

Náhlé příhody v dětské onkologii

Jaroslav Štěřba

Klinika dětské onkologie FN Brno a
LF MU Brno

Nádory – hlavní příčina úmrtí u dětí mezi nemocemi i v ČR...

- Onkologicky nemocné děti – komplikovaní a nákladní pacienti...
- Chronici, kteří potřebují kontinuitu péče, ale kteří mají opakovaně život ohrožující velmi závažné stavy...
- Akutní leukémie: 650 tis – 3 mil. Kč
- HR NBL 1,5mil. Kč
- MR MBL 1,1mil. Kč
- Avšak jde o děti s relativně dobrou prognosou, o které má smysl se starat – obrovská změna za posledních 30 let...

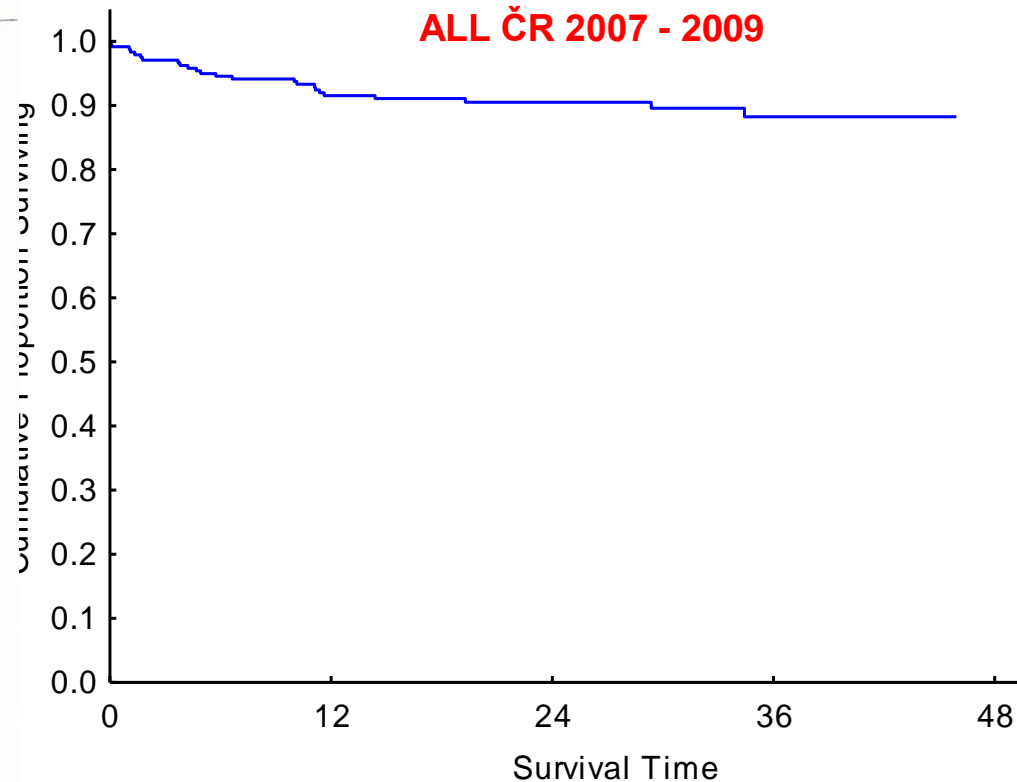
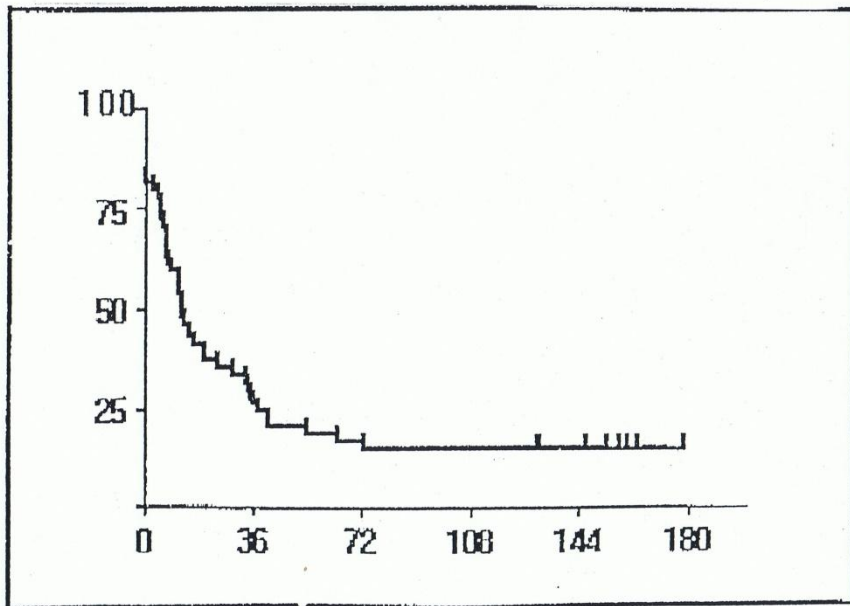
Léčba ALL v roce 1985 a 2015...

Pro 98% dětí – žádný nový lék od r. 1983 dosud.. (Glivec pro Ph+ALL)

Hlavní změna – zvládnutí podpůrné péče...

...má to tedy smysl...

Akutní lymfoblastická leukémie – Ostrava – 1981 – 1985.
EFS 14,8 % (n = 54)



Náhlé příhody v onkologii

- **Projevy samotného nádoru**

- **Komplikace léčby:**

- chirurgické
- chemoterapie
- radioterapie
- moderní terapie

imunoterapie vč. GVHD a CARs, targeted terapie - biologika... jiný způsob odpovědi organismu, jiné profily nežádoucích účinků – poruchy růstu, autoimunita, cytokine - release syndrome..../“živé léky“/

- **Nesouvisí s nádorovým onemocněním:**

rizika jako jiné dítě (appendicitis)

