karcinomu zahrnuje také kryoterapii či elektrodesikaci a kyretáž.

Kaposiho sarkom (KS) je další kožní nádor, který se může objevit i v dětském věku. Existují čtyři varianty podle jejich epidemiologie a klinických příznaků. První variantou je klasický kaposiho sarkom, který se vyskytuje nejčastěji u mužů středního věku a starších. Tato forma je u dětí velice raritní a bylo zatím zaznamenáno pouze 30 případů. Endemická forma je další možností, která se vyskytuje nejčastěji ve střední a subsaharské Africe. Tato forma se projevuje u mladších než předešlá, a to už ve třetí dekádě života. Děti, které postihne toto onemocnění jsou ve většině případů mladší 10 let. Třetí formou je iatrogenní, která je spojována s transplantační imunosupresí. U dětí se vyskytuje mnohem méně než u dospělých, a to přibližně u 4 % po transplantaci. Poslední formou je epidemický kaposiho sarkom, který je spojován s AIDS a je nejčastější ze všech předešlých forem. Nejvíce se objevuje u HIV pozitivních dětí s počtem CD4 lymfocytů větším než 200. Tento typ je u dětí zcela častý. Studie z Ugandy zjistila, že se výskyt epidemického kaposiho sarkomu zvýšil až 40x. Stejná studie ukázala, že průměrný věk dítěte postihující toto onemocnění je 33 měsíců a že až 20 % všech tumorů dětského věku v Zambii je právě kaposiho sarkom.

Časně léze se často projevují jako modro-červené, nejčastěji na distální části dolní končetiny. Kaposiho sarkom spojený s AIDS je nejagresivnější forma jak u dětí, tak u dospělých. U iatrogenní formy KS je prvním krokem léčby redukce imunosupresivního účinku. Po tomto kroku dochází u pětiny pacientů k remisi, u dalších pacientů léčba pokračuje chemoterapií nebo radioterapií. U pacientů s epidemickou formou KS začíná léčba kombinovanou antiretrovirovou terapií (cART), po které u 80 % pacientů v rané fázi dochází

k regresi. Pacienti s pokročilejším stádiem jsou léčeni kombinací cART a chemoterapií, což zvyšuje jejich možnou remisi až o 20 % v porovnání s pouhou cART. (Waldman 2017, s. 520-526)

## 6 Retinoblastom

Retinoblastom (Rb) je nejčastějším nitroočním nádorem v dětském věku. Incidence v České republice je 1 onemocnění na 14 700 – 22 600 narozených a každoročně je diagnostikováno 6–7 dětí. Existují dvě formy retinoblastomu, a to hereditární a unilaterální. U dětí s hereditární formou je u většiny dětí projevem mutací retinoblastomového genu (Rb1). Unilaterální forma na rozdíl od hereditární postihuje jen jeden oční bulbus, kde tvoří jen jedno ložisko. Hereditární forma je většinou u mladších dětí do jednoho roku a unilaterální ve věku 1-3 let. Rb se může přes obaly oka dostat do orbity. Výjimečně se vyskytuje i tri-laterální forma, kdy RB postihuje obě oči a v mozku je přítomno nádorové ložisko. Při pozdě stanovené diagnóze mohou být už přítomny i metastázy, a to v kostech, kostní dřeni a játrech.

Nejčastějším projevem Rb je leukokorie, což je bělavý reflex v zornici. Tento reflex je většinou zachycen na fotografii pořízené s bleskem. Mezi další příznaky může patřit strabismus, orbitocelulitida, heterochromie duhovek a zvýšený nitrooční tlak. Diagnóza se určuje po provedení oftalmologie s impresí v celkové anestezii. Nejčastějším nálezem jsou solitární nebo mnohočetné žluto-bělavé nádorové hmoty s dilatovanými cévami. U retinoblastomu se určuje stádium podle velikosti tumoru a invaze do okolí na A až E. Další diagnostickou metodou je magnetická rezonance mozku s vyšetřením orbit s vysokým rozlišením. U pokročilých stádií se provádí lumbální punkce, scintigrafie skeletu, rtg snímek plic a UZ vyšetření břicha pro případné metastázy.

Cílem léčby je odstranění tumoru při zachování co nejlepších zrakových funkcí oka. Terapie se dělí na lokální a systémovou. K lokálním technikám patří enukleace neboli operační odstranění očního bulbu, kryoterapie, transpupilární termoterapie, brachyterapie, intra-viteální či episklerální chemoterapie. K systémovým technikám patří systémová chemoterapie či chemoterapie podávaná do artie oftalmika a externí radioterapie. Enukleace očního bulbu se provádí především u unilaterálního onemocnění ve stupni E, kdy je minimální naděje na anatomické a funkční zachování oka. U malých tumorů stupně A se používá pouze lokální konzervativní terapie, v ostatních případech se lokální terapie provádí po druhém cyklu systémové chemoterapie. U tumorů lokalizovaných anteriorně od ekvátoru bulbu se provádí kryoterapie s trojnásobným zmražením, u lézí posteriorně od ekvátoru se provádí laserová

