



# Gyerekkori tumorok

Dr. Halász Judit PhD



2020.10.27.

# Benignus tumorok és tumor-szerű elváltozások

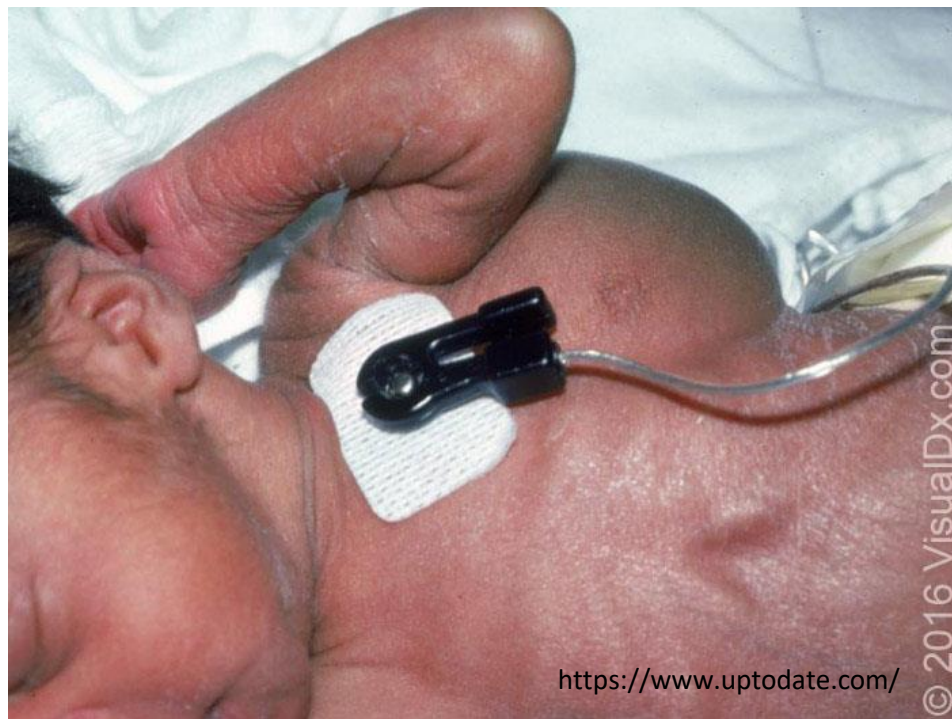
## 1. Hemangiomák:

- leggyakrabban újszülöttekben
- arcon, fejtetőn
- nagy méretűek lehetnek (port-wine stains)
- hereditár: von Hippel-Lindau



## 2. Nyirokér eredetű tumorok

- lymphangiomák (benignus tumor)
- lymphangiectasia (nyirokerek ectasiaja, dilatatioja)

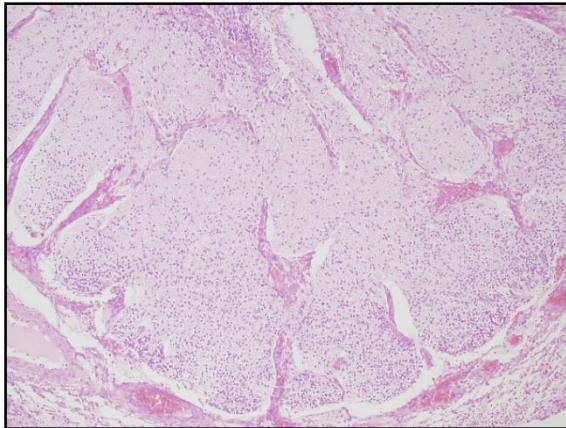


### 3. Fibrosus tumorok:

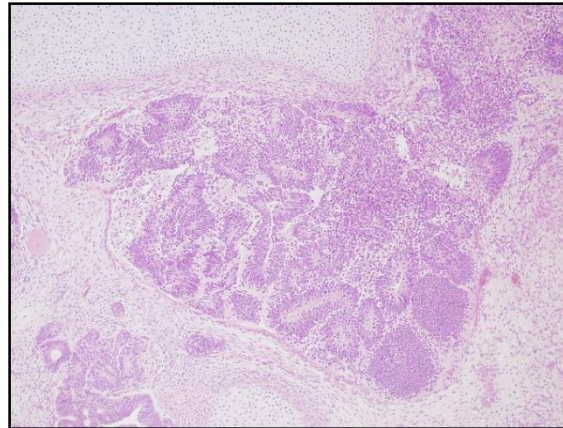
- myofibromatosis (benignus focalis elváltozás)
- congenital-infantile fibrosarcoma  $t(12;15)(p13;q25)$  (kitűnő prognózis)

### 4. Teratomák:

- Benignus cysticus vagy solid malignanus (éretlen szöveti elemek) <https://www.dermquest.com>
- Újszülöttkorban és gyermekkorban, gyakran sacrococcygealis
- testicularis, ovarialis, mediastinalis, retroperitonealis
- 75 % benignus (érett szöveti elemek)
- 12 % malignus (éretlen szöveti elemek, neurotubulusok)



érett agyszövet



Neurotubulusok = éretlenség



Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. **Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)**
2. **Központi idegrendszeri tumorok (25 %)**
3. **Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)**
4. **Neuroblastoma (9 %)**
5. Lágyrésztumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

## A gyerekkori malignus daganatok életkor szerinti megoszlása

0 - 4 év	5 - 9 év	10 - 14 év
Leukemia	Leukemia	
Retinoblastoma		
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Hepatoblastoma	Hepatocellularis carcinoma	Hepatocellularis carcinoma
Lágyrész tumorok (Rhabdomyosarcoma)	Lágyrész tumorok	Lágyrész tumorok
Központi idegrendszeri tu.	Központi idegrendszeri tu.	
	Ewing sarcoma	Ewing sarcoma
		Osteosarcoma
Wilms tumor		Vesesejtes carcinoma
		Pajzsmirigy carcinoma
	Lymphoma	Hodgkin lymphoma
Teratomák		

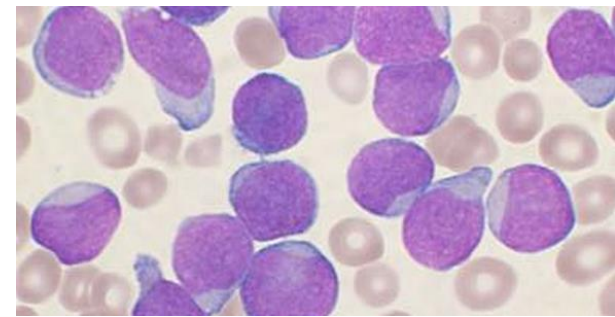
Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. **Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)**
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

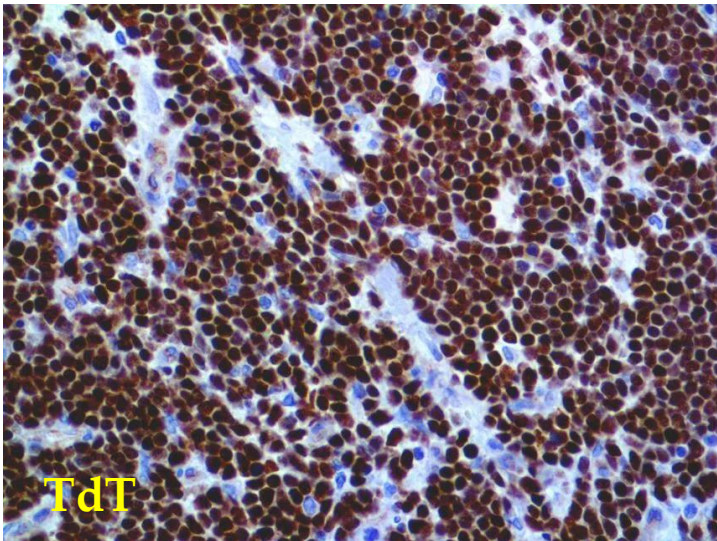
# LEUKAEMIÁK

## Acut lymphoblastos leukaemia/lymphoma

- precursor B (pre-B) vagy T (pre-T) **lymphoblastok**
- 85 % **pre-B sejt tumorok**
- Típusos gyermekkori acut leukaemia **extensiv csontvelői és perifériás vérkép elváltozásokkal**
- A ritkább pre-T sejt ALL inkább felnőtt férfiakban gyakoribb, gyakran involvált a thymus (NOTCH I mutáció)