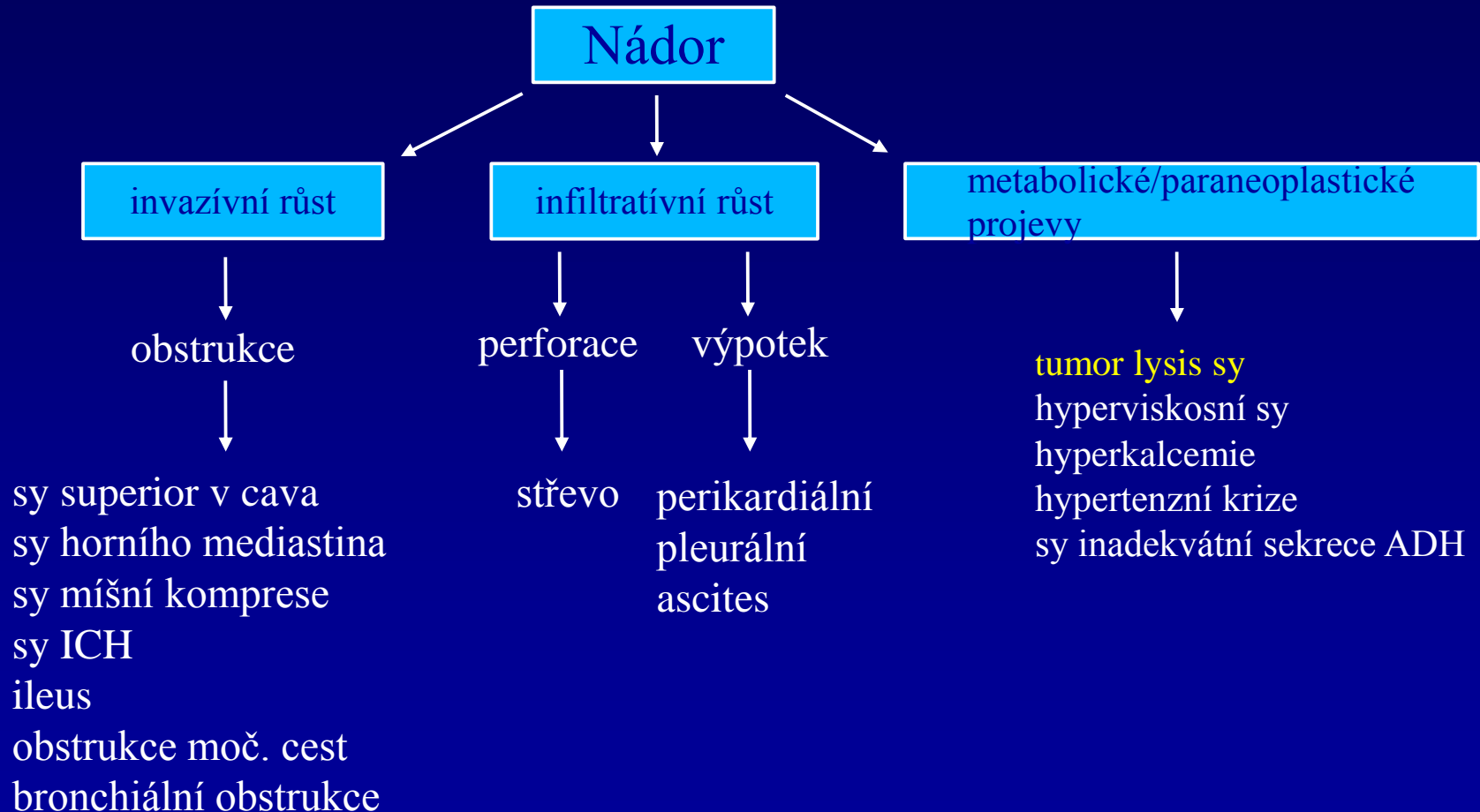
- **Téměř všechny jsou reversibilní**

podmínka: prevence /znalost


včasná diagnostika a adekvátní léčba



Náhlá příhoda jako projev nádorového růstu





Od 11/2014 si stěžuje na dušnost, únavu, omezuje aktivní sportovní činnost. -  **spirometrie**, kde kombinovaná ventilační porucha s převahou restrikce. Koncem 11/14 susp. viroinfekt (pokašlává, elevace zánětlivých markerů), přeléčeno Klacidem. 12/14 kontrolní spirometrie s podobným nálezem, domluva na kontrole začátkem 2/15. Pro horšící se stav pacientky návštěva nemocnice, kde 1. RTG

Syndrom horní duté žíly

- V pediatrii obvykle společně – příznaky obstrukce horní duté žíly a tracheální komprese
- Příčiny: - **intravaskulární:** trombosa, vč. trombosy po po CVK
 - **extravaskulární:** nádory v před.mediastinu (lymfomy,NBL,GCT)
- Příznaky HDŽ: - otok, cyanosa tváře, krku a HKK
 - zvýšená náplň brachiálních žil - i při vzpažení
 - bolesti hlavy, poruchy vědomí, synkopy
- Příznaky horního mediastina: - suchý dráždivý kašel, dysfonie,
 - inspir. stridor - zhoršování vleže !
 - **útlak trachey**

Sy VCS/tracheální komprese: NHL

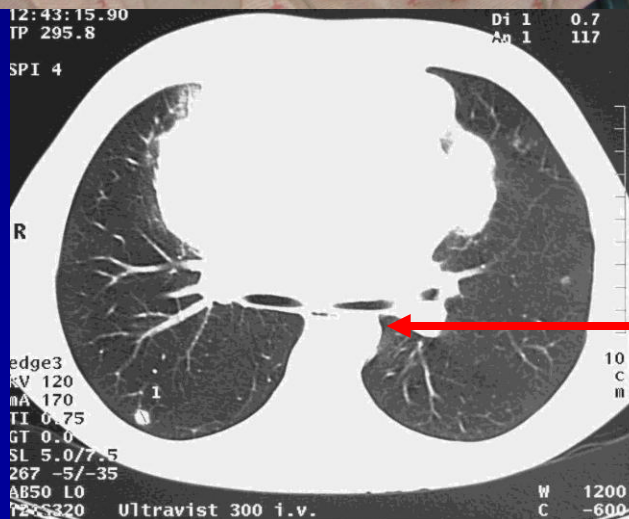
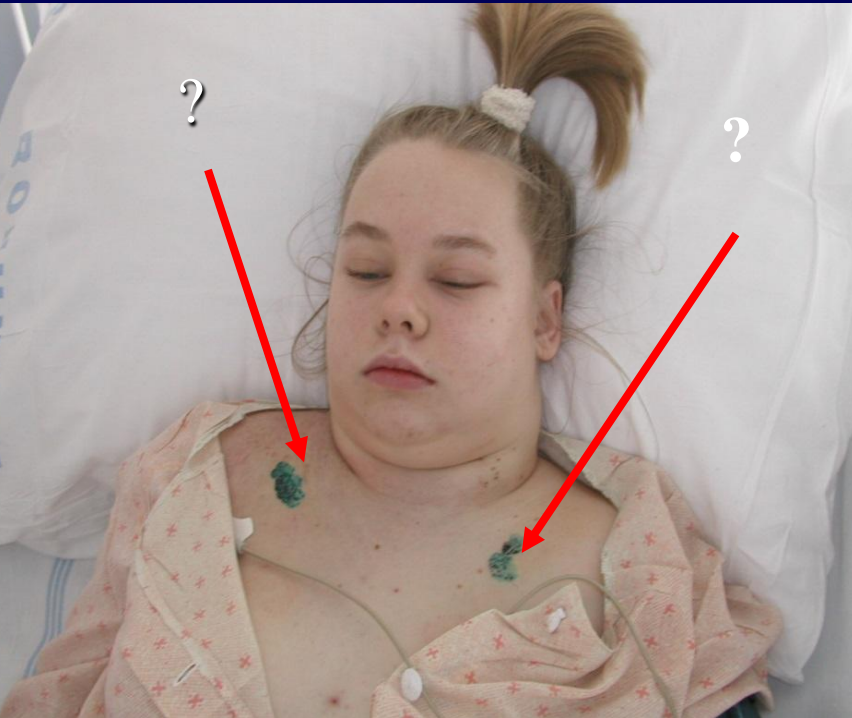
rozšíření stínu mediastina u dětí – $\frac{3}{4}$ malignita



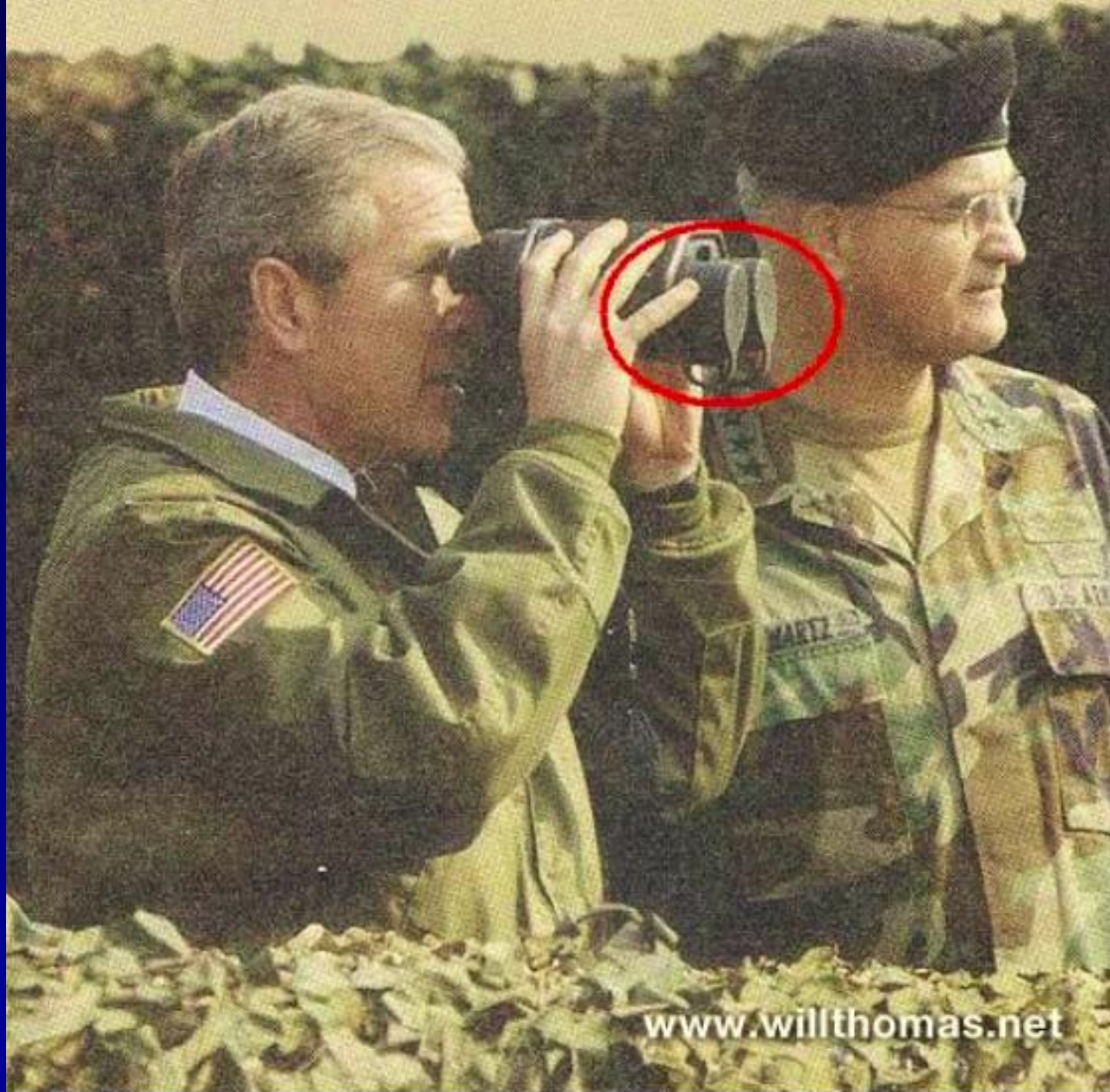
Minimální invazivita !!