transpupilární termoterapie. Chemoterapie se využívá ke zmenšení nádorové masy a ke snížení rizika tri-laterizace tumoru. Za standardní léčbu se považuje systémová chemoterapie použitím vincristinu, etoposidu a karboplatiny. Rizikem podávané chemoterapie je ztráta sluchu a sekundární leukemie. Chemoterapie se podává v šesti cyklech po 28 dnech. U pacientů s maligním postižením se podává vysokodávkový režim chemoterapie s autologní transplantací kostní dřeně. K novějším technikám patří chemoterapie podávaná do arteria oftalmika, kdy se nejčastěji používá melphalan, topotekan či karboplatina. Rizikem arteriálně podávané chemoterapie je odchlípení sítnice, atrofie optického nervu, obrna okohybných nervů, cévní mozková příhoda a další. Externí radioterapie u pacientů zvyšuje riziko pozdních následků, např. endokrinopatii, sekundární nádory mozku, poruchy růstu orbity a další. U protonové terapie je toto riziko nižší. U retinoblastomů se subretinálním seedingem a s rekurencí po chemoterapii se aplikuje brachyterapie. (Švojgr, 2016, s. 215-217) K brachyterapii se používá především  $^{125}\text{I}$ , který se implantuje 2-3 týdny po enukleaci očního bulbu až je známa histologie a je zahojena oční jamka. Pokud byl vložen kosmetický implantát, musí být před terapií vyjmut. Pod celkovou anestezií je pomocí zavaděče implantováno 6 trubiček rovnoměrně podél celé orbity přes oční víčka. Brachyterapie orbity je účinný způsob ozařování jako prevence rekurence tumoru. (Stannard, 2002, s. 1448-1451)

## 7 Germinální nádory

Germinální nádory zaujímají asi 3 % všech malignit dětí a dospívajících. Vznikají maligní přeměnou zárodečné buňky na úrovni gonocyту nebo v průběhu vývoje. Vyskytují se v gonádách i mimo ně. Vyšší predispozici mají děti s vrozeným Klinefelterovým syndromem a gonadální dysgenezí. Nejčastější výskyt je u chlapců ve věku 1-4 roky a u dívek ve věku 10-14 let. Biologické chování je různé podle stupně malignity od benigních přes nezralé, diferencované teratomy až po vysoce maligní nádory. (Koutecký 2002, s. 149) Incidence germinálních nádorů je přibližně 2,4 případů na 1 milion dětí. Nádory se dělí do tří skupin podle biologických vlastností. První skupinou jsou nádory gonád u adolescentů, kde nádor vzniká s nástupem puberty. Další skupinou jsou extragonadální nádory starších dětí, které jsou nejčastěji lokalizovány v mediastinu a mozku. Vznik nádorů této skupiny spočívá v mutaci ektopicky migrující zárodečné buňky nebo pluripotentní buňky, která se vymkla embryonální diferenciaci. Třetí skupinou jsou nádory u malých dětí do 4 let, a to gonadální i extragonadální, které se projevují stejnými biologickými vlastnostmi.

Klinické příznaky germinálních nádorů se liší podle jejich lokalizace. Nádory uložené sakrokokcygeálně se vyskytují nejčastěji u novorozenců, kojenců a batolat a mohou způsobovat intraabdominální extenzi. Nádorová masa je hmatná per rectum a může způsobovat poruchy vyprazdňování moče a stolice a neurologické poruchy močového měchýře a dolních končetin. Tumory uložené v mediastinu se u malých dětí projevují respiračními potížemi. Další možnou lokalizací je břišní dutina a retroperitoneum, kde se mohou projevovat bolestí břicha a poruchou vyprazdňování moče a stolice. Nádory v ovariu se objevují u děvčat v období puberty a vytváří hmatnou rezistenci v podbříšku. Mohou se jevit jako náhlá příhoda břišní nebo předčasná puberta. Nádory varlete způsobují jeho nebolestivé zvětšení. U starších pacientů se může projevit až masivní metastatické postižení plic nebo břišních lymfatických uzlin. Další možné umístění je intrakraniální, kde nádor může způsobit bolesti hlavy, poruchy vidění, poruchy koordinace a hypopituitarismus. Diagnóza se určuje po provedeném histologickém vyšetření na základě příznaků tumoru. (Adam 2004, s. 353-356)

## **7.1 Germinální nádory ovarií**

Germinální nádory představují až 85 % ovariálních nádorů u dívek ve věku do 15 let. Ve věkové skupině 15-19 let je to přibližně 65 %. Z histologického hlediska se nejčastěji vyskytuje teratom. U dívek do 12 let zaujímají nádory ovarií přibližně 2-3 % všech malignit. Incidence u těchto dívek je přibližně 2,6 případů na 100 000 dívek. U germinálních nádorů ovarií je etiologie neznámá a na rozdíl od karcinomů ovarií na jejich vznik nemají vliv hormony. Z genetického hlediska patří mezi rizikové faktory Sweyerův syndrom a Li Fraumeni syndrom. Klinické projevy mohou být delší dobu němé a projevují se až později. U 18 % dívek se projevuje bolestí břicha, poruchou menstruačního cyklu u 12 % dívek. Hlavní zobrazovací metodou využívanou k diagnostice nádorů ovarií patří ultrazvukové (UZ) vyšetření břicha a malé pánve. Po potvrzení nádorové masy na UZ se provádí MRI k posouzení lokálního rozsahu a operability nádoru případně CT k vyloučení metastatického postižení plic.

