

Alexandra Kolenová

Onkologické ochorenia v detskom veku

Univerzita Komenského Bratislava

Lekárska fakulta



Onkologické ochorenia v detskom veku

MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

© MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave 2014

Recenzent: doc. MUDr. Emília Kaiserová, CSc.

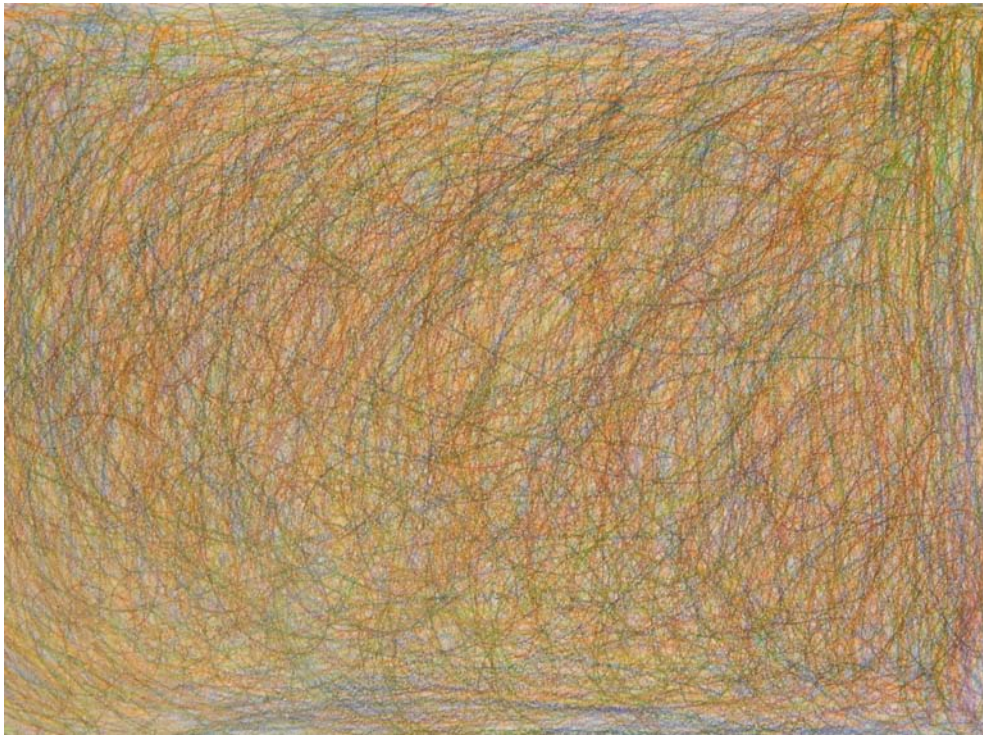
ISBN 978-80-223-3586-7

OBSAH

PREDHOVOR.....	4
1. ÚVOD DO DETSKEJ ONKOLÓGIE	5
2. NAJČASTEJŠIE ONKOLOGICKÉ OCHORENIA V DETSKOM VEKU	7
2.1 Leukémie	7
2.1.1 Akútna lymfoblastová leukémia.....	7
2.1.2 Akútna myeloblastová leukémia	15
2.1.3 Myeloproliferatívne choroby	20
2.2 Nádory centrálného nervového systému	24
3. LYMFÓMY A LYMFOPROLIFERATÍVNE CHOROBY	30
3.1 Hodgkinov lymfóm	31
3.2 Non-Hodgkinove lymfómy	35
3.3 Lymfoproliferatívne ochorenia	40
3.3.1 PTLD	40
3.3.2 Spontánne lymfoproliferatívne ochorenie.....	40
4. EXTRAKRANIÁLNE SOLÍDNE NÁDORY	41
4.1 Neuroblastóm	41
4.2 Wilmsov nádor (nefroblastóm).....	45
4.3 Nádory kostí.....	49
4.4 Rabdomyosarkóm	54
4.5 Retinoblastóm.....	58
4.6 Nádory pečene.....	61
4.7 Germinálne nádory	63
4.8 LCH	64
5. NESKORÉ NÁSLEDKY LIEČBY ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV.....	66
6. SPIRITUÁLNE ASPEKTY LIEČBY ONKOLOGICKÉHO PACIENTA	70
7. ZOZNAM TABULIEK	86
8. ZOZNAM OBRÁZKOV.....	87
9. ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ZDROJOV	88

PREDHOVOR

Cieľom predkladaného učebného textu je prehľadne priblížiť študentom medicíny pred záverečnou štátnou skúškou z pediatrie a lekárom v príprave na špecializačnú skúšku z pediatrie základné a najnovšie poznatky o klinickom priebehu, diagnostike a liečbe onkologických ochorení, ktoré sú typické pre detský vek. Učebný text je doplnený o kapitolu o najčastejších dlhodobých následkoch po liečbe. Posledná kapitola je venovaná spirituálnym aspektom liečby onkologického ochorenia. Pri príchode na našu kliniku v mysli nejedného človeka často vyvstanú otázky zmyslu života a smrteľnosti. Túto tému som sa rozhodla zaradiť po mojej skúsenosti práce so študentmi posledného ročníka medicíny, ktorí samozrejme tiež hľadajú odpovede na tieto neľahké otázky.



Obr. 1 Ukážka arterapie pacientky pred závažným chirurgickým zákrokom z Kliniky detskej hematológie a onkológie

1 ÚVOD DO DETSKEJ ONKOLÓGIE

Za ostatných 50 rokov došlo k dramatickému pokroku v liečbe detských malígnych ochorení. V polovici 60. rokov minulého storočia prežívalo menej ako 10 % detských pacientov s onkologickým ochorením. V súčasnosti možno vďaka multimodalitnej liečbe, vrátane chirurgickej liečby, chemoterapie a rádioterapie vyliečiť viac ako 75 % pacientov s detským onkologickým ochorením. Hoci sa v oblasti detskej onkológie dosiahol výnimočný úspech, cieľom a veľkou výzvou je snaha vyliečiť všetkých pacientov. Aby sa pokračovalo v začatom trende, je podstatné vyvinúť nové efektívne terapeutické postupy pre tie malígne ochorenia, ktoré súčasnými metódami nie je možné vyliečiť. Ide napr. o nádory CNS, akútnu myeloidnú leukémiu, dojčenské leukémie a solídne tumory s metastázami v čase diagnózy. Zároveň aj pri ochoreniach, pri ktorých sa dosiahol mimoriadny úspech, ako napr. pri akútnej lymfoblastovej leukémii, je stále priestor na zlepšovanie predpovede a liečby relapsu. V súčasnosti sa venuje pozornosť neskorým následkom liečby a snahe zaviesť postupy na ich predchádzanie, monitorovanie a liečbu.

Každoročne ochorie na onkologické ochorenie približne 150 z 1 000 000 detí a mladých vo veku menej ako 20 rokov. Pre deti a mladých medzi 1. – 20. rokom je onkologické ochorenie treťou najčastejšou príčinou smrti (po neúmyselných nehodách a samovraždách). Predpokladá sa, že v roku 2020 bude 1 zo 600 dospelých *cancer survivor* (človek, ktorý sa v detstve liečil na onkologické ochorenie).

Vzhľadom na zriedkavosť detských malígnych ochorení (1 %) sa základom na plánovanie a stratégiu liečby stali medzinárodné klinické štúdie, ktorých cieľom je odpovedať na základné terapeutické otázky. Slovenská pediatrická sekcia pre detskú onkológiu a hematológiu zabezpečuje, aby starostlivosť o detských pacientov prebiehala na území celej Slovenskej republiky podľa jednotných postupov, ktoré sú v zhode s *evidence based* postupmi medzinárodných pracovných skupín (napr. BFM pracovná skupina pre leukémie a lymfómy, SIOP protokoly pre solídne nádory, americké protokoly COG a pod.). Ak je to možné a dostupné, každý novodiagnostikovaný pacient – (dieťa alebo adolescent) by mal byť začlenený do klinickej štúdie.

Kľúčovú úlohu pri pochopení patogenézy a liečby detských onkologických ochorení zohrávajú pokroky v oblasti molekulárnej genetiky, bunkovej biológie a nádorovej imunológie. Výskum nádorovej biológie je zameraný na odhalenie špecifických cieľov, ktoré budú vhodné na cieleňú terapiu s nádejou, že budú mať menej systémových nežiaducich účinkov.

2 NAJČASTEJŠIE ONKOLOGICKÉ OCHORENIA V DETSKOM VEKU

2.1 Leukémie

2.1.1 Akútna lymfoblastová leukémia

Základy diagnostiky a typické znaky

- v aspiráte kostnej drene alebo tkanive z trepanobiopsie sa nachádza viac ako 25 % lymfoblastov
 - bledosť, petechie, purpura (50 %), bolesti kostí (25 %)
 - hepatosplenomegália (60 %), lymfadenopatia (50 %)
 - cytopénia jednej alebo viacerých líní: neutropénia, trombocytopenia, anémia (99 %)
 - leukopénia (15 %) alebo leukocytóza (50 %), často s lymfoblastmi prítomnými v periférnom nátere
 - diagnózu potvrdí vyšetrenie kostnej drene
-

Všeobecná charakteristika

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je najčastejším malígnym ochorením u detí. Predstavuje asi 25 % všetkých malígných ochorení u detí mladších ako 15 rokov. Celosvetová **incidencia ALL je 1:25 000 detí ročne, čo na Slovensku predstavuje asi 30 detí**. Najvyššia incidencia je vo veku 2 – 5 rokov, s vrcholom vo veku 4 roky. Až 85 % ochorení je diagnostikovaných vo veku od 2 – 10 rokov. U detí s Downovým syndrómom je riziko rozvoja leukémie 14-krát vyššie. ALL vzniká ako dôsledok nekontrolovanej proliferácie nezrelých malígne transformovaných lymfocytov. Príčina ochorenia nie je známa a určitú úlohu pri jej vzniku zrejme zohrávajú aj genetické faktory. ALL je definovaná nálezom viac ako 25 % lymfoblastov v aspiráte kostnej drene. Vo väčšine prípadov detských ALL lymfoblasty nesú na svojom povrchu *common ALL antigen* (CALLA – CD10). Tieto blasty vznikajú z včasných prekurzorov B-lymfocytov počas ich vývoja a tento typ leukémie sa označuje ako ALL z prekurzorových B-buniek. Vzácnnejšie sú lymfoblasty pôvodu T- alebo zo zrelej B-lymfocytov. V súčasnosti možno vyliečiť chemoterapiou a včasnou profylaktickou liečbou CNS takmer 80 % detí s ALL.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Klinický obraz leukémií odzrkadľuje stupeň zlyhávania kostnej drene a postihnutie extramedulárnych orgánov. Medzi úvodné nešpecifické príznaky patrí nechutenstvo, dráždivosť, letargia a pomerne častým príznakom je horúčka. Horúčka vzniká buď indukovaním pyrogenných cytokínov uvoľňovaných z leukemických buniek alebo ako príznak infekcie v dôsledku leukopénie. Únava a letargia sú častým prejavom anémie. U viac ako jednej tretiny najmä najmladších detí sú prvými príznakmi ochorenia krívanie, odmietanie chôdze, bolesti kostí a/alebo kĺbov, ako prejav leukemickej infiltrácie periostu kostí a/alebo v dôsledku rozpínania dreňovej dutiny leukemickými bunkami. Bolesť kostí je častá v oblasti stavcov, panvy a dolných končatín. Mnohí pacienti majú príznaky krvácania. Tumor mediastína, najčastejšie pri T ALL, môže byť príčinou respiračných ťažkostí a syndrómu hornej dutej žily. Medzi zriedkavejšie príznaky patria bolesti hlavy (pri infiltrácii CNS), zvracanie, oligúria a anúria (leukemická infiltrácia alebo urátová nefropatia). Zriedkavo sú pacienti asymptomatickí a diagnóza je stanovená náhodne pri rutinnom vyšetrení.

Objektívne nálezy pri fyzikálnom vyšetrení môžu byť veľmi variabilné od normálneho až po závažný klinický stav. Medzi príznaky vyplývajúce z leukemickej infiltrácie kostnej drene a potlačenia normálnej krvotvorby patria: bledosť, petéchie a purpura. Hepatomegália alebo splenomegália sa vyskytujú u 60 % pacientov. Častá je aj lokalizovaná alebo generalizovaná lymfadenopatia (krčná, axilárna a inguinálna oblasť). Občas môžu byť v dôsledku leukemickej infiltrácie uni- alebo bilaterálne zväčšené semenníky. Syndróm hornej dutej žily vzniká ako dôsledok tlaku mediastinálnej adenopatie na hornú dutú žilu. Prekrvenie v oblasti žíl spôsobuje opuch krku. Tvár môže byť pletorická a periorbiálna oblasť opuchnutá. Leukemická infiltrácia kraniálnych nervov spôsobuje ochrnutie nervov a nuchálnu rigiditu. Na očnom pozadí sa môže vyskytnúť exsudát z leukemickej infiltrácie a zakrvácanie pri trombocytopénii. Anémia môže spôsobiť šelest, tachykardiu a zriedkavo srdcové zlyhanie.

B. Laboratórne vyšetrenia

Prvým krokom pri podozrení na ALL je vyšetrenie krvného obrazu a mikroskopického leukogramu. U 95 % pacientov je pokles hodnôt aspoň v jednej bunkovej línii (cytopénia): neutropénia, anémia alebo trombocytopénia. Väčšina pacientov má pokles v dvoch líniiach krvotvorby. U 50% pacientov je počet leukocytov nízky alebo normálny (10 000/ul), ale v diferenciálnom nátere je neutropénia (absolútny počet neutrofilov je menší ako 1000/ul) a malé percento blastov. U 30 % pacientov je počet leukocytov v rozmedzí 10 000 – 50 000/ul, u 20 % pacientov je vyšší ako 50 000/ul a občas je viac ako 300 000/ul. Blasty možno zvyčajne ľahko rozpoznať v periférnom krvnom nátere pacientov s leukocytózou. Väčšina pacientov s ALL má znížený počet trombocytov (menej ako 150 000/ul) a znížený hemoglobín (menej ako 11g/dL). Asi 1 % pacientov má úplne normálny krvný obraz a periférny náter, ale bolesti kostí sú indikáciou na vyšetrenie kostnej drene. Biochemické parametre, najmä kyselina močová a laktát dehydrogenáza (LDH) sú v čase diagnózy často zvýšené ako dôsledok rozpadu buniek.

Základom na stanovenie definitívnej diagnózy leukémie je vyšetrenie kostnej drene, ktoré namiesto normálnej krvotvorby odhalí homogénnu infiltráciu leukemickými blastami.

Cytomorfologickým vyšetrením možno vo väčšine prípadov odlíšiť ALL od akútnej myeloblastovej leukémie (AML). V typickom prípade sú lymfoblasty malé bunky s veľkosťou priemeru asi dvoch erytrocytov. Lymfoblasty majú veľmi chudobnú cytoplazmu, obyčajne bez granúl. Jadro neobsahuje žiadne alebo len jedno malé, nenápadné jadierko. **Imunofenotypizácia** odlíši ALL z nezrelých prekurzorov B-lymfocytov, z T-lymfocytov, AML, prípadne hybridnú leukémiu. Histochemické sfarbenie špecifické pre myeloblastovú a monoblastovú leukémiu (myeloperoxidáza a nešpecifická esteráza) pomáha odlíšiť ALL od AML. Asi 5 % pacientov má v úvode infiltráciu CNS. Leukémia CNS sa určí vyšetrením cerebrospinálneho moku: počet leukocytov je viac ako 5/ul a blasty sú prítomné v nátere centrifugovaného likvoru. **Genetické vyšetrenie** kostnej drene sa robí metódami **molekulovej cytogenetiky** (konvenčná cytogenetika a FISH) **a metódami molekulovej biológie** (PCR, sekvenovanie). Chromozomálne klonálne zmeny sa nachádzajú pri 90 % detských ALL (obr. 2). Zmeny genotypu leukemickej bunky majú zásadný význam pre prognózu ochorenia.

C. Zobrazovacie vyšetrenia

Na RTG snímke hrudníku sa môže najmä v prípade T ALL zistiť rozšírenie mediastína alebo nádorová masa v prednom mediastíne a obštrukcia trachey ako dôsledok lymfadenopatie alebo infiltrácie týmusu. Sonografia brucha je zameraná na vyšetrenie pečene, sleziny, abdominálnej lymfadenopatie, leukemickej infiltrácie obličiek alebo urátovej nefropatie. Na RTG dlhých kostí môžu byť známky demineralizácie, línie zastavenia rastu alebo kompresie stavcov.

Diferenciálna diagnostika. Na základe anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia prichádzajú do úvahy chronické infekcie spôsobené Epsteinovým-Barrovej vírusom (EBV) a cytomegalovírusom (CMV), ktoré spôsobujú lymfadenopatiu, hepatosplenomegáliu, teploty a anémiu. Ak dominuje obraz krvácania do kože vo forme petéchií a purpury, je potrebné oddiferencovať imúnnu trombocytopenickú purpuru (ITP). Výrazná bledosť môže byť zapríčinená tranzientnou erytroblastémiou, autoimunitnou hemolytickou anémiou alebo aplastickou anémiou. Horúčka a bolesti kostí s hepatosplenomegáliou alebo bez nej môžu byť príznakom juvenilnej reumatoidnej artritídy. Diagnóza ALL je vysoko pravdepodobná, keď sa v krvnom obraze začína objavovať cytopénia viacerých línií a blasty v periférnom nátere. Leukocytóza s lymfocytózou je typická pre *pertussis*. V prípade *pertussis* sú lymfocyty zrelé a zriedkavo sa vyskytuje s neutropéniou.

LIEČBA

A. Špecifická liečba

Kombinovaná chemoterapia je primárnou modalitou liečby. Intenzita liečby sa určuje podľa špecifických prognostických znakov v čase diagnózy (vek a počet leukocytov v čase diagnózy), biologickej charakteristiky leukemických buniek, a podľa odpovede na liečbu. Liečba pacientov s ALL trvá 2 – 3 roky, podáva sa perorálne, intravenózne (zvyčajne cez centrálnu i.v. katétru: *porth a cath*, *Hickman*) a intratekálne. Pacienti sa liečia podľa rizikových faktorov v troch terapeutických skupinách. Pacienti vo veku 1 – 6 rokov, s úvodným počtom leukocytov menej ako 20 000/ul a bez nepriaznivých genetických markerov t(4,11), t(9,22) a hypodiploidie sa považujú za „štandardných“ a majú menej intenzívnu terapiu ako tí, ktorí sú starší ako 6 rokov a

v úvode diagnózy mali viac ako 20 000 leukocytov/ul. Dôležitá je aj odpoveď na liečbu, ktorá sa hodnotí monitorovaním nálezov v periférnej krvi a kostnej dreni a sledovaním minimálnej reziduálnej choroby imunologickými alebo molekulovo genetickými metódami. Takto podľa rizika podávaná liečba významne zlepšila výsledky. Väčšina detí s ALL sa lieči v rámci veľkých medzinárodných štúdií. Stratégia je vo všetkých moderných terapeutických skupinách podobná a rozdeľuje sa na štyri základne elementy:

Prvá fáza je **indukčná liečba**, ktorá trvá 4 – 6 týždňov. Jej cieľom je navodenie remisie a obnovenie funkcie kostnej drene. Na konci indukčnej liečby dosiahne 95 – 98 % pacientov morfológickú remisiu. Najčastejšie lieky používané v čase indukcie sú: perorálny prednizón alebo dexametazón, intravenózne vinkristín, daunorubicín a l-asparagináza a intratekálne metotrexát.

Druhá fáza je **konsolidačná liečba**: podáva sa intratekálne metotrexát, intravenózne vysokodávkovaný metotrexát a perorálne 6-merkaptopurín. Cieľom liečby je „zabiť lymfoblasty, ktoré sa schovávajú v meningoch“. Deti s vysokým rizikom relapsu ALL absolvujú po ukončení indukčnej fázy bloky s metotrexátom, cytozín arabinozidom, etopozidom, cyklofosfamidom, ifosfamidom, antracyklínom a tioguanínom.

Asi 5 – 6 mesiacov od stanovenia diagnózy nasleduje neskorá **intenzifikácia** alebo **reindukcia**. Je skrátenou verziou úvodnej indukcie a jej pridanie do liečby ALL výrazne zlepšilo dlhodobé prežívanie.

Nakoniec sa podáva **udržiavacia liečba**. Cieľom udržiavacej liečby je ďalšia stabilizácia remisie potlačením rezistentných klonov za kontinuálneho znižovania „poolu“ rezistentných buniek. Podáva sa kombinácia merkaptopurínu denne a metotrexátu 1-krát týždenne. Niektoré skupiny v USA pridávajú mesačne pulzy kortikoidov a vinkristínu.

Dôležitou súčasťou liečby je preventívne alebo terapeutické intratekálne podávanie cytostatík. CNS a testes sú extramedulárne miesta, kde sa „skrývajú“ leukemické blasty. Asi jedna tretina ALL relapsov je izolovaná a vzniká práve v týchto orgánoch. Systémová liečba nepreniká dobre do týchto miest. Bez intratekálnej liečby by vznikalo viac relapsov v CNS. Väčšina CNS relapsov

sa zistí u asymptomatických pacientov počas rutinného vyšetrovania likvoru. Príležitostne dôjde k rozvoju klinickej symptomatológie: bolesti hlavy, nauzea, zvracanie, podráždenosť, fotofóbia, stuhnutosť šije, obrna hlavových nervov. U menej ako 5 % chlapcov sa objavuje testikulárny relaps, zvyčajne ako unilaterálne, bezbolestné zväčšenie semenníkov.

Chemoterapia má potenciálne významné vedľajšie účinky. Je nutné, aby boli pacienti monitorovaní s cieľom predchádzať toxicite chemoterapie a zabrániť včasným komplikáciám liečby.

Alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek je v súčasnosti vďaka úspešnosti liečby samotnou chemoterapiou len zriedkavo indikovaná v priebehu prvej línie liečby. Výnimkou sú pacienti s najvyšším rizikom zlyhania liečby (nepriaznivé genetické markery a vysoká hladina minimálnej reziduálnej choroby) a pacienti s relapsom. Stále ju sprevádza závažná morbidita a mortalita, najmä pre infekcie a chorobu štepu proti hostiteľovi.

Nové lieky. V súčasnosti prebiehajú klinické skúšky nových liekov, ako sú inhibítory tyrozínkinázy, a imunoterapia (imunotoxíny, CARs – chimeric antigen receptors T cells). Niektoré z nich sa v budúcnosti môžu ukázať ako účinné v liečbe ALL s nepriaznivou prognózou alebo pri relapsoch ALL.