<https://www.2minutemedicine.com>



[www.biosb.com](http://www.biosb.com)

1. Pre-B sejtek TdT-t expresszálnak (terminal deoxytransferase=DNS polymersae)
2. Nincs felszíni Ig expresszió
3. Nincsenek azurophilic granulomok (AMA cytoplasmaban)
4. TEL1 és AML1 génátrendeződés t(12;21)
5. t (14;22) Philadelphia chromosoma-szerű (BCR-ABL) ALL: rossz prognosis

## 2. Acute myeloid leukemia:

- leggyakrabban 15-39 évesekben
- 20 %-a a gyerekkori leukaemiáknak
- **differentiálatlan myeloblastok korai myeloid differenciáció jeleivel**
- csontvelői normál hemopoesis kizorítása okozta anaemia, **neutropenia és thrombocytopenia**

A. French-American-British (**FAB**) klasszifikációs rendszer 1976-2001: M0-M7  
(*Br J Haematol 1976;33:451*)

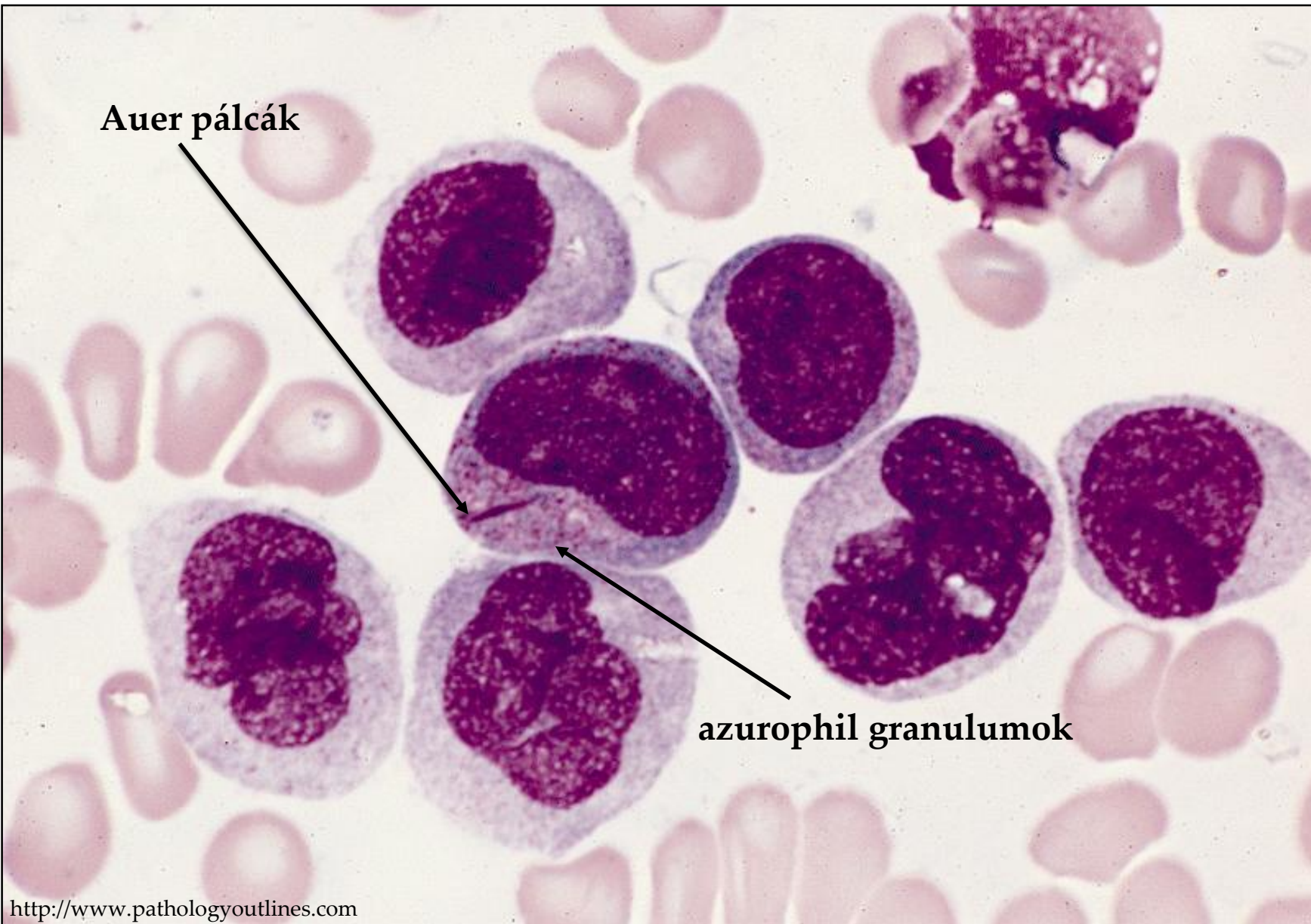
B. **WHO** klasszifikáció (2001 és revideált 2008) minimum 20% blast sejtek a csontvelőben és a vérben az AML diagnózisához (30 % volt a FAB szerint), eliminálta a myelodysplastic kategóriát (refractory anemia with excess blasts in transformation) (*Blood 2002;100:2292*).

C. **WHO** klasszifikáció ugyancsak elkülönítette az AML “with recurrent genetic abnormalities”, amelynek eltérő a klinikai megjelenése



Auer pálcák

azuophil granulomok



Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
- 2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)**
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

# A központi idegrendszer rosszindulatú daganatai

- a második leggyakrabban előforduló primer gyermekkori malignus daganatok
- 20 %-át teszik ki az összes gyermekkori malignus megbetegedésnek
- a KIR malignus tumorok 1/3-a és 1/2-e a **hátsó** **scalaban** lokalizálódik

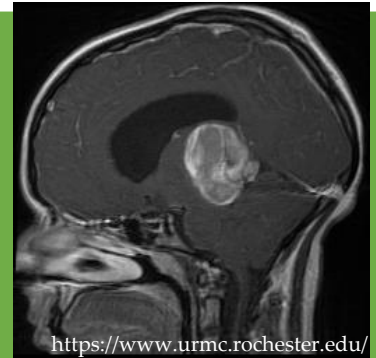
**KLASSZIFIKÁCIÓ** — kétféle klasszifikációs rendszer

- World Health Organization (WHO) klasszifikáció: szövettani és molekuláris jellemzők
- International Classification of Childhood Cancer (ICCC): primer tumor helye és morphologia



**GLIOMÁK-** a gliasejtekből származó neuroepithelialis tumorok (astrocyták, oligodendrocyták, ependyma sejtek)

## 1. ASTROCYTOMÁK



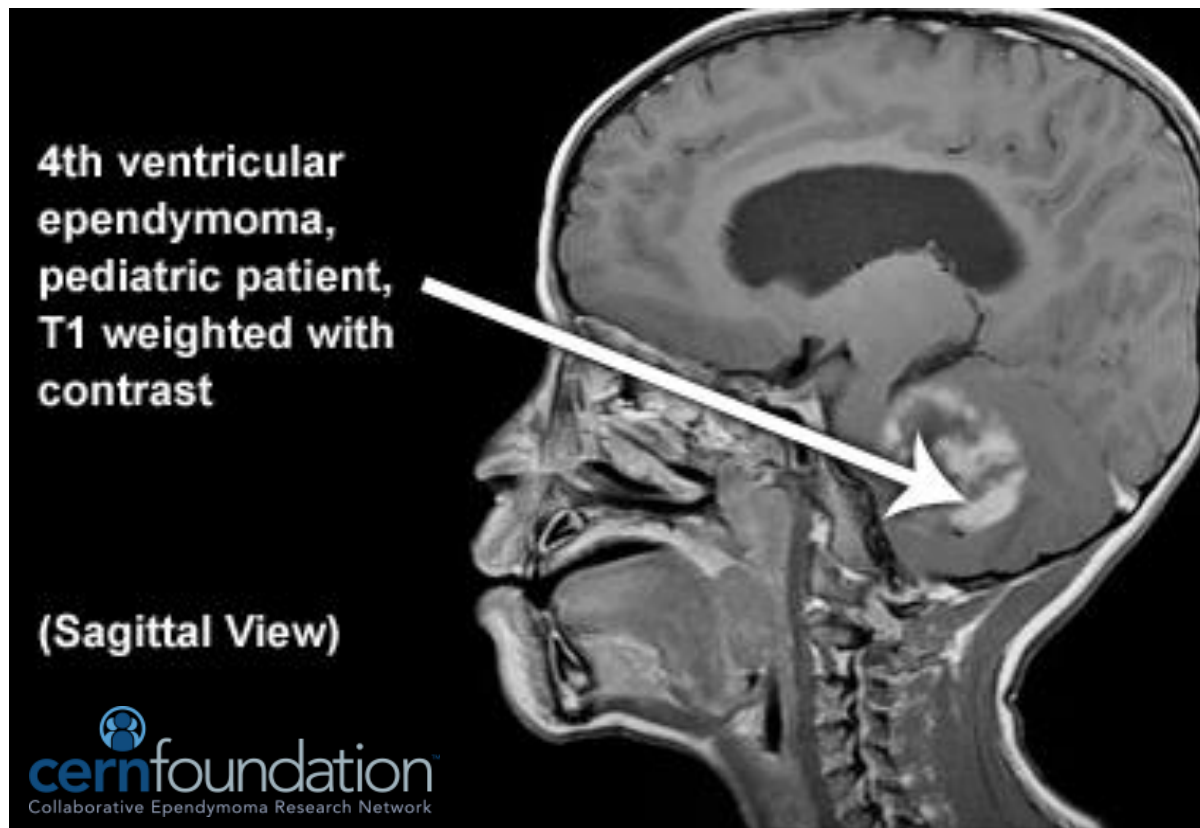
**Low grade astrocytomák:** pilocytás astrocytoma (leggyakoribb), diffúz astrocytomák, oligodendrogliális tumorok és gangliogliomák.