Léčba germinálních nádorů ovarií má velice dobrý výsledek, a to z velké části díky vysoké chemosenzitivitě nádorů. Důležitou součástí terapie je chirurgická resekce nádoru. U mladých pacientek je zákrok prováděn s cílem radikální resekce se zachováním fertility pacientky. U inoperabilních zákroků se primárně aplikují 2-4 cykly chemoterapie a chirurgický zákrok se provádí až posléze. Kompletní resekce patří k hlavním prognostickým faktorům. Díky chemosenzitivitě germinálních nádorů se řadí mezi kurabilní nádory a dlouhodobě přežívá více než 90 % pacientek. Důležitým momentem v historii bylo zavedení cisplatinu do léčby.

Dnešním zlatým standardem léčby je kombinace BEP (bleomycin, etoposid a cisplatina). U nádorů vysokého rizika, tj. III. a IV. stadium se navíc aplikuje cyklofosfamid (C-BEP). Pro nízkou radiosenzitivitu a vysoký výskyt komplikací se k léčbě nevyužívá radioterapie. (Bajčiová 2014, s. 54-57)

## 7.2 Germinální nádory varlat

Většinu nádorů varlat u dětí tvoří germinální nádory, a to až 93 %. Z nich jsou až v 83 % případů maligní. Nejčastějším typem je pak nádor ze žloutkového váčku (yolk sac tumor), který tvoří asi 70 % z těchto nádorů. Příznakem testikulárních nádorů bývá nejčastěji nebolestivá masa, která narůstá pomalu a je palpačně tuhá. Pouze u 10-15 % pacientů se objevuje bolest způsobená zakrvácením do nádoru nebo torzí tumoru. Mezi další příznaky může patřit pocit tíhy skrota a bolest zad. Pozdními příznaky jsou pak teploty, hubnutí, bledost a únava. Nádory mohou metastazovat krevní cestou do plic, jater, kostí, mozku nebo kostní dřeně a lymfatickou cestou do retroperitoneálních lymfatických uzlin.

Diagnóza nádorů varlat se určuje pomocí klinického a ultrasonografického vyšetření pacienta. Dále se pro podezření na metastazování provádí CT plic a břicha a scintigrafie skeletu. Za účelem diagnostiky tumoru a kontrolování účinnosti léčby se sledují nádorové markery. Příkladem je alfa-fetoprotein (AFP), který je příznakem smíšených germinálních tumorů a tumorů ze žloutkového váčku.

Podle prognózy se pacienti dělí do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem. Do první skupiny patří pacienti s klinickým stádiem I. stupně, u kterých se provádí kompletní resekce tumoru s normalizací AFP po 5 dnech od operace. V druhé skupině se středním rizikem jsou pacienti s klinickým stádiem III.-IV. stupně ve věku do 15 let. V poslední skupině jsou pacienti IV. stádia ve věku nad 15 let. Cílem chirurgické léčby je semikastrace. Biopsie či operace skrotální cestou se neprovádí z důvodu rizika rozsevu do inguinálních lymfatických uzlin. U pacientů nízkého rizika se provádí operace a další onkologická léčba není nutná, pouze je sledována hladina nádorových markerů. Při postižení lymfatických uzlin retroperitonea se při operaci odebírají vzorky ze tří etází uzlin. Po potvrzení metastatického postižení léčba pokračuje chemoterapií. Díky následné CHT dnes přežívá více než 90 % pacientů. CHT je aplikována v různých schématech a kombinacích. Nejčastější kombinací je PVB-paklitaxel, vinblastin a bleomycin. (Bajčiová 2004, s.20-24)



## 8 Nádory měkkých tkání

Sarkomy měkkých tkání jsou páté nejčastější maligní onemocnění u dětí a adolescentů. Jsou to tzv. maligní mezenchymální tumory, které vznikají maligní přeměnou primitivního mezodermu. Incidence tohoto onemocnění v Evropě je přibližně 13 dětí z 1 milionu a stoupá s věkem. U dětí z měkčotkáňových tumorů převažuje rhabdomyosarkom, zatímco u dospělých jsou to non-rhabdomyosarkomy. Původ onemocnění není známý, ale u některých typů je spojován s mutací genu. Sekundární prevence se provádí u rodin s výskytem Beckwith-Wiedemannovým a Li-Fraumeni syndromem, kde je zvýšené riziko vzniku sarkomů měkkých tkání. (Drahokoupilová, 2007)