B. Podporná liečba

Syndróm lýzy nádora. Na začiatku liečby ALL je potrebné počítať s možným rozvojom akútneho syndrómu z rozpadu leukemických buniek. Štandardne sa zabezpečuje:

- udržiavanie dostatočnej diurézy intravenóznym podávaním tekutín
- alkalizácia bikarbonátom sodným, podávanie perorálneho alopurinolu
- pri závažnom stupni rozvoja lýzy nádoru sa podáva razburikáza
- monitorovanie sérových hladín draslíka, fosforu, **kyseliny** močovej a kreatinínu

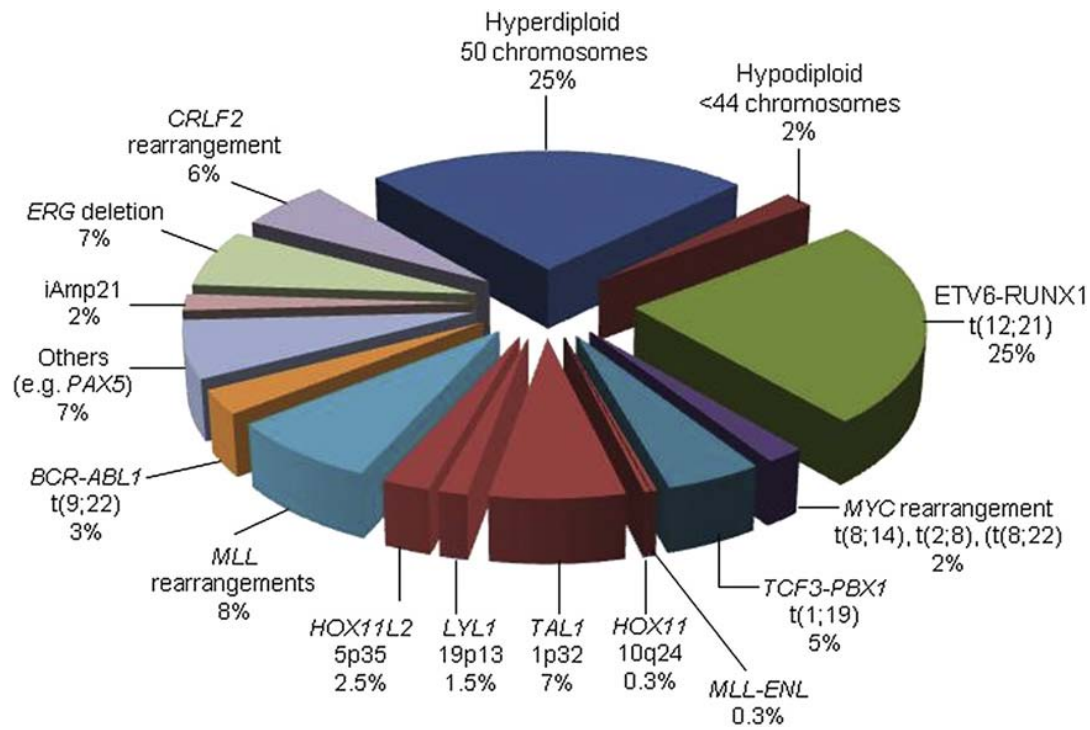
Pri syndróme hornej dutej žily alebo syndróme horného mediastína je dočasne kontraindikovaná celková anestéza .

Hyperleukocytóza (viac ako 100 000/ul) je sprevádzaná hyperviskóznym syndrómom a zmenami mentálneho stavu. Riziko je väčšie pri AML ako pri ALL. Na rýchlu redukciu blastov sa môže robiť leukaferéza alebo výmenná transfúzia, a tým sa zníži riziko trombózy alebo krvácania do CNS.

Počas liečby musia byť všetky krvné transfúzne prostriedky ožiarené ako prevencia vzniku choroby štepu proti hostiteľovi. Krvné produkty by mali byť aj deleukocytované, aby sa minimalizoval výskyt CMV infekcie, transfúzných reakcií a senzibilizácia trombocytov. Vzhľadom na imunokompromitovaný stav pacientov v čase diagnózy a počas liečby hrozí rozvoj závažných až život ohrozujúcich vírusových, bakteriálnych a mykotických infekcií. Pri febrilnej neutropénii (horúčka nad 38,3 °C a absolútny počet neutrofilov ANC menej ako 500/ul) je nutné neodkladné vyšetrenie klinického stavu pacienta, odobratie hemokultúr z každého lúmenu centrálného venózneho katétra a rýchle nasadenie širokospektrálnych antibiotík. V celom priebehu liečby pacienti dostávajú profylakticky trimetoprim-sulfametoxazol proti *pneumocystis jiroveci* (v minulosti carinii). Pacienti, ktorí nie sú imúnni voči varicelle, musia po expozícií dostať *varicella zoster* intravenózne globulín v priebehu 72 hodín a následne intravenózne liečbu acyklovirom.

PROGNÓZA

Pravdepodobnosť dlhodobého vyliečenia pacientov s ALL závisí od klinických, laboratórných, biologických charakteristík a od odpovede na liečbu. Prežívanie detí s ALL bez udalosti (úmrtie, relaps) závisí od rizikovej skupiny a pohybuje sa v rozmedzí od 90 % pre pacientov v štandardnom riziku (vek 1 – 6 rokov, leukocyty v čase diagnózy menej ako 20 000/ul) a klesá na 40 – 50 % pre pacientov vo veľmi vysokom riziku (nepriaznivá odpoveď na liečbu a nepriaznivé genetické markery). Celkovo sa uvádza šanca na vyliečenie 80 %. Až 98 % detí dosiahne remisiu, 1 % sú nonresponderi, 1 – 2 % zomierajú na komplikácie v indukcii, 2 – 3 % zomierajú na komplikácie v remisii, u 10 – 15 % detí vznikne relaps. Napriek výraznému zlepšeniu prognózy v posledných desaťročiach samotné ochorenie a intenzívna liečba prinášajú so sebou mnoho akútnych komplikácií, ktoré si vyžadujú podpornú liečbu a po ukončení liečby aj monitorovanie neskorých následkov.



Obr. 2 Genetické podtypy ALL. Spektrum numerických a štruktúrnych chromozomálnych zmien pri detskej ALL a ich percentuálne zastúpenie. Upravené podľa: C.G. Mullighan, *Best Practice & Research Clinical Haematology* 24 (2011) 489–503

2.1.2 Akútna myeloblastová leukémia

Základy diagnostiky a typické znaky

- v aspiráte kostnej drene alebo v tkanive z trepanobiopsie sa nachádza viac ako 20 % myeloblastov
 - únava, krvácanie alebo infekcia
 - adenopatia, hepatosplenomegália, podkožné uzlíky (podtypy M4 a M5)
 - cytopénia: neutropénia (69 %), anémia (44 %), trombocytopenia (33 %)
-

Všeobecná charakteristika

Akútna myeloidná leukémia (AML) predstavuje asi 20 – 25 % leukémií. Incidencia je stabilná od narodenia do 10 rokov a mierne stúpa v období adolescencie. Pomer dojčenských AML ku ALL je približne 1:1, u detí vo veku 1 až 10 rokov je to 1:7, u adolescentov 1:3 . Na Slovensku sa každoročne zistí 6 – 8 prípadov AML u detí a mladistvých do 18 rokov. Napriek pokrokom v liečbe, AML zodpovedá za jednu tretinu úmrtí detí s leukémiou. Medzi kongenitálne ochorenia so zvýšeným rizikom vzniku AML patria: Diamondova-Blackfanova anémia, neurofibromatóza, Downov syndróm, Wiskottov, Aldrichov a Li Fraumeniho syndróm aj syndrómy nestability chromozómov ako Fanconiho anémia. Medzi environmentálne rizikové faktory vzniku AML patrí ionizujúce žiarenie, cytotoxické lieky a benzény. Napriek známym rizikovým faktorom je príčina ochorenia u prevažnej väčšiny detí s AML neznáma. Z historického pohľadu sa diagnóza AML určovala podľa morfológického a imunohistochemického farbenia leukemických buniek. Podľa FAB klasifikácie sa AML delí na osem podtypov (M0-M7) (tab. 1). V súčasnosti majú nezastupiteľné miesto v diagnostike, biologickej klasifikácii a predpovedi prognózy aj imunofenotypizácia, cytogenetická a molekulovo genetická analýza. Cytogenetické klonálne abnormality sa vyskytujú u 80 % pacientov a majú vplyv na prognózu pacienta. Pomocou agresívnej indukčnej terapie je možné dosiahnuť remisiu u 75 – 85 % pacientov. Napriek účinnej chemoterapii a zlepšeniu podpornej liečby sa dlhodobé prežívanie zlepšilo iba na 50 – 60 %.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

AML sa zvyčajne prejaví prodromálnymi príznakmi, ako sú teplota, bledosť, slabosť, únava, nechutenstvo a úbytok hmotnosti. Zriedkavejšie sú bolesti kostí, zápal slizníc horných dýchacích ciest a bolesti brucha. Príznaky môžu byť nenápadné alebo až život ohrozujúce. Od prvých príznakov po stanovenie diagnózy ubehne zvyčajne 4 – 6 týždňov. Často sa vyskytuje cytopénia: anémia (44 %), trombocytopenia (33 %) a neutropénia (69 %). Medián hodnoty Hbg je 7 g/dL a počet trombocytov menej ako 50 000/ ul. Absolútny počet neutrofilov je často menší ako 1000/ul, hoci počet leukocytov môže byť väčší ako 100 000/ ul. Hyperleukocytóza môže byť spojená so život ohrozujúcimi komplikáciami. Nahromadenie myeloblastov v malých žilách spôsobuje hypoxiu, krvácanie, infarkty najviac v pľúcach a CNS. Takýto klinický obraz sa považuje za urgentný stav a vyžaduje si rýchlu intervenciu, ako je leukaferéza, s cieľom znížiť počet leukocytov. Leukémia CNS v čase diagnózy sa vyskytuje v 5 – 15 % prípadov, čo je viac ako u pacientov s ALL. Podtypy M4 and M5 majú vyššiu pravdepodobnosť infiltrácie meningov. Krvácanie do slizníc a do kože až s rozvojom disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie alebo závažné krvácanie býva prítomné v čase diagnózy pri podtypoch M3, M4 alebo M5. Zmeny v koagulácii si vyžadujú pred začatím liečby čiastočnú korekciu. Veľmi zriedkavým dominantným príznakom je útlak z „myeloidného“ tumoru (granulocytárny sarkóm, chloróm) v CNS. Tieto tumory majú tendenciu narúšať periost, napríklad orbitu (chlorómy v okulárnej oblasti). Viac ako polovica detí má zväčšenú pečeň, slezinu alebo lymfatické uzliny, v 10 % je prítomná hyperplázia gingív. **V rámci diferenciálnej diagnostiky** prichádza do úvahy podobne ako pri ALL niekoľko malígnych a nemalígnych ochorení. U novorodencov je potrebné vylúčiť kongenitálne infekcie, ako je syfilis, toxoplazmóza alebo cytomegalovírus, ktoré môžu imitovať leukémiu. Do úvahy prichádza aplastická anémia a myelodysplastický syndróm (MDS), kedy je veľkou pomocou imunofenotypizácia a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene.

B. Diagnostika

Vysloviť podozrenie na diagnózu AML možno už na základe vyšetrenia diferencovaného krvného obrazu. U 10 % detí nie sú prítomné cirkulujúce blasty v periférnom nátere. K

definitívnemu stanoveniu diagnózy AML, podobne ako pri ALL, vedie séria vyšetrení aspirátu kostnej drene. Základom je cytomorfologické vyšetrenie, typ leukémie spresní cytochemické a imunologické vyšetrenie. Na klasifikáciu a získanie prognostických informácií je nevyhnutné molekulovo genetické vyšetrenie. (Tabuľka 1)

Tab. 1 Rozdelenie AML podľa FAB klasifikácie, najčastejšie cytogenetické abnormality a klinická charakteristika

FAB klasifikácia	AML	<2 roky		Cytogenetické abnormality	Klinická charakteristika
M0	Akútna myeloidná leukémia s minimálnou diferenciáciou	1 %		Inv (3q26), t(3,3)	
M1	Akútna myeloblastová leukémia bez dozrievania	17 %	23 %		
M2	Akútna myeloblastová leukémia s dozrievaním	26 %		t(8,21), t(6,9)	myeloblastómy alebo chlorómy
M3	Akútna promyelocytová leukémia	4 %		t(15,17), vzácné t(11,17), t(5,17)	diseminovaná intravaskulárna koagulopatia
M4	Akútna myelomonoblastová leukémia	30 %	24 %	11q23, inv3, t(3,3), t(6,9)	hyperleukocytóza, infiltrácia CNS, kože a ďasien
M4eo	Akútna myelomonoblastová leukémia s abnormálnymi eozínofilmi			Inv 16, t(16,16)	
M5	Akútna monoblastová leukémia	46 %	15 %	11q23 t(9,11), t(8,16)	
M6	Erytroleukémia	2 %			
M7	Akútna megakaryoblastová leukémia	7 %	5 %	t(1,22)	Downov syndróm

LIEČBA

A. Špecifická liečba

AML odpovedá na liečbu horšie ako ALL, a preto si vyžaduje intenzívnejšiu chemoterapiu. Veľmi intenzívna kombinovaná chemoterapia je spojená so zvýšeným rizikom závažných až život ohrozujúcich komplikácií. **Indukcia** kompletnej remisie je úvodnou etapou liečby. Množstvo leukemických buniek sa po nej znižuje pod úroveň zistiteľnosti mikroskopom a prietokovou cytometriou. Základom liečby je kombinácia cytarabínu, antracyklínov a etopozidu. Pacienti, ktorí majú nepriaznivé cytogenetické abnormality alebo neodpovedajú na indukčnú liečbu a nedosiahnu kompletnú remisiu, sú indikovaní na alogénnu transplantáciu v 1. línii liečby. Pacienti s priaznivými cytogenetickými zmenami t(8,21) a inv(16) a s dobrou odpoveďou na indukčnú chemoterapiu pokračujú v tzv. **poremisnej chemoterapii** (konsolidácia a intenzifikácia), ktorá trvá približne 6 – 9 mesiacov. Podávanie udržiavacej chemoterapie sa vo väčšine pracovných skupín nepreukázalo ako účinné a bude sa testovať aj v najnovšej pripravovanej AML BFM štúdií.

CNS profylaxia. Pred zavedením profylaktickej liečby bola incidencia postihnutia CNS 20 %. V nedávno uverejnených štúdiách tvorili relapsy v CNS spolu 29 %, ale 6 – 18 % z celkového počtu relapsov. Najvyššia incidencia leukémie CNS je pri hyperleukocytóze a pri typoch M4 a M5. Profylaxia s intratekálnym podaním cytarabínu alebo metotrexátu znížila vznik relapsov na asi 5 %. Pridanie kraniálnej rádioterapie znižuje riziko neskoršieho systémového relapsu, aj keď štúdie so súčasťou intenzitou liečby jednoznačne nepotvrdzujú lepšie výsledky.

AML predstavuje klinicky a biologicky veľmi heterogénnu skupinu ochorení, v rámci ktorej sa rozlišuje niekoľko podskupín (podrobne WHO klasifikácia z roku 2008), ktoré sa líšia aj rôznou odpoveďou na liečbu. Táto heterogenita nie je prekvapujúca z pohľadu na rôzne úlohy buniek kostnej drene. V poslednej dekáde dochádza k snahám o vytvorenie rôznej liečby pre rôzne podtypy AML. Tento prístup bol zatiaľ veľmi úspešný pri **akútnej promyelocytovej leukémii** (APL). Pre APL je charakteristická t(15,17), ktorá sa môže zistiť cytogeneticky alebo molekulárne geneticky. V súčasnosti sa okrem chemoterapie lieči kyselinou trans-retinovou (ATRA). ATRA vedie k diferenciacii promyelocytov a k navodeniu remisie. V prípade APL sa

ako účinný osvedčil aj arsenic trioxide. APL má v porovnaní s ostatnými podtypmi priaznivejšiu prognózu.

Ďalšiu samostatnú podskupinu AML predstavuje myeloidná leukémia u detí s Downovým syndrómom. Deti s Downovým syndrómom (DS) majú v porovnaní so zdravými viac ako 20-násobné riziko vzniku leukémie počas prvých 5 rokov života. Viac ako polovica týchto leukémii je myeloidná, podtyp M7 - megakaryocytárna leukémia. Pre tieto deti je charakteristická dobrá odpoveď na menej intenzívnu chemoterapiu a prognóza je veľmi dobrá. Tento pravdepodobne jedinečný typ leukémie u detí s DS sa označuje ako „myeloid leukemia of DS“ (DS ML). Myeloidná leukémia u detí s DS starších ako 4 roky sa správa viac ako AML u detí bez DS a má horšiu prognózu. U týchto pacientov pravdepodobne vznikla skutočne de novo AML a nespĺňa kritériá myeloidnej leukémie DS .

Nové biologické lieky a nové chemoterapeutické lieky sa skúšajú v rámci klinických štúdií aj v liečbe AML (gemtuzumab ozogamycín – monoklonálna protilátka spojená s kalicheamicínom, klofarabín, FLT 3 inhibítory).

PROGNÓZA

Hoci sa prognóza detskej AML v posledných troch desaťročiach zlepšila, 5-ročné celkové prežívanie z 10 % na 66 % a prežívanie bez udalostí na 56 % –stále je príčinou úmrtia u viac ako tretiny detí s leukémiou. Zlepšenie prognózy sa pripisuje skúsenostiam s intenzívnou liečbou, podpornej liečbe, stratifikácii pacientov do rizikových skupín. Najlepšiu prognózu majú pacienti s t(8,21), t(15,17), inv(16) a s Downovým syndrómom, ktorí dosahujú prežívanie 70 – 80 %. Nepriaznivá prognóza je najmä u pacientov s nepriaznivými cytogenetickými znakmi (monozómia 7 alebo 5, 7q, 5q, niektorými translokáciami 11q23 a FLT3 mutáciou) a/alebo zlou odpoveďou na úvodnú liečbu. Prežívanie týchto pacientov sa aj s použitím alogénnej transplantácie kostnej drene pohybuje okolo 30 %. K zlepšeniu prognózy pomohol koncept použitia menšieho množstva liekov vo veľmi intenzívnych cykloch v prvých mesiacoch liečby. Problémom ostávajú relapsy zväčša v kostnej dreni. Kumulatívne riziko relapsu v rozličných liečebných skupinách je cca 30 – 40 %.

2.1.3 Myeloproliferatívne choroby

Základ diagnostiky a typické znaky

- leukocytóza s predominciou nezrelých buniek
- často indolentný priebeh
- horúčka, bolesti kostí, respiračné symptómy
- hepatosplenomegália

Tab. 2 Myeloproliferatívne choroby v detskom veku

	CML	TMD	JMML
Vek nástupu	> 3roky	< 3 mesiace	< 2 roky
Klinický obraz	nešpecifické ťažkosti, masívna splenomegália, variabilné hepatomegálie	fenotyp DS, prevažne bez ťažkostí, alebo hepatosplenomegália, respiračné ťažkostí	náhly nástup ochorenia, ekzematózna koža, výrazná lymfadenopatia, sklon ku krvácaniu, stredná hepatosplenomegália, teploty
Chromozomálne zmeny	t(9,22)	konštitučná trizómia 21, GATA 1 mutácia	monozómia alebo del (7q) u 20 % pacientov
Laboratórne nálezy	výrazná leukocytóza (nad 100 000/ul), normálny alebo zvýšený počet trombocytov	variabilne leukocytóza, normálne alebo zvýšené počty trombocytov, veľké trombocyty, megakaryoblasty, imunofenotypizácia- hrá kľúčové lohu v diagnostike	Mierna leukocytóza (viac ako 10 000 / ul), trombocytopénia, monocytóza (viac ako 1000 /ul), zvýšený fetálny Hgb, normálna alebo znížená leukocytárna ALP

Úvodná charakteristika

Myeloproliferatívne ochorenia sú u detí relatívne vzácne. Je pre ne charakteristická inefektívna krvotvorba, ktorej výsledkom je zvýšenie počtu krvných elementov v periférnej krvi. Tri najčastejšie myeloproliferatívne ochorenia sú:

- chronická myeloidná leukémia, ktorá predstavuje u detí menej ako 5 % leukémií
- tranzitná myeloproliferatívna choroba
- juvenilná myelomonocytová leukémia

Chronická myeloidná leukémia

Chronická myeloidná leukémia (CML) s translokáciou chromozómu 9 a 22 (filadelfský chromozóm) je identická s Ph⁺ CML u dospelých. Výsledkom translokácie je fúzny gén BCR/ABL. Proteín, ktorý vzniká na základe translácie fúzneho génu, konštitutívne aktivuje tyrozín kinázu (TK), ktorá následne interakciou s ďalšími efektorovými proteínmi umožňuje dereguláciu bunkovej proliferácie, znižuje adhérenciu buniek k extracelulárnemu bunkovému matrixu kostnej drene a zvyšuje rezistenciu k apoptóze. Ochorenie obyčajne progreduje v priebehu troch rokov do akcelerovanej fázy a potom do blastickéj krízy. Ph pozitívne bunky sú náchylné na získanie ďalších molekulárnych zmien a tie vedú k rozvoju akcelerovanej a blastickéj fázy ochorenia.

Klinický obraz

Pacienti s CML majú nešpecifické sypťomy, podobne ako pacienti s akútnou leukémiou – bolesti kostí, nočné potenie, teploty a únavu. Môžu však byť úplne asymptomatickí. Pacienti s počtom leukocytov nad 100 000/ul môžu mať príznaky z leukostázy ako respiračnú tieseň, priapizmus alebo neurologické komplikácie. Pri fyzikálnom vyšetrení sa zistí teplota, bledosť, ekchymózy, hepatosplenomegália. V laboratórnom obraze býva anémia, trombocytóza a leukocytóza. V periférnom nátere je charakteristický obraz predomnancie myeloidných buniek vo všetkých vývojových štádiách a väčšinou len relatívne nízky počet blastov.

Liečba a prognóza. Nová vzrušujúca kapitola v liečbe a prognóze CML sa začala s uvedením imatinib mezylátu. Ide o prvý cieleň liek, ktorý bol vyvinutý ako molekulovo špecifický supresor malígneho klonu. Imatinib blokuje aktivitu bcr-abl proteínu tým, že blokuje naviazanie ATP. Zabraňuje tak aktivácii tyrozín kinázy, ruší fosforyláciu proteínov zodpovedných za proliferáciu a inhibuje apoptózu. V súčasnosti sa v prvej línii liečby používajú inhibítory TK a monitoruje sa odpoveď na molekulárnej úrovni. Transplantácia kostnej drene je u dospelých pacientov rezervovaná pre pacientov s refraktérnou chorobou a v blastickéj fáze. U detí je cieleň liečba a transplantácia kostnej drene predmetom skúmania multicentrických medzinárodných štúdií.

Tranzientná myeloproliferatívna choroba

Tranzientná myeloproliferatívna choroba (TMD) sa vyskytuje len u detí s trizómiou 21 alebo mozaikou 21. Je pre ňu typická nekontrolovaná proliferácia blastov, obyčajne megakaryocytového pôvodu počas včasného dojčenského obdobia so spontánnym ústupom. Patogenéza tohto procesu nie je úplne objasnená. V súčasnosti je známa mutácia GATA1 ako počiatočná udalosť. Skutočná incidencia nie je známa. Odhaduje sa, že vzniká asi u 10 % detí s Downovým syndrómom. Hoci vo väčšine prípadov dôjde v priebehu 3 mesiacov k spontánnej remisii, asi 20 % detí môže mať závažnú morbiditu a mortalitu v dôsledku infiltrácie orgánov. Môže sa rozvinúť *hydrops fetalis*, perikardiálne alebo pleurálne výpotky, alebo pečeneňová fibróza.