**High grade malignus astrocytomák:** anaplasticus glioma, diffuse intrinsic pontine glioma és glioblastoma.

Kifejezetten rossz prognózis!

## 2. EPENDYMOMÁK

A primitív gliasejtekből származnak. 10 %-a az intracranialis tumoroknak, 60 %-a a hátsó scalában vagy a IV. agykamrában, 40-60 %-a gerincvelőben.



<b>Embryonalis tumorok</b>	<b>Medulloblastoma</b> , primitív neuroectodermalis tumorok, atypusos teratoid rhabdoid tumor
<b>Sella régió tumorai</b>	Agyalapi mirigy tumorai
<b>Neuronalis és mixed neuronalis-glialis tumorok</b>	Gangliomák, gangliocytomák, a kisagy dysplasticus gangliocytomája, cerebellaris liponeurocytoma, centralis neurocytoma és glomus tumor
<b>Cranialis és paraspinalis tumorok</b>	Schwannomák, neurofibromák és malignus peripheral nerve sheath tumor
<b>Csírsejtes tumorok</b>	Germinoma, embryonalis carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma és teratoma
<b>Meningiomák</b>	Az arachnoidealis "cap" sejtekből származnak, benignustól a malignusig
<b>Lymphomák</b>	Ritkák
<b>Nem klasszifikálható tumorok</b>	Hemangiomák, nem klasszifikálható tumorok

Epidemiology of central nervous system tumors in children

Authors

Ching Lau, MD, PhD

Wan-Yee Teo, MBBS, FAAP, MRCPCH (UK), PhD

Section Editor

David G Poplack, MD

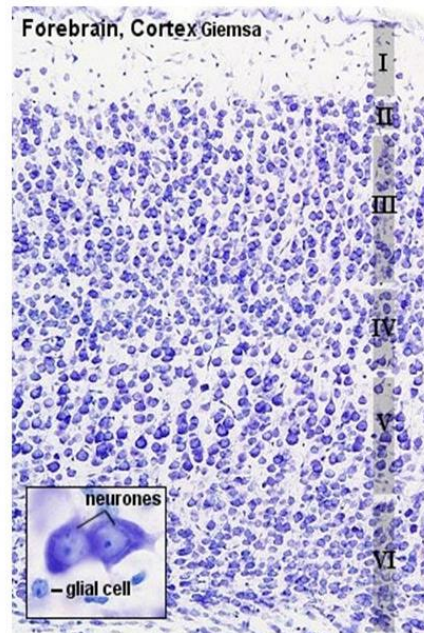
Deputy Editor

Carrie Armsby, MD, MPH

# MEDULLOBLASTOMA

- a kisgyei precursor sejtek sejtűs embryonalis tumora [a subependymalis matrix őssejtjeiből és a kisagy **external granularis rétegből (EGL)** ]
- az esetek 5%-ban genetikai öröklődő betegségekkel asszociált:
  - **Gorline syndroma** (nevroid basal sejtés carcinoma syndroma) patched-1 (PTCH1) gén mutációja, amely kulcsfontosságú komponense a **Sonic Hedgehog (SHH) útvonalnak**. Az SHH proteint a Purkinje sejtek termelik és a granularis réteg precursor idegsejtjeinek a növekedését és migrációját stimulálja.
  - **Tucrot syndroma:** medulloblastoma és colon polyposis. WNT útvonal érintettsége.
- a szövettani megjelenés, genetikai eltérések és a klinikai viselkedés tekintetében 4 molekuláris alcsoportot különböztetünk meg: **SHH, WNT, GROUP 3 és GROUP 4**

- 1)molecular layer
- 2)external granular layer
- 3 )pyramidal layer
- 4)internal granular layer
- 5)ganglionic layer
- 6)multiform layer



<b>Molecularis útvonal</b>	<b>WNT</b>	<b>SHH</b>	<b>Group 3</b>	<b>Group 4</b>
<b>Gének</b>	Beta-catenin mutáció, 6-os monoszómia, APC, p53	PTCH1 deléció! SUFU deletion, MYCN amplifikatio, TP53 mutáns/vad	MYCN amplifikatio, isochromosoma 17q	MYCN amplifikatio, isochromosom 17q
<b>Klinikai megjelenés</b>	Idősebb gyerekek, felnőttek, jó prognózis	Csecsemők, gyerekek, felnőttek, közepes prognózis	Csecsemők, gyerekek, rossz prognózis	Idősebb gyerekek, felnőttek, leggyakoribb forma, közepes prognózis
<b>Lokalizáció</b>	IV. agykamra infiltráció, az agytörzs hátsó része	Kisagyi hemispheriumok	Kisagy nem osztályozható	Kisagy nem osztályozható
<b>Szövettan</b>	Klasszikus	Diffúz/noduláris, nagysejtes/anaplastic	Klasszikus, nagysejtes/anaplastic	Klasszikus, nagysejtes/anaplastic
<b>Eredet</b>	IV. agykamra körüli precursor sejtek	External granularis réteg	External granularis réteg	Ismeretlen
<b>Tumor syndromák</b>	Tucrot	Gorlin	Nincs	Nincs



- Kisagy és hátsó agyfélteke, posterior vermis, IV. agykamra teteje
- Hányinger, hányás, fejfájás, dezorientáció
- Az agyállomány roncsolása, leptomeningealis disseminatio
- Alacsony glucos szint, tumorsejtek a liquorban
- Extracranialis metastasisok ritkák
- Operáció, chemotherapia, intrathecalis chemotherapia, radiotherapia



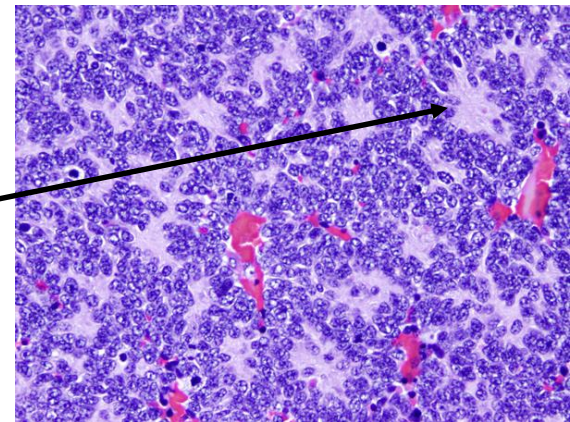
- **Klasszikus medulloblastoma:**

**Kis kék kereksejtes tumor**

Differenciálatlan, embryonalis tumorsejtek

Osztódó alakok apoptoticus testekkel

Homer-Wright rozetták

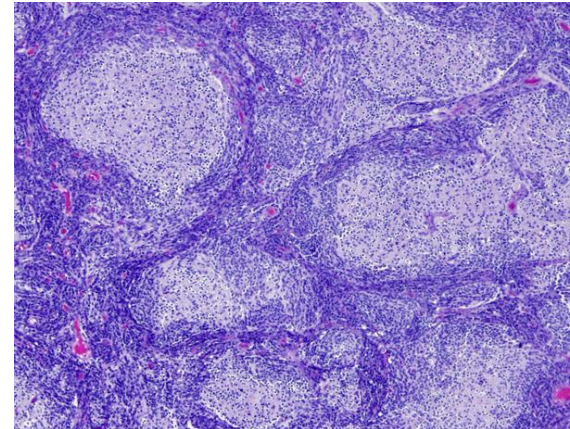


- **Desmoplasticus / nodularis medulloblastoma:**

Differenciálatlan tumorsejtek, jellegzetes nodularis morphologia, dense intercellularis reticulín rosthálózat