Pacienti s mediastinální masou obvykle velmi špatně tolerují sedaci a chirurgické výkony...

NHL mediastina – sy VCS



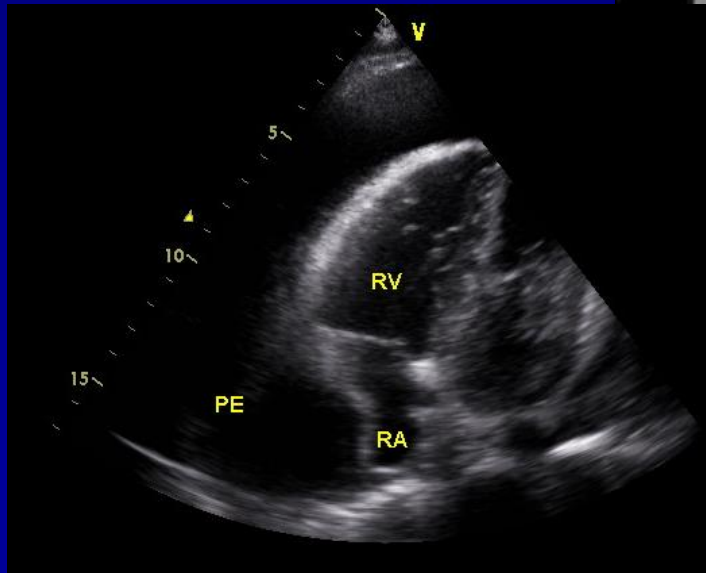
Cave řečiště VCS !!
Intubace??