Nádory měkkých tkání představují asi 1 % všech solidních tumorů. Mohou se vyskytnout na jakékoliv části těla. Ve většině případů se projevuje jako asymptomatická masa s otoky v postiženém místě. Biologické chování je závislé na lokální agresivitě a tendenci nádoru k hematogennímu šíření. Tumory lokalizované v očnici se projevují poruchou pohyblivosti očního bulbu, ztrátou vidění a bolestí oka. Nádor nacházející se v oblasti vedlejších nosních dutin, nosu a nosohltanu se projevuje chronickou sekrecí z nosu, krvácením z nosu či poruchou nosní průchodnosti. Sekrecí ze zvukovodu a bolestí ucha se projevuje nádorová masa zevního zvukovodu. Urogenitální nádory způsobují poruchu vyprazdňování moče či hematurii. Primární tumory se mohou šířit lymfogenní či hematogenní cestou nejčastěji do lymfatických uzlin, plic, kostí či kostní dřeně. Až u 50 % pacientů s tumorem měkké tkáně vznikly metastázy do tří let od stanovení diagnózy. Cíl léčby pediatrických pacientů je zaměřen na dlouhodobé celkové přežití. Standardní léčba většinou zahrnuje chirurgickou resekci nádorové masy a neoadjuvantní či adjuvantní radioterapii. U nádorů bez metastatického postižení je hlavní léčbou chirurgické odstranění v kombinaci s iradiací. Brachyradioterapie se používá jako adjuvantní terapie u nádorů lokalizovaných na končetinách. U neresekabilních tumorů se na prvním místě používá chemoterapie na bázi doxorubicinu. S narůstající kontrolou nad onemocněním se pozornost zaměřuje i na vedlejší účinky léčby, a to hlavně na ty dlouhodobé. Příkladem nežádoucích účinků léčby jsou srdeční toxicita z antracyklinů, ztráta sluchu z cisplatiny, neplodnost z alkylačních látek či radioterapie pánve, endokrinní komplikace z radioterapie a poškození močového měchýře z chemoterapie a radioterapie.

První metodou léčby tumorů měkkých tkání je chirurgická resekce primárního tumoru s dostatečně širokým lemlem okolní zdravé tkáně. Další metodou je radioterapie aplikovaná ve 25 frakcích s celkovou dávkou 45 Gy, tedy s dávkou 1,8 Gy na jednu frakci. Třetí metodou je chemoterapie, kde se například používá VAC režim po dobu 40-47 týdnů. Látkami

užívanými VAC jsou Vinkristin, Aktinomycin D a Cyklofosfamid. (Abaza, 2015, s.110-112, Drahokoupilová, 2007)

### **8.1 Nejčastější typ nádoru měkkých tkání u dětí**

Rhabdomyosarkom je nejčastější typ u dětí a zaujímá více než 50 % všech nádorů měkkých tkání. Naopak u dospělých se vyskytuje jen výjimečně. Vychází z nevyzrálých rhabdomyoblastomů a může vzniknout v různých lokacích, kde se nachází příčně pruhovaná svalovina. (Fischer, 2018) Incidence je u pacientů mladších 20 let přibližně 4,3 případů na 1 milion obyvatel. Vrchol výskytu je ve věku do šesti let, kdy je diagnostikováno přibližně 2/3 všech onemocnění. Rizikovým faktorem vzniku je expozice záření X v prvním trimestru těhotenství. Mezi další rizikové faktory patří užívání marihuany a kokainu u matky rok před narozením dítěte.

Léčba rhabdomyosarkomu má multidisciplinární přístup, díky kterému se léčitelnost pohybuje mezi 60-80 %. Hlavní léčebnou modalitou lokalizovaných onemocnění je chirurgická léčba, kdy je cílem maximální resekce tumoru s bezpečnostním okrajem zdravé tkáně. U nedostatečně resekováných nádorů je možné provést sekundární resekci po iniciálním podání chemoterapie. Radioterapie je důležitou metodou lokální léčby a kontroly onemocnění. Indikuje se u pacientů s nepříznivou histologií a u pacientů po nedostatečné resekcii tumoru. Dále se aplikuje před sekundární resekcí. Důležitá je radioterapie u kontroly metastatického onemocnění či postižení lymfatických uzlin. Chemoterapie se u pacientů nízkého rizika aplikuje v méně intenzivní formě. Této skupině pacientů se podává 8 bloků vincristinu a aktinomycinu D. U pacientů bez remise po chirurgické resekcii se podává kombinace ifosfamid, vincristinu a aktinomycinu D případně místo ifosfamid se používá cyklofosfamid. Vysoce riziková skupina pacientů je léčena kombinací IVA (ifosfamid, vincristinu a aktinomycinu D). U pacientů vysokého rizika s postižením lymfatických uzlin se navíc k IVA používá doxorubicin. (Rohleder 2016, s. 224-225)

## **9 Kostní nádory**

Primární nádory kostí jsou šesté nejčastější novotvary vzniklé u dětí a zaujímají přibližně 6 % všech malignit v tomto věku. Přibližná incidence je u tohoto typu nádoru v USA 8,7 případů na 1 milion dětí ve věku do 20 let. Nejčastějšími typy jsou osteosarkom, který zaujímá asi 56 %, a Ewingův sarkom s 34 %. Více než polovina všech nádorů vzniká v dlouhých kostech dolních končetin. Je ale rozdíl v umístění Ewingova sarkomu, který se ve

45 % případů nachází v centrální ose těla a v 29 % v dolních končetinách, zatímco osteosarkom se na dolních končetinách nachází až v 78 % případů.