- **Medulloblastoma extensive nodularitással:**

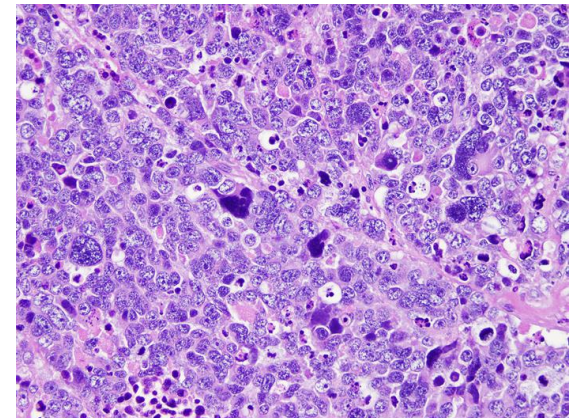
Kiterjedten nodularis szerkezet, neuropil



- **Nagysejtes / anaplasticus medulloblastoma:**

Anaplasia, magas osztódási ráta

(Pathol Res Pract 2016;212:965)

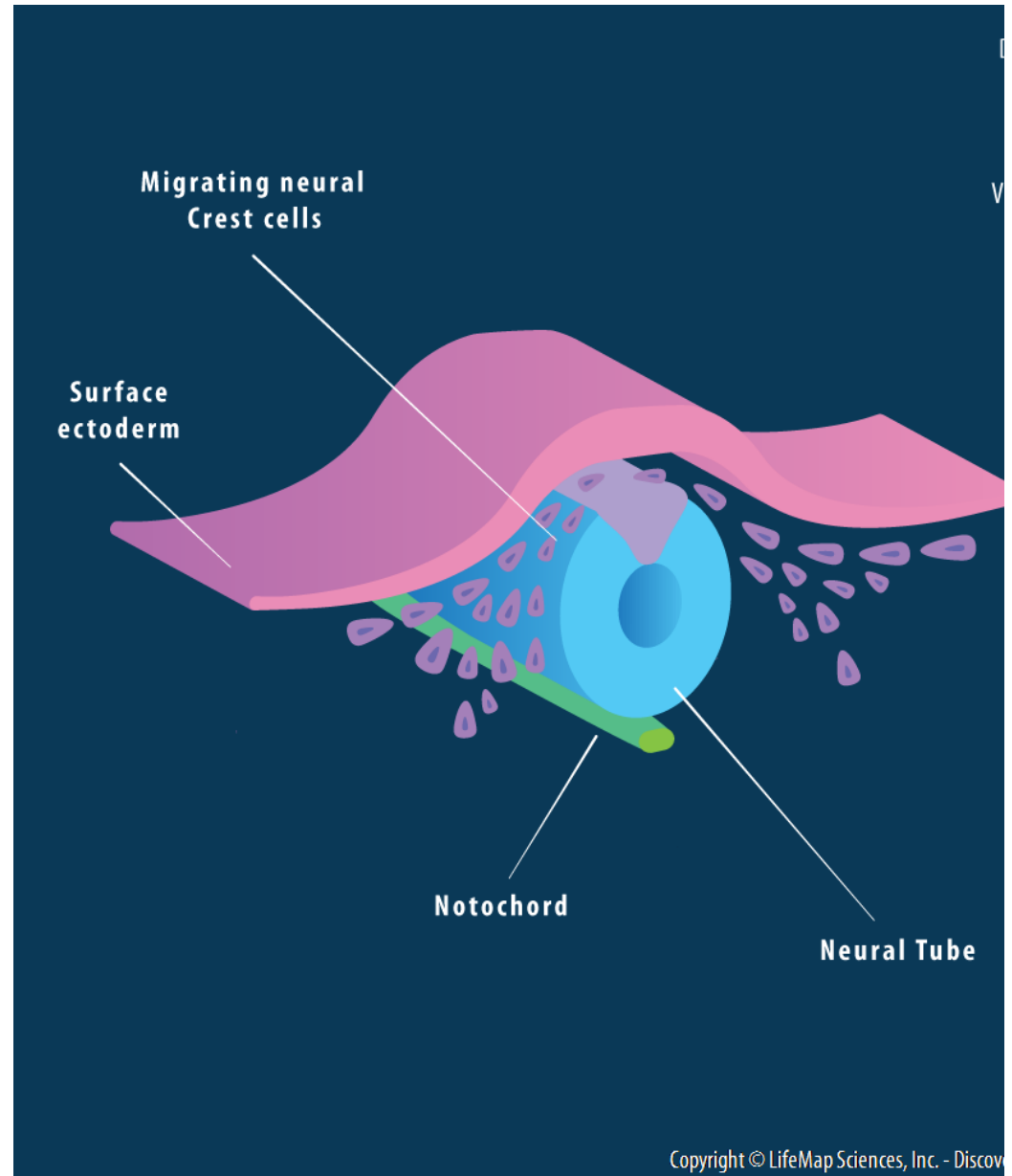


Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
- 4. Neuroblastoma (9 %)**
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

# NEUROBLASTOMA

- a velőcső **primitív sympaticus ganglion sejtjeiből** (mellékvese velőállománya, sympaticus idegrendszer)
- pheochromocytoma és paraganglioma más sejtípusból (chromaffin sejtek)
- 3. leggyakoribb gyermekkori tumor
- leggyakrabban **extracranialis**, solid, típusosan az élet első két évében
- a leggyakoribb malignus daganat az élet első 12 hónapjában
- gyakoribb a fiúkban és a fehérekben. Familiáris esetek 1-2 %.



## **Rizikófaktorkok (anyai és gyerek)**

- **opiátok**
- **folsav hiány**
- **toxinok**
- **congenitalis eltérések**
- **gestationalis kor**
- **gestationalis diabetes**

## **Rizikófaktorok (genetikus)**

- **Turner syndroma**
- **Hirsprung betegség**
- **Neurofibromatosis 1**

# Tünetek és megjelenés

- hasi fájdalom
- hasi terime
- hasmenés, obstipatio (catecholaminok (CA): dopamin, HVA, WMA vérben, vizeletben)
- fájdalom, gyengeség
- szemérintettség: Horner syndrome (ptosis, miosis, enophthalmus), proptosis és opsoclonus
- hypertonia (CA, veseartéria obstructio)