Not Seeing the Whole Picture

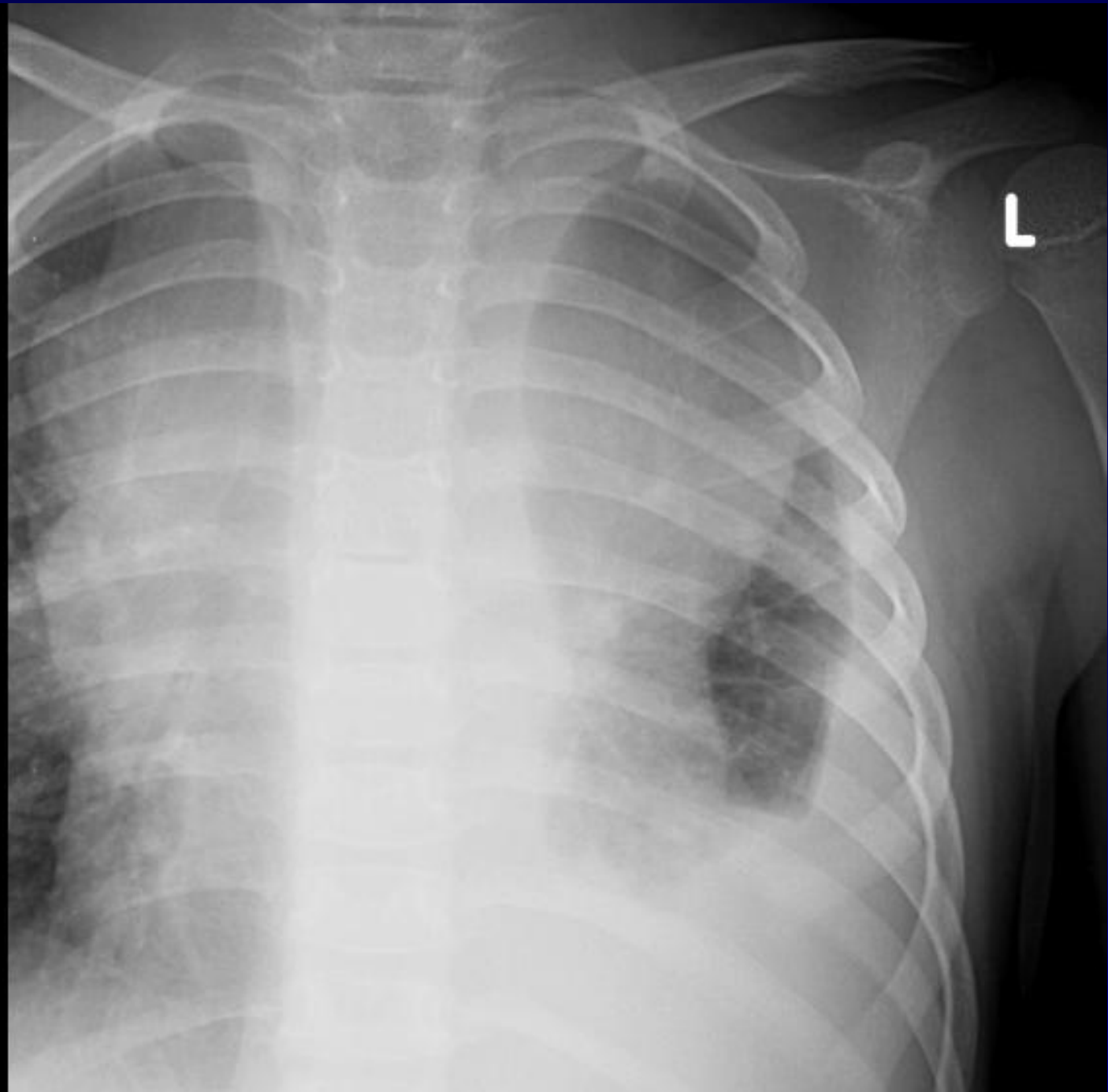
Masivní perikardiální výpotek,

kolaps P síně

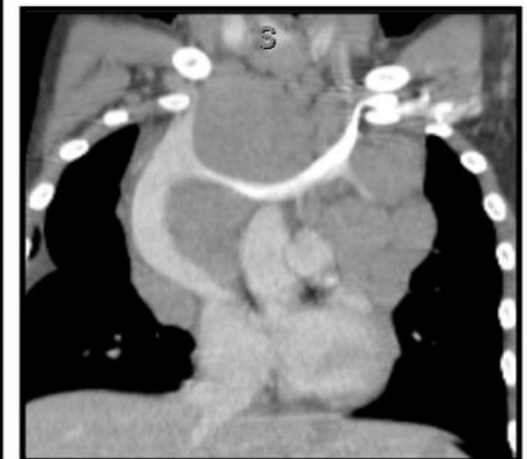
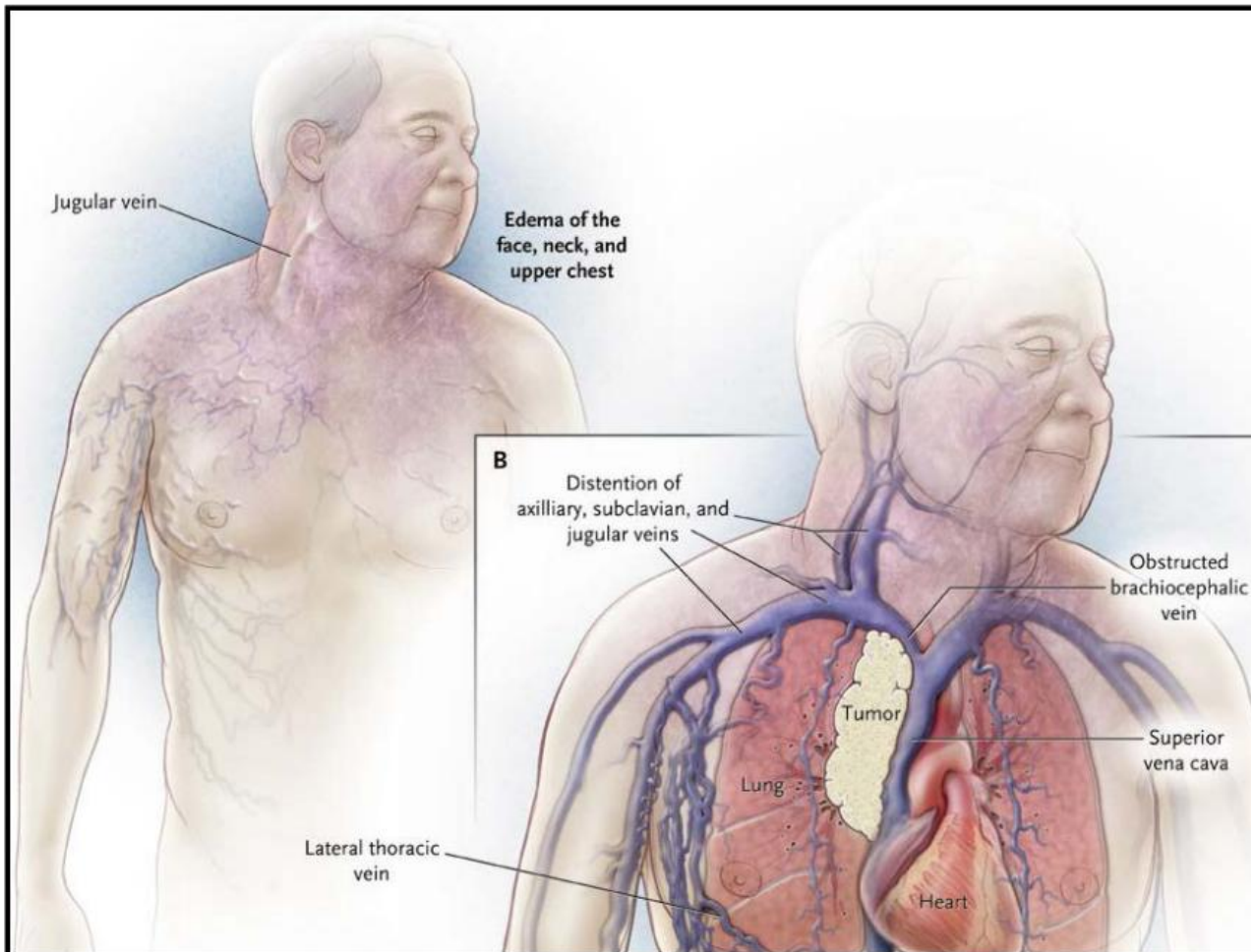


5 dní kašel, bolesti hlavy





Patofyziologie sy SVC



Sy horní duté žíly – vyšetření

- RTG, CT plic a mediastina: rozšíření mediastina, komprese lumen HDŽ, dých. stromu, pleurální výpotek
- Kardiologie + ECHO: perikardiální výpotek, porucha srdeční hemodynamiky, tamponáda !
- Laboratoř: markery (LDH, KM, thymidinkinasa, FW, AFP, ↑ Beta-HCG, NSE, katecholaminy),
- Histologická diagnóza/FCM! minimální invazivita
 - perif. LU, KD
 - thorakoskopie, - cytologie výpotků, markery

Sy horní duté žíly – terapie

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

Přechodná ventilační podpora někdy nutná

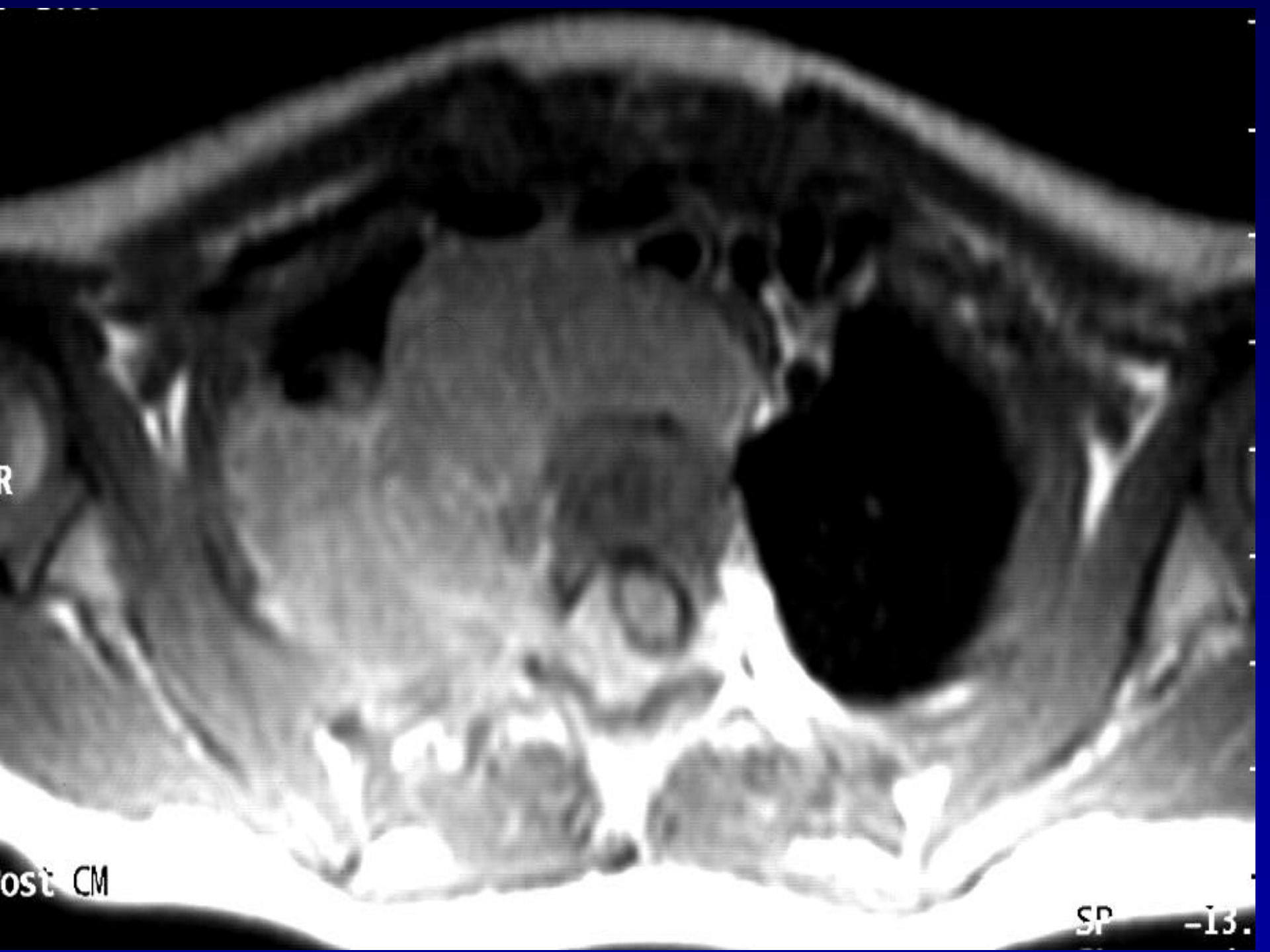
Prevence syndromu nádorového rozpadu

Žilní přístup do dolních končetin...

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

Mustargen, radioterapie: spíše dospělá onkologie

Udržení spontánní pokud možno, CPAP, poloha pacienta
cave myorelaxancia...!



R

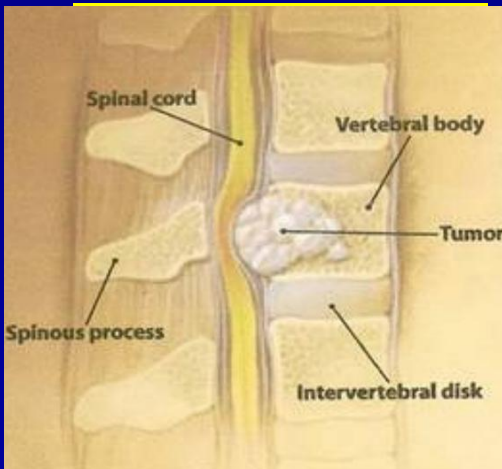
ost CM

SP -13.

Syndrom míšního útlaku (spinal cord compression)

- Podezření na útlak míšního kanálu je náhlou příhodou, odklad léčby zpravidla působí trvalou invaliditu !!! Je to nevratný proces
- Riziková pacientí - všechny děti s nádory retroperitonea, zejm. NBL, sarkomy, lymfomy, CNS tu (tzv drop metastázy) SCC – 3-5% dětí s malignitou...