U pacientov s minimálnymi príznakmi je liečba najmä suportívna. Pacienti s poruchou orgánov dostávajú nízko dávkovanú chemoterapiu, výmennú transfúziu, leukaferézu na zníženie počtu periférnych blastov. Asi u štvrtiny týchto pacientov sa o 1 – 3 roky objaví myeloidná leukémia.

Juvenilná myelomonocytová leukémia

Predstavuje jednu tretinu myelodysplastických a myeloproliferatívnych ochorení u detí. Pacienti s neurofibromatózou typu I majú v porovnaní so zvyšnou populáciou zvýšené riziko vzniku JMML. Objavuje sa u dojčiat a veľmi malých detí a môže byť asociovaná s monozómiou 7 alebo deléciou dlhého ramienka 7. chromozómu. Klinická prezentácia je podobná ostatným

hematologickým malignitám: lymfadenopatii, hepatosplenomegálii, kožnému rašu alebo respiračným ťažkostiam. V laboratórnom náleze je anémia, trombocytopénia, leukocytóza s monocytózou aj a zvýšený Hgb. Výsledky liečby nie sú uspokojivé, asi 40 – 50 % pacientov prežíva po transplantácii krvotvorných buniek.

2.2 Nádory centrálného nervového systému

Základy diagnostiky a typické znaky

- Klasická triáda: ranné bolesti hlavy, zvracanie, opuch papily zrakového nervu
 - Zväčšený obvod hlavy, obrny hlavových nervov, dyzartria, ataxia, hemiplégia, edém papíl n. II, hyperreflexia, makrocefália
 - Kľče, zmeny osobnosti, rozmazané videnie, diplopia, slabnutie, znížená koordinácia, predčasná puberta
-

Všeobecná charakteristika

Klasická úvodná triáda: ranné bolesti hlavy, zvracanie, opuch papily zrakového nervu je prítomná v čase diagnózy u menej ako 30 % detí. Zhoršenie školského prospechu a zmeny osobnosti sú častejšie u starších detí. Pre veľmi malú skupinu detí je typická skôr podráždenosť, neprospievanie a oneskorený psychomotorický vývoj.

Nádory CNS sú najčastejšie solídne nádory u detí, reprezentujú asi 25 – 30 % malígnych ochorení v detskom veku. Na Slovensku je každoročne diagnostikovaných cca 25 nových prípadov. V porovnaní s dospelými majú deti s CNS tumormi lepšiu prognózu. Medzi priaznivé prognostické nádory patria *low grade (dobře diferencované)* a tie, ktoré sú kompletne resekovateľné.

Nádory CNS u detí predstavujú biologicky a histologicky heterogénnu skupinu od nádorov s nízkym stupňom malignity, lokalizovaných nádorov až po nádory s vysokým stupňom malignity a s disemináciou ochorenia.

Príčina vzniku väčšiny nádorov mozgu nie je známa. Zvýšené riziko vzniku astrocytómov majú deti s neurofibromatózou (NF) a tuberóznou sklerózou. Niektoré nádory mozgu sa vyskytujú v rodinách so zvýšenou genetickou predispozíciou k malignitám vo včasnom veku. Zvýšený výskyt mozgových tumorov je aj u detí, ktoré boli liečené rádioterapiou pre meningeálnu leukémiu. U všetkých detí s gliómami a meningeómami by sa mal robiť

skrining na NF1. U detí s meningeómami, bez kožných prejavov NF1, by sa malo myslieť na NF2 a von Hippelov-Lindauov syndróm. Vrodené genetické mutácie sa môžu vyskytovať pri atypickom teratoidnom nádore a pri karcinóme chorioidálnych plexov. Pri nich je dôležitá podrobná rodinná anamnéza a genetická konzultácia. Vzhľadom na to, že mozgové tumory u detí sú vzácne, často sa na ne nemyslí a môžu byť diagnostikované nesprávne alebo neskoro. Väčšina pediatrov nevidí v priebehu svojej praxe viac ako dva nádory CNS.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Symptómy ochorenia závisia od veku dieťaťa a od lokalizácie nádoru. Deti mladšie ako 2 roky majú najčastejšie tumory lokalizované infratentoriálne. Klinický obraz je často nešpecifický: zvracanie, letargia, podráždenosť. Príznaky môžu byť nenápadné alebo naopak, rozvinie sa závažný klinický obraz: makrocefália, ataxia, hyperreflexia, ochrnutie hlavových nervov. Vzhľadom na to, že u malých detí môže hlava zväčšovať svoj objem, na očnom pozadí nie je prítomný opuch papily zrakového nervu. Rôzne očné nálezy a poruchy vízu môžu súvisieť s nádorom na zrakovom nerve (gliómy optiku). Tieto sa často vyskytujú pri neurofibromatóze.

U starších detí sú nádory mozgu častejšie lokalizované supratentoriálne a prejavujú sa ako bolesti hlavy, poruchy vízu, kŕče, fokálna neurologická symptomatológia (kŕče, niekedy s poruchou vedomia, môžu vzniknúť hemiparézy, hyperreflexia, výpadky zorného poľa).

U starších detí a pri infratentoriálnych nádoroch sú príznaky spojené so vznikom hydrocefalu – objavujú sa výrazné bolesti hlavy (častejšie ráno a v horizontálnej polohe), vracanie bez nauzey (najmä ráno po prebudení), edém papily optického nervu, Parinaudov syndróm (strábizmus, nystagmus, nevybavná fotoreakcia) a diplopia.

Pri nádoroch hypofýzy a hypotalamu sa vyskytujú endokrinné poruchy

B. Zobrazovacie vyšetrenia a štádium

Základom na stanovenie diagnózy je histologické vyšetrenie nádoru, ktorý sa zistí zobrazovacími vyšetreniami. Magnetická rezonancia sa stala základným zobrazovacím vyšetrením nádorov

mozgu a lepšie zachytí indolentné gliómy ako CT. Výhodou CT je väčšinou to, že vyšetrenie možno urobiť v priebehu 10 minút a je užitočné pri urgentných stavoch alebo pri zobrazení kalcifikátov. V priebehu 48 – 72 hodín po operačnom výkone by sa malo urobiť vyšetrenie na zobrazenie rozsahu chirurgického výkonu a rezídua.

Súčasťou vyšetrení pri nádoroch, ktoré sa môžu šíriť v likvorových cestách, ako je meduloblastóm, ependymóm a pineálny tumor, je aj vyšetrenie spinálnej osi a cytologické vyšetrenie likvoru. MRI spinálnej osi by malo byť v čase diagnózy urobené aj pri všetkých nádoroch 4. komory a mozočka. Pre nádory mozgu u detí nie je zvyčajné metastázovanie mimo CNS. Biochemické markery v krvi a likvore, ako chóriový gonadotropín (*betaHCG*) a alfa fetoproteín sú užitočné v čase diagnózy a pri následnom monitorovaní pri germinálnych pineálnych a supraselárnych nádoroch.

C. Klasifikácia

Asi 50 % najčastejších pediatrických nádorov mozgu sa vyskytuje supratentoriálne a 50 % v zadnej jame (fossa posterior). U veľmi malých detí sú nádory najčastejšie lokalizované v zadnej jame. Väčšina nádorov mozgu u detí môže byť rozdelená do dvoch kategórií podľa pôvodu bunky:

1. gliové nádory (astrocytómy a ependymómy)
2. negliové nádory (meduloblastóm a iné primitívne neuroektodermové nádory)

Niektoré nádory obsahujú obidve zložky (gangliogliómy).

Skupina zriedkavejších nádorov CNS nepatrí ani do jednej skupiny (kraniofaryngeóm, atypické rabdoidné tumory - AT/RT, germinálne tumory, nádory chorioidového plexu a meningeómy). Vo väčšine kategórií sa nachádzajú nádory s nízkym a vysokým stupňom malignity.

Tab. 3 Nádory CNS podľa lokalizácie

Lokalizácia	Frekvencia výskytu (%)
Hemisferálne	37
Low grade astrocyómy	23
High grade astrocytómy	11
Iné	3
Zadná jama	49
Meduloblastóm	15
Cerebelárne astrocytómy	15
Nádory mozgového kmeňa	15
Ependymómy	4
Stredná čiara	14
Kraniofaryngeóm	8
Glióm chiazmy	4
Pineálne nádory	2

Astrocytómy patria medzi najčastejšie nádory mozgu u detí. Najčastejší je juvenilný pilocytárny astrocytóm (WHO I). Väčšina *low grade* nádorov je kurabilná chirurgickou excíziou.

Meduloblastómy a príbuzné primitívne neuroektodermálne nádory sú najmalignejšie nádory CNS u detí. Väčšinou sa objavujú v prvej dekáde života, s vrcholom medzi 5. a 10. rokom života, s pomerom pohlaví ch:d= 2,1:1,3. Nádory typicky vyrastú v strednej čiare *vermis cerebella* a potom sa rôzne rozvíjajú do 4. komory. 10 – 40 % pacientov má metastázy v spinálnej osi. Určovanie rizika je v súčasnosti závislé od precíznej molekulárnej klasifikácie.

Nádory mozgového kmeňa sú tretie najčastejšie u detí. Často sú to nádory astrocytového pôvodu a často majú vysoký stupeň malignity. Deti s difúznou infiltráciou mozgového kmeňa majú dlhodobé prežívanie len okolo 15 %. Nádory mozgového kmeňa, ktoré rastú nad alebo pod ponsom a rastú excentricky a s cystami, majú o niečo lepšiu prognózu. Vo všeobecnosti sa nádory mozgového kmeňa liečia bez histologizácie.

Ostatné nádory CNS ako ependymómy, germinálne nádory, nádory choriooidového plexu a kraniofaryngeómy si vyžadujú špecifický diagnostický a liečebný postup.

Liečba

A. Podporná liečba

Optimálna starostlivosť o pediatrických pacientov s nádorom CNS si vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu špecialistov v odbore detská neurochirurgia, neuroonkológia, neurológia, endokrinológia, neuropsychológia, rádioterapia, rehabilitácia, ako aj vysoko špecializované sestry, sociálneho pracovníka, fyzikálnu terapiu, logopédiu.

Pred operačným výkonom by sa mala začať liečba kortikoidmi (dexametazón 0,5 – 1,0 mg/kg úvodne, potom 0,25 – 0,5 mg/kg) a ak je to potrebné, aj antikonvulzívna liečba.

B. Špecifická liečba

Cieľom liečby je eradikácia nádoru s čo najnižšou akútnou a neskorou morbiditou. Operácia je liečbou voľby pri nádoroch CNS. Význam má aj parciálna resekcia, ktorá zmenší ťažkosti chorého a vytvorí priaznivejšie podmienky pre RT a CHT.

V liečbe hydrocefalu sa robí dočasná alebo u 25 – 33 % chorých aj trvalá mimo komorová drenáž likvoru.

Rádioterapia je druhá významná liečebná metóda, pre svoje závažné trvalé následky (neuropsychologické, psychologické a endokrinologické) sa obvykle podáva len deťom od 3 rokov života.

Chemoterapia zlepšila prognózu niektorých nádorov mozgu u detí. Samostatne alebo v kombináciách sú účinné cisplatina, karboplatina, etopozid, cyklofosfamid, ifosfamid, vinkristín a deriváty nitrózoarey (BCNU, CCNU), metotrexát vo vysokých dávkach ($> 5 \text{ g/m}^2$) a novšie temozolomid. U vysoko rizikových pacientov sa podáva vysoko dávkovaná, myeloablačná chemoterapia s následnou autológou TKB. Vysoko dávkovaná chemoterapia s podporou

periférnymi kmeňovými bunkami sa pri niektorých histologických typoch podáva aj malým deťom do 3 rokov, v snahe vyhnúť sa rádioterapii.

Prognóza

Prognóza závisí najmä od typu, umiestnenia, rozsahu a možnosti kompletnej resekcie nádoru. Napriek pokrokom v neurochirurgii, rádioterapii a napriek novým chemoterapeutickým režimom ostávajú výsledky liečby detí s vysoko malígnymi nádormi neuspokojivé. Pri meduloblastómoch je prežívanie 10 rokov v 45 – 63 %, horšie je u mladších ako u starších detí. Chorí s dobre diferencovanými astrocytómami mozgového kmeňa po parciálnej resekcii a RT prežívajú 10 rokov v 80 %. Pri ependymóme s veľkou úplnou resekciou je prežívanie 5 rokov 52 – 62 %, s nekompletnou resekciou 38 – 52 %. Najväčšie výzvy ostávajú pri liečbe nádorov mozgového kmeňa a u detí mladších ako 3 roky. Stále vyšší dôraz sa kladie nielen na úspešnosť liečby, ale aj na kvalitu života prežívajúcich detí.

3 LYMFÓMY A LYMFOPROLIFERATÍVNE CHOROBY

Označenie lymfóm sa používa pre malígnu proliferáciu lymfoidných buniek, ktorá vzniká v lymfoidnom tkanive (napr.: lymfatické uzliny, týmus, slezina). Naproti tomu sa termínom leukémia označuje malígnu proliferáciu vychádzajúca z kostnej drene, a tá sa môže vzťahovať aj na lymfoidné bunky. Keďže lymfóm môže postihovať aj kostnú dreň, môže byť rozlíšenie lymfómu a leukémie máť.

Lymfómy patria medzi časté malígne ochorenia v pediatrii. Predstavujú 10 – 15 % malignít v detskom veku. Najčastejší je u detí **Hodgkinov lymfóm**, ktorý tvorí takmer polovicu prípadov lymfómu. Ostatné lymfómy sa spoločne označujú ako **non Hodgkinove lymfómy**. U detí sa najčastejšie vyskytujú 4 podtypy:

- lymfoblastické lymfómy
- lymfómy z malých nerozštiepných buniek
- veľkobunkové B-lymfómy
- veľkobunkové anaplastické lymfómy

Na rozdiel od lymfómov sú lymfoproliferatívne ochorenia v bežnej populácii vzácne. Väčšinou ide o polyklonálne, nemalígne (často však život ohrozujúce) nahromadenie lymfocytov, ktoré vzniká, keď zlyháva imunitný systém pri kontrole lymfocytov transformovaných vírusom. Okrem toho však môže vzniknúť aj **malígna monoklonálna proliferácia**:

- **PTLD** – potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie vzniká u pacientov s imunosupresívnou liečbou, ktorá sa podáva na prevenciu odhojenia štepu po transplantácií solídnych orgánov (najčastejšie srdce, pečeň, obličky).
- **Spontánne lymfoproliferatívne ochorenia** sa vyskytujú u pacientov s imunodeficitom alebo vzácne u imunokompetentného dieťaťa.

3.1 Hodgkinov lymfóm

Základy diagnostiky a typické znaky

- Bezbolestivá krčná (70 – 80 %) alebo supraklavikulárna lymfadenopatia, mediastinálny nádor (50 %)
 - Únava, nechutenstvo, chudnutie, teploty, nočné potenie, pruritus, kašeľ
-

Úvodná charakteristika

Hodgkinov lymfóm (HL) je malígne systémové ochorenie lymfatického tkaniva s prítomnosťou malého počtu typických nádorových buniek (jednojadrové Hodgkinove a viacjadrové Reedovej-Sternbergove bunky), ktoré vznikajú malígnou transformáciou B-lymfocytov. Deti s Hodgkinovým lymfómom majú lepšiu odpoveď na liečbu ako dospelí. Celkovo viac ako 75 % pacientov prežíva dvadsať rokov. Hoci HL predstavuje 50 % lymfómov, len v 15% prípadov sa vyskytuje u detí mladších ako 16 rokov. U detí mladších ako 5 rokov tvorí len asi 3 % prípadov malignít. Pomer pohlaví je v prospech chlapcov 4:1. V rozvojových krajinách je veková distribúcia rozdielna, s vrcholom incidencie u mladších detí.

Z histologického hľadiska delíme HL na 4 podskupiny.

- lymfocytárna predominancia (10 – 20 %)
- nodulárna skleróza (40 – 60%) stúpa s vekom
- zmiešané bunky (20 – 40 %)
- deplécia lymfocytov (5 – 10%)

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Nebolestivá krčná lymfadenopatia je prvým a najčastejším príznakom u detí s HL. Lymfatické uzliny pri HL sú tuhšie ako zápalové a majú pružnú gumovú štruktúru. Tempo rastu LU je rôzne

a postihnuté LU sa môžu meniť v priebehu týždňov až mesiacov. Pretože HL väčšinou vyrastá a metastázuje do LU, je nutné dôsledne vyšetriť všetky oblasti s lymfatickými uzlinami.

Vzhľadom k tomu, že lymfadenopatia je u detí pomerne častá, rozhodnutie o biopsii LU sa môže odďaľovať. Indikáciu na biopsiu LU zvažujeme, ak ide o:

- neidentifikovaný infekčný agens v oblasti zväčšenej LU
- veľkosť LU je viac ako 2 cm
- supraklavikulárna lymfadenopatia
- lymfadenopatia sa v priebehu dvoch týždňov zväčšuje
- lymfadenopatia neustupuje v priebehu 4 – 8 týždňov

Systémové príznaky sú prítomné asi v 1/3 prípadov. Symptómy, ako je zvýšená teplota nad 38°, schudnutie viac ako 10 % v priebehu 6 mesiacov a nočné potenie, sú definované podľa klasifikácie z Ann Arbor ako B-príznaky.

Polovica pacientov má asymptomatické mediastinálne postihnutie (adenopatiu alebo tumor v prednom mediastíne). Niekedy sa môžu objaviť príznaky z kompresie vitálnych štruktúr v hrudníku. RTG hrudníka patrí medzi základné vyšetrovacie postupy, ak v diagnóze zvažujeme lymfóm. Pri pokročilom HL je často prítomná aj hepato- alebo splenomegália.

B. Laboratórne nálezy

Vyšetrenie krvného obrazu je obyčajne normálne, niekedy sa môže zistiť anémia, neutrofilia, eozinofília a trombocytóza. Sedimentácia erytrocytov a ostatné markery akútnej fázy zápalu môžu byť zvýšené a môžu pomáhať pri monitorovaní aktivity ochorenia. V imunologickom vyšetrení sa zisťujú abnormality v bunkami sprostredkovanvej imunite a v pokročilom štádiu ochorenia sa môže zistiť anergia.

C. Staging

Určenie štádia HL je nevyhnutné na správne naplánovanie liečby a na prognózu. Najpoužívanější stagingový systém je klasifikácia Ann Arbor, ktorá opisuje rozsah choroby od I.-IV. štádia a zohľadňuje prítomnosť systémových príznakov ako A a B. Vyšetrovanie štádia

zahŕňa: CT vyšetrenie hrudníka, brucha, panvy a bilaterálne vyšetrenie aspirátu a biopsie kostnej drene, scintigrafia kosti. Pri stagingu a monitorovaní odpovede na liečbu sa používa aj pozitronová emisná tomografia.

Tab. 4 Klinické štádiá pri Hodgkinovom lymfóme

Štádium	Rozsah postihnutia
1. štádium	postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín (I) alebo jedného extralymfatického orgánu (IE),
2. štádium	postihnutie dvoch a viacerých uzlinových oblastí na jednej strane bránice (II) alebo jedného extralymfatického orgánu a jednej alebo viacerých uzlinových oblastí na tej istej strane bránice (IIE),
3. štádium	postihnutie uzlinových oblastí na oboch stranách bránice (III) a/alebo jedného extralymfatického orgánu (IIIE) alebo sleziny (IIIS) alebo oboch (IIISE),
4. štádium	diseminované postihnutie jedného alebo viacerých extralymfatických orgánov alebo tkanív (kostná dreň, skelet, pľúca, pečeň, obličky, GIT, CNS, koža) s postihnutím lymfatických uzlín alebo bez neho.
Systémové príznaky	neprítomné prítomné

D. Patologické nálezy

Diagnóza HL je stanovená na základe histopatologického vyšetrenia lymfatickej uzliny alebo tkaniva. Vyšetrenie potvrdí nález Reedovej-Sternbergových buniek doplnené o imunohistochemické vyšetrenie (CD30, CD15, CD20).

Liečba a prognóza

Hodgkinov lymfóm je ochorenie s vynikajúcou prognózou. Cieľom súčasných liečebných režimov je snaha dosiahnuť dlhodobé prežívanie bez návratu ochorenia s minimálnou toxicitou. Trend v liečbe je postupný ústup rádioterapie a liečba samotnou chemoterapiou.

Kombinovanou chemoterapiou, napríklad kombináciou doxorubicínu, bleomycínu, vinblastínu a dakarbazínu (ABVD) alebo cyklofosfamidu, vinkristínu, prokarbazínu a prednizónu (COPP), prípadne rádioterapiou sa vylieči 90 – 95 % pacientov. Liečba pacientov je podstatne kratšia v porovnaní s liečbou pacientov s leukémiou.

Prognóza vyliečenia pre pacientov v štádiu I a II dosahuje až 90 % (5-ročný DFS).

Dve tretiny relapsov sa objavujú v priebehu prvých dvoch rokov po liečbe, veľmi zriedkavo po štyroch rokoch. Pri pokročilých štádiách ochorenia III a IV je šanca na vyliečenie medzi 60 – 90 %. S dlhším sledovaním pacientov po liečbe pre HL sa objavujú sekundárne malignity a to skôr u pacientov, ktorí absolvovali rádioterapiu. Preto je snaha nájsť optimálnu liečbu s minimalizovaním nežiaducich účinkov. Ochorenie je dobre liečiteľné (chemo- a rádioterapiou, prípadne autológnu HSCT) aj pri recidíve, až 90 % pacientov dosiahne remisiu. Dôležité je dlhodobé sledovanie pacientov aj po vyliečení, aby sa včas zachytili a liečili možné nežiaduce účinky terapie.

3.2 Non-Hodgkinove lymfómy

Základy diagnostiky a typické znaky

- kašeľ, dyspnoe, ortopnoe, opuch tváre, lymfadenopatia, mediastinálny nádor, pleurálny výpotok
 - bolesť brucha, zvracanie, obštipácia, abdominálny nádor, ascites, hepatosplenomegália
 - adenopatia, zvýšená teplota, neurologické deficity, lézie na koži
-

Všeobecná charakteristika

Non-Hodgkinove lymfómy sú heterogénnou skupinou malígnych nádorov lymfatického systému, predstavujú 5 – 10 % malignít u detí mladších ako 15 rokov. Incidencia NHL stúpa s vekom. Vo výskyte pohlaví dominujú chlapci 3:1. V rovníkovej Afrike predstavujú NHL až 50 % pediatrických malignít. U väčšiny detí s rozvojom NHL je imunologický stav normálny. Napriek tomu, deti s vrodenými alebo získanými imunitnými deficitmi (Wiskotov-Aldrichov syndróm, závažný kombinovaný imunodeficit, X viazané lymfoproliferatívne syndrómy, HIV infekcie, pacienti na imunosupresívnej liečbe po transplantácii solídnych orgánov alebo kostnej drene) majú 100- až 10 000-krát zvýšené riziko vzniku NHL v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých detí.