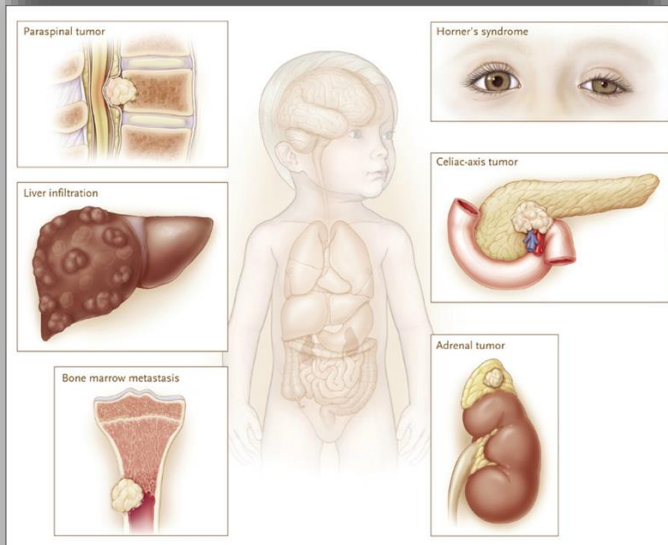


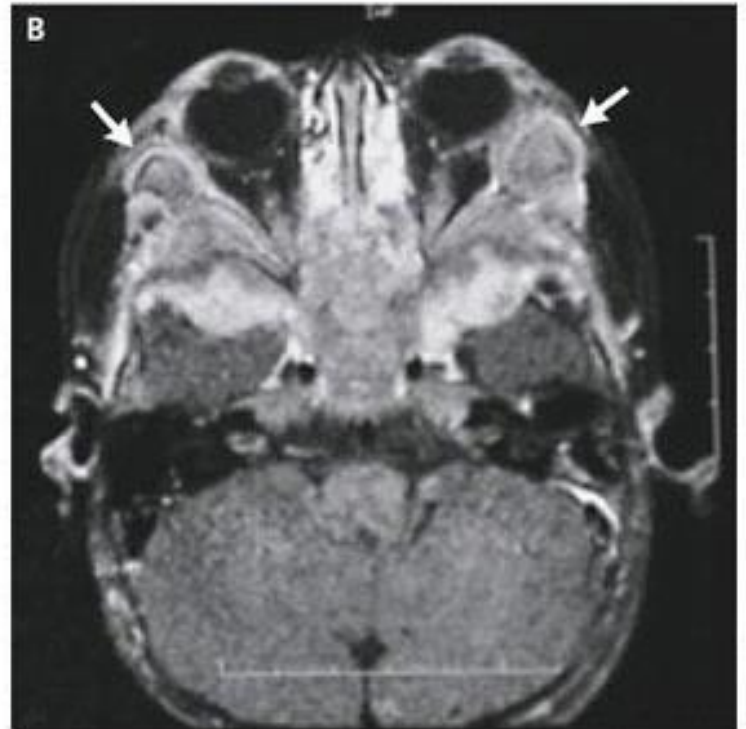
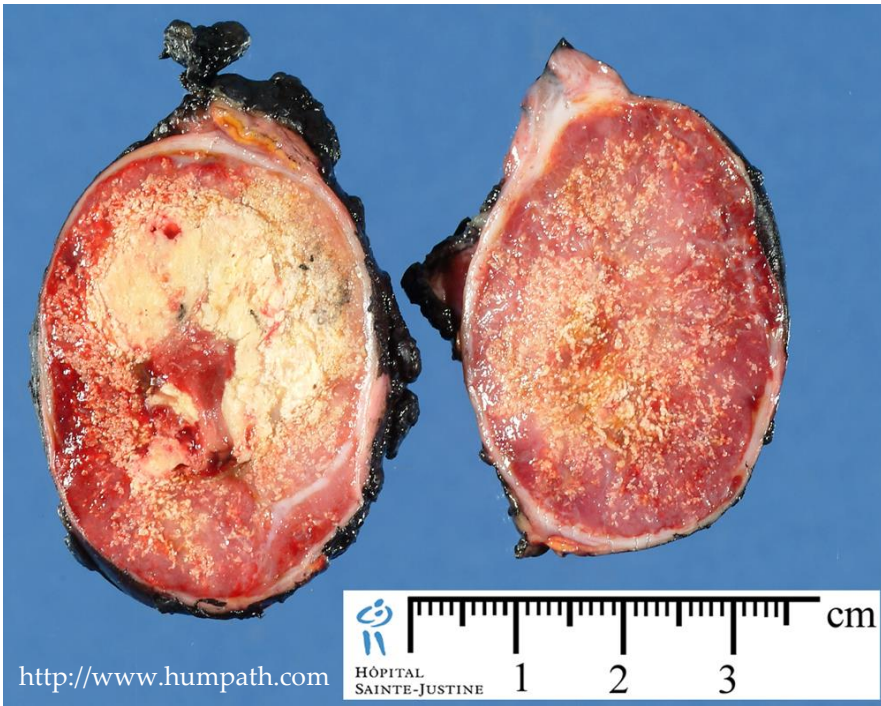
Figure 2. Possible Locations of Neuroblastoma Tumors. Neuroblastoma tumors begin in the adrenal gland, then may metastasize throughout the body to the liver, spine, orbits, intestines and bone. Slide adapted from (Maris, 2010, New England Journal of Medicine)

## Kiindulás:

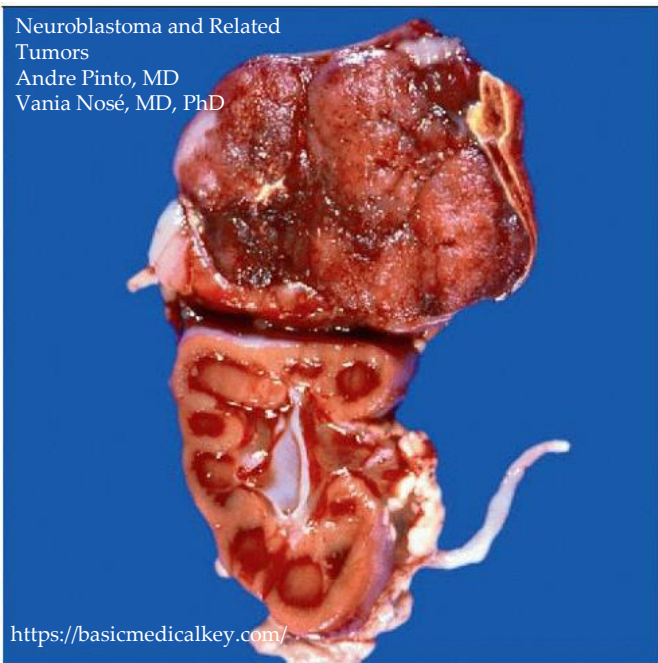
- Mellékvese velőállomány
- Retroperitoneum
- Mediastinum
- Paravertebralis terület
- Sympathicus idegrendszer

## Áttétek:

- Csontok
- **Orbita!**
- Máj
- Tüdő
- Nyirokcsomó



Neuroblastoma and Related Tumors  
Andre Pinto, MD  
Vania Nosé, MD, PhD



<https://basicmedicalkey.com/>

1. **Neuroblastoma** (Schwannian stroma-poor)
2. **Ganglioneuroblastoma, nodular** (composite, Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor)
3. **Ganglioneuroblastoma, intermixed** (Schwannian stroma-rich)
4. **Ganglioneuroma** (Schwannian stroma-dominant: maturing, mature)

**Neuroblastomas** (Schwannian stroma-poor) and **the neuroblastic component of nodular-type ganglioneuroblastomas** are further classified into 1 of 3 subtypes

#### **Undifferentiated Subtype**

Neuropil absent; no tumor cell differentiation

#### **Poorly Differentiated Subtype**

Neuropil evident in background; less than 5% of tumor cells show features of differentiating neuroblasts (ganglion cell-like) with synchronous differentiation of the nucleus (enlarged, vesicular with a single prominent nucleolus) and the cytoplasm (conspicuous, eosinophilic or amphophilic, and twice the diameter of the nucleus).

#### **Differentiating Subtype**

Greater than 5% of tumor cells show evidence of differentiation (may be accompanied by mature ganglion-like cells), and neuropil is usually abundant; some tumors can show substantial Schwannian stromal formation, frequently at their periphery, and a transition zone between neuroblastomatous and ganglioneuromatous regions can develop (although this zone lacks well-defined borders and comprises less than 50% of the tumor).