- Mechanismus - hematogenní rozsev



- přímá invaze cestou foramina intervertebralia (lymfomy, NBL)
- tzv drop metastázy nádoru CNS (medulloblastom)
- kolaps obratle a jeho zhroucení při meta postižení (NBL, ES, RMS)

Patofyziologie syndromu míšní komprese

- kompresie míchy - transverzální léze - úplná
- neúplná
- kompresie kořenů míšních – kořenová symptomatologie, sfinkterové poruchy
- obstrukce cirkulace likvoru- sy ICH
- lokalizace procesu – nad C4 vede k paréze bránice a končí fatálně
- časový faktor – trvání nad 24h znamená zpravidla lézi ireverzibilní

Sy míšní komprese – vyšetření

- Laboratoř: markery (NHL, Nbl, ES/PPNET)
- Neurologické vyš.: určí topiku léze
- Oční pozadí: městnání při sy ICH
- RTG, CT, Tc kostí: tu obratlů
- MRI páteře: intraspín. tu, extraspínální tu („tvar přesýpacích hodin“)
- Likvor: cytospin, cytologie
- Evokované potenciály: SSEP, MEP

Syndrom míšní komprese - klinika

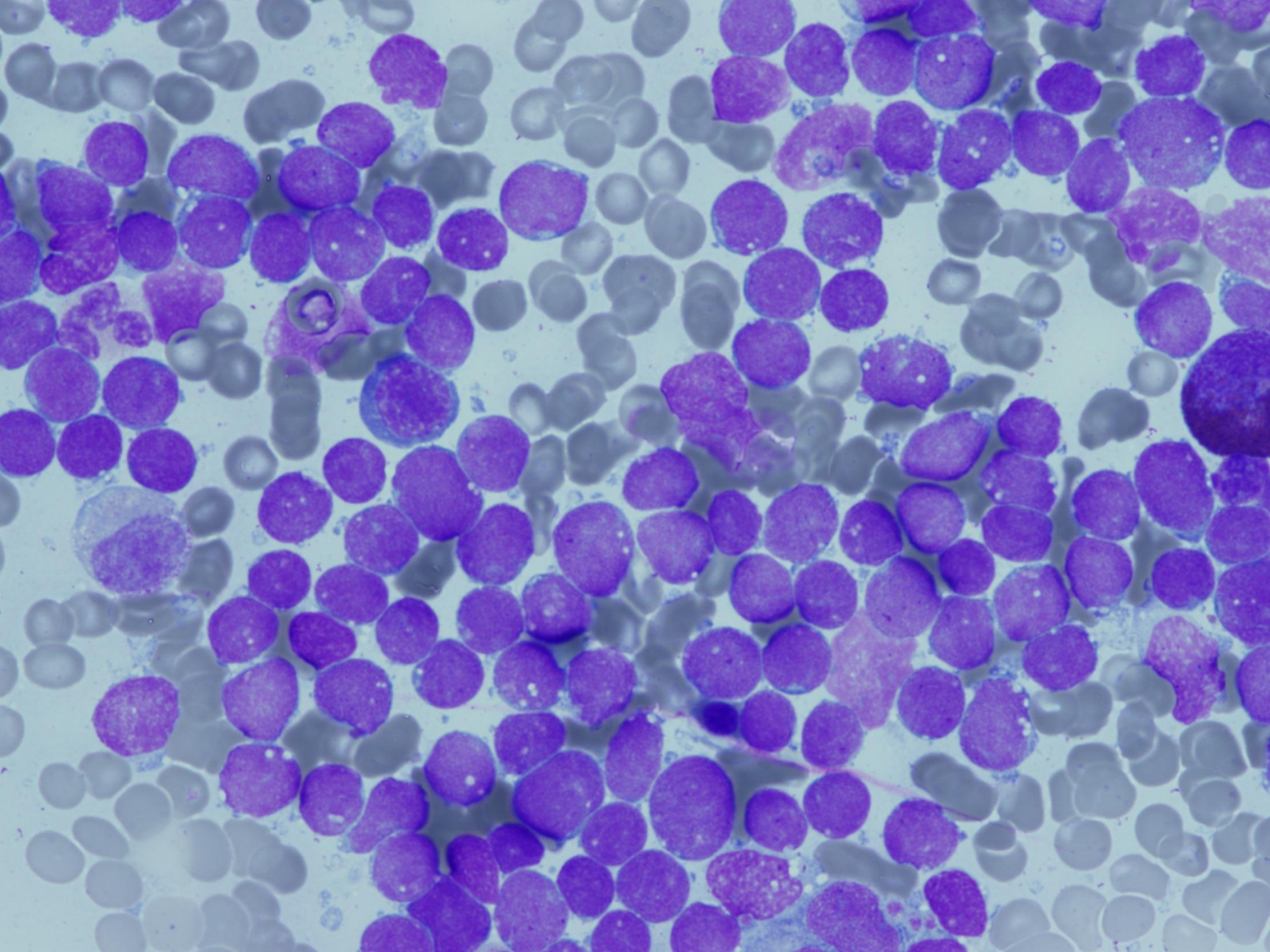
- Příznaky - bolesti v zádech lokalizované centrálně s iradiací bolestí, u malých dětí neobvyklá dráždivost, nervozita, změna pohybového stereotypu, odmítání postavit se, bolestivost na poklep, poruchy citivosti, změny motoriky, poruchy vyprazdňování (neurogenní MM, obstipace)
- Bolesti v zádech se zhoršujícími se neurologickými příznaky musí být považovány za SCC, než prokážeme, že tomu tak není !!!
- Dg – cílené neurologické vyšetření, MR

Syndrom míšní komprese - terapie

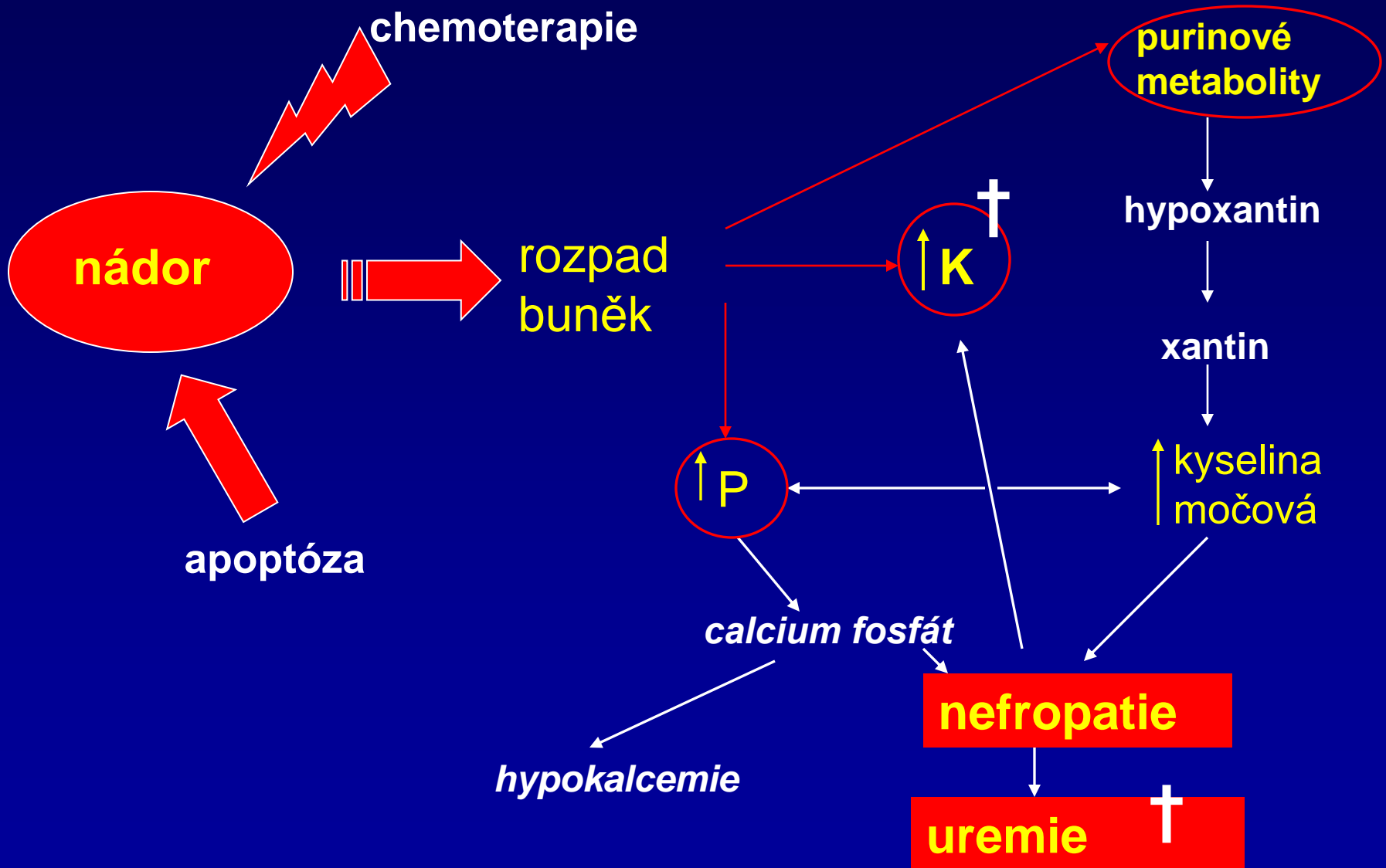
- Kortikoidy (solumedrol, dexamethazon)
- Radioterapie, bisfosfonáty, kalcitonin — inoperabilní metastázy relabujících tumorů
- Kauzální terapie: chemoterapie + kortikoidy
- Podpůrná péče, rehabilitace
- Neurochirurgický výkon: dekompresivní laminektomie
dříve metoda 1.volby
dnes 2 indikace: diagnostická
prudká deteriorace