## 9.1 Osteosarkom

Osteosarkom (OS) je nejčastější maligní tumor kostí v dětském věku a představuje asi 5 % všech malignit u dětí. Věkový medián postižených OS je 14 let. Až 75 % všech případů jsou děti ve věku 10-25 let. U chlapců je vyšší predispozice k vzniku OS, a to přibližně v poměru 1,5:1 chlapci:dívky. Charakteristické pro OS je jeho vznik z poškozených osteoidů nebo z nezralé kosti. Nejčastější lokalitou vzniku je distální femur přibližně u 45 % případů, v 15 % je to proximální tibia a u 10 % proximální humerus. Etiologie OS je neznámá, ale je zjištěna spojitost s mutací genu p53, RB a mdm2. (Sobhan 2017, s.117-118) Mezi rizikové faktory patří ionizační záření, které je původcem až u 3 % všech OS a způsobuje sekundární nádor v místě ozařování. Klinickým příznakem OS je lokální bolest a otoky v místě postižení a omezená hybnost v oblasti postiženého kloubu. Metastatické postižení má v době diagnózy přibližně 15 % pacientů, a to nejčastěji v plicích, případně v jiných částech skeletu, výjimečně v lymfatických uzlinách. Základní diagnostickou metodou je prostý snímek, lepší zobrazení poskytuje magnetická rezonance, jelikož zobrazí i postižení měkkých tkání, cév a nervů. Další zobrazovací metodou je CT plic pro stanovení stadiu, dále scintigrafie skeletu a FDG-PET.

Léčebná strategie obsahovala pouze lokální léčbu bez systémové chemoterapie a umíralo přibližně 80-90 % pacientů, většinou z důvodu plicních metastáz. Nynější strategie zahrnuje neoadjuvantní chemoterapii, následnou chirurgickou resekci tumoru a adjuvantní chemoterapii. Délka léčby se pohybuje od 6 do 8 měsíců. U pacientů bez metastáz při diagnóze je dlouhodobá remise až u 2/3. Úkolem chirurgického zákroku je radikální odstranění nádorové masy. K radikálnějším operacím patří také rekonstrukční výkony s použitím endoprotetické či biologické náhrady. OS je radiorezistentní nádor, a tudíž radioterapie nepatří mezi hlavní léčebné metody, může mít ale pozitivní efekt v kombinaci s chemoterapií u pacientů po nedokonalé resekci. Neoadjuvantní chemoterapie je indikována 2,5 až 3 měsíce před chirurgickým výkonem. Z cytostatik se používá cisplatina, doxorubicin, vysokodávkovaný metotrexát a ifosfamid. Léčba pacientů s metastatickým postižením je stejná jako předchozí, ale je nutné chirurgické odstranění metastatických ložisek. Při remisi se provádí primárně chirurgické odstranění, ale dlouhodobé přežití nedosahuje ani 20 %. (Mottl 2011, s.96-97)

## 9.2 Ewingův sarkom

Ewingův sarkom (ES) patří do skupiny nádorů společně s primitivním neuroektodermálním nádorem (PNET), Askinův tumor hrudní stěny, společně mají stejnou histologii a biologické vlastnosti. Jde u nádory neurogenního původu, které ve většině případů postihují kost. Výjimečně může postihnout měkkou tkáň, a to přibližně v 11-24 % případů. Vrchol výskytu ES je ve věku 15-19 let. Až 90 % diagnostikovaných jsou mladší 20 let. U ES se projevuje časná diseminace do plic, kostí a kostní dřevě. V době stanovení diagnózy jsou již přítomny metastázy až u 1/3 pacientů. ES je nádorem chemo i radiosenzitivním. Základní zobrazovací metodou je prostý rentgenový snímek postižené oblasti. Dále se provádí histologické vyšetření odebraného vzorku. Pro stanovení diagnózy se doplňuje CT nebo MR postiženého místa a dále CT plic, scintigrafie skeletu, sonografie břicha a zobrazení na PET. (Adámková 2012, s. 91-92)

Lokální terapie zahrnuje buď chirurgický zákrok nebo radioterapii vysokou dávkou. I přes radiosenzitivitu tumorů Ewingova typu byly zaznamenány lepší výsledky léčby u pacientů po chirurgické resekci. U případů léze na dlouhých kostech končetin se pro lokální kontrolu tumoru upřednostňuje chirurgická resekce. Tumory nacházející se na axiálním skeletu většinou neumožňují chirurgickou resekci, a tudíž se pro lokální kontrolu provádí RT. Chemoterapie je nedílnou součástí terapie ES. Pouze 10-20 % pacientů je vyléčeno pouhou lokální terapií. Aplikuje se 4-6 cyklů neoadjuvantní CHT s následnou lokální léčbou, po které se aplikuje adjuvantní CHT. Standardně se používá režim pěti léčiv a to vincristinu, doxorubicinu, cyclophosphamid, ifosfamid a etoposidu. (Skubitz 2007, s.1422-1423)

## 10 Význam radioterapie v pediatrické onkologii

Pediatrická radioterapie zahrnuje léčbu dětí od narození až po dospívání. To představuje širokou škálu pacientů v různém stádiu vývoje a s různou potřebou péče. Pediatrický onkolog se při plánování RT musí držet zásady maximalizace léčby a minimalizace pozdních účinků. Vzhledem k obtížnosti provedení RT u velmi malých dětí by se měla RT provádět pouze v centrech se zkušenostmi a odbornými znalostmi s léčbou v tomto věku. U velmi malých dětí je navíc potřebná anestezie. V 50. letech 20. století byl zaznamenán význam ozáření kraniospinální osy při léčbě meduloblastomu a postupně se RT stávala nedílnou součástí léčby mnoha tumorů v dětském věku. Dnes RT hraje důležitou roli při lokální kontrole nad mnoha pediatrickými tumory. Na léčbě dětských pacientů se podílí celý tým, který se většinou skládá z dětského onkologa, chirurga, klinického onkologa radiologa a patologa. U pacientů ve věku do 3 let je téměř nemožné provedení RT bez anestezie, jelikož dítě ještě nespolupracuje. U dětí

ve věku 4-5 let už je to individuální. Moderní celková anestetika jsou již bezpečné, s rychlou regenerací a minimálním rizikem komplikací.