# Prognosztikus faktorok

**Életkor: < 18 hónap = kiváló prognózis**

**Ploiditás: hyperdiploid vagy majdnem-triploid tumoroknak újszülöttekben jó a prognózisa**

**1-es kromoszóma rövid karjának deléciója (1p: 70-80%), 11-es kromoszóma hosszú karjának deléciója (11q): rossz prognózis**

**NMYC oncogén amplifikációja: rossz prognózis**

**Differenciáció és regresszió (Trk A receptor): Trk A gén magas expressziója kedvezőbb kimenetel (N-myc amplifikáció nélkül), Trk B expresszió rosszabb**

**Telomérek megtartott hossza (rossz prognózis)**

**Alk amplification = rossz prognózis**

**Neurondifferenciálódás génjeiben bekövetkező mutációk:  
ROSSZ**

## Favorable histopathology

### Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)

- Poorly differentiated subtype, low or intermediate MKI, <18 months old
- Differentiating subtype, intermediate MKI, <18 months old
- Differentiating subtype, low MKI, <5 years old

### Ganglioneuroblastoma, nodular (list least favorable nodule)

- Poorly differentiated subtype, low or intermediate MKI, <18 months old
- Differentiating subtype, intermediate MKI, <18 months old
- Differentiating subtype, low MKI, <5 years old

### Ganglioneuroblastoma, intermixed

(Schwannian stroma-dominant), any age

**Ganglioneuroma** (Schwannian stroma-dominant), mature or maturing, any age

## Unfavorable histopathology

### Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)

- Undifferentiated subtype, any MKI, any age
- Poorly differentiated subtype, high MKI, any age
- Poorly differentiated subtype, low or intermediate MKI, >18 months old
- Differentiating subtype, high MKI, any age
- Differentiating subtype, intermediate MKI, >18 months old
- Differentiating subtype, low MKI, >5 years old

### Ganglioneuroblastoma, nodular (list least favorable nodule)

- Undifferentiated subtype, any MKI, any age
- Poorly differentiated subtype, high MKI, any age
- Poorly differentiated subtype, low or intermediate MKI, >18 months old
- Differentiating subtype, high MKI, any age
- Differentiating subtype, intermediate MKI, >18 months old
- Differentiating subtype, low MKI, >5 years old

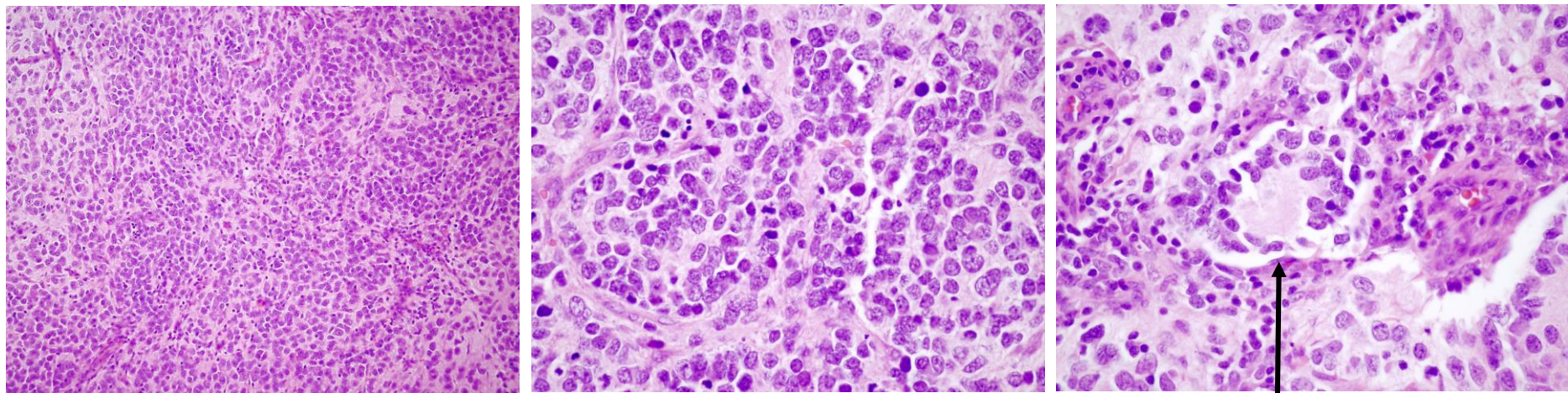
# SZÖVETTANI MEGJELENÉS

International Neuroblastoma Pathology Classification a neuroblastos eredet alapján osztályoz.

## 1. Neuroblastoma

Neuroblastok, nincs Schwann sejtes differenciáció (stromal cells) = **stroma szegény tumorok**

Differenciálatlan, kevésbé differenciált és differenciált formák



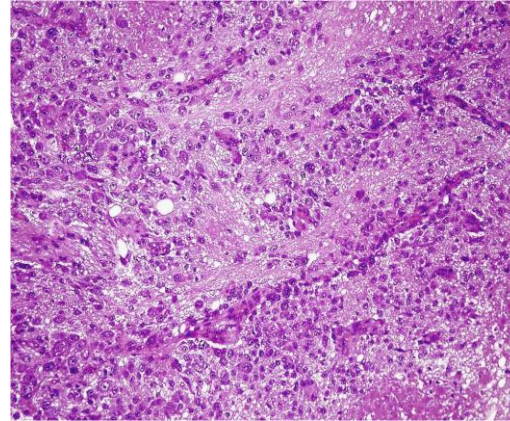
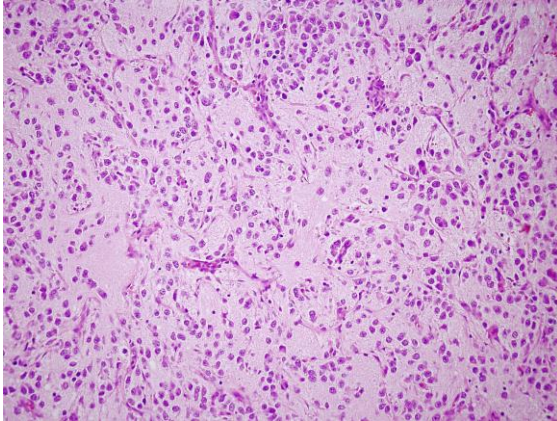
Homer-Wright pseudorozetta

### Differenciáldiagnózis:

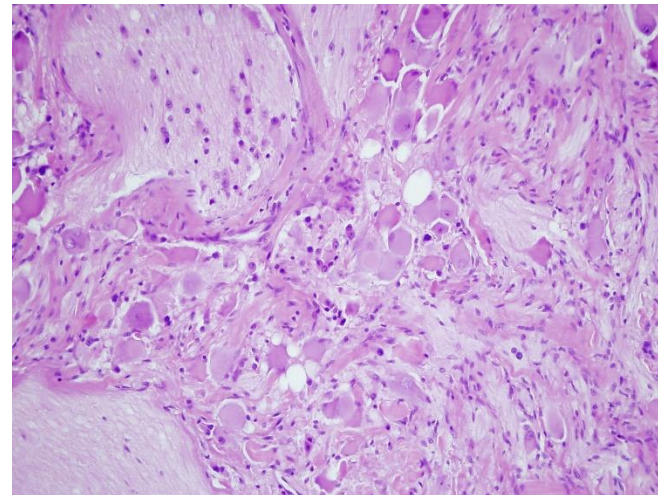
- **Kis kék kereksejtes tumorok:** lymphoma, Ewing/PNET, differenciálatlan lágyrész sarcomák, kissejtes osteosarcoma, desmoplasticus chondrosarcoma
- **NSE, S-100, synaptophysin és chromogranin segíthet**

## 2. Ganglioneuroblastoma (érett ganglionsejtek és neuroblastok)

“Intermixed-stroma gazdag”, nodularis)