Leu 350 tis.
Trombo 4
Hb 65
Riziko
1) krvácení + DIC
2) leukostáza
3) ATLS



Syndrom akutní lýzy tumoru (SALT) –patofyziologie



TLS – incidence a rizikové faktory

■ maximum výskytu 0 – 4 den /ale i před podáním CHT!/
■ Laboratorní TLS 42%

Klinický TLS 6%

Rizikové choroby ↑ rychlý bb. obrat
sensitivita na CHT

Rizikové faktory oligurie
infiltrace ledvin
dehydratace
hyperurikemie
↑ LDH ↑ leukocyty (50 tis)

Burkit lymfom **vysoké riziko**

B-ALL

ALL

CLL

AML

HDI

LGL

neuroblastom

germ cell

nízké riziko

vzácně

Laboratorní TLS u dětí

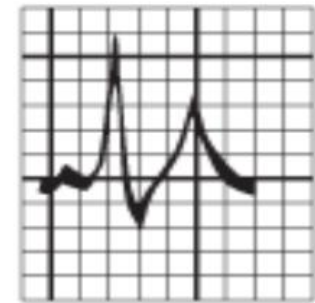
- 2 a více příznaků před, či do 7 dnů po zahájení antineoplastické terapie
- Kyselina močová ≥ 476 mmol/L, ev. 25% vzestup
- Kalium ≥ 6.0 mmol/L, nebo 25% vzestup
- Fosfor ≥ 2.1 mmol/L, nebo 25% vzestup
- Calcium ≤ 1.75 mmol/L, nebo 25% pokles

Klinický TLS

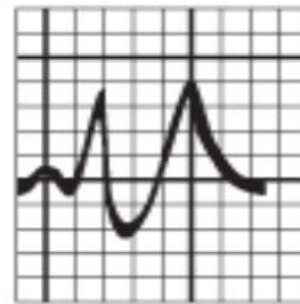
- = laboratorní TLS +
kreatinin $> 1.5 \times$ UNL
srdeční dysrytmie,
zástava, křeče