Existují rozdíly v akutních i pozdních účincích RT u dětí ve srovnání s dospělými. Často se používá agresivnější konkomitantní CHT, která může vést k závažnějším akutním reakcím jako jsou mukositida a myelosuprese. I přes agresivnější formu léčby je u dětí lepší tolerance léčby a rychlejší zotavení než u dospělých. Pozdní účinky se mohou projevit měsíce až roky po léčbě. Mají vliv na dlouhodobou kvalitu života u pacientů po léčbě a jsou obecně ireverzibilní. Až jedna třetina vyléčených trpí závažnými až život ohrožujícími komplikacemi 30 let po léčbě. Na pozdních komplikacích má ze všech léčebných modalit největší podíl právě radioterapie. Pozdní komplikace RT závisí na celkové dávce záření, na jednotlivé dávce a objemu. Mezi pozdní účinky patří sekundární malignity, kardiovaskulární onemocnění, plicní onemocnění, muskuloskeletální dysplázie a cerebrovaskulární onemocnění. Riziko pozdních účinků se dá snížit například hyperfrakcionací, použitím brachyradioterapie nebo IMRT. (Thorp, 2013)

Poslední dobou se zvyšuje riziko sekundárních malignit, což je nejspíše způsobeno vyšší úspěšností léčby pacientů a dostupností intenzivnější léčby. Nejčastější sekundární malignity indukované radioterapií jsou gliomy a sarkomy. Vyskytují se většinou do 10 let od RT, ale riziko vzniku je až 20 let. (Brichtová 2011, s. 36-37)

V současné době se v České republice nachází 2 specializovaná dětská onkologická centra, a to ve FN Brno a Praha-Motol. Léčebné výsledky se v poslední době zlepšily, a to snížením mortality až o 50 %. Pětileté přežití dosahuje až 85 % dětských pacientů. (Bajčiová, 2014)

## Závěr

Ve své BP jsem postupně zpracovala nejčastější typy nádorů vyskytující se v dětském věku, jejich klinické projevy, diagnostiku a možnosti léčby. Díky nízké incidenci nádorových onemocnění v dětském věku a jejich rozdílnosti vzhledem k nádorům dospělých se léčba provádí v komplexních pediatrických onkologických centrech. Mezi nejčastější léčebné modalitty patří chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Chirurgické odstranění tumoru a radioterapie se podílí na lokální kontrole nad tumorem. Radioterapie se z důvodů nežádoucích účinků v minulosti u dětí moc nevyužívala. Dnes ale díky moderním ozařovacím technikám patří RT k nezastupitelným metodám léčby. Terapie v dětském věku je v mnoha ohledech více omezena než u dospělých. Příkladem je omezení radioterapie u nádorů CNS u dětí mladších 3 let, kdy ještě neproběhla myelinizace mozku, a tudíž se využívá CHT. CHT má také své nevýhody, například může způsobit sekundární malignity jako je karcinom ledvin, který se může projevit až v dospělosti. Sekundární malignity způsobené radioterapií jsou nejčastěji sarkomy a gliomy, které se mohou projevit do 10 let od terapie. Zavedení CHT do léčby pediatrických pacientů se podílí na zlepšení přežívání. Multimodální terapie se používá podle definovaných léčebných protokolů.

## Referenční seznam

1. KOUTECKÝ, Josef, Edita KABÍČKOVÁ a Jan STARÝ. *Dětská onkologie pro praxi*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2002, 179 s. ISBN 80-7254-288-5.
2. ŠTĚRBA, Jaroslav, Dětská onkologie: Úvod do problematiky dětské onkologie. [online]., 2011 [cit. 31.03.2018]. Dostupné z: <http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/detska-onkologie/index.php?pg=obecna-onkologie--uvod>
3. ADAM, Zdeněk, Jiří VORLÍČEK a Jiří VANÍČEK. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Vyd. 2., aktual. a dopl. Praha: Grada Publishing, 2004, 684 s., [4] s. obr. příl. ISBN 80-247-0896-5.
4. CHURÁČKOVÁ, Markéta. Nádory centrálního nervového systému u dětí a mladistvých. *Onkologie (Olomouc, Print)*, 2008, roč. 2, č. 4, s. 234-238. ISSN: 1802-4475
5. ZITTERBART, Karel, Zdeněk PAVELKA a Jana ZITTERBARTOVÁ. Meduloblastom: nejčastější zhoubný nádor mozku u dětí. *Onkologie*. 2010, **4**(4), 256-259. ISSN 1802-4475. Dostupné také z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/04/11.pdf>
6. MASSIMINO, Maura, Veronica BIASSONI, Lorenza GANDOLA, Maria Luisa GARRÈ, Gemma GATTA, Felice GIANGASPERO, Geraldina POGGI a Stefan RUTKOWSKI. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* [online]. 2016, **105**, 35-51 [cit. 2018-01-11]. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.05.012. ISSN 10408428.
7. GUPTA, N., A. BANERJEE a D. HAAS-KOGAN. *Pediatric CNS tumors*. New York: Springer, c2004. ISBN 3540002944.
8. BORÁŇOVÁ, Simona — ŽÁČIK, Michal. Neuroblastom. *Pediatric pro praxi (Print)*, 2012, roč. 13, č. 5, s. 335-337. ISSN: 1213-0494.
9. MAZÁNEK, Pavel, Viera BAJČIOVÁ, Jaroslav ŠTĚRBA, Petr KUGLÍK a Renata VESELSKÁ, 2008. Novinky v diagnostice a léčbě neuroblastomu: Advances in neuroblastoma diagnostics and treatment. *Onkológia*. Bratislava: SOLEN, **3**(4), 257-[261]. ISSN 1336-8176.
10. PARISI, Marguerite T., Hedieh ESLAMY, Julie R. PARK, Barry L. SHULKIN a Gregory A. YANIK, 2016. 131I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Seminars in*