## 3. Ganglioneuroma (Schwann sejtés domináns: érésben lévő, érett)



**Spontán regresszió!**

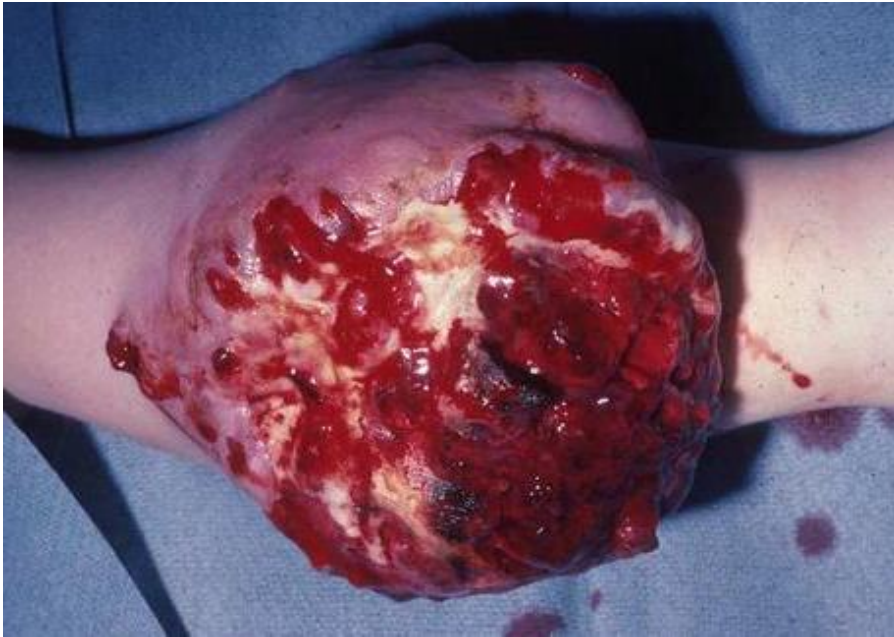
érett ganglionsejtek és idegek

Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

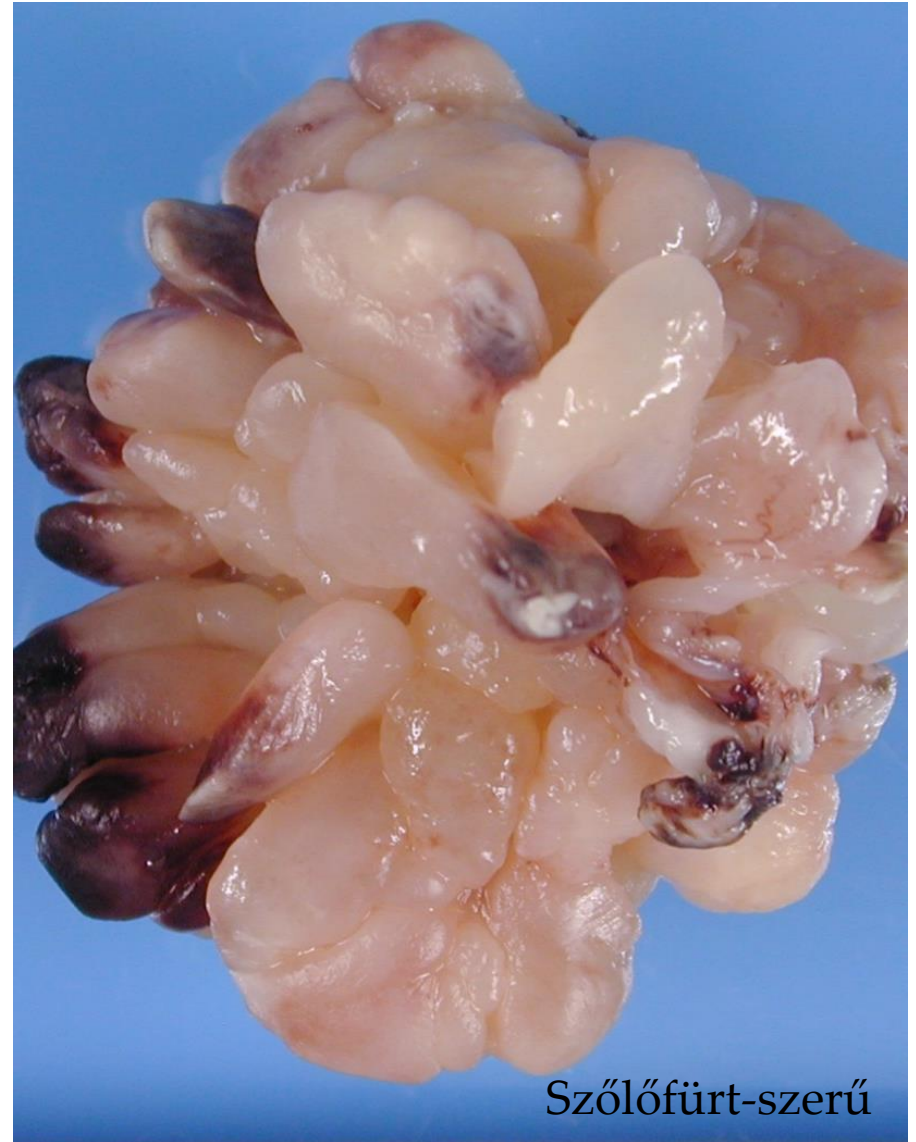
1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. **Lágyrésztumorok (6 %)**
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

## RHABDOMYOSARCOMA

- Főleg 6 év alatti gyerekekben
- **Fej-nyaki tumorok (orbita)** fiatalabb gyerekekben **embryonalis típus**
- **Genitourinaris** traktus (80 %) **embryonalis**
- **Húgyhólyag és vagina: botryoid típus** (sarcoma botryoides), az embryonalis típus egy specialis formája újszülöttekben (hüvelyi vérzés, protrudáló tumormassza)
- **Végtagokban gyakran alveoláris típus:** főleg felnőttekben
- Etiológiája, rizikófaktorok nem ismertek
- Főleg sporadikus, de egyéb syndromákkal összefüggésben is leírták: neurofibromatosis, Li-Fraumeni, **Beckwith-Wiedemann**, **Costello syndroma**



Fuente: Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, F. Gary Cunningham: *Ginecología de Williams*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.



Szőlőfürt-szerű

HÔPITAUX DE PARIS UNIFORMES  
ENFANTS MALADES UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

# Szövetteni típusai:

## 1. Embryonalis:

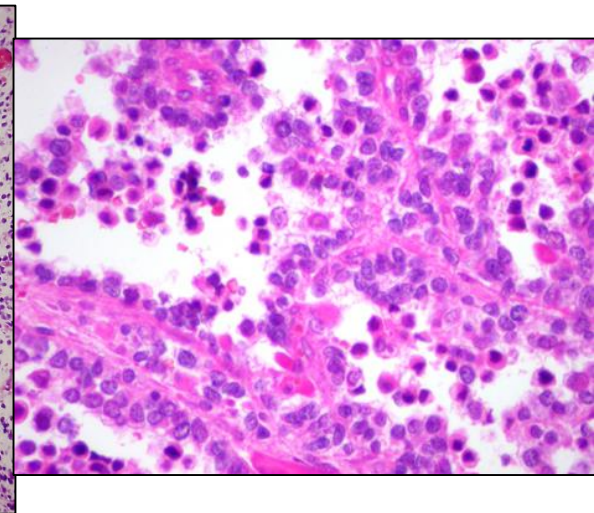
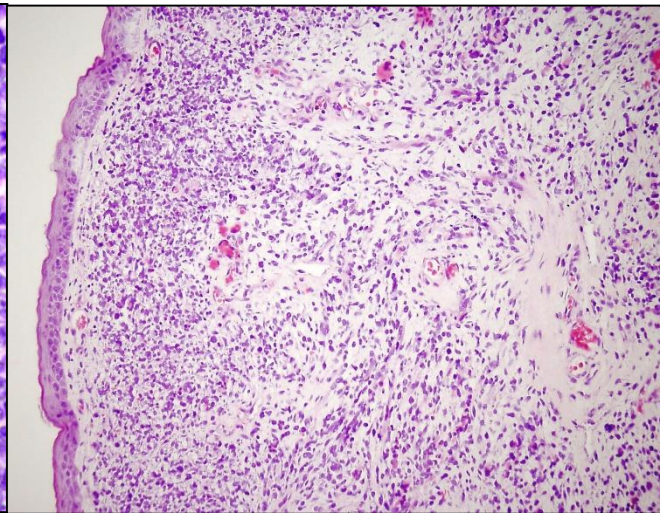
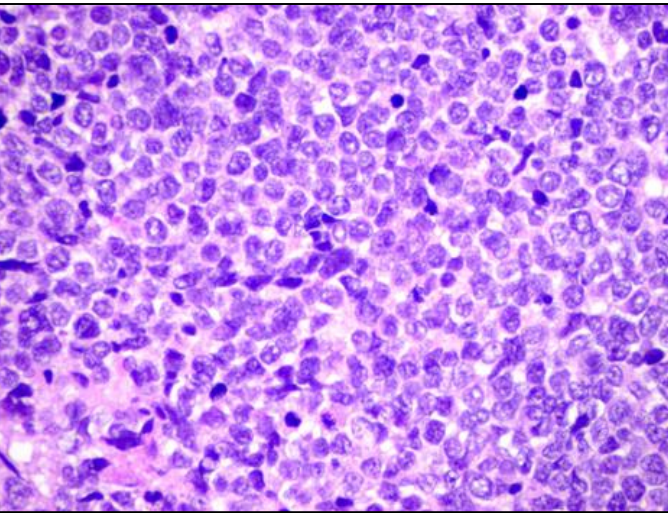
- Jellegzetes rhabdomyoblastok
- Nincs alveolaris elrendeződés

## 2. Botryoid variáns

- Szőlőfürt-szerű
- Kambium réteg: hámfelszín, alatta a rhabdomyoblastokból álló denz réteg

## 3. Alveolaris típus:

- 50%-ban kell alveolaris komponenst latni, jellegzetes transzlokáció t(1;13) vagy t(2;13)



## 4. Spindle cell/sclerosing (paratesticularisan, fiatalok)



A vertical image on the left side of the slide shows several glass pipettes with blue liquid droplets hanging from their tips, positioned above a multi-well microplate. The background is a soft, out-of-focus green and blue.