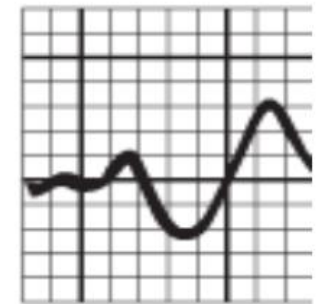
K+= 6.5



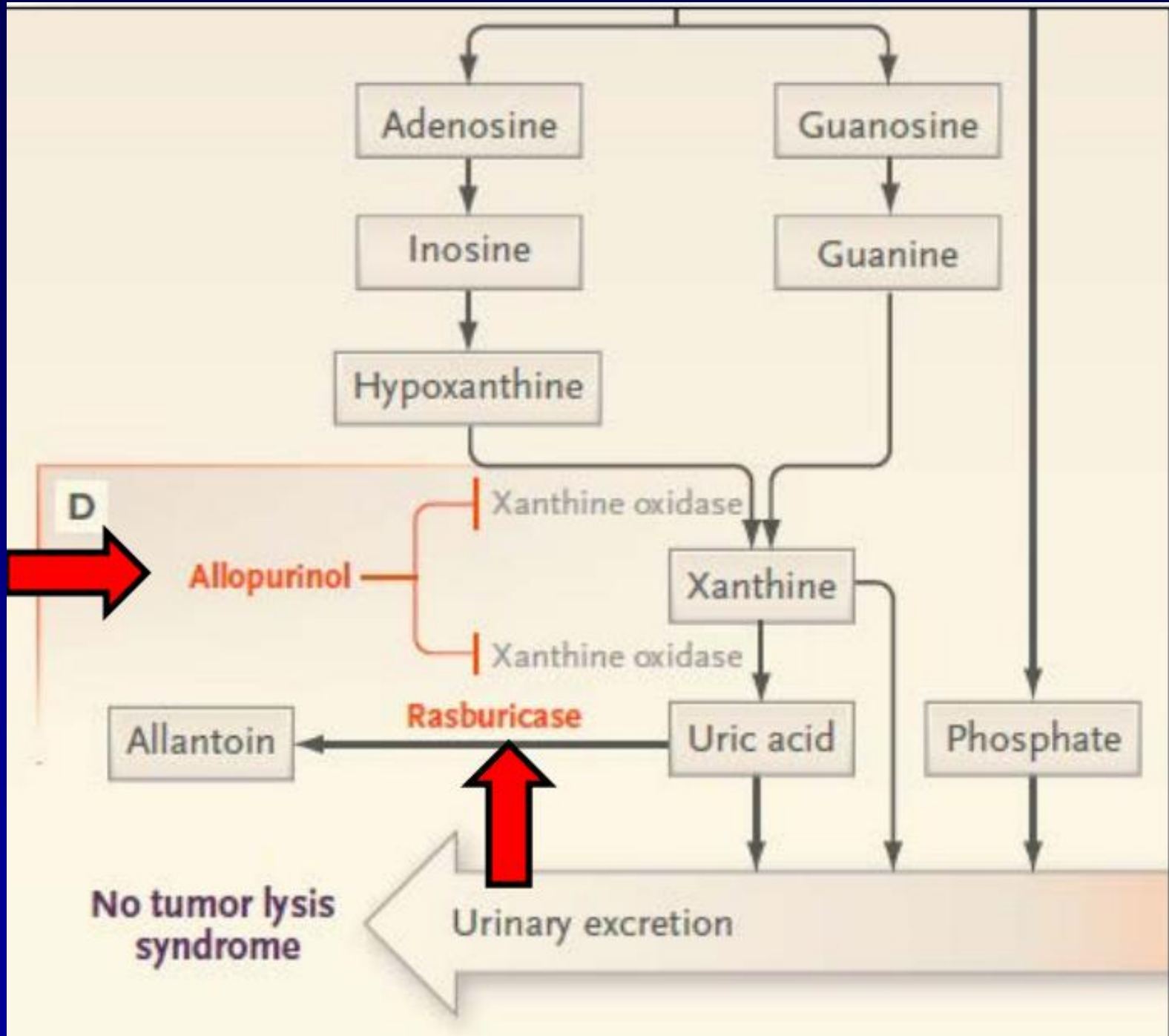
7.0

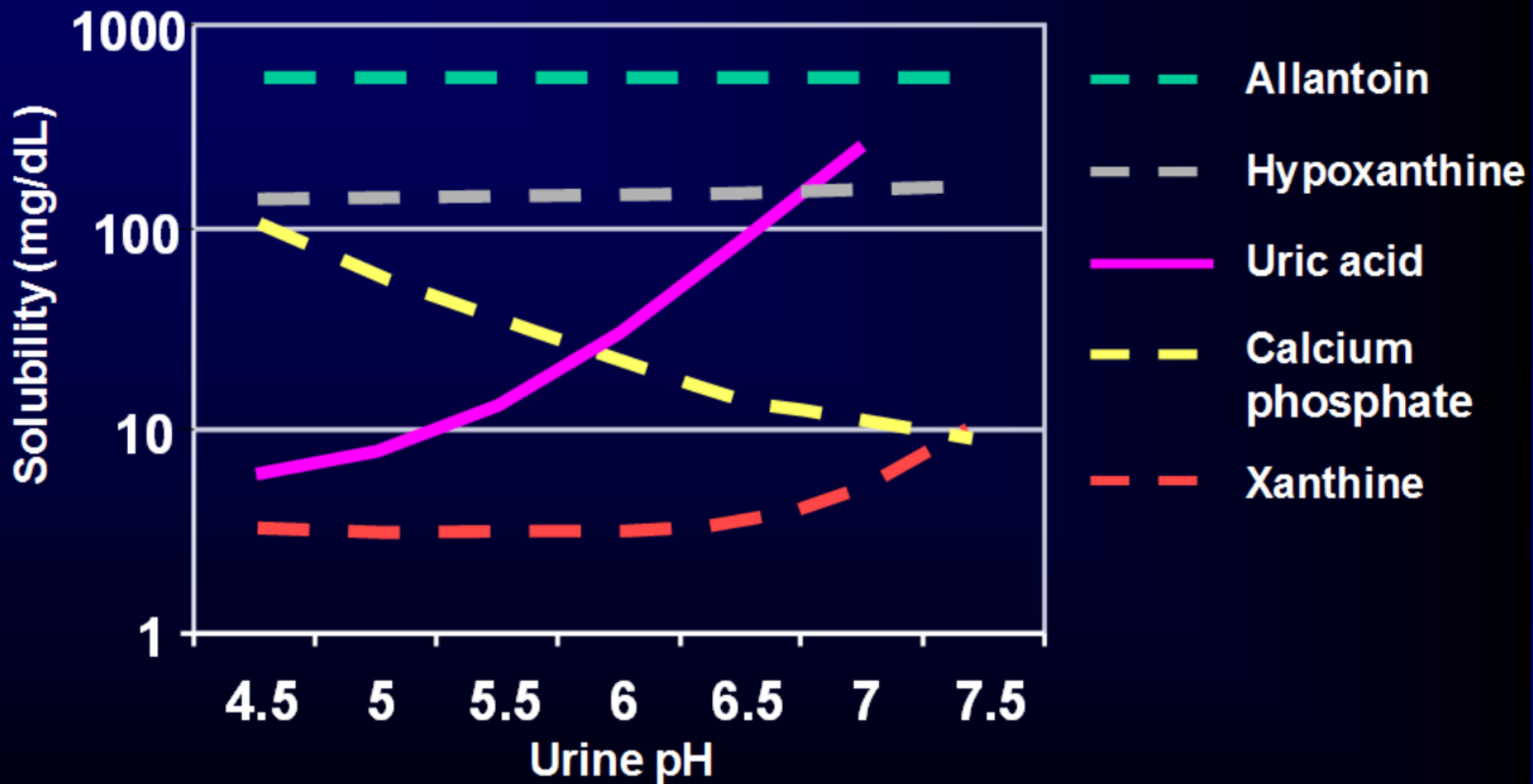


8.0



9.0





Rozpustnost patfyz důležitých metabolitů v pásmu obvyklých pH moči.

Rozpustnost kyseliny močové závisí na pH. Vzestup pH z 5 na 7 = rozpustnost stoupá 25x.

Cave – calcium fosfát opačný trend!

Prevence tumor lysis syndromu

Rizikový pacient bez známek laboratorního nebo klinického TLS

A: Hydratace

3 l /m²/den FI/2 – iniciálně bez K, Ca, P ideálně 24 hod před CHT

cíl: diuresa 100ml / m²/hod ← furosemid
manitol

B: Alkalizace

- pouze v případě hyperurikemie, pokud není podávána rasburicasa

max. rozpustnost kys. močové při pH moči 7,5

hypoxantin, xantin pH moči max. 6,5

- po normalizaci kys. močové alkalizaci ukončit

C: allopurinol – pacienti s nízkým rizikem rozvoje TLS

rasburicase – vstupní hyperurikemie u pacientů s vysokým rizikem (leu nad 50 tis, LDH nad ?(25ukat/l), porucha funkce ledvin)

D: Pozvolná eskalace dávek CHT, kortikoidů

Léčba syndromu tumor lysis syndromu



P >2,1mmol/l dospělí nad 15 let, > 1,45 mmol/l děti

- letargie, nausea, zvracení, průjem, křeče
- precipitace calciumfosfátu v tkáních → hypokalcémie

léčba : zvýšení hydratace , žádné aditivní Ca

po. chelátory (minimální význam) *aluminium hydroxid*

hemodialýza (účinnější než CVVH)... kdy?



Ca < 2,25 mmol /l nebo iCa pod 1,2mmol/l !! albumin!! !! alkalóza!!

- asociace s fosfatasemií
- parestezie, křeče, tetanie, hypotenze , prodl.QT, zmatenost

!! Léčba pouze při symptomatické hypokalcemii =tetanie!!

Ca gluconicum 30 - 50 mg /kg i.v. na 10 min

Léčba tumor lysis syndromu -II



K >6mmol/l

-nausea, zvracení, anorexie, svalová slabost, parestezie

Ekg: hrotnaté T, rozš. QRS, komorová tachy, asystolie

léčba : 1. beta 2 mimetika inhal.

salbutamol (Ventolin) 2 vstříky á 15 min

terbutalin (Bricanyl) 0,025mg / kg s.c. nebo 0,01mg/kg iv

2. Inzulin 0,1 I.U./kg + 20% glc 2ml / kg /10 min

3. Ca gluconicum, furosemid

4. dialýza

Léčba tumor lysis syndromu III

Hyperurikemie

allopurinol 10 – 20 mg / kg / den á 8 hod

neovlivní již vytvořenou KM, pokles KM s latencí 2 dnů

nevýhoda : snižuje degradaci jiných purinů (6-MP)

zatím pouze p.o.

alkalizace pouze pokud není vyšší P a do normalizace KM

rasburicase

- v průběhu 4 hod pokles hodnoty urikemie do normálních a subnormálních hodnot (není třeba alkalizace)
- setrvale nízké hodnoty i přes další chemoterapii
- **dávka 0,15- 0,2 mg / kg** , opak. á 24 hod dle potřeby (*1. podání na 30 min*)
- **odběr na hladinu KM do ledu !!**

rizika: bronchospasmus, ne u G-6PD def.

Léčba renálního selhání

- Příčiny**
- urátová nefropatie
 - calciumfosfátová nefrokalcinosa
 - tumorosní infiltrace
 - nefrotoxické léky

Indikace k eliminační metodě – dříve než u samostatného renálního selhání...