Na rozdiel od dospelých sú NHL u detí takmer vždy difúzne, vysoko malígne, s vysokou proliferačnou aktivitou, dobrou citlivosťou na chemoterapiu, rýchlou generalizáciou krvnou cestou a častým postihnutím extralymfatických orgánov, najmä kostnej drene a CNS.

Takmer všetky detské NHL možno zaradiť do jednej zo štyroch histologických skupín:

- lymfoblastové lymfómy (LL)
- lymfómy z malých nerozštiepených buniek B-lymfocytového pôvodu – Burkittove (BL) a non-Burkittove lymfómy (BLL)
- veľkobunkové B lymfómy (LBCL)
- anaplastické veľkobunkové NHL (ALCL)

Okrem klinickej prezentácie a histologického obrazu sú pre klasifikáciu, patogenézu a liečbu dôležité aj imunofenotypové a cytogenetické znaky NHL (tab. 5).

Tab. 5: NHL v detskom veku

	Lymfoblastové lymfómy	Lymfómy z malých nerozštiepených buniek (BL, BLL)	Veľkobunkové B-lymfómy	Anaplastické veľkobunkové NHL
Incidenca (%)	30 – 40	35 – 50	10 – 15	10 – 15
Histopatologické znaky	Nerозoznatel'né od lymfoblastov pri ALL	Veľké jadro s veľkými jadierkami, bazofilná cytoplazma s tukovými vakuolami	Veľké bunky s rozštiepeným alebo nerozštiepeným jadrom	Veľké pleomorfné bunky
Imunofenotyp	Nezrelé T-bunky	B-bunky	B-bunky	T-bunky alebo Null bunky
Cytogenetické markery	Translokácie s 14q11, chromozóm 7, intersticiálna delécia chromozómu 1	t(8,14), t(8,22), t(2,8)	Rôzne a mnohé	t(2,5)
Klinický obraz	Mediastinálne tumory (50 – 70 %), lymfadenopatia (50 – 80 %)	Vnútrobrušný nádor (90 %) , nádor v mandibulárnej oblasti, kostná dreň	Najčastejšie: vnútrobrušný nádor, mediastínum, menej často: pľúca, tvár, mozog, semenníky, svaly	Lymfadenopatia, horúčka, chudnutie, nočné potenie, extranodálne postihnutie: viscera a koža
Liečba	Podobná ako pri ALL	Intenzívna chemoterapia (alkylačné cytostatiká a metotrexát), CNS profylaxia, dĺžka liečby 6 – 9mesiacov	Podobne ako BL a BLL	Podobne ako lymfoblastické lymfómy alebo B/BLL

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

NHL môže vzniknúť na akomkoľvek mieste, kde sa nachádza lymfatické tkanivo: lymfatické uzliny, týmus, pečeň, slezina. Časté extralymfatické postihnutie je v kostnej dreni, kostiach, CNS, koži a semenníkoch. Symptómy a príznaky závisia od miesta postihnutia a stupňa diseminácie ochorenia. Anamnéza je vzhľadom na extrémne rýchly rast väčšiny lymfómov u detí zvyčajne krátka, od niekoľkých dní po pár týždňov. Môžu byť prítomné horúčky, chudnutie, bolesti. V čase určenia diagnózy majú dve tretiny detí generalizovanú chorobu.

Deti s lymfoblastickým lymfómom majú často symptómy z obštrukcie horných dýchacích ciest (kašeľ, dyspnoe, ortopnoe) alebo z útlaku na hornú dutú žilu (opuch tváre, chemóza spojivky, pletora, zvýšená náplň ciev). Tieto symptómy predstavujú skutočne ugrentný stav a vyžadujú si rýchlu diagnostiku a liečbu. Stav pacienta môže byť zhoršený aj prítomnosťou pleurálneho a perikardiálneho výpotku. Ak má pacient v kostnej dreni viac ako 25 % lymfoblastov, stanoví sa diagnóza ALL.

Prvými príznakmi u väčšiny pacientov s BL a BLL sú abdominálne ťažkosti. Diagnóza je podozrivá pri ťažkostiach ako: bolesti brucha, tumor v pravom dolnom kvadrante, alebo invaginácia u detí starších ako 5 rokov. Postihnutie kostnej drene je pomerne časté. BL patrí medzi najrýchlejšie rastúce nádory, a preto deťom s veľkou abdominálnou nádorovou masou hrozí syndróm lýzy nádoru (hyperurikémia, hyperfosfatémia a hyperkaliémia). Tieto ťažkosti môžu byť zhoršené v prípade, že tumor infiltruje obličky.

Klinické správanie veľkobunkových lymfómov je podobné ako pri lymfómoch z nerozštiepených buniek, ale častejšie sú postihnuté menej typické oblasti, najmä pri ALCL (postihnutie kože, pleurálny alebo peritoneálny výpotok). Priebeh je zvyčajne pomalší. Difúzne veľkobunkové lymfómy sú častejšie u starších detí a adolescentov, s typickou lokalizáciou v mediastíne.

B. Diagnostické vyšetrenia

Diagnóza sa stanoví na základe histologického, imunofenotypizačného a cytogenetického vyšetrenia postihnutého tkaniva. V prípade mediastinálneho nádoru a útlaku dýchacích ciest, alebo hornej dutej žily, je kontraindikované podanie celkovej anestézie. V takýchto prípadoch sa na určenie diagnózy vyšetrí vzorka pleurálneho výpotku, ascitu, kostnej drene alebo periférnej LU v lokálnej anestéze. Vzhľadom na veľmi dobrú citlivosť týchto nádorov na chemoterapiu pacientom s veľkou abdominálnou nádorovou masou nie je indikovaná rozsiahla chirurgická intervencia s cieľom odstrániť nádor alebo črevo. Medzi základné vyšetrenia ďalej patria:

- Fyzikálne vyšetrenie
- Laboratórne vyšetrenia: krvný obraz, pečeňové testy, biochemický profil (draslík, vápnik, fosfor, kyselina močová a obličkové funkcie). Zvýšená LDH odráža stupeň nádorovej nálože a slúži ako marker aktivity ochorenia
- Zobrazovacie vyšetrenia – CT hrudníka, USG brucha alebo CT brucha , PET
- Vyšetrenie likvoru

Liečba

A. Podporná liečba

Kritický je manažment život ohrozujúcich komplikácií vyplývajúcich z NHL. Často je nevyhnutná okamžitá, modifikovaná liečba urgentných stavov, napríklad obštrukcie dýchacích ciest, syndrómu hornej dutej žily, masívneho pleurálneho výpotku, niekedy tamponády srdca, náhlej brušnej príhody a syndrómu lýzy tumoru. Pre pacientov s obštrukciou dýchacích ciest je dôležité rýchle začať špecifickú liečbu. Vzhľadom na riziko celkovej anestézie je občas nutné podať kortikosteroidy alebo nízko dávkovanú rádioterapiu až kým sa nezmenší nádor a môže sa bezpečne podať celková anestézia. Odpoveď na steroidy a rádioterapiu je väčšinou rýchla (12 – 24 hodín).

V prípade syndrómu z rozpadu nádorových buniek je kľúčová dostatočná hydratácia a podávanie diuretík na zabezpečenie dostatočnej diurézy (viac ako 5 ml/kg/h). Alopurinol sa

podáva na zníženie sérových hladín kyseliny močovej a veľmi účinnou je aj razburikáza, ktorá sa podáva pri vysokých hladinách kyseliny močovej. Dialýza je potrebná len veľmi zriedkavo. Pred začatím cytostatickej liečby je nutné korigovať a minimalizovať metabolické abnormality, toto by však nemalo trvať viac ako 24 – 48 hodín.

B. Špecifická liečba

Cytostatická systémová chemoterapia je základom liečby NHL. Takmer všetkým pacientom s NHL sa podáva aj intratekálna CNS profylaxia. Chirurgická intervencia nie je indikovaná ak nie je možné tumor bezpečne odstrániť. Parciálna resekcia alebo debulking nemá miesto v liečbe lymfómov. Rádioterapia nezlepšuje celkové výsledky liečby, takže jej použitie je indikované len vo výnimočných prípadoch.

Lymfoblastové lymfómy sa pre svoju klinickú a morfológickú podobnosť s ALL liečia podľa postupov osvedčených pri ALL. Liečba LL je založená na princípe intenzívnej, multimodálnej chemoterapie liečby pre ALL. Trvanie liečby je 2 roky. Terapia malobunkových lymfómov B-lymfocytového pôvodu je intenzívna, krátkotrvajúca (1,5 – 6 mesiacov podľa štádia ochorenia) a pozostáva z niekoľkodňových blokov vrátane prevencie postihnutia CNS. Bloky obsahujú alkylačné látky (cyklofosamid, ifosfamid), antimetabolity (metotrexát, cytarabín), vinkristín, antracyklíny, epipodofylotoxíny a kortizonoidy.

Monoklonálne protilátky, ako je rituximab, umožňujú cielenú liečbu lymfómov a veľmi úspešne zlepšili výsledky u dospelých pacientov. Rituximab sa u detí v súčasnosti podáva v rámci klinických pediatrických štúdií alebo pri recidíve ochorenia.

Prognóza

Najväčším prediktorom výsledku liečby je rozsah postihnutia choroby v čase diagnózy. Až 90 % pacientov s lokalizovanom chorobou dosahuje dlhodobé prežívanie. Pacienti s rozsiahlejším lymfómom – postihnutím na oboch stranách diafragmy, postihnutím CNS alebo kostnej drene majú prežívanie bez relapsu 70 – 80 %. Relapsy sa pri NHL objavujú skoro. Pacienti s relapsom majú šancu na vyliečenie kombináciou chemoterapie a alogénnej transplantácie kostnej drene.

3.3 Lymfoproliferatívne ochorenia

Lymfoproliferatívne ochorenia by sa mohli pokladať za pokračovanie lymfómov. Ako lymfoproliferatívne ochorenie sa označuje neadekvátna, často polyklonálna nemalígna proliferácia lymfocytov. Pre lymfómy je charakteristický vývoj malígnych monoklonálnych klonov, ktoré niekedy pochádzajú z lymfoproliferatívnych ochorení.

3.3.1 Postransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie (PTLD)

Postransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie vzniká u pacientov s imunosupresiou po transplantácií solídnych orgánov alebo kostnej drene. U týchto pacientov dochádza k polyklonálnej proliferácii B-lymfocytov, a to v dôsledku reaktivácie EBV infekcie. Ak sa táto proliferácia nezastaví, ide o fatálny stav. Niekedy sa vyvinie skutočný lymfóm, ktorý nesie cytogenetické abnormality. S nárastom transplantácií dochádza aj k vyššiemu výskytu PTLD ako závažnej postransplantačnej komplikácie. Incidencia PTLD je medzi 2 – 15 % a závisí od transplantovaného orgánu a imunosupresívneho režimu. Liečba týchto ochorení ostáva výzvou pre onkológov. Iniciálna fáza liečby spočíva v znížení dávok imunosupresie a tak sa umožní, aby pacientov vlastný imunitný systém zničil vírusom transformované lymfocyty. Pre pacientov, ktorým nestačí zníženie imunosupresie, je rezervované podanie monoklonálnych protilátok (Rituximab) alebo aj chemoterapie.

3.3.2 Spontánne lymfoproliferatívne ochorenie u pacientov s imunodeficitom alebo vzácne u imunokompetentného dieťaťa

Imunodeficitné stavy, pri ktorých sa vyskytujú lymfoproliferatívne ochorenia sú Bloomov syndróm, Chediakov-Higashiho syndróm, ataxia teleangiektázia, Wiskotov-Aldrichov syndróm, na X viazaný lymfoproliferatívny syndróm, vrodená T-imunodeficiencia, HIV infekcie. Liečba záleží na okolnostiach. Castlemanova choroba je lymfoproliferácia, ktorá vzniká u pacientov bez zjavného imunodeficitu. Autoimunitný lymfoproliferatívny syndróm (ALPS) sa vyznačuje generalizovanou lymfadenopatiou, hepatosplenomegáliou a autoimunitným fenoménom. ALPS vzniká na základe mutácie fas ligandu, ktorý je kritický pre reguláciu apoptózy.

4 EXTRAKRANIÁLNE SOLÍDNE NÁDORY

4.1 Neuroblastóm

Základy diagnostiky a typické znaky

- bolesti kostí, bolesti brucha, nechutenstvo, strata hmotnosti, únava, podráždenosť
 - abdominálny nádor (65%), adenopatia, proptóza, tumory na lebke, podkožné noduly, hepatomegália, útlak miechy
-

Všeobecná charakteristika

Neuroblastóm tvorí 7 – 10 % malígnych nádorov v detskom veku, je to najčastejší extrakraniálny solídny nádor u detí. V 50 % prípadov sa neuroblastóm diagnostikuje do veku 2 rokov a v 90 % u detí do 5 rokov. Neuroblastóm vzniká zo sympatikových buniek drene nadobličky alebo zo sympatikového nervového systému. Je zložený z malých uniformných buniek s malou cytoplazmou a hyperchromatickým jadrom, ktoré môžu vytvárať až rozety. Patologická diagnóza nie je vždy jednoduchá, v rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné odlíšiť iné nádory z „malých, okrúhlych, modrých buniek“. Neuroblastóm je biologicky nezvyčajný tumor s rôznym klinickým správaním: so spontánnymi regresiami u veľmi malých dojčiat alebo až veľmi agresívnym správaním a progresiou napriek intenzívnej chemoterapii u starších detí. Nanešťastie, napriek veľkým pokrokom v pochopení tohto nádoru na bunkovej a molekulárnej úrovni celkové prežívanie pokročilých foriem sa za ostatných 30 rokov veľmi nezmenilo, 3-ročný EFS je menej ako 30 %.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Klinická manifestácia je rôzna a závisí od miesta postihnutia a od neuroendokrínnej funkcie nádoru. Veľa detí sa v úvode prezentuje len celkovými nešpecifickými príznakmi, ako sú

horúčka, strata hmotnosti, podráždenosť. Bolesť kostí sú príznakom metastáz v čase diagnózy a sú prítomné až u 60 % detí starších ako 1,5 roka. Pri fyzikálnom vyšetrení sa môže pri palpácii nájsť tuhá, nepravidelná masa, vychádzajúca z drene nadobličky. Nádor môže byť pri prezentácii ochorenia veľmi veľký, prekračujúci stredovú líniu, obrastajúci veľké cievy a lymfatické uzliny. Najčastejšie sa manifestuje brušným nádorom v oblasti nadobličky (40 %) a brušných sympatikových ganglií (25 %), no primárne ložisko sa môže vyskytovať aj v hrudníku (15 %), na krku (5 %), v malej panve (5 %) a kdekoľvek, kde sa nachádza sympatikové tkanivo. Ak je lokalizovaný v zadnom mediastíne, je často asymptomatický a zistí sa náhodne pri RTG vyšetrení. Pacienti s neuroblastómom v krčnej oblasti majú krčnú nádorovú masu, ktorá môže uniknúť diagnostike a byť zamenená s infekciou. Krčný neuroblastóm môže sprevádzať Hornerov syndróm (unilaterálna ptóza, mióza a anhidróza) alebo *heterochromia iridis* (rozličné sfarbenie dúhovky). Paravertebrálne tumory prerastajú cez intervertebrálne otvory do miechového kanála a spôsobujú kompresiu až transverzálnu léziu miechy. Neuroblastóm metastázuje do kostí, kostnej drene, lymfatických uzlín, pečene a podkožného tkaniva. Predilekčným miestom metastázovania je lebka, a to najmä sfenoideálna kosť a retrobulbárne tkanivo. To spôsobuje periorbitálnu ekchymózu a proptózu. Metastázy do pečene môžu byť masívne, najmä u novorodencov. Podkožné uzlíky sú modrasté a po zatlačení dochádza k erytematóznemu flashu, zrejme v dôsledku uvoľnenia katecholamínov. Neuroblastóm môže byť spojený aj s nezvyčajnou paraneoplastickou manifestáciou. Najmarkantnejším príkladom je *opsoclonus-myoclonus*, ktorý sa tiež označuje ako tancujúce oči – tancujúce nohy. Tento fenomén sa vyznačuje nástupom rýchleho a chaotického pohybu očí, myoklonickým trhaním končatín a hrudníka, ataxiou a zmenami správania. Ďalším paraneoplastickým príznakom je ťažká chronická hnačka vznikajúca v dôsledku sekrécie vazoaktívnych intestinálnych peptidov. Obidva tieto syndrómy sú reverzibilné.

B. Laboratórne nálezy

Anémia sa v dôsledku chronického ochorenia alebo infiltrácie kostnej drene vyskytuje u 60 % detí. Katecholamíny (kyselina vanilmandľová a kyselina homovanilínová) sú zvýšené v sére a v moči a mali by sa vyšetriť pred začatím liečby.

C. Zobrazovacie vyšetrenia

Na RTG snímke nádoru môžu byť prítomné kalcifikáty. Metastázy do kostí sa zobrazujú ako nepravidelné a lytické ložiská a niekedy sa nájde aj periostálna reakcia a patologické zlomeniny. CT vyšetrenie zobrazí veľkosť a rozsah nádoru, útlak na okolité štruktúry a prítomnosť metastáz v pečeni a v LU. V typickom prípade, ak ide o nádor z drene nadobličiek, je oblička posunutá inferolaterálne a možno odlíšiť neuroblastóm od Wilmsovho nádora. MRI je veľmi nápomocné pri paravertebrálnom postihnutí. Technéciová gamagrafia sa používa na vyšetovanie kostných metastáz. Rozsah ochorenia sa doplní aj izotopovým vyšetrením s použitím metajódbenzylguanidínu označeného rádioaktívnym jódom (znázorňuje neurosekrečné granuly v chrómafinných bunkách) a aj vyšetrením kostnej drene. Tumor sa posielajú na histologické a genetické vyšetrenie. Negatívnym prognostickým ukazovateľom je zvýšená expresia N-myc onkogénu v tumore.

D. Staging

Staging neuroblastómu sa robí podľa International Neuroblastoma Staging System (INSS). (Tabuľka 6) Diagnóza neuroblastómu sa musí potvrdiť histologicky biopsiou nádoru a aspiráciou a biopsiou kostnej drene. Nádory sú klasifikované podľa histologickej charakteristiky. Medzi nepriaznivé prognostické faktory patrí rozsah nádorovej masy a najmä amplifikácia N-myc protoonkogénu (agresívne klinické správanie a rýchla progresia). Obsah nádorovej DNA tiež predpovedá výsledok. Hyperdiploidia je priaznivý marker, zatiaľ čo diploidný obsah DNA predikuje horší výsledok.

Tab. 6 Klinické štádiá pri neuroblastóme (International Neuroblastoma Staging System)

Štádium	
1	Lokalizovaný nádor s kompletnou resekciou, s voľnými mikroskopickými okrajmi alebo bez nich, ipsilaterálne LU sú mikroskopicky negatívne
2A	Lokalizovaný nádor s inkompletnou resekciou nádoru, ipsilaterálne LU sú mikroskopicky negatívne
2B	Lokalizovaný nádor s kompletnou veľkou resekciou alebo bez nej, s pozitívnymi ipsilaterálnymi lymfatickými uzlinami

3	Neresekovateľný veľký nádor, infiltrujúci cez stredovú líniu
4	Akýkoľvek primárny nádor s disemináciou do vzdialených LU, kostnej drene, pečene, kože alebo iných orgánov, s výnimkou 4S
4S	Lokalizovaný primárny nádor, ako je uvedené v štádiu 1, 2A, 2B s disemináciou do kože, pečene, kostnej drene u dieťaťa mladšieho ako 1-1,5 roka. Postihnutie kostnej drene je menej ako 10 %

Liečba a prognóza

Terapia sa podáva podľa klinických, biologických a genetických prognostických faktorov, podľa ktorých sú pacienti rozdelení do troch rizikových skupín: nízkeho, stredného a vysokého rizika. Liečba zahŕňa chirurgické odstránenie tumoru, chemoterapiu, prípadne rádioterapiu, diferenciálnu bioterapiu 13-cis-retinovou kyselinou a imunoterapiu.

Prognóza vyliečenia závisí od stupňa rizika, kolíše od 95 % pri nízkom riziku až po 15 – 20 % v skupine pacientov s vysokým rizikom. Všeobecne prognóza klesá so zvyšujúcim sa klinickým štádiom ochorenia, ale aj v rámci jednotlivých štádií je výsledok ovplyvnený mnohými prognostickými faktormi. Vo všetkých klinických štádiách hrá významnú úlohu predovšetkým vek dieťaťa. Deti, ktoré sú mladšie ako 18 mesiacov, majú neporovnateľne lepšiu prognózu ako deti staršie. Kľúčovú úlohu v liečbe pokročilého metastatického ochorenia má chemoterapia. Kombinuje sa s rádioterapiou, radikálnym chirurgickým výkonom a autológnu transplantáciou krvotvorných buniek. Napriek tomu nie je prognóza ochorenia u väčších detí s primárne diseminovaným ochorením priaznivá.

4.2 Wilmsov nádor (nefroblastóm)

Základy diagnostiky a typické znaky

- asymptomatický brušný nádor alebo zväčšenie brucha (83 %)
 - horúčka (83 %), hematúria (21 %)
 - hypertenzia (25%), malformácie urogenitálneho systému (6 %), anirídia, hemihypertrofia
-

Všeobecná charakteristika

Wilmsov nádor tvorí asi 5 – 6 % všetkých detských malignít u detí do 15 rokov. Po neuroblastóme ide o druhý najčastejší brušný nádor a najčastejší primárny zhubný nádor obličiek v detskom veku.

Vo väčšine prípadov ide o sporadický výskyt nádoru, ale u niektorých detí sa vyskytuje v kontexte s ďalšími asociovanými kongenitálnymi malformáciami alebo syndrómami, pri ktorých je prítomná delécia alebo mutácia WT1 génu – anirídia, hemihypertrofia, genitálno-urologické malformácie (napr. kryptorchizmus, hypospádia, gonadálna dysgenéza, pseudohermafroditizmus a podkovovitá oblička-*horshoe kidney*), Beckwithov-Wiedemannov syndróm, Denysov-Drashov syndróm, a *WAGR syndrome* (Wilmsov tumor, anirídia, nejednoznačné-*ambiguous genitálie*, mentálna retardácia).

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Ochorenie sa manifestuje veľkou abdominálnou nádorovou masou náhodne zistenou u inak asymptomatického dieťaťa alebo sú prítomné aj bolesti brucha a horúčka. Nádorová masa je väčšinou tuhá, s hladkým povrchom, dobre ohraničená a vzácne prekračuje stredovú čiaru, môže zasahovať až do panvy. Asi 25 % detí má v čase diagnózy aj hypertenziu. Hoci veľká hematúria nie je typická, mikroskopická hematúria je prítomná u asi 25 % detí. Pri prítomnosti nádorového trombu v renálnej žile alebo dolnej dutej žile s následnou obštrukciou spermatickej vény sa môže objaviť varikokéla. Veľmi zriedkavo môžu byť respiračné ťažkosti prvými prejavmi ochorenia

pri pľúcnych metastázach. Ojedinele môže dôjsť k takmer bezpríznakovému prerastaniu nádorového trombu cez hornú dutú žilu do pravej predsieni.