- Nuclear Medicine* [online]. **46**(3), 184-202 [cit. 2018-01-20]. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.02.002. ISSN 00012998. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000129981600026X>
11. MACKINNON, Alexander Craig., c2012. *Pediatric neoplasia: advances in molecular pathology and translational medicine*. New York: Humana Press/Springer. ISBN 978-1-62703-115-8.
  12. BAJČIOVÁ, Viera. Nádory ledvin u dětí, adolescentů a mladých dospělých. Rozdíly v biologii napříč věkovým spektrem. *Urologie pro praxi*, 2012, roč. 13, č. 2, s. 70-74. ISSN: 1213-1768.
  13. KOUTECKÝ, Josef. Nádory ledvin dětského věku. *Urologie pro praxi*, 2001, roč. 2, č. 4, s. 140-144. ISSN: 1213-1768.
  14. ÇAKICI, Mehmet Çağlar, Sercan SARI, Nimet ÖGE KÖKLÜ, Levent SAĞNAK a Hamit ERSOY, 2017. Transitional Cell Bladder Cancer in a 12-Year-Old Male Patient: A Case Report. *Journal of Urological Surgery* [online]. **4**(3), 137-139 [cit. 2018-01-29]. DOI: 10.4274/jus.785. ISSN 21489580. Dostupné z: [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_16191/137-139.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_16191/137-139.pdf)
  15. PANER, Gladell P., Pascal ZEHNDER, Anmol M. AMIN, Aliya N. HUSAIN a Mihir M. DESAI, 2011. Urothelial Neoplasms of the Urinary Bladder Occurring in Young Adult and Pediatric Patients. *Advances in Anatomic Pathology* [online]. **18**(1), 79-89 [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1097/PAP.0b013e318204c0cf. ISSN 1072-4109. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00125480-201101000-00007>
  16. CHU, Stephanie a Jennifer SINGER, 2016. Transitional Cell Carcinoma in the Pediatric Patient: A Review of the Literature. *Urology* [online]. **91**, 175-179 [cit. 2018-01-30]. DOI: 10.1016/j.urology.2015.12.032. ISSN 00904295. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951501184X>
  17. KRAL, Milan, Jaroslav MICHALEK, Jozef SKARDA, Tomas TICHY, Oldrich SMAKAL a Vladimir STUDENT, High-grade urothelial bladder cancer in children: A case report and critical analysis of the literature. *Biomedical Papers* [online]. - [cit. 2018-02-01]. DOI: 10.5507/bp.2016.045. ISSN 12138118. Dostupné z: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2016.045.html>
  18. BECKER, Horst D., 2005. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada. ISBN 80-247-0720-9.



19. BABIC, Bruna, Dhaval PATEL, Rachel AUFFORTH, et al., 2017. Pediatric patients with pheochromocytoma and paraganglioma should have routine preoperative genetic testing for common susceptibility genes in addition to imaging to detect extra-adrenal and metastatic tumors. *Surgery* [online]. **161**(1), 220-227 [cit. 2018-02-05]. DOI: 10.1016/j.surg.2016.05.059. ISSN 00396060. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606016306122>
20. Zelinka, D.M.T., Turková, H. AND Widimský CSc, D.M.J. Feochromocytom. *Onkologie*, 2010/01/01 2009, vol. 3, no. 6, p. 343-347.
21. RIBEIRO, Raul C., Emilia M. PINTO, Gerard P. ZAMBETTI a Carlos RODRIGUEZ-GALINDO, 2012. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. **351**(1), 37-43 [cit. 2018-02-05]. DOI: 10.1016/j.mce.2011.10.015. ISSN 03037207. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720711006113>
22. CHAN, Christine M., Jonathan YOUNG, Jeremy PRAGER a Sharon TRAVERS, 2017. Pediatric Thyroid Cancer. *Advances in Pediatrics* [online]. **64**(1), 171-190 [cit. 2018-02-06]. DOI: 10.1016/j.yapd.2017.03.007. ISSN 00653101. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065310117300075>
23. HWANG, Jihee, Dae Yeon KIM, Seong Chul KIM, Jung-Man NAMGOONG a Seung-Mo HONG, 2014. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas in children: Can we predict malignancy? *Journal of Pediatric Surgery* [online]. **49**(12), 1730-1733 [cit. 2018-02-09]. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.011. ISSN 00223468. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022346814005442>
24. KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA, 2014. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4284-7.
25. WALDMAN, Reid A. a Jane M. GRANT-KELS, 2017. Malignant skin tumors: Kids are not just little people. *Clinics in Dermatology* [online]. **35**(6), 517-529 [cit. 2018-02-17]. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.08.003. ISSN 0738081x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0738081X17301244>
26. KLENER, Pavel, 2010. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2808-7.