oligoanurie neragující na volumoterapii a diuretika

hypervolemie s plicním edémem a/nebo hypertenzní krizí

hyperfosfatemie, Ca_xP nad 6,0

hyperkalemie nad 6,5 - 7,0 mmol/l

acidosa pod 7,2, urea nad 40 mmol/l

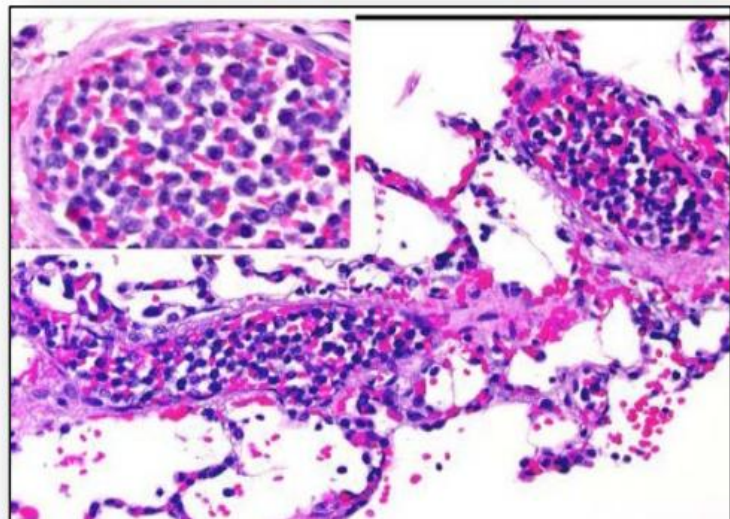
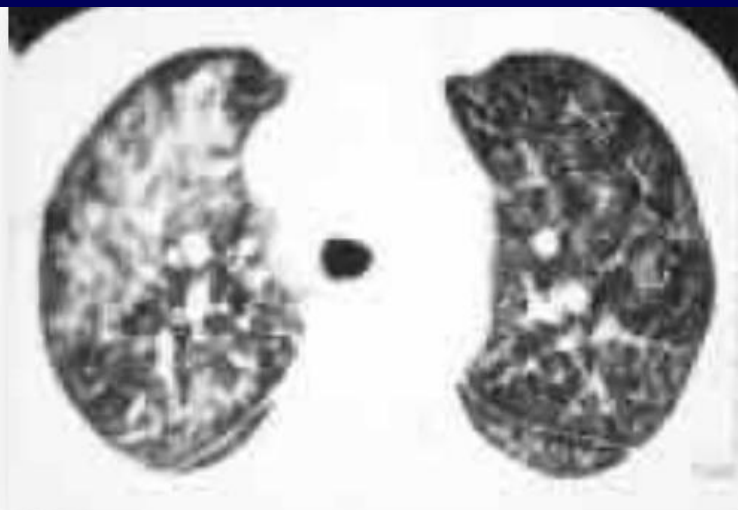
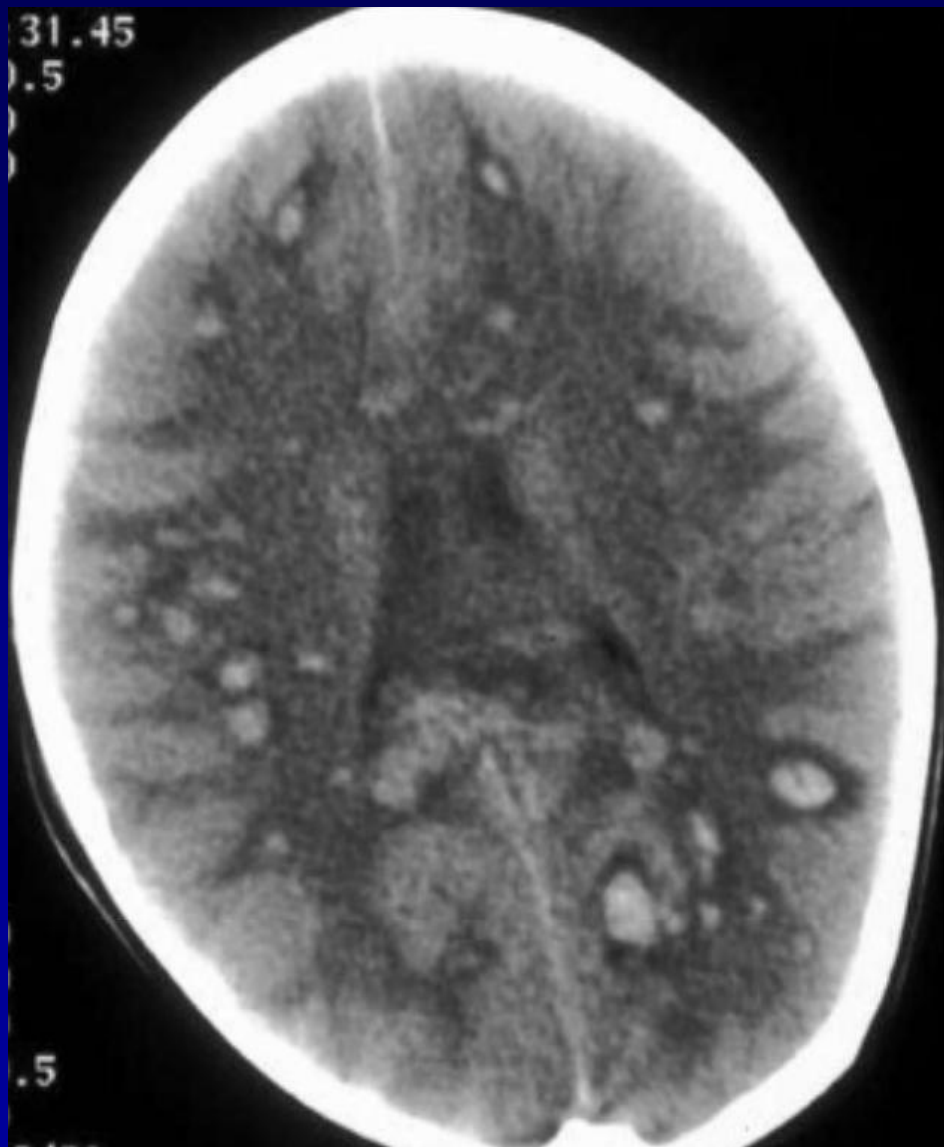
Volba eliminační metody – „site + patient dependend“

- 1. Hemodialýza**
2. Peritoneální dialýza
3. CVVH

Hyperleukocytóza

- Definice: $\text{Leu} > 100\,000 / \text{mm}^3$ /blasty nejsou komprimovatelné.../
- Patogeneza: - **hyperviskozní sy**: - nádorová embolizace
 - poruchy mikrocirkulace
 - respirační problémy, poruchy difuze O_2
 - krvácení (CNS, GIT, plíce)- **metabolické problémy (SALT)**
- Výskyt: 9 - 13% dětí s ALL
 - 5- 22% dětí s ANLL (AML), 85% s CML
 - hyperleukocytóza je spoluodpovědná za 23% mortality u AML a 5% u ALL
- Příčiny úmrtí: - plicní krvácení
 - krvácení do CNS
 - renální selhání

Plicní a CNS manifestace hyperleukocytosy



Hyperleukocytóza – klin.příznaky

- CNS: poruchy vizu, zmatenost, poruchy vědomí, edém papil
abnormity na CT/MRI mozku (krvácení, leukemické infiltráty)
- Plicní: tachypnoe, dyspnoe, hypoxie
- Genitourinární: oligurie, anurie, priapismus
- Prevence: - společná s tumor lysis sy – hydratace !!
- kyslík, transfuze podat až při Hb pod 60 – 65 g/l
- Léčba: - specifická antileukemická léčba
- výměnná transfuze, leukaferéza – při leu nad 300 000
- symptomatická a podpůrná léčba

Hyperleukocytosa a DIC

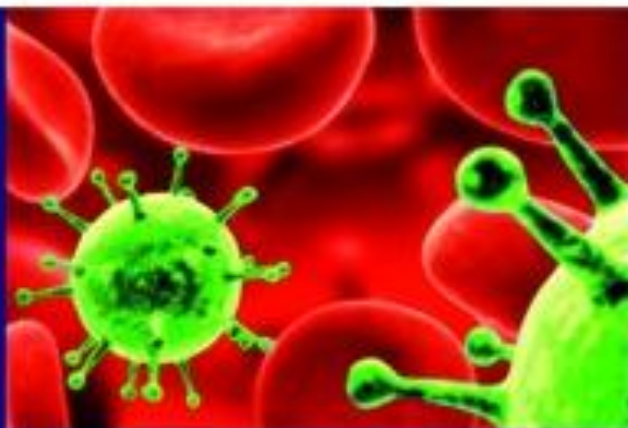
- Dominantní manifestace APML – zvláštní forma DIC: těžká hyperfibrinolýza, diseminované mikrotromby, iniciováno uvolněním tissue faktoru s prokoagulační aktivitou z blastů
- Umrtní – na krvácení, incidence historicky 30% dnes 3-5%
- Anticipace + frekventní laboratorní monitoring je zásadní
- Náhrada spotřebovaných koagulačních faktorů – trombo > 50 tis. Fibrinogen > 1,5g/L, APC ?
- Heparin, antifibrinolytika rutinně ne!
- Základem je léčba malignity - AML: CHT, APML: start ATRA jakmile je suspekce na dg!
- Leukaferesa – problematická... potřeba antikoagulancií, velká žíla,...

Specifika SIRS – febrilní neutropenie u onkologicky nemocných

- Zvažujte zhoršení kardiální dysfunkce u dětí po CHT, zejména antracyklinech
- Pacienti po kortikoidech jsou v riziku adrenální suprese
- Nutnost velmi časného nasazování efektivních antimykotik a virostatik

Viera Bajčiová a kolektiv


Náhlé příhody v dětské onkologii



PODPŮRNÁ PÉČE V DĚTSKÉ ONKOLOGII

Jaroslav Štěrba
a kolektiv autorů



A large black salamander, possibly a Hellbender (Cryptobranchus alleganiensis), is standing upright on a porch. It is facing away from the camera, with its front legs raised and touching a white door frame. The porch has a white door with a glass pane and two gold doorknobs. There are green plants on either side of the door. The text "Děkuji za pozornost" is overlaid in green on the left side of the image.

**Děkuji za
pozornost**