B. Laboratórne nálezy

Krvný obraz je vo väčšine prípadov normálny, pri mikroskopickej hematúrii môže byť sekundárne prítomná anémia. Urea a kreatinín v sére bývajú normálne. Analýza moču môže odhaliť obsah krvi alebo leukocytov.

C. Zobrazovacie vyšetrenia

Základom diagnostiky je zobrazovacie vyšetrenie: sonografický a CT nález intraabdominálneho tumoru, ktorý tvorí solídny expanzívne rastúci útvar zatlačajúci okolitý parenchým obličky a deformujúci jej dutý systém. Je dôležité vyšetriť aj kontralaterálnu obličku. Sonografia s Dopplerom dolnej dutej žily určí rozsah propagácie nádoru. CT vyšetrenie pečene a pľúc je zamerané na zistenie prítomnosti metastáz. Asi 10 % pacientov má metastázy v čase diagnózy. Z nich 80 % má pľúcne metastázy a 15 % metastázy v pečeni. Metastázy do kostí a CNS sú veľmi zriedkavé a sú asociované so vzácnymi a agresívnejšími formami nádorov obličiek, ako *clear cell sarkom* alebo rabdoidný tumor. Klinické štádium sa určí na základe chirurgického výkonu a histologického vyšetrenia

Liečba a prognóza

Wilmsov nádor je citlivý na chemoterapiu. V medzinárodných liečebných protokoloch sa uplatňujú dva prístupy k liečbe, ktoré sa odlišujú postojom k predoperačnej chemoterapii. V amerických štúdiách je iniciálnou liečbou nefrektómia. Chemoterapia, resp. aj rádioterapia sa aplikuje až po stanovení presného klinicko-patologického štádia a histologickeho podtypu nádoru. Väčšina európskych pracovísk detskej onkológie postupuje podľa Medzinárodnej spoločnosti pre detskú onkológiu (*Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique*, SIOP). U detí mladších ako 6 mesiacov je iniciálnym terapeutickým postupom nefrektómia. Podľa výsledkov štúdie SIOP 93-01 bol u dojčiat s nádorom obličky mladších ako 7 mesiacov potvrdený WT len v 44 %, v 24 % išlo o kongenitálny mezoblasticky nefróm, 7 % detí malo malígnu rabdoidný nádor obličky, 3 % sarkóm zo svetlých buniek. U starších detí sa pri

lokalizovanom ochorení úvodne aplikuje predoperačná chemoterapia pozostávajúca z dvojkombinácie cytostatík (vinkristín a aktinomycín D, v trvaní 4 týždňov). V prípade metastatického ochorenia sa podáva 6-týždňová chemoterapia v kombinácii rozšírenej o doxorubicín. Po ukončení predoperačnej liečby sa pristupuje k operačnému výkonu.

Prognóza ochorenia je pri priaznivých prognostických faktoroch dobrá, vylieči sa 80 – 90 % pacientov. Histologický priaznivý nádor je klasický trifázicky WT a jeho varianty. Histologicky nepriaznivé sú nádory, ktoré majú difúznou anapláziu a tvoria asi 5 % nádorov obličiek u detí. Strata heterozygoty chromozómov 1p a 16q predstavuje nepriaznivú prognózu. Problematickou zostáva aj malá skupina pacientov s nádormi s difúznou anapláziou, rekurentným ochorením, bilaterálnym postihnutím, u ktorých sú horšie výsledky liečby dôvodom k pokračujúcej snahe o vývoj nových liečebných postupov.

Tab. 7 Kritériá na určenie štádia obličkových nádorov detí SIOP

<p>Štádium I</p> <p>Nádor je obmedzený na obličku alebo je obklopený fibróznou pseudokapsulou, ak presahuje normálne kontúry obličky. Obličková kapsula alebo pseudokapsula môže byť infiltrovaná nádorom, ale infiltrácia nesmie dosahovať vonkajší povrch a nádor je kompletne resekovaný (resekčné okraje sú čisté). Nádor neinfiltruje steny pelvického systému. Nie sú postihnuté cievy renálneho sínusu. Môžu byť infiltrované intrarenálne cievy.</p>
<p>Štádium II</p> <p>Nádor sa šíri mimo obličky, alebo penetruje cez renálnu kapsulu, prípadne fibróznou pseudokapsulu do perirenálneho tuku, ale je kompletne resekovaný (resekčné okraje sú čisté). Nádor infiltruje renálny sínus a/alebo invaduje krvné a lymfatické cievy mimo renálneho parenchýmu, ale je kompletne resekovaný.</p> <p>Nádor infiltruje okolité orgány alebo dutú žilu, ale je kompletne resekovaný.</p>
<p>Štádium III</p> <p>Nádor je nekompletne excidovaný, s makroskopickým alebo mikroskopickým pooperačným rezíduom.</p> <p>Sú postihnuté abdominálne lymfatické uzliny. Pred operačným výkonom alebo počas neho dôjde k ruptúre nádoru. Nádor penetruje cez peritoneálny povrch. Na peritoneu sa nachádzajú nádorové implantáty.</p> <p>V resekcčných okrajoch ciev alebo ureteru sú prítomné nádorové tromby. Nádor je iniciálne chirurgicky bioptovaný (klinovitá biopsia).</p>

<p><i>Štádium IV</i> Sú prítomné hematogénne metastázy (pľúca, pečeň, kosti, mozog atď.), alebo sú metastázy v lymfatických uzlinách mimo abdominálnej a pelvickej oblasti.</p>
<p><i>Štádium V</i> V čase diagnózy je prítomné bilaterálne postihnutie. Liečba a prognóza</p>

Tab. 8 Diferenciálna diagnostika nefroblastómu a neuroblastómu

	Nefroblastóm	Neuroblastóm
Celkový stav dieťaťa	väčšinou asymptomatický	väčšinou obraz chorého dieťaťa
Priemerný vek v čase diagnózy	3,6 roka	menej ako 2 roky
Združené kongenitálne anomálie	anirídia, hemihypertrofia, urogenitálne anomálie	vzácne
Klinický nález	hladká, nabok sa vyklenujúca masa, zvyčajne ohraničená na jednu stranu, môže sa rýchlo zväčšovať	tuha nepravidelná masa často presahujúca stredovú čiaru
Rádiologické vyšetrenie	intrarenálna masa s distorziou či deformáciou kalichov, bez výraznejších zmien osi obličky	dislokácia obličky nabok alebo dolu, mikrokalifikáty
Nádorové markery	žiadne	katecholamíny v moči, NSE, feritín
Metastázy	pľúca, pečeň, lymfatické uzliny	pečeň, kosti, kostná dreň, lymfaticke uzliny, koža

4.3 Nádory kostí

Základy diagnostiky a typické znaky

- bolesti kostí
 - opuch zistený pri vyšetrení
-

Úvodná charakteristika

Malígne nádory kostí patria medzi zriedkavé malígne ochorenia v detskom veku. Osteosarkóm (OS) tvorí 60 % nádorov kostí a typicky sa vyskytuje v období adolescencie a u mladých dospelých (15 – 19 rokov). Ewingov sarkóm (ES) je druhý najčastejší primárny nádor kostí u adolescentov, no častejší ako OS u detí do veku 10 rokov. Obidva nádory sa častejšie vyskytujú u chlapcov. Hlavnými príznakmi nádorov kostí sú bolesť v mieste postihnutia, často s tichou traumou, opuch, často sprevádzaný patologickou fraktúrou.

1. Osteosarkóm

Osteosarkóm je 6. najčastejším nádorom v detskom veku a 3. najčastejším nádorom adolescentov a mladých dospelých. Vrchol výskytu v adolescentnom období predpokladá spojenie medzi rýchlym rastom kostí a malígnou transformáciou. Epidemiologické údaje ukazujú, že pacienti s OS sú vyšší a OS sa objavuje na miestach s najväčším nárastom kostí do dĺžky. U dievčat sa objavuje v skoršom veku, čo korešponduje s ich skorším rastovým špurtom. Primárne bývajú postihnuté metafýzy dlhých tubulárnych kostí. Distálny femur je postihnutý v 40 % prípadov, ďalej podľa frekvencie výskytu nasledujú: proximálna tibia, proximálny humerus, stredný a proximálny femur.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Prvým príznakom je perzistujúca **bolesť v mieste nádoru, so zdurením** postihnutej oblasti **alebo bez zdurenia** mäkkých tkanív. Pacienti majú symptómy niekoľko mesiacov (3 – 6) pred určením diagnózy. Systémové príznaky (zvýšená teplota, chudnutie) sú vzácne. Niekedy je lokálny prejav spojený s **poruchami chôdze (krívaním)**. Deštrukcia kosti môže viesť vzácne

k patologickej zlomenine. Osteosarkóm je len vzácné **viacložiskový** a takmer v dvoch tretinách postihuje **dlhé kosti v tesnej blízkosti kolenného kĺbu** (distálna metafýza femuru a proximálna metafýza tíbie). V ostatných kostiach sa vyskytuje vzácné. V laboratórnom obraze môže byť zvýšená alkalická fosfatáza alebo LDH.

B. Zobrazovacie vyšetrenia a staging

Už natívna snímka obvykle odhalí deštrukciu kosti ako zle ohraničené osteolytické alebo zmiešané lyticko-sklerotické ložiská, obklopené rôzne veľkou mäkkou tkanivovou zložkou nádoru. Niekedy je prítomná paralelná viacvrstvová periosteálna novotvorba kosti, ktorá sa podobá cibulovým šupkám. Periost je nadvihnutý v podobe Codmanovho trojuholníka. Kortikálne zmeny kosti presnejšie zobrazí CT, extraoseálny a intraoseálny rozsah postihnutia sa najlepšie zobrazí na MRI. Metastázy zobrazí CT hrudníka a rádioizotopové vyšetrenie skeletu. Najčastejším miestom metastázovania sú pľúca (20 %) a iné kostí. Aspirácia a biopsia kostnej drene nie je indikovaná. Na stanovenie diagnózy je nevyhnutná histologizácia bioptickej vzorky tumoru. Stagingový systém je založený na lokálnom rozsahu nádoru a prítomnosti alebo absencie vzdialených metastáz. Pri nádoroch kostí sa nedá použiť klasický štvorstupňový klasifikačný systém, preto sa používa trojstupňový **systém podľa Ennekinga**:

Tab. 9 Klasifikačný systém pre kostné nádory podľa Ennekinga

Štádium I A	Nádor s nízkym histologickým gradingom ohraničený na pôvodnú kosť, bez metastáz
Štádium I B	Nádor s nízkym histologickým gradingom, ktorý presahuje pôvodnú kosť, bez metastáz
Štádium II A	Nádor s vysokým histologickým gradingom, mimokostná zložka nádoru nie je prítomná, bez metastáz
Štádium II B	Nádor s vysokým histologickým gradingom, s mimokostnou zložkou, bez metastáz
Štádium III	Akýkoľvek nádor, s metastázami

Liečba a prognóza

Historické štúdie ukázali, že až u 50 % pacientov sa po chirurgickej liečbe objavili pľúcne metastázy v priebehu 6 mesiacov. Tieto štúdie sú dôkazom prítomnosti mikrometastáz v čase diagnózy. Klinické štúdie s adjuvantnou chemoterapiou ukázali prežívanie bez návratu ochorenia u 55 – 85 % pacientov sledovaných 3 – 10 rokov po liečení.

Osteosarkóm je vysoko rádiorezistentný nádor, a preto rádioterapia nehrá žiadnu úlohu v primárnom manažmente. Chemoterapia sa podáva pred radikálnym chirurgickým zákrokom (neoadjuvantná chemoterapia). Pri OS sa používajú v kombinácii doxorubicín, metotrexát vo vysokých dávkach, ifosfamid, cisplatina, pri vysokom riziku aj karboplatina a etopozid. Chemoterapia umožňuje skorú liečbu mikrometastáz a zmenší nádor, čo umožní končatinu zachrániť. Histologické vyšetrenie nádoru po podaní predoperačnej chemoterapie zistí, ako senzitívne nádor odpovedá na podávanú chemoterapiu.

2. Ewingov sarkóm

Ewingov sarkóm (ES) predstavuje len 10 % všetkých primárnych kostných nádorov. ES patrí do skupiny nádorov z tzv. malých okrúhlych modrých buniek. Diferenciálna diagnóza týchto nádorov zahŕňa rabdomyosarkóm, lymfómy a neuroblastóm. Hoci najčastejšie ide o kostný tumor, môže sa tiež vyskytnúť v mäkkom tkanive a nazýva sa extraoseálny Ewingov sarkóm alebo periférny neuroektodermálny tumor. Histogenetický pôvod ES je odvodený z primitívnych postgangliových buniek parasympatikového nervového systému, čo vysvetľuje aj jeho častú extraoseálnu lokalizáciu. Spolu s histopatologicky o niečo diferencovanejšou formou tumoru, primitívnym periférnym neuroektodermovým tumorom (PPNET) sa zaraďujú k nádorom skupiny Ewingovho sarkómu (Ewing's sarcoma family of tumors – ESFT), ktoré sú charakterizované v 90 – 95 % nádorov translokáciou chromozómov: t(11;22) (q 24;q 12) alebo t(21;22) (q22;q12).

A. Klinický obraz

Najčastejším príznakom je bolesť v mieste primárneho nádoru, môže byť s opuchom alebo bez neho a bez erytému. Neexistujú špecifické laboratórne nálezy charakteristické pre ES, ale môže byť zvýšené LDH. Ewingov sarkóm je častejšie sprevádzaný aj systémovými príznakmi – horúčkou a chudnutím. Niekedy môže napodobňovať osteomyelitídu. ES a PNET postihuje prevažne dlhé a ploché kosti. Polovica vzniká na dolných končatinách, najčastejšie v stehnovej kosti (20 – 25 %). V panve je 20 – 25 % nádorov, približne 13 % je na horných končatinách, najviac v ramennej kosti, 13 % v axiálnom skelete a rebrách a 2 – 5 % na tvári a lebke.

B. Zobrazovacie vyšetrenia a staging

Obraz ES na rádiologickom zobrazení sa prekrýva s osteosarkómom, hoci ES väčšinou postihuje diafýzu dlhých kostí. V oblasti centrálného axiálneho skeletu vzniká až 40 % ES. Pri vyšetrení v čase diagnózy je dôležité MRI zobrazenie primárneho ložiska a rovnako aj rozsah postihnutia. To je podstatné na plánovanie chirurgickej a radiačnej liečby. Metastázy sa vyskytujú asi u 25 % pacientov. Najčastejšie miesta metastázovania sú: pľúca (38 %), kosti, najmä chrbtica (31 %) a kostná dreň (11 %). Medzi základné stagingové vyšetrenia patria CT pľúc, zobrazenie skeletu, scintigrafia a bilaterálna aspirácia a biopsia kostnej drene.

Základom na stanovenie diagnózy je biopsia nádoru. Histologicky sa ES skladá z nediferencovaných buniek s hyperchromatickým jadrom, dobre definovanými hranicami a nevýraznou cytoplazmou. Pri potvrdení diagnózy je nápomocná imunohistochemia a cytogenetika.

C. Liečba a prognóza

Liečba sa začína podávaním systémovej chemoterapie po biopsii a následne pokračuje aj lokálnou kontrolou. V závislosti od mnohých faktorov môže byť lokálna kontrola vykonaná chirurgickou liečbou, ožiareníím alebo kombináciou oboch metód. Pacienti na Slovensku sa liečia podľa Európskeho protokolu, kde sa začína podávaním indukčnej chemoterapie (vinkristín, ifosfamid, doxorubicín, etopozid) pred chirurgickým výkonom s následnou konsolidáciou

(vinkristín, aktinomycín D, ifosfamid/cyklofosfamid). U pacientov s vysokým rizikom nasleduje autológna TKB s myeloablačným prípravným režimom (busulfan, melfalan). Pri resekcii tumoru sa uprednostňuje riešenie so zachovaním končatiny pred amputáciou. Pacienti s malým, lokalizovaným nádorom (menej ako 200 ml) majú prežívanie bez návratu ochorenia 60 – 70 %. Pre pacientov s metastázami a veľkými nádormi v oblasti panvy nie je prognóza priaznivá, prežíva menej ako 30 % pacientov.

4.4 Rabdomyosarkóm

Základy diagnostiky a typické znaky

- nebolestivý, progresívne sa zväčšujúci nádor, proptóza, chronický výtok (z nosa, ucha, pošvy, sínusov), obrna hlavových nervov
 - obštrukcia močového traktu, obstipácia, hematória
-

Úvodná charakteristika

Rabdomyosarkóm (RMS) patrí medzi najčastejšie nádory mäkkých tkanív a predstavuje asi 10 % solídnych nádorov v detstve. Vrchol výskytu je v období od 2 – 5 rokov, u 70 % detí sa zistí pred 10. rokom života. Druhý menší vrchol výskytu je v období adolescencie, s nádormi najmä v oblasti končatín. Chlapci bývajú postihnutí častejšie ako dievčatá.

Rabdomyosarkóm sa môže vyskytnúť kdekoľvek v tele. Histologicky pochádza RMS z nezrelých mezenchýmových buniek vyzrievajúcich do línie priečne pruhovaných svalov. Na základe patologických znakov sa rabdomyosarkóm klasifikuje na podtypy: embryonálny sarkóm (60 – 80 %), ktorého podtypom je botryoidný alveolárny sarkóm (15 – 20 %), nediferencovaný sarkóm (8 %), pleomorfný sarkóm (u dospelých, 1 %) a iné sarkómy (11 %). Tieto podtypy sa vyskytujú na typických miestach a majú rôzny metastatický potenciál a prognózu. Hoci patogenéza rabdomyosarkómu nie je známa, v niektorých prípadoch možno zistiť genetickú predispozíciu. Li Fraumeniho syndróm vzniká ako výsledok vrodenej mutácie p53 tumorového supresorového génu, ktorej výsledkom je vysoké riziko vzniku sarkómov kostí a mäkkých tkanív a malígnt v mladom veku, pred 45. rokom života. Medzi ďalšie genetické predispozície patrí neurofibromatóza a Costellov syndróm (typické mutácie v *HRAS* géne, fenotypovo sa prejavuje miernou alebo strednou mentálnou retardáciou, nízkym vzrastom, kongenitálnymi srdcovými chybami).

S alveolárnym rabdomyosarkómom sú spojené dve charakteristické chromozomálne translokácie:

- t(2,13), → PAX3-FOXO1 (60 %) spojená s nepriaznivou prognózou
- t(1,13), → PAX7-FOXO1 (20 %) spojená s priaznivou prognózou pre pacientov s metastatickým postihnutím – zlepšené prežívanie

S embryonálnym sarkómom sú spojené tzv. na prítomnosť translokácie negatívne sarkómy:

- LOH/LOI at 11p15 locus, s génom IGF2
- LOI: bialelová expresia maternálneho imprintovaného IGF2
- LOH: strata maternálneho imprintingu IGF2, s reduplikovaním expresie paternálnej alely (*uniparental disomy*)

A. Klinický obraz

Symptómy a príznaky vyplývajú z poruchy funkcie časti tela, ktorá je spôsobená zväčšujúcim sa tumorom alebo lymfatickou uzlinou. (Tab. 10) Podľa lokalizácie môžu nádory spôsobovať ptózu, opuch viečka, oftalmoplégii, obštrukciu nosa s purulentným alebo sangvinolentným výtokom. Rabdomyosarkómy v urogenitálnom trakte zapríčiňujú hematúriu, dyzúriu, obštrukciu močového mechúra alebo sangvinolentný výtok z vagíny. Pri lokalizácii na končatinách tvoria rýchlo rastúcu tuhú rezistenciu, neskôr aj s bolesťou, zdurením a začervenaním. Často sú zväčšené regionálne lymfatické uzliny. Takmer štvrtina pacientov má pri prezentácii ochorenia vzdialené metastázy v pľúcach, pečeni, kostiach a kostnej dreni. Polovica pacientov má pri manifestácii ochorenia neresekovateľný primárny tumor.

B. Zobrazovacie vyšetrenia

Rtg snímka, CT a MRI pomôžu určiť rozsah primárneho nádoru a vyšetriť regionálne lymfatické uzliny. CT hrudníka, vyšetrenie skeletu scintigrafiou, bilaterálne vyšetrenie kostnej drene sú súčasťou základného vstupného vyšetrenia na zisťovanie metastáz. Ostatné vyšetrenia sa indikujú podľa postihnutej lokalizácie. Napr. v prípade paramengeálneho postihnutia sa vyšetruje likvor.

Tab. 10 Klinická charakteristika rhabdomyosarkómu

Postihnuté miesto	Frekvencia %	Symptómy a príznaky	Predominantný patologický podtyp
Hlava a krk	35		embryonálny RMS
Orbita	9	proptóza	
Parameningeálne	16	obrna hlavových nervov, obštrukcia sínusov alebo ucha s výtokom alebo bez neho	
Iné	10	nebolestivá, progredujúca masa	
Urogenitálny trakt	22		embryonálny RMS (botryoidný variant)
Močový mechúr a prostata	13	hematúria, obštrukcia močového traktu,	
Pošva a maternica	2	nádor v oblasti panvy, vaginálny výtok	
Paratestikulárne	7	nebolestivý nádor	
Končatiny	18	Opuch, zvyčajne u adolescentov	alveolárny RMS (50 %), nediferencovaný
Iné	25	nádor, opuch	alveolárny nediferencovaný RMS

C. Liečba

Optimálna liečba RMS je komplexná a kombinovaná. Keď je to možné, tumor by mal byť resekovaný. To je však sťažené pri niektorých lokalizáciách a pri veľkých nádoroch. Ak je možná len parciálna resekcia, väčšinou je chirurgický výkon limitovaný len na biopsiu nádoru a lymfatických uzlín. Debulking neresekovateľných nádorov môže zlepšiť výsledok. Chemoterapia (napr. ifosfamid, vinkristín a aktinomycín alebo karboplatina, epirubicín a vinkristín) často dokáže konvertovať inoperabilný nádor na resekovateľný. Second look operácie sa robia s cieľom odstrániť reziduálne tkanivo a potvrdiť odpoveď na chemoterapiu. Rádioterapia sa

používa na lokálnu kontrolu a je to efektívna liečebná metóda v kontrole mikroskopickej aj makroskopickej reziduálnej choroby.

Pre prognózu je dôležitá reseabilita nádoru a štádium ochorenia. Dobrú prognózu majú urogenitálne a lokalizované tumory, pri ktorých je 5-ročné prežívanie 60 – 80 %. Nádory diagnostikované vo IV. štádiu a po relapse majú 5-ročné prežívanie menej ako 20 %.

4.5 Retinoblastóm

Retinoblastóm (RBL) je neuroektodermálny malígny nádor, ktorý vychádza z embryonálnej neurálnej retiny. Predstavuje asi 3 % malígnych ochorení u detí mladších ako 15 rokov. Jeho incidencia je 11 nových prípadov na milión detí vo veku do 5 rokov. Je to najčastejší vysoko malígny nádor oka u malých detí a vo vyspelých štátoch je príčinou slepoty u 5 % detí. RBL je malignitou raného detstva, 90 % nádorov sa zistí pred 5 rokom života. Bilaterálne nádory sa vyskytujú v 20 – 30% prípadov a sú diagnostikované u mladších detí (s mediánom veku 14 mesiacov) v porovnaní s unilaterálnym ochorením (medián veku 23 mesiacov).