- **Alveoláris RMS és kr. transzlokációk:**

- ✓ gyakoribb a **2 és 13 kromoszómák, t(2;13)(q35;q14): PAX3 gén fúziója** (transzkripciós regulátor a korai neuromuscularis fejlődésben) a **FKHR (FOXO1) génnel** (transzkripciós faktor).
- ✓ ritkábban az **1 és a 13 kromoszómák, t(1;13)(p36;q14): PAX7 gén** a **FOXO1 génnel** (jobb prognózis)
- ✓ **Transzlokációk kimutatása: Real-Time PCR (RT-PCR), FISH (FOXO1 próbával)**
- **Fúzió negatív esetek (45 %): az embryonálishoz hasonló viselkedés – kedvezőbb kimenetel**

- **Embryonális típus genetikai eltérések:**

**loss of heterozygosity (LOH) 11p15**

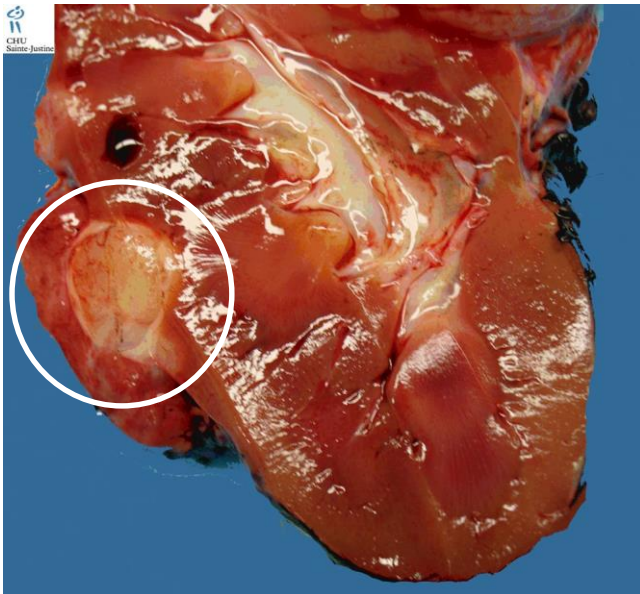
Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
- 6. Wilms tumor (5 %)**
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

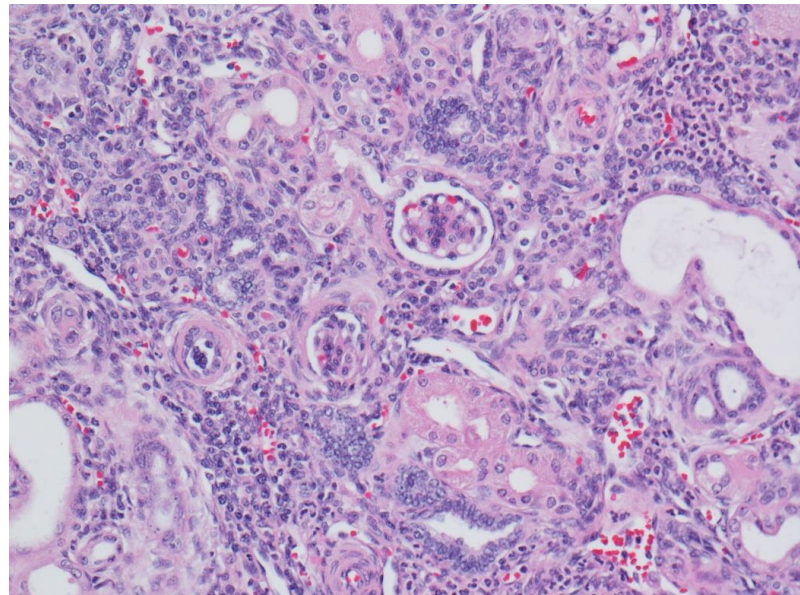
Hungarian National Registry of Pediatric Malignancies

# WILMS TUMOR

- **proliferáló metanephricus blastema** normális tubuláris és glomeruláris differenciáció nélkül
- **perzisztáló metanephricus sejtekből származtatható: nephrogenic rests** vagy nephroblastomatosis
- **Nephrogenic rests:** 1 %-ban újszülöttek veséjében megfigyelhető, a korai kisgyermekkorban visszafejlődik. 35 %-ban figyelhető meg egy oldali Wilms tumor esetében és majdnem 100 %-ban két oldali Wilms tumorokban.  
Jelenléte az ellenoldali vesében nagyobb rizikót jelent a Wilms tumorra nézve.



Mandolin Ziadie, M.D.  
2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.



Mandolin Ziadie, M.D.  
2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.

Számos mutációt leírtak, főleg **tumor suppressor és transzkripciós génekben:**  
WT1, TP53, FWT1, FWT2, 11p15.5

### 1. WT1 gén 11p13 (PAX6 aniridia) asszociált congenitalis szindrómák

Produktuma a fejlődő vesében, herében és ovariumban termelődik, egy DNS kötő transzkripciós faktor. A genitourinaris rendszer, szövetek differenciációját, fejlődését irányítja.

- **WAGR** szindróma (**W**ilms, **A**niridia, **G**enitourinaris rendellenesség, **R**etardáció)
- **Denys-Drash** szindróma: progresszív vesebetegség, férfi pseudohermaphroditismus és Wilms tumor

### 2. WT2 locus (11p15.5 a WT1 locus alatt):

- **Beckwith-Wiedemann szindróma:** macrosomia, macroglossia, omphalocele, nagy szemek, hallásproblémák, nagy vesék, pancreas hyperplasia és **hemihypertrophia**

3. TP53 mutáció: anaplasticus Wilms tumor: abnormalis (multipoláris) osztódások

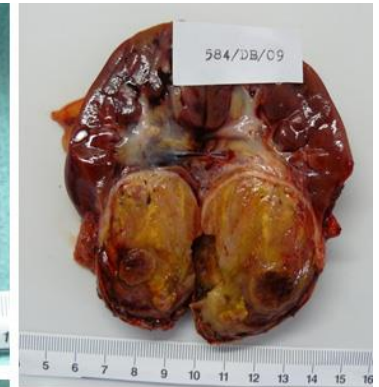
4. Familiaris Wilms tumor: nincs kimutatható WT1 gén mutáció (FWT1, FWT2)

5. miRNS, beta-catenin: dominálónan blastema morfológia



### Tünetek:

- abnormálisan nagy haskőrfogat
- hasi fájdalom
- láz
- hányinger, hányás
- vér a vizeletben (20%)
- hypertonia
- metastasis: tüdő



### **Pathology aims**

To optimize pathological diagnostics by rapid central review in order to:

- Classify and stage tumours accurately in order to optimize treatment and avoid undertreatment or overtreatment.
- Monitor and give appropriate feedback on local pathological diagnosis and stage.
- Accurately assess the blastema in postchemotherapy specimens.
- Correlate blastema volume and biomarkers with event-free and overall survival.

### **Biobanking aims**

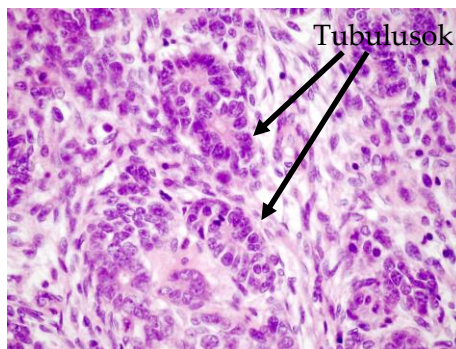
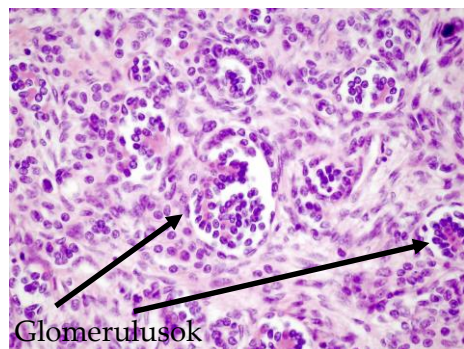