27. Švojgr, K. Retinoblastom. *Onkologie*, 2016/11/01 2016, vol. 10, no. 5, p. 215-217.
28. STANNARD, Clare, Ross SEALY, Egbert HERING, Jan HOUGH, Ruth KNOWLES, Karin LECUONA a V.Bala REDDI, 2002. Postenucleation orbits in retinoblastoma: treatment with 125I brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* [online]. 54(5), 1446-1454 [cit. 2018-02-24]. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)03756-2. ISSN 03603016. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301602037562>
29. Bajčiová, V. Nádory ovarií u dětí a adolescentních dívek. *Solen*, 2014/05/10 2014, vol. 8, no. 2, p. 54-60. Dostupné z: <https://onkologiecs.cz/pdfs/xon/2014/02/03.pdf>
30. ABAZA, A. a H. EL-SHANSHOURY, 2015. Risk assessment of radio-chemotherapy in pediatric soft tissue sarcomas. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* [online]. 8(1), 110-119 [cit. 2018-03-10]. DOI: 10.1016/j.jrras.2014.12.005. ISSN 16878507. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687850714001277>
31. Bajčiová, V. & Štěrbá, J., 2004. Testikulární nádory u dětí a mladistvých. *Vox paediatricae*, 4(1), pp.20-23.
32. DRAHOKOUPILOVÁ, Eva. Nádory měkkých tkání. *Sanquis*. 2007, (51), 26-28. ISSN 1212-6535.
33. FISCHER, Trevan D., Shrawan G. GAITONDE, Bradley C. BANDERA, et al., 2018. Pediatric-protocol of multimodal therapy is associated with improved survival in AYAs and adults with rhabdomyosarcoma. *Surgery* [online]. **163**(2), 324-329 [cit. 2018-03-10]. DOI: 10.1016/j.surg.2017.10.027. ISSN 00396060. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606017307614>
34. ROHLEDER, O., MELICHÁRKOVÁ, K., MAZÁNEK, P., BAJČIOVÁ, V. & MÚDRY, P. 2016. Léčba rhabdomyosarkomů dětského věku. *Onkologie*, 10, 224-7.
35. Sobhan M R, Mostafavi S, Mazaheri M, Neamatzadeh H. Genetics of Pediatric Bone Tumors: a Systematic Review. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2017; 7 (2) :117-129
36. MOTTL, H., KRUSEOVÁ, J. & SCHOVANEC, J. 2011. Osteosarkom: současné možnosti diagnostiky a léčby. *Onkologie*, 5, 96-8.
37. ADÁMKOVÁ KRÁKOROVÁ, D., TUČEK, Š., TOMÁŠEK, J., JANÍČEK, P. & ČERNÝ, J. 2012. Léčba Ewingova sarkomu/periferního neuroektodermálního tumoru dospělých. *Onkologie*, 6, 91-5.
38. Skubitz, K.M., M.D. & D'Adamo, David R, MD, PHD 2007, "Sarcoma", *Mayo Clinic proceedings*, vol. 82, no. 11, pp. 1409-32.

39. THORP, N., 2013. Basic Principles of Paediatric Radiotherapy. Clinical Oncology [online]. 25(1), 3-10 [cit. 2018-04-12]. DOI: 10.1016/j.clon.2012.08.006. ISSN 09366555. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655512002506>
40. Brichtová, D.M.E. AND , P.D. Sekundární glioblastom mozečku u dítěte dříve léčeného pro meduloblastom. Pediatr. praxi, 2011/02/23 2011, vol. 12, no. 1, p. 36-38.
41. BAJČIOVÁ, Viera. Solidní nádory dětského věku, 2014, [online]. [cit. 2018-04-13]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/vekove-skupiny/solidni-nadory-detskeho-veku/>

## Seznam zkratek

ZN	zhoubné nádory
CNS	centrální nervový systém
CHT	chemoterapie
RT	radioterapie
Gy	Gray
3D	trojrozměrný
IMRT	ozařování modulovanou intenzitou svazku intensity
CT	computed tomography – výpočetní tomografie
MR	magnetická rezonance
UZ	ultrazvuk
PET	pozitronová emisní tomografie
NB	neuroblastom
mIBG	meta-jodobenzylguanidin
TUR	transuretrální resekce
FDG	fluorodeoxyglukóza
UV	ultrafialové záření
AK	aktinová keratóza
KS	Kaposiho sarkom
cART	kombinovaná antiretrovirová terapie
Rb	retinoblastom
Rtg	rentgen
AFP	alfa-fetoprotein
OS	osteosarkom
PNET	primitivní neuroektodermální tumor
ES	Ewingův sarkom