Retinoblastóm je prototypom hereditárneho onkologického ochorenia, je geneticky podmienený mutáciou alebo deléciou tumorového supresorového génu RB1 na 13. chromozóme (13q14). Je to tumorový supresorový gén, ktorý za normálnych okolností reguluje bunkový rast. Keď je gén inaktivovaný, ako je tomu v prípade RBL, rast bunky nie je kontrolovaný. Nekontrolovaný bunkový rast vedie k tvorbe nádoru. Aby vznikol nádor je nevyhnutá inaktivácia oboch alel.

Retinoblastóm môže vzniknúť v dedičnej alebo nededičnej forme. Podľa rozdielneho klinického správania dvoch foriem Knudson navrhol dvojzásahovú hypotézu o vzniku retinoblastómu. Predpokladal, že na to, aby bunka získala nádorový potenciál, sú nevyhnutné dva nezávislé zásahy. Mutácia na RB1 lokuse môže byť vrodená alebo vznikne spontánne. V prípade hereditárnych foriem vzniká prvá mutácia počas gametogenézy buď spontánne (90 %), alebo prenosom od rodiča (10 %). Táto mutácia sa nachádza v každej retinálnej bunke a tiež vo všetkých somatických a zárodočných bunkách. U 90 % ľudí, ktorí sú nositeľmi takejto zárodočnej mutácie, vznikne retinoblastóm. Na vznik nádoru je nutná strata aj druhej RB1 alely. Strata len jednej alely nestačí na vznik RBL. Druhá mutácia vzniká len v somatickej (retinálnej) bunke. V prípade nezdedených foriem (60 %) vznikajú obidve mutácie v somatických bunkách, teda až po ukončení gametogenézy.

Všetky bilaterálne tumory a 20 % unilaterálnych tumorov sú hereditárne. V rodinách s hereditárnou formou je nevyhnutný pravidelný skrining tohto ochorenia od novorodeneckého obdobia.

Klinický obraz

A. Klinické príznaky

Väčšina detí prichádza do lekárskej starostlivosti v čase, keď je tumor ešte „uväznený“ v očnej guli. Najčastejším klinickým prejavom retinoblastómu (60 % prípadov) je leukokória (biely pupilárny reflex). Niekedy si môžu rodičia všimnúť nezvyčajný obraz alebo asymetriu očí na fotografii. K diferenciálnej diagnostike leukokórie patrí *toxocara canis granuloma*, astrocytický hamartóm, retinopatia alebo prematurita. Strábizmus (20 % pacientov) sa objaví v prípade, že tumor postihuje makulu a je prítomná strata centrálného vízu. Vzácnym je výskyt (7 % pacientov) červeného oka s glaukómom alebo proptózou. Niekedy je prítomná heterochrómia (rozdielna farba dúhoviek) pri neovaskularizácii.

B. Diagnostika

Pri podozrení na RBL je nutné detailné oftalmoskopické vyšetrenie oboch očí v celkovej anestézii. Oftalmológovia stanovujú diagnózu pri vyšetrení, ktoré ukáže krémovo ružovú masu projikujúcu sa do sklovca, prípadne odlúčenie retiny a krvácanie do sklovca. Sonografické vyšetrenie bulby a orbity doplnené CT a MRI vyšetrením odhalí rozsah nádoru. V 48 % sa nájdu kalcifikáty. Iniciálne vyšetrenie nádoru by malo byť doplnené stagingovým vyšetrením kostnej drene a meningov.

C. Liečba

Cieľom liečby je vyliečenie ochorenia a zachovanie zraku. Výber liečby závisí od veľkosti, lokalizácie a počtu intraokulárnych lézií. Na lokálnu kontrolu sa používa kryoterapia, fotokoagulácia, intravitreálna aplikácia chemoterapie. Vďaka včasnej detekcii nádoru sa rádioterapiou a chemoterapiou (cyklofosfamid, vinkristín, doxorubicín, cisplatina, karboplatina, etopozid, tenipozid a metotrexát) trvalo vylieči väčšina pacientov. Prognóza metastatického ochorenia je stále zlá, prežíva len 10 % chorých. Absolútnou indikáciou k enukleácii je *no visus*, neovaskulárny glaukóm, nemožnosť kontroly nádorového rastu.

Deti s RBL limitovaným na retinu majú výbornú prognózu, šanca na vyliečenie je až 90 %. Mortalita je v korelácii s rozsahom postihnutia optického nervu, orbitálneho postihnutia alebo s masívnou inváziou chorioidey.

Pacienti s vrodenu mutáciou majú vysoké riziko vzniku sekundárnych primárnych nádorov. Osteosarkóm sa objavuje až v 40 % prípadov. Sekundárne malignity vznikajú u pacientov s rádioterapiou aj bez nej. 30-ročná kumulatívna incidencia sekundárnych nádorov je 35 % u tých, ktorí boli liečení rádioterapiou a 6 % u tých, ktorí nedostávali rádioterapiu. Riziko sa časom zvyšuje. Hoci rádioterapia zvyšuje riziko vzniku sekundárnych malignít, hlavnou príčinou je prítomnosť RBL génu.

4.6 Nádory pečene

Dve tretiny nádorov pečene, ktoré sa nájdu u detí, sú malígne. Nádory pečene tvoria približne 1 % všetkých nádorových ochorení v detskom veku. Deväťdesiat percent pečenných malignít tvoria buď hepatoblastóm alebo hepatocelulárny karcinóm (HHC). Hepatoblastómy sú najčastejšie nádory pečene u detí mladších ako 5 rokov a HHC je zase častejší po desiatom roku života. Z benígnych nádorov predstavujú hamartómy alebo vaskulárne nádory, ako sú hemangiómy, až 60 %. Hepatoblastóm je asociovaný s genetickými syndrómami predisponujúcimi k vzniku malígnych ochorení (napr. pri familiárnej adenomatóznej polypóze, Li Fraumeniho syndróme) a HHC s cirhózou pečene. Typické charakteristické znaky pre tieto dva nádory sú zobrazené v tabuľke 11.

Tab. 11 Charakteristické znaky hepatoblastómu a hepatocelulárneho karcinómu

	Hepatoblastóm	Hepatocelulárny karcinóm
Vek - medián, (rozsah)	1 rok (0 – 3 roky)	12 rokov (5 – 18 rokov)
Chlapci : dievčatá	1,7:1	1,4:1
Asociované znaky, syndrómy	hemihypertrofia, Beckwithov-Wiedemannov sy, prematurita, Gardnerov sy	hepatitída B, hereditárna tyrozinémia, biliárna cirhóza, deficit alfa 1 antitrypsínu
Patologické znaky	fetálne alebo embryonálne bunky, mezenchymálna zložka (30 %)	veľké pleomorfné nádorové bunky
Hyperbilirubinémia	5 %	25 %
Zvýšené AFP	viac ako 90 %	50 %
Abnormálne pečenné testy	15 – 30 %	viac ako 30 – 50 %

A. Klinický obraz

Väčšina nádorov pečene sa prejaví ako asymptomatická nádorová expanzia spojená so zväčšením brucha, ktoré si všimnú rodičia alebo pediater. Asi 10 % hepatoblastómov sa zistí náhodne pri rutinnom vyšetrení. Ikterus je iniciálne zriedkavým príznakom a bolesti brucha,

neprosievanie, vracanie sa vyskytujú častejšie pri hepatocelulárnom karcinóme. Výnimočne môže byť u chlapcov prezentujúcim príznakom predčasná puberta. Alfa fetoproteín je často zvýšený a je vhodným markerom na sledovanie odpovede na liečbu.

B. Diagnostika

Pri stanovení diagnózy sú nevyhnutné zobrazovacie vyšetrenia brucha (sonografia, CT, MRI). Malígne nádory sú difúzne hyperechogénne, zatiaľ čo benígne nádory sú obyčajne veľmi slabo echogénne. Vaskulárne lézie obsahujú oblasti s rôznym stupňom echogenity. Sonografia je vhodná aj na zobrazenie hepatálnych, portálnych žíl a dolnej dutej žily. Na zistenie rozsahu metastatického šírenia sa robí CT pľúc. Vzhľadom na extrémne zriedkavé metastázovanie do kostnej drene nie je indikovaná aspirácia ani biopsia kostnej drene.

C. Liečba a prognóza

Všeobecne akceptované prognostické faktory pri HB sú resekabilita nádoru, prítomnosť metastáz a extrahepatálne šírenie (vrátane intravaskulárneho šírenia). Normálna alebo nízka hladina AFP koreluje s nepriaznivou prognózou. Rozdelenie pacientov do rizikových skupín na základe prognostických faktorov následne určuje intenzitu liečby. Prognóza závisí od typu nádoru a možnosti chirurgickej liečby. Kľúčovú úlohu v liečbe hepatoblastómu a HHC má radikálna chirurgická resekcia tumoru aj metastáz. Predoperačná chemoterapia (cisplatina, doxorubicín, pri HHC aj karboplatina) sa podáva pri primárne neresekovateľných tumoroch s následným chirurgickým riešením. Pooperačne sa ďalej aplikuje uvedená chemoterapia. Pri refraktérnych a rekurentných tumoroch sa podáva aj irinotekan. Pri inoperabilných tumoroch sa po predoperačnej cytostatickej liečbe uplatňuje aj transplantácia pečene s 5-ročným prežívaním 70 – 80%.

Asi 50 – 60 % hepatoblastómov možno kompletne resekovat'. Miera vyliečenia pri HB stúpla z 25 – 30 % (80. roky minulého storočia) na 75 – 80 % v súčasnosti.

Iná je situácia pri HCC, ktorých biologické správanie je odlišné od HB. Aj tu je hlavnou liečebnou modalitou chirurgická resekcia. Iniciálne je HCC resekovateľný len v asi 20 – 30 %. Vďaka chemorezistencii neodpovedá významne ani na podávanie adjuvantnej CHT. Z pacientov s HCC a kompletnou resekciou len jedna tretina patrí k dlhodobo prežívajúcim.

4.7 Germinálne nádory

Germinálne nádory predstavujú heterogénnu skupinu benígnych a malígnych nádorov s relatívne dobrou prognózou. U mladších detí sú zriedkavé, no u adolescentov patria spolu s Hodgkinovým lymfómom k najčastejším nádorovým ochoreniam. Vznikajú z primitívnych germinálnych buniek, ktoré migrujú zo žltkového vaku na miesto budúcich gonád. Lokalizované sú v gonádach, resp. i extragonadálne v stredovej línii organizmu niekedy aj intrakraniálne.

A. Klinický obraz

Klinická manifestácia je rôznorodá. Ovariálne tumory sa najčastejšie prejavujú bolesťami brucha, testikulárne nádory nebolestivým zväčšením testis, extragonadálne tumory podľa anatomickej lokalizácie (napr. nádorová masa v sakrokokcygeálnej oblasti). Existuje veľké množstvo histologických podtypov, medzi najčastejšie patria: zrelý a nezrelý teratóm, tumor zo žltkového vaku, germinóm, embryonálny karcinóm, choriokarcinóm a gonadoblastóm.

Nádory testes sú najčastejšie solídne nádory vo veku 15 – 34 rokov.

B. Liečba

V terapii je dôležitá radikálna resekcia tumoru, ako aj kombinovaná cytostatická liečba vzhľadom na ich chemosenzitivitu (bleomycín, etopizid, cisplatina). Prognóza extrakraniálnych tumorov je veľmi dobrá, prežíva 80 – 100 % pacientov.

Pri nástupe puberty je potrebné poučiť chlapcov o význame a technike samovyšetrenia semenníkov ako prevencii potenciálne závažného ochorenia aj neplodnosti..

4.8 Histiocytóza z Langerhansových buniek

Základy diagnostiky a typické znaky

- seboroický kožný raš
 - plienková dermatitída
 - výtok z uší
 - bolesti kostí
-

Úvodná charakteristika

Histiocytóza z Langerhansových buniek (LCH, v minulosti označované ako histiocytóza X) predstavuje vzácne a veľmi málo objasnené spektrum ochorení. Môže sa objaviť ako izolovaná lézia alebo ako systémové diseminované ochorenie prakticky v každej časti tela. Do jej spektra patria ochorenia a syndrómy: eozinofilný granulóm, Handova-Schüllerova-Christianova choroba a Lettererova-Siweho choroba. LCH nie je pravá malignita, ale je to klonálna, reaktívna proliferácia normálnych histiocytoov, ktorá pravdepodobne vzniká ako výsledok poruchy regulácie imunitného systému. Charakteristickým patologickým znakom je proliferácia histiocytoových buniek, ktorá prekračuje rámec normálneho zápalového procesu. Langerhansove histiocyty majú typické znaky v zobrazení v svetelnom mikroskope, jadrá sú hlboko zarezané (v tvare kávového zrnka) a predĺžené, cytoplazma je bledá. Medzi ďalšie diagnostické charakteristiky patria expresia CD1 na povrchu buniek a pozitívne imunohistochemické farbenie na S 100 proteín.

A. Klinický obraz

Vzhľadom na to, že LCH predstavuje široké spektrum ochorení, klinický prejav môže byť veľmi variabilný, od jednoduchého lokalizovaného asymptomatického ochorenia až po veľmi diseminované a závažné ochorenie.

Pacienti s **lokalizovaným ochorením** prichádzajú primárne s léziou, ktorá je limitovaná na postihnutie kostí. Často je diagnostikovaná náhodne na RTG snímkach, ktoré boli robené

z iných dôvodov. Tieto lézie sú dobre ohraničené a často sa nachádzajú na lebke, klavikule, rebrách a stavcoch. Tieto lézie môžu byť bolestivé. Pacienti môžu mať tiež lokalizované ochorenie kože, často ako plienková dermatitída, ktorá neodpovedá na liečbu a pretrváva.

U malého počtu detí s týmto ochorením sa môžu rozvinúť kostné lézie, teplota, úbytok na hmotnosti, zápal stredného ucha, exoftalmus a *diabetes insipidus*. Deti s takýmto **multifokálnym ochorením**, historicky označovaným ako Handova-Schüllerova-Christianova choroba, majú často generalizované symptómy a poruchu funkcie orgánov.

Diseminovaná forma LCH, historicky označovaná ako Lettererova-Siweho choroba, sa typicky objavuje pred 2. rokom života so seboroickou dermatitídou, teplotou, úbytkom na hmotnosti, lymfadenopatiou, hepatosplenomegaliou, hematologickými abnormalitami.

Diagnóza je stanovená z biopsie postihnutého orgánu. Vyšetrovací proces by mal obsahovať krvný obraz, pečeňové a obličkové testy, vyšetrenie skeletu alebo scintigrafiu skeletu a rozbor moču (*diabetes insipidus*).

B. Liečba a prognóza

Výsledky liečby LCH sú veľmi rôznorodé a proces môže ustúpiť spontánne. Izolované lézie nemusia vždy vyžadovať liečbu. Ak je to potrebné, chirurgicky sa odstránia, prípadne sa intralezionálne podajú kortikoidy alebo liečba rádioterapiou. Lokalizované lézie majú výbornú prognózu.

Multifokálne ochorenie sa často lieči systémovou chemoterapiou. V liečbe sa používa prednizón alebo vinblastín. Chemoterapia sa dáva opakovane alebo kontinuálne až po vymiznutie lézií. V rámci medzinárodnej spolupráce je dostupný spoločný liečebný protokol pre LCH. Medzi účinné lieky patrí 6-merkaptopurín, metotrexát, etopozid. Pri refraktórnom ochorení sa môže zvažovať TKB.

Predpovedať prognózu je ťažšie pri multifokálnom ochorení. Medzi prognostické faktory patria vek, stupeň postihnutia orgánov a odpoveď na liečbu. Dojčatá s diseminovaným ochorením majú nepriaznivú prognózu, mortalita dosahuje až 50 %.

5 NESKORÉ NÁSLEDKY LIEČBY U ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

U pacientov, ktorí boli vyliečení z detského onkologického ochorenia, sa následne zistili rôzne neskoré následky chirurgickej liečby, rádioterapie a chemoterapie. Súčasný odhad je, že 1 zo 700 dospelých mladších ako 45 rokov je pacient liečený v detstve na malígne ochorenie (survivor). Najväčšie zdroje údajov o neskorých následkoch poskytuje register The Childhood Cancer Survivor Study v USA, kde sa sleduje skupina viac ako 13 000 pacientov liečených na detskú malignitu.

Komplikácie rastu

Najväčším rizikom vzniku komplikácií normálneho rastu je ožiarenie CNS. Komplikácie rastu vznikajú v dôsledku sekundárneho poškodenia hypofýzy a deficitu rastového hormónu. Nové údaje liečby ALL poukazujú na to, že aj samotná chemoterapia spôsobuje utlmenie lineárneho rastu, a to bez možnosti dobehnutia tohto deficitu po ukončení chemoterapie. Až u 90 % pacientov, ktorí sú liečení rádioterapiou nad 30Gy na CNS, sa v priebehu dvoch rokov zistí deficit rastového hormónu. Efekt ožiarenia CNS závisí aj od veku dieťaťa. Deti mladšie ako 5 rokov patria medzi zvlášť citlivé. Títo pacienti majú úžitok z podávania rastového hormónu. V súčasnosti nie je známe, že by táto liečba spôsobila relaps onkologického ochorenia. Ožiarenie chrbtice inhibuje rast tiel stavcov. Asymetrické ožiarenie chrbtice môže vyústiť do skoliózy.

Pri sledovaní pacienta po ukončení liečby sa odporúča veľmi pozorne sledovať parametre rastu: výšku, hmotnosť, rýchlosť rastu, vyšetrenie skoliózy a ak je to indikované, tak aj vyšetrenie rastového hormónu.

Endokrinologické komplikácie

Deti, ktoré sú liečené celotelovou rádioterapiou, rádioterapiou na CNS, alebo lokálne na krk, majú zvýšené riziko rozvoja porúch funkcie štítnej žľazy, prejavujúcich sa najčastejšie ako hypotyroidizmus. Riziko rastie pri dávke viac ako 3000 cGy na CNS a 4000 cGy na krk. Priemerný čas do rozvoja poruchy štítnej žľazy je 12 mesiacov po liečbe, ale rozsah je rôzny. Preto by pacienti mali mať monitorovanú funkciu štítnej žľazy 1-krát ročne a to aspoň 7 rokov

po ukončení liečby. Väčšina pacientov má síce normálnu hladinu tyroxínu, ale zvýšenú hladinu TSH. Títo pacienti sú indikovaní na substitučnú liečbu, pretože pretrvávajúca stimulácia môže predisponovať k vzniku uzlíkov a karcinómu štítnej žľazy. Vzácnne sa môže u pacientov po ožiarení vyskytnúť hypertyreoidizmus.

Medzi ďalšie možné endokrinné poruchy patria predčasná puberta, oneskorená puberta alebo neplodnosť. Predčasná puberta vzniká najčastejšie u dievčat po ožiarení CNS a aktivácií hypotalamovo-hypofyzárnej osi.

Gonadálna dysfunkcia u chlapcov vzniká po ožiarení semenníkov (pacienti po ožiarení semenníkov pri ALL, brucha pri HD alebo celotelovom ožiarení pred transplantáciou). Ožiarenie poškodzuje germinálne epitelové bunky (vznik azospermie) a Leydigove bunky (nízke hladiny testosterónu a oneskorená puberta). Medzi cytostatické lieky, ktoré spôsobujú gonadálnu dysfunkciu a abnormálne hladiny LH a FSH, patria alkylačné látky – ifosfamid a cyklofosfamid. Ak sa predpokladá gonadálna dysfunkcia po liečbe, odporúča sa ponúknuť adolescentom možnosť zamrazenia spermií pred začatím liečby.

Pri abdominálnom ožiarení a expozícií ovárií môže dôjsť k oneskoreniu nástupu puberty a k zvýšeniu FSH a LH a poklesu hladín estrogénov. Dievčatá, ktoré podstúpia celotelové ožiarenie v rámci predtransplantačnej prípravy a tí, u ktorých je ožiarená kraniospinálna os, majú zvýšené riziko oneskoreného nástupu puberty rovnako ako aj predčasný nástup menopauzy. U pacientok, ktoré majú zvýšené riziko gonadálnych komplikácií, je potrebné sledovať menštruačnú anamnézu a v prípade indikácie monitorovanie LH, FSH a estrogénov. Doteraz žiadna štúdia neposkytla údaje o zvýšenom riziku spontánnych potratov, predčasných pôrodov, o vrodených malformáciách alebo genetických ochoreniach u detí tých rodičov, ktorí boli liečení na onkologické ochorenie. U tých žien, ktoré dostávali rádioterapiu na brušnú oblasť, sa môže vyvinúť vaskulárna insuficiencia maternice a tehotenstvo v ich prípade sa považuje za rizikové.

Kardiopulmonálne komplikácie

Poruchy pľúcnych funkcií sa väčšinou prejavujú ako pľúcna fibróza. Rizikové pre vznik pľúcnej toxicity sú najmä bleomycín, nitrózurea, busulfan a celotelové ožiarenie. Pľúcna toxicita spôsobená cytostatikami je závislá od totálnej kumulatívnej dávky. Na funkčnom vyšetrení pľúc

sa toxicita prejavuje ako reštrikčná porucha. Týmto pacientom by malo byť odporučené, aby sa vyhýbali fajčeniu a aby na túto poruchu upozornili lekárov v prípade, že idú podstúpiť vyšetrenie alebo zákrok v celkovej anestézii.

Kardiálne komplikácie sú väčšinou výsledkom podávania antracyklínov, ktoré poškodzujú a deštruujú myocyty, čo vedie k nepravidelnému rastu myokardia a nakoniec vyústi do kongestívneho srdcového zlyhania. Incidencia antracyklínovej kardiomyopatie závisí od kumulatívnej dávky. U najmenej 5 % pacientov, ktorí dostali kumulatívnu dávku viac ako 550 mg/m², sa rozvinie porucha srdcových funkcií.

Ožiarenie mediastína, obvyčajne pri HD, sa spája so zvýšeným rizikom vzniku koronárnej arteriálnej choroby a vzácne aj so vznikom chronickej reštrikčnej perikarditídy.

K súčasným odporúčaniam patria vyšetrenia ECHO a EKG raz za 1 – 5 rokov. Frekvencia závisí od veku, kedy bola podávaná liečba, od celkovej kumulatívnej dávky a od ožiarenia mediastína. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať tým pacientom, ktorí boli liečení antracyklínmi vo veku mladšom ako 4 roky alebo dostali kumulatívnu dávku antracyklínov viac ako 500 mg/m². Pri zisťovaní včasnej kardiotoxicity môžu napomôcť vyšetrenia hladín kardiálneho troponínu T alebo natriumuretického peptidu.

Renálne komplikácie

Dlhodobé poruchy obličkových funkcií pramenia z liečby cisplatinou, alkylačnými látkami (ifosfamid alebo cyklofosfamid) alebo z ožiarenia panvy. Pacienti, ktorí boli liečení cisplatinou, môžu mať poruchu klírensu kreatinínu, s odpoveďou alebo bez nej v sérových hladinách kreatinínu a tiež sa môže rozvinúť porucha tubulárnych funkcií s hypomagneziémiou.

Alkylačné látky môžu zapríčiniť hemoragickú cystitídu, ktorá môže pretrvávať aj po ukončení chemoterapie a môže vyústiť do karcinómu močového mechúra. Ifosfamid môže spôsobiť vznik Fanconiho syndrómu a vyžaduje primeranú suplementáciu fosfátov. Ožiarenie panvy môže spôsobiť poruchu funkcie močového mechúra prejavujúcu sa ako enuréza, časté močenie a únik moču. Medzi odporúčaniami pre pacientov po liečbe nefrotoxickými látkami patrí monitorovanie moču, elektrolytový profil, krvný tlak. Zber moču na zistenie klírensu kreatinínu a sonografia obličiek sa má urobiť pri podozrení na obličkovú toxicitu.

Neuropsychické komplikácie

Pacienti po liečbe rádioterapiou na CNS pre ALL alebo nádory mozgu majú najväčšie riziko vzniku neuropsychických následkov. Závažnosť týchto poškodení je variabilná u jednotlivých pacientov a je závislá od dávky, veľkosti a lokalizácie ožarovaného poľa, od dĺžky času, ktorý ubehol od aplikácie ožiarenia, od veku dieťaťa v čase liečby a od pohlavia. Dievčatá sú citlivejšie na ožiarenie pre rýchlejší rast a vývoj mozgu počas detstva.

Ako hlavný následok CNS ožiarenia sa ukazuje porucha pozornosti, neverbálnych schopností, krátkodobej pamäte a problémy s matematikou. Výsledky nedávnych štúdií podporujú aj súvislosť medzi podávaním vysokých dávok metotrexátu, trojkombinovanej intratekálnej chemoterapie aj dexametazónu a závažnejším kongnitívnym poškodením mozgu.

Okrem toho, deti liečené na onkologické ochorenie majú častejšie problémy správania a slabšie sociálne schopnosti v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých súrodencov. Liečení adolescenti majú častejšie sklony k hypochondrii alebo k fóbiám.

Sekundárne malignity

Približne u 3 – 12 % detí po liečbe onkologického ochorenia vznikne nová malignita v priebehu 20 rokov od času prvej diagnózy. Toto je 10-krát vyššia incidencia v porovnaní s kontrolnou skupinou detí v rovnakom veku. Zvýšené riziko je spojené s podávaním alkylačných látok, epipodofylotoxínov (etopozid) a rádioterapie, primárnou diagnózou HD alebo retinoblastómu, alebo prítomnosť vrodeného genetického syndrómu (LiFraumeni, NF). Kumulatívna incidencia sekundárnej malignity 20 rokov od diagnózy je 3,2 % (CCSS).

Sekundárne hematologické malignity (AML) sa vyskytujú po liečbe epipodofylotoxínom alebo alkylačnými látkami.

Deti po rádioterapii majú zvýšené riziko sekundárnych malignít, ako sú sarkómy, karcinómy, nádory mozgu v mieste rádioterapie. Najčastejším solídny nádorom podľa registra CCSS u pacientov po liečbe pre HD bola rakovina prsníka (v oblasti ožareného poľa) a druhá v poradí rakovina štítnej žľazy.

6 SPIRITUÁLNE ASPEKTY LIEČBY ONKOLOGICKÉHO PACIENTA

(upravené podľa Julie R. Swaney, Detská univerzitná nemocnica Colorado)

Rakovina patrí medzi diagnózy, ktoré človeka vnútorne zasiahnu a dotknú sa až základov ľudského bytia. Na správu o onkologickom ochorení ľudia reagujú rôzne. Napriek tomu, že v dnešnej dobe nie je každý prípad rakoviny smrteľný, v mysli nejedného človeka často vyvstanú otázky zmyslu života a smrteľnosti.

V období stanovenia diagnózy a následne aj liečby onkologického ochorenia má pre mnohých ľudí spiritualita veľký význam. Ľudia hľadajú vnútorné aj vonkajšie podporné zdroje, aby dokázali čeliť a zvládať všetko, čo toto náročné obdobie prináša. Medzi vnútorné zdroje patrí psychická, duchovná, náboženská, existenčná, alebo filozofická podpora. Vonkajšie zdroje podpory predstavujú rodinu, priateľov, spoločenstvá veriacich, odbornú pomoc a rôzne druhy zdravotnej, psychologickéj a sociálnej starostlivosti.

Rozdiel medzi religiozitou a spiritualitou

Spiritualita nie je náboženstvo. Oveľa viac ľudí je založených skôr spirituálne ako nábožensky. Religiozita je druh spirituality, ktorý sa vzťahuje na usporiadaný, dogmatický súbor presvedčení, ktoré sa zvyčajne vysvetľujú v písaných textoch (Korán, Biblia, Kréda, Vyznania) a v inštitúciách (synagógy, kostoly). Spiritualita sa vzťahuje na „podstatu človeka ako jednotlivca“ a na modely alebo zvyky týkajúce sa základného významu a zmyslu života. Spiritualita je spojená s vytváraním významov.

Význam religiozity a spirituality v prípade choroby

Spiritualita alebo náboženské cítenie v prvom rade rakovinu neliečia. Religiozita a spiritualita predstavujú akýsi objektív, cez ktorý si človek vysvetľuje zmysel žitia a umierania. Pacienti s rakovinou a ich opatrovatelia často veria v niečo, čo im pomáha udržiavať nádej: chemoterapia, rádioterapia, lekári, vitamíny, špeciálna strava, vedomie, že Boh ich neopustí, poverčivé obrady alebo imunitný systém. To, v čo veria, im umožňuje dať zmysel ich bytiu a skúsenostiam, ktoré prežívajú. Keď sa človek vyrovnáva s rakovinou, jeho vnútorné presvedčenia o sebe samom – to,

čo sa ukrýva v jeho vnútri – hlboko vplývajú na spôsob, ktorým prežíva svoje skúsenosti. Mnohé štúdie naznačujú pozitívnu súvislosť medzi spiritualitou a ochorením, ako aj medzi spiritualitou a vyliečením. U pacientov, ktorí dokážu nájsť zmysel v okolnostiach, ktoré prežívajú, sa môže prejavovať vyššia miera fyzickej a psychickej pohody, menšia miera utrpenia v súvislosti so symptómami, viac optimizmu a lepšia schopnosť dlhodobej kognitívnej zmeny.

Duchovné potreby pacientov s rakovinou

Duchovné potreby sa, samozrejme, líšia v závislosti od presvedčení jednotlivca. Je však možné určiť niekoľko všeobecných tém, ktoré majú ľudia väčšinou spoločné. K duchovným potrebám pacienta môže patriť potreba:

- dať chorobe zmysel
- nájsť zmysel a význam uprostred prežívania svojho ochorenia
- cítiť, že okolie prijíma, rešpektuje a podporuje vnútorné presvedčenia človeka
- prekročiť hranice ochorenia a seba samého
- cítiť vlastnú kontrolu nad vecami a možnosť vzdať sa kontroly
- cítiť spojenie a niečiu starostlivosť
- prijať a vyrovnať sa s myšlienkou umierania a smrti
- odpustiť a získať odpustenie
- cítiť vďačnosť uprostred prežívania svojho ochorenia
- mať úľavu od utrpenia
- nájsť nádej

Úloha náboženského presvedčenia v procese vyrovnávania sa so smrteľným ochorením

Zdravá viera niektorým ľuďom pomáha lepšie sa vyrovnávať s realitou, zachovať si nádej, znášať neistotu a nestrátiť sebaúctu a dôstojnosť. „Náboženské presvedčenie“ nie je zárukou lepšieho zvládania ťažkostí, ale môže do určitej miery obmedziť úzkosť a utrpenie. Náboženské presvedčenia založené na viere v neustálu prítomnosť Boha pomáhajú pacientom uvedomiť si svoj význam a trvalosť hodnôt a prijať mnohoznačnosť ciest Božích. Modlitba a meditácia môžu zmierniť úzkosť a posilniť schopnosť vyrovnávať sa s problémami. Niektoré systémy viery dávajú odpoveď na otázku „prečo?“ a iné zase poskytujú útechu práve uprostred samotnej otázky.

Niekedy môžu byť hlboké presvedčenia namiesto opory príčinou vnútorného konfliktu a je veľmi dobré, ak o tom ten, kto sa o pacienta stará, vie.

Zlomový okamih pri rakovine podnecuje otázky o zmysle a bytí: Ako dlho chcem žiť? Prečo sa to stalo práve mne? Čo som urobil alebo neurobil? Prečo to Boh dopustí? Prečo musím trpieť? Chce ma Boh potrestať? Kde je Boh? Vylieči ma Boh, ak sľúbim, že pôjdem do kostola? Veľa ľudí chápe svoju existenciu vo vzťahu k Bohu, ale mnohí nie. Tieto existenčné otázky ľudského ducha sú veľmi dôležité, pretože majú vplyv na schopnosť zvládať ťažkosti. Ak je niekto „nábožensky založený“, nie je to záruka, že prežije, ale môže sa to prejaviť ako kvalitatívny rozdiel pri prežívaní skúsenosti s rakovinou.

Duchovná starostlivosť a jej úloha v liečbe

Duchovná starostlivosť je dnes dôležitou súčasťou prostredia zdravotnej starostlivosti. Kritériá duchovnej starostlivosti v USA definovala Komisia pre akreditáciu zdravotníckych zariadení (JCAHO), čím sa vytvoril pomocný rámec pre usmernenie ku klinickej duchovnej starostlivosti. Najsilnejšia liečebná emócia je nádej očakávania. Neznamená to, že lekár musí byť pastor, kňaz alebo rabín. Znamená to, že vyliečenie je výsledkom ľudského puta medzi opatrovateľom a pacientom. Viera, nádej, rešpekt, súcitiť, dôvera a empatia sú základnými prvkami tohto puta, ktoré k liečeniu prispievajú. Jadrom liečenia je liečebný vzťah a jadrom liečebného vzťahu je dôvera, akceptácia a empatia.

Slovo vyliečiť¹ (po latinsky *curare*) znamená postarať sa, prevziať zodpovednosť. Vyjadruje úspešné lekárske ošetrovanie. Uzdraviť² (z anglosaského výrazu *haelen*) znamená zaceliť alebo zaceliť sa, zotaviť sa z choroby, vyzdraviť. Pomôcť niekomu „zaceliť sa“ môžeme prostredníctvom liečebného vzťahu a odborných znalostí. Oba aspekty sú dôležité. Uzdravenie je proces a toto slovo pochádza z rovnakého koreňa ako slovo svätý³. Obe slová sa vzťahujú na vnútornú celistvosť. Pomôcť k uzdraveniu znamená pomôcť k väčšej vnútornej celistvosti. Prostredníctvom vzťahov a zručností môže lekár pomôcť k uzdraveniu, celistvosti a dokonca

¹ Anglicky „to cure“; pozn. prekl.

² Anglicky „to heal“; pozn. prekl.

³ Anglicky „holy“; slová „heal/health“ (uzdraviť, zdravie), „holy“ (svätý) a „whole“ (celý, celistvý) majú rovnaký alebo veľmi podobný etymologický pôvod; pozn. prekl.

k tomu, čo je v pacientoch sväté. Veríme, že lekári môžu prežiť rovnaké procesy vo svojom vnútri.

Náboženské presvedčenia môžu brániť v procese liečby

V čo človek verí a považuje za pravdivé, môže byť to, čo prežije ako svoju skúsenosť. Systémy viery, v ktorých rakovina predstavuje trest, vinu alebo dokonca diabolské sily, môžu liečebnému procesu brániť. Tieto presvedčenia vedú človeka k myšlienke, že si rakovinu „zaslúži“ a nemôže sa uzdraviť, naopak viera založená na odpustení a nádeji pomáha pri uzdravení a dosiahnutí vnútornej celistvosti. Nezdravá viera poskytuje únik z reality a bráni človeku prispôbiť sa prežívanej skúsenosti. Opäť je veľmi dobré, ak lekár vie, kedy vnútorné presvedčenia predstavujú namiesto opory príčinu duševného konfliktu.

Najčastejšie náboženské presvedčenia a obrady spojené s chorobou a smrťou

Keďže určité postoje stanovené v jednotlivých náboženstvách môžu ovplyvniť jednotlivé lekárske rozhodnutia, je dôležité poznať niektoré prvky náboženských systémov, ktoré sú stručne zhrnuté ďalej. Lekár sa pacienta môže opýtať na jeho presvedčenia a využiť pomoc predstaviteľov daného náboženstva. Ako vždy je najdôležitejšie jednoducho sa pacienta opýtať na jeho vieru a nespoliehať sa na domnienky. Ako všeobecný informatívny prehľad slúži tabuľka.

Tab. 12 Všeobecné náboženské presvedčenia a obrady

Budhizmus (tibetský)	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba a meditácia
<i>Význam choroby</i>	Prirodzená súčasť života
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Možné prostredníctvom modlitby a meditácie
<i>Sviatosti</i>	Rešpektovať prechodný stav; príprava na smrť veľmi dôležitá. Smrť znamená vojsť do veľmi intenzívneho prechodného stavu. Nepreerušovať obdobie hlbkej koncentrácie, počas ktorého zosnulý

	prechádza prechodným stavom. Prostredie pre smrteľne chorého alebo zosnulého musí byť pokojné, sústredené a intímne. Nehýbať telom počas prvých 72 hodín po smrti. Duchovný cieľ: zánik, vyvanutie.
<i>Pitva</i>	Prípustná
<i>Pohreb</i>	Kremácia
<i>Význam smrti</i>	Osvietenie
Rímskokatolícka viera	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Krst, zmierenie, sviatosť pomazania chorých, eucharistia, modlitba
<i>Význam choroby</i>	Prirodzená súčasť života; zachovať dôstojnosť pacienta; určitá miera utrpenia sa považuje za zmysluplnú
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Možné prostredníctvom modlitby, sviatosť pomazania chorých
<i>Sviatosti</i>	Sviatosť pomazania chorých
<i>Pitva</i>	Prípustná
<i>Pohreb</i>	Klasický pohreb alebo kremácia
<i>Význam smrti</i>	Zmierenie s Bohom
Kresťanská veda	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba
<i>Význam choroby</i>	Duševná predstava, ktorú môže zničiť zmena myslenia a odhalenie „duchovnej pravdy“. Liečia lekári prislúchajúci ku kresťanskej vede.
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Hlavný prostriedok liečby; dôraz na duchovné uzdravenie
<i>Sviatosti</i>	Žiadne
<i>Pitva</i>	Nepravdepodobná ale prípustná
<i>Pohreb</i>	Klasický pohreb alebo kremácia
<i>Význam smrti</i>	Návrat k Bohu
Hinduizmus	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba

<i>Význam choroby</i>	Trest
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Možné prostredníctvom modlitby a meditácie
<i>Sviatosti</i>	Zaviazanie šnúrky požehnanja. Nalievanie vody do úst. Umývanie tela. Tela sa nemôže dotýkať hocikto.
<i>Pitva</i>	Prípustná
<i>Pohreb</i>	Kremácia (rieka Ganga)
<i>Význam smrti</i>	Smrť predstavuje nekonečný prechod životnými cyklami; prirodzená súčasť života. Nádej na lepšie okolnosti v ďalšom živote. Smrť je vyslobodenie.
Islam	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba, návštevy, pomoc rodinám je základná; množstvo obradov pri narodení a smrti; dôležité, aby pacienta ošetrovali osoby rovnakého pohlavia; zatlačenie očí po smrti, umytie tela (očista ghusl)
<i>Význam choroby</i>	Všetko sa deje podľa Alahovej vôle. Alah je všemocný a všetci uňho musia hľadať zmilovanie a pomoc.
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Uzdravenie nastane podľa Alahovej vôle. Všetko predurčené. Alah dopredu pozná osudy všetkých.
<i>Sviatosti</i>	Keď sa blíži smrť, je zvykom odriekať „vyznanie viery“. Chorý človek by sa mal obrátiť na pravý bok.
<i>Pitva</i>	Zakázaná
<i>Pohreb</i>	Kremácia zakázaná. Telo sa umyje, navonia, zakryje čistou látkou na pohreb. Telo by mali pochovať moslimovia v čo najkratšom čase.
<i>Význam smrti</i>	Viera v život po smrti, návrat duše k Alahovi.
Svedkovia Jehovovi	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba
<i>Význam choroby</i>	Prirodzená súčasť života; silná posvätnosť života
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Možné prostredníctvom modlitby
<i>Sviatosti</i>	Žiadne

<i>Pitva</i>	Prijateľná; telo neporušené
<i>Pohreb</i>	Klasický pohreb alebo kremácia
<i>Význam smrti</i>	Prirodzená súčasť života
Židovské náboženstvo (ortodoxné)	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba
<i>Význam choroby</i>	Prirodzená súčasť života; silné etické zásady založené na posvätnosti života vyžadujú, aby sa na záchranu života vynaložila všetka lekárska starostlivosť.
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Vyžaduje lekársku starostlivosť; možné prostredníctvom modlitby
<i>Sviatosti</i>	Goses, šiva, jeciat nešamah, kevod hamet
<i>Pitva</i>	Zriedka prípustná; konzultovať s rabínom
<i>Pohreb</i>	Nikdy nie kremácia, rýchly pohreb
<i>Význam smrti</i>	Prirodzená súčasť života; žiadny posmrtný život
Presbyteriáni (protestanti)	
<i>Obrady pri chorobe</i>	Modlitba
<i>Význam choroby</i>	Prirodzená súčasť života; kvalita života cenená viac ako kvantita života
<i>Vyliečenie pomocou viery</i>	Modlitba, sväté prijímanie
<i>Sviatosti</i>	Krst, sväté prijímanie, pomazanie, modlitba
<i>Pitva</i>	Prijateľná
<i>Pohreb</i>	Pohreb alebo kremácia
<i>Význam smrti</i>	Vzkriesenie do posmrtného života

Náboženské presvedčenia a ich vplyv na morálne rozhodnutia

Pri morálnych rozhodnutiach v časoch neistoty, ktorá prichádza v prípadoch rakoviny, sa človek so žiadosťou o radu často obracia na svoje morálne alebo náboženské spoločenstvo. Ošetrovanie, ktoré niekto považuje za neprínosné alebo „zbytočné“, môže pacient v skutočnosti vnímať ako prospešné, pretože to tak stanovuje jeho náboženská komunita alebo doktrína, ktorú nasleduje.

Muslimský pacient môže žiadať zdanlivo „zbytočnú“ liečbu, pretože základné princípy islamského náboženstva prikazujú, že život sa musí udržať čo najdlhšie. Svedok Jehovov môže z náboženských dôvodov odmietnuť krv, aj keby mal kvôli tomu zomrieť. Ďalšie všeobecné náboženské presvedčenia ovplyvňujúce morálne otázky sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke. Opäť platí, že presvedčenia jednotlivcov sa môžu rôzniť, preto slúži tabuľka len ako všeobecný informatívny prehľad.

Tab. 13 Náboženské presvedčenia ovplyvňujúce morálne otázky

Budhizmus	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Dovolené, ak sa zvýši možnosť osvietenia
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Smrť je prirodzená a treba ju prijať. Zabrániť neprirodzenému narušeniu procesu umierania.
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Rímskokatolícka viera	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Prípustné
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené okrem prípadov tehotenstva
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Povinnosť zachovať život čo najdlhšie bežnými prostriedkami ale nie za každú cenu. Dôležité zachovať dôstojnosť. Výnimka: tehotenstvo
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Kresťanská veda	

<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Neprijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Nepravdepodobné
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené. Spoliehanie sa na vyliečenie prostredníctvom viery.
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Ich použitie v prvom rade nepravdepodobné; predlžovanie procesu umierania nepravdepodobné.
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Hinduizmus	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Prípustné
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Smrť je oslobodenie
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Islam	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Nie je dovolené
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené v prípade blízkej smrti; ortodoxné stanovisko to však nedovoľuje.
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Niekedy dovolené. Ortodoxné stanovisko je niekedy prísnejšie. „Žiadna duša nezomrie bez Alahovho dovolenia.” (Korán 3:185)
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Svedkovia Jehovovi	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Niektoré lieky áno; nikdy nie krv ani výrobky z krvi; život udržujúce prístroje prijateľné

<i>Darovanie orgánov</i>	Zakázané
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Spoliehať sa pri tomto rozhodnutí na mravné presvedčenie jednotlivca. Povinnosť odmietnuť krv alebo výrobky z krvi
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Židovské náboženstvo (ortodoxné)	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Konzultovať s rabínom
<i>Ukončenie liečby</i>	Nie je dovolené. Konzultovať s rabínom
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Nie je dovolené. Konzultovať s rabínom
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná
Presbyteriáni (protestanti)	
<i>Lieky, krv, umelé udržiavanie života</i>	Prijateľné
<i>Darovanie orgánov</i>	Prijateľné
<i>Ukončenie liečby</i>	Dovolené
<i>Nepoužitie/odpojenie od život udržujúcich prístrojov</i>	Dovolené. Kvalita života cenená viac ako kvantita života. Dôležité zachovať dôstojnosť
<i>Aktívna eutanázia</i>	Zakázaná

Ako môžem porozumieť inému systému viery, ako je ten môj

Veľmi pozorne *počúvajte*. Úprimne sa *pýtajte*. *Rešpektujte* odpovede, ktoré dostanete. Presvedčenie niektorých ľudí tvarujú konkrétne nábožensky podmienené názory, iní majú zase vlastný teologický systém, ktorý možno nezapadá do žiadnej náboženskej tradície. Aj keď sa

nestotožňujete so všetkým, v čo pacient verí, stále mu môžete pomôcť, keď mu dovolíte svoje osobné presvedčenia vysloviť. Je nevhodné snažiť sa obrátiť pacientov na svoj systém viery, keď prechádzajú ťažkým obdobím zraniteľnosti.

Prečo a ako sa lekár rozpráva o otázkach duchovného života s pacientmi s rakovinou?

Sú najmenej tri dôvody, prečo sa lekári venujú otázkam duchovného života: 1. zo spirituality môžu prameniť pacientove hodnoty a lekári musia poznať hodnoty svojich pacientov; 2. zo štúdií vyplýva, že niektorí pacienti by sa chceli so svojim lekárom zhovárať o otázkach spirituality aspoň za určitých okolností, aby mali pocit, že im lekári lepšie rozumejú; 3. mnohé výskumy preukazujú spojenie medzi duchovnými presvedčeniami/činnosťami a liečením/zdravím. V prípade rakoviny majú spiritualita/náboženské presvedčenia vplyv na rozhodnutia najmä v situáciách, ako napríklad rozhodnutia súvisiace s použitím život udržujúcich prístrojov, rozhodnutia o ukončení života, dosiahnutie a udržanie remisie a zdravia. Medzi okolnosťami, v ktorých by sa pacienti s lekármi radi rozprávali o svojej spiritualite, sú život ohrozujúce podmienky a vážne ochorenia – ktoré mnohí pacienti s rakovinou poznajú, strata milovaných osôb a zotavenie sa z ťažkej choroby.

Rozhovor o otázkach spirituality môže mať veľa podôb. Niektorí lekári uprednostňujú neformálny spôsob a hovoria o týchto témach, keď nastane príležitosť a vyvstanú určité otázky alebo okolnosti. Iní si pri rozhovore pomáhajú mnemotechnickými pomôckami. Sami sa rozhodnete, čo vám najlepšie vyhovuje. Rozhovor o duchovných alebo náboženských presvedčeniach môžeme napríklad začať otázkou: Ako sa Vám darí? Ako sa držíte? Kto alebo čo je Vám oporou? Takáto situácia môže u ľudí vyvolať rôzne otázky – praktického, finančného, rodinného, duchovného charakteru a pod. Je veľa spôsobov ako vyhodnotiť spiritualitu pacienta. Jedným z odporúčaných postupov je nástroj hodnotenia spirituality „**VIEDOL-KOHO**“⁴, ktorý obsahuje tieto jednoduché otázky:

VIERA: Považujete sa za duchovne založeného človeka? V čo veríte, čo dáva zmysel Vašmu životu?

DÔLEŽITOSŤ: Je pre Vás viera dôležitá? Akým spôsobom sa na Vašom správaní počas tohto ochorenia odzrkadlili Vaše vnútorné presvedčenia?

⁴ FICA spiritual assessment tool; F (Faith), I (Importance), C (Community), A (Assessment); pozn. prekl.

KOMUNITA: Patríte do duchovného alebo náboženského spoločenstva? Existuje osoba alebo skupina ľudí, ktorá je pre Vás veľmi dôležitá?

HODNOTENIE: Ako by ste chceli, aby som ako Váš lekár zohľadnil tieto veci pri Vašej zdravotnej starostlivosti?

Odpovede na tieto otázky vám pomôžu pochopiť duchovné rozpoloženie pacienta vrátane nedávnych zmien a potrebu akýchkoľvek zvláštnych náboženských prostriedkov. Úlohou lekára pri hodnotení spirituality je zistiť všetko potrebné o vnútorných presvedčeniach svojho pacienta, pretože majú vplyv na to, ako pacient svoje rakovinové ochorenie prežíva, a tiež preto, že sa tak zvýši pacientova duchaprítomnosť.

Rozdiel medzi utrpením a bolesťou

Nie všetci pacienti s rakovinou prežívajú bolesť a utrpenie, ale mnohí naopak áno. Pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti pacientom s rakovinou je dobré vedieť medzi týmito pojmami rozlišovať. Netrpí telo, ale človek. Bolesť sa vzťahuje na fyzický pocit, kým utrpenie súvisí s hľadaním významu, zmyslu a naplnenia. Bolesť je síce často príčinou utrpenia, ale utrpenie môže vzniknúť aj v jej neprítomnosti. Je to existenčný stav, v ktorom ľudia prežívajú rozpad a roztrieštenie svojich vnútorných hodnôt. Utrpenie môže vzniknúť, keď človek vníma ochorenie alebo smrť ako niečo, čo nemá svoj zmysel, alebo ako formu vnútorného rozkladu. Ľudia, ktorým sa nepodarilo vyťažiť zo života čo najviac, často veľmi ťažko čelia smrti.

Ďalšími príčinami utrpenia sú dôsledky choroby a liečby, ako napríklad zmena identity, strata kontroly, izolácia, pocit nepochopenia zo strany iných ľudí, dojem krátkej budúcnosti (t. j. „ničota“, smrť) a hroziaca strata vzťahov, mobility, nezávislosti, finančnej stability, kontroly a sebaúcty. Z teologického a existenčného hľadiska prežívame utrpenie, keď nás ohrozí niečo, čo nemôžeme ovládať. V tomto zmysle sa určitej miere utrpenia nedá vyhnúť, pretože neustále čelíme niečomu, čo nemôžeme ovládať. Rakovina je svojím spôsobom jednou z takých vecí. Je ľahšie znášať utrpenie, keď nestratíme koncentráciu, keď dokážeme preniknúť ku koreňu svojho utrpenia a vyťažiť z neho to, čo má pre nás najhlbší význam.

Aký rozdiel prináša do prežívania bolesti a utrpenia viera

Spôsob, ktorým ľudia vnímajú svoju bolesť a utrpenie, vplyva na ich liečbu a proces umierania. Veľa ľudí stále verí, že bolesť a utrpenie sú zmysluplnými znameniami Božej prítomnosti a treba ich znášať. Iní pociťujú v súvislosti so svojou bolesťou a utrpením hnev a žiadajú zmiernenie a úľavu. V oboch situáciách môže ísť o viac než len o jednoduché postoje, pretože môžu byť výsledkom hlbokých náboženských presvedčení. Lekár môže preskúmať pacientove presvedčenia a dovoliť mu, aby vyslovil svoj osobný pohľad. Ak si lekár nie je istý, mal by sa radšej prikloniť k zmierneniu bolesti a utrpenia.

Spojenie medzi modlitbou a uzdravením

„Význam modlitby pri uzdravení“ vyvolal veľa diskusií a sporných otázok. Zdá sa, že modlitba má svoj účinok, ale ako a prečo? Prečo u niektorých ľudí modlitba „funguje“ a u iných nie? Ak chceme nájsť odpoveď na túto otázku a tiež určiť vzťah medzi modlitbou a liečením, musíme ostať otvorení voči mystériu a mnohoznačnosti liečenia a azda aj Boha.

Teológovia aj lekári rozširujú svoj rámec chápania spojenia medzi vierou a liečením. V minulosti boli všetci lekári kňazi, zdravotné sestry boli mníšky a rehoľné rády viedli nemocnice. Duchovné a fyzické uzdravenie sa považovali za úzko prepojené. Racionalizmus začiatku 19. storočia so svojim mechanickým pohľadom na ľudské telo čoraz viac oddeľoval telo od mysle a ducha. Náboženstvo zanechalo medicínu a medicína opustila spoločenstvo veriacich. Napriek tomu pretrvala holistická predstava ľudí, ktorí zdôrazňovali jednotu tela, mysle a ducha.

Modlitba je jedným zo spôsobov pestovania ducha. Modlitba ľudom pomáha udržať si pevnosť v tom, čo im dáva zmysel, a v ich vzťahu s Bohom. Modlitba vkladá do prežívania ich skúseností dôležité slová. Modlitba tiež vyvoláva pocity, ktoré sú pre liečbu dôležité – pocit bezpečia, nádej, láska, videnie seba samého tak, ako sa na človeka pozerá Boh, hodnota vlastného bytia a sebaúcta, pocit, že človek má opateru druhých a „nie je sám“. Modlitba človeku pomáha vyrovnať sa so skutočnosťou; znášať mnohoznačnosť a neistotu a čeliť neznámemu, čo sú v prípade rakoviny neustále prítomné aspekty. Modlitba prinajmenšom pomáha odbúrať úzkosť, pomáha človeku udržať si koncentráciu, mať na pamäti, že človek je súčasťou veľkého Božieho plánu; modlitba pomáha pacientom uvoľniť sa. A najväčšou mierou je modlitba výrazom hlbokého a posilňujúceho vzťahu s Bohom.

Čo ak sa niekto modlí za zázrak

Ľudia často vravia, že sa „modlia za zázrak“, aby sa vyliečili z rakoviny. Niektorí tvrdia, že sa vyliečili z rakoviny vďaka zázraku. Zázrak je cieľený Boží zásah a často ide o proces a nie o jediný moment. Keď sa niekto „modlí za zázrak“, nezbavuje ho to neustálej osobnej zodpovednosti, do ktorej patrí napríklad podrobiť sa ďalšej liečbe rakoviny alebo urobiť ťažké rozhodnutia. Zázraky sa dejú ako súčasť Božieho plánu, nie pre naše zázračné prania zmeniť okolnosti. Je v poriadku, ak sa ľudia modlia za zázraky pod podmienkou, že pritom nezatvárajú oči pred realitou, ktorá ich čaká.

Kedy treba zavolať kňaza

Kňazov často voláme v prípade smrti, aj keď náboženstvo a viera nie sú iba o smrti. Cieľom pastorálnej starostlivosti je liečiť ducha bez ohľadu na to, či človek žije alebo umiera. Keď sa lekári lepšie zoznámia s nemocničným kňazom, zistia, ako pristupuje k jemným odtienkom pacientových obáv. Často sa to dá dosiahnuť pomocou empatického vzťahu, ktorý povzbudzuje a umožňuje pacientom čerpať zo svojich vlastných vnútorných zdrojov, ktoré ovplyvňujú liečbu a dodávajú im silu. Kňazi vo všeobecnosti zastupujú všetky náboženské skupiny a tradície viery – protestantskú, katolícku, židovskú, hinduistickú, moslimskú. Kňazi pracujúci v nemocnici vám môžu pomôcť nájsť predstaviteľa konkrétnej náboženskej skupiny. Sú k dispozícii v prípade rôznych sviatostí, ako napríklad krst, prijímanie, pomazanie, sobáš, pohreb či spoveď. Ich potreba často vyvstane pri novej diagnóze, počas liečby rakoviny a pri blížiacej sa smrti. Kňazi tiež poskytujú pastorálnu starostlivosť v podobe poradenstva, modlitieb, podpory a pomoci pri rozhodnutiach. Dôvodov a príležitostí zavolať kňaza je veľa, ale k tým najbežnejším patria situácie, keď pacient:

- vníma náboženský život ako zdroj opory
- je utiahnutý, deprimovaný, nepokojný, sťažuje sa alebo je podráždený
- cíti úzkosť (najmä pri novej diagnóze, počas liečby, v remisii alebo v záverečnej fáze rakoviny)
- jeho stav sa zhoršuje, je smrteľne chorý alebo umrel
- je zvedavý alebo vyjadruje záujem o náboženské otázky alebo problémy
- bojuje so stratou alebo cíti žiaľ

- rieši morálne dilemy, čakajú ho rozhodnutia
- žiada o kňaza, pýta sa na bohoslužby, sviatosti, žiada o náboženskú literatúru
- nechodia za ním návštevy, nemá v izbe pohľadnice so želaním uzdravenia alebo kvety (žiadny náznak vonkajšej opory)

Ako prebieha návšteva kňaza

Kňazi reagujú na potreby, ktoré sa vyskytnú (napr. strach z umierania, obavy z procedúr, zármutok v dôsledku diagnózy, pocit beznádeje z prebiehajúcej liečby, potreba modlitby a útechy, hnev voči Bohu). To najcennejšie, čo môže kňaz v rámci pastorálnej starostlivosti ponúknuť, je empatický vzťah. Znamená to vstúpiť do pacientovho sveta a vypočuť si jeho skúsenosti, vnútorné rozpory, dilemy či obavy. Kňazi podnecujú vnútorné sily v človeku. Pomáhajú ľuďom nájsť nádej, keď sú v beznádejnom rozpoložení, a pomáhajú pacientom spamätať sa alebo prvýkrát odhaliť, kým sú vo vzťahu k Bohu. Keďže proces prežívania choroby, umierania a smrti má intímny charakter, mnohí kňazi slúžia pohreb alebo zádušné omše za pacientov, ktorí zomreli. Kňazi sú väčšinou k dispozícii nielen pacientom, ale aj zamestnancom a rodinným príslušníkom. Napriek mnohým výhram v liečbe rakoviny a prípadom uzdravenia je stále vysoký počet strát. Onkológovia si musia na seba dávať pozor, prispustiť si znášať utrpenie spolu so svojimi pacientmi, priznať si vlastnú bolesť a straty a čerpať oporu od ľudí okolo seba. Kňazi sú k dispozícii pre oporu, vysvetlenie, povzbudenie a nádej. Už sme povedali, že každý onkológ by mal raz za mesiac odroditiť jedno dieťa, aby mu to pripomenulo radosť z narodenia a cyklickosť života v kontexte oblasti medicíny, v ktorej dochádza k toľkým úmrtiam. Kňazi môžu ponúknuť slúžiť pravidelné zádušné omše, na ktorých môžu zamestnanci vyjadriť svoj zármutok a uzavrieť prípady pacientov, ktorí zomreli.

Záver

Náboženské cítenie a spiritualita nemusia nutne znamenať to isté. Oba postoje predstavujú spôsob hľadania alebo vytvárania zmysluplnosti.

Pacientom s rakovinou spiritualita a náboženstvo často pomáhajú vyrovnať sa s novou diagnózou, dosiahnuť a udržať si remisiu, vyrovnať sa s liečbou rakoviny a prispôbiť sa záverečnej fáze svojho rakovinového ochorenia.

Náboženské a duchovné presvedčenia môžu mať vplyv na hodnoty a morálne rozhodnutia.

Hodnotenie spirituality je spôsob ako zistiť dôležité aspekty pacientových presvedčení, nádejí a očakávaní, pretože ovplyvňujú liečbu a možno aj výsledok.

Dôležitou súčasťou klinickej starostlivosti je ponúknuť aktívne vypočutie, úprimný záujem a empatiu s cieľom odhaliť pacientove vnútorné sily, presvedčenia, pochybnosti a istoty. Lekári by nemali pacientom vnucovať svoje presvedčenia. Cieľom pastorálnej starostlivosti je liečiť ducha.

7 ZOZNAM TABULIEK

<i>Tab. 1: Rozdelenie AML podľa FAB klasifikácie, najčastejšie cytogenetické abnormality a klinická charakteristika</i>	<i>17</i>
<i>Tab. 2: Myeloproliferatívne choroby v detskom veku.....</i>	<i>20</i>
<i>Tab. 3: Nádory CNS podľa lokalizácie</i>	<i>27</i>
<i>Tab. 4: Klinické štádiá pri Hodgkinovom lymfóme</i>	<i>33</i>
<i>Tab. 5: NHL v detskom veku</i>	<i>36</i>
<i>Tab. 6: Klinické štádiá pri neuroblastóme (International Neuroblastoma Staging System).....</i>	<i>43</i>
<i>Tab. 7: Kritériá na určenie štádia obličkových nádorov detí SIOP</i>	<i>47</i>
<i>Tab. 8: Diferenciálna diagnostika nefroblastómu a neuroblastómu</i>	<i>48</i>
<i>Tab. 9: Klasifikačný systém pre kostné nádory podľa Ennekinga</i>	<i>50</i>
<i>Tab. 10: Klinická charakteristika rabdomyosarkómu</i>	<i>56</i>
<i>Tab. 11: Charakteristické znaky hepatoblastómu a hepatocelulárneho karcinómu</i>	<i>61</i>
<i>Tab. 12: Všeobecné náboženské presvedčenia a obrady</i>	<i>73</i>
<i>Tab. 13: Náboženské presvedčenia ovplyvňujúce morálne otázky</i>	<i>77</i>

8 ZOZNAM OBRÁZKOV

<i>Obrázok 1 Ukážka arterapie pacientky pred závažným chirurgickým zákrokom z Kliniky detskej hematológie a onkológie</i>	<i>4</i>
<i>Obrázok 2 Genetické podtypy ALL. Spektrum numerických a štrukturálnych chromozomálnych zmien pri detskej ALL a ich percentuálne zastúpenie. Upravené podľa: C.G. Mullighan, Best Practice & Research Clinical Haematology 24 (2011) 489–503.....</i>	<i>14</i>

9 ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ZDROJOV

ARMSTRONG, GT et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2876-2884.

ARMSTRONG, GT et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3056-3064.

BAGLOBIN, BV, HOLLINK IH, ARENTSEN-PETERS ST. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Hematologica* 2011; 96 (10): 1478-87.

BHATIA S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 994–1002.

BHATIA, S and SKLAR C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat RevCancer* 2002; 2:124–132.

BICIAN, P a STANČOKOVÁ,T. Patológia a malígny potenciál teratómov u detí a adolescentov – teoretické základy a patogenéza. *Onkologia* 2009; 4(1): 25-28.

BLANCO, JG et al. Anthracycline-Related Cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes: areport from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:1415-1421.

BOLLARD CM, PHILIP A. PIZZO, DAVID G. POPLACK et al.: Principles And Practice of Pediatric Oncology, Sixth edition, 2010, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 1600p.

BUBANSKÁ E., Stratégia liečby nehodgkinovských lymfómov v detskom veku. *Onkológia* 2008; 3; 2: 93-98.

BUBANSKÁ, E. Diferenciálna diagnostika lymfadenopatií. *Pediatr. prax*, 2008; 3: 157-160.

CAMPBELL, LK et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:65–73.

CHEMAITILLY, W and SKLAR, CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:141-159.

CREUTZIG, U, et al. Treatment strategies and long term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19, 12, 2030-2042.

CZAUDERNA, P et al. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26:19–28

GALL, TL & CORNBLAT, MW. Breast cancer survivors give voice: A qualitative analysis of spiritual factors in long-term adjustment. *Psycho-Oncology*, 2002;11: 524-535,.

GRAHAM, DK, MALLONEY, K. et al Neoplastic disease: In William Hay et al. *Current Diagnosis and Treatment Pediatrics*, Twenty-First Edition (Current Pediatric Diagnosis & Treatment), 2012 by the McGraw Hill Companies, 949-978.

HAUPT, R et al. Euro Histo Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb; 60(2):175-84.

HAWKINS, MM et al. The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:1018-1025.

HEDEROVÁ S., HUSÁKOVÁ, K., KAISEROVÁ, E.: Retinoblastóm. *Pediatrica* Roč. 5, č. 5 (2010), s. 252 – 255.

HUSÁKOVÁ, K. Nefroblastóm – diagnostické problémy a liečba. *Onkologia* 2009, roč. 4(1): 9–14.

ILENČÍKOVÁ, D. et al. Klinické dysmorfické syndrómy s tumorigenézou. *Klin Onkol* 2012; 25: 39-48.

JEHA, S. & PUI, CH. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009, 23 (5): 973-90.

KAISEROVÁ, E.: Malígne choroby krvi. In ŠAŠINKA, M., ŠAGÁT, T., KOVÁCS, L.: *Pediatrica*. 2. Bratislava: Herba, 2007, 723-740.

KAISEROVÁ, E.: Nádory obličky v detskom veku. In JURGA, Ľ.M. a kol.: *Klinická a radiačná onkológia*. 2.diel. Martin: Osveta, 2010. ISBN 978-80-8063-302-8. S.981-987.

KAISEROVÁ, E.: Nádory testis detského veku. In JURGA, Ľ.M. a kol.: *Klinická a radiačná onkológia*. 2.diel. Martin: Osveta, 2010. ISBN 978-80-8063-302-8. S. 1076-1084.

KAISEROVÁ, E.: Následky liečby nádorov centrálného nervového systému u detí a adolescentov. 1. časť: Neurologické následky. *Pediatrica*, 5, 2010, č. 5, s. 236 - 240.

KAISEROVÁ, E.: Následky liečby nádorov centrálného nervového systému u detí a adolescentov. 2. časť: Endokrinné a iné následky. *Pediatrica*, Roč. 5, č. 6 (2010), s. 229 – 233.

KIRCHHOFF, AC et al. Physical, mental, and neurocognitive status and employment outcomes in the childhood cancer survivor study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1838-1849.

KRULL, KR et al. Neurocognitive functioning and health-related behaviours in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer* 2011; 47:1380-1388.

KOENIG, H: *Spirituality in Patient Care*. NY, Templeton Press, 2002.

KOLENOVÁ a kol. Akútna myeloblastová leukémia u detí v Slovenskej republike. *Lekársky obzor* 2008; 56: 7-8 280-286.

KOLENOVÁ a kol. Leukémie v detskom veku. *Pediatrica pre prax* 2012; 13(4): 161-165.

KRISTELLER, J et al: 'I Would if I Could': How Oncologists and Oncology Nurses Address Spiritual Distress in Cancer Patients. *Psycho-Oncology* 1999; 8: 451-458.

KURTZBERG, J. Update on umbilical cord blood transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21(1): 22-9.

LANDIER, W et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long- Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 2004; 22:4979-4990.

LIPSHULTZ, SE et al. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008; 94:525-533.

MARIOTTO, AB et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1033–1040.

MARTY, M. Health/Medicine and the Faith Traditions: An Inquiry into Religion and Medicine. Philadelphia, Fortress Press, 1982.

MESSER, D et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 826-33.

MERAVIGLIA, M: Effects of spirituality in breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 2006; 33(1): E1-E7.

MEYERSA, RL et al. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation *Curr Opin Pediatr* 2014; 26:29-36

MIKESKOVÁ, M. a KAISEROVA, E. Nádory pečene u detí – prehľad a liečba. *Onkológia* 2009, 4 (1): 19–24.

MLADOSIEVIČOVÁ B., KAISEROVÁ E., FOLTÍNOVÁ A. Možné neskoré následky protinádorovej liečby v detstve. Vydavateľstvo: Slovak Academic Press, 2007.

OEFFINGER, KC et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582.

PATTERSON, BC et al. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:810-818.

PIETERS, R, CARROLL, W L. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010; 24(1):1-18.

PUCHASKI, CM: Taking a spiritual history: FICA. *Spirituality and Medicine Connection* 1999; 3:1.

PUI, CH: *Childhood Leukemias*, 3rd edition, 2012, Cambridge University Press, New York

PUI, CH et al. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update, 2011. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 551-65.

PUI, CH and HOWARD, SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008; 9(3): 257-68.

PUŠKÁČOVÁ J., KOSMÁLOVÁ, E., MOLČAN J., KAISEROVÁ, E.: Špecifiká nádorov semenníkov v detstve a v puberte. *Revue medicíny v praxi*. – ISSN 1336-202X. – Roč. 9., č. 5 (2011), s. 12-15.

REIMERS, TS et al. Cognitive deficits in longterm survivors of childhood brain tumors: Identification of predictive factors. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:26-34.

ROBINSON, LL et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009; 27:2308-2318.

ROSSIG, C and JUERGENS, H. Aetiology of childhood acute leukaemias: current status of knowledge. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132(2):114-8.

RUBNITZ, JE et al. Acute myeloid leukemia. In Pui CH et al. *Childhood leukemias*. Cambridge University Press 2006: 499-539.

SCHRAPPE, MJ et al. Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985-2000)'. *Leukemia* 2010; 24(2): 253-4.

STANULLA, M and SCHRAPPE, M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46(1): 52-63.

STARÝ, J. Akútní myeloidní leukemie v dětském věku. In Mayer J, Starý, J. Leukemie. Grada 2002: 279-297.

STEFANEK, M et al.: Religion, spirituality and cancer: Current status and methodological challenges. *Psycho-Oncology* 2005;14: 450-463.

ŠUFLIARSKA, S., KAISEROVÁ, E., HORÁKOVÁ, J.: Nádorové choroby. V: KOVÁCS, L. a kol.: *Pediatrics*. Bratislava: ARETE s.r.o., 2010, s. 254-266.

TARTARO, J et al: Exploring Heart and soul: Effects of religiosity/spirituality and gender on blood pressure and cortisol stress responses. *Journal of Health Psychology*, 2005; 10(6): 753-766.

TARTARO J, et al. Who benefits? Distress, adjustment and benefit-finding among breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology* 2005; 23 (2/3): 45-64.

VEIGA, LH et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 21: 92-101.

VISSCHER, H et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *J Clin Oncol* 2012; 30:1422-1428.

ZWAAN, MC et al. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55(1): 53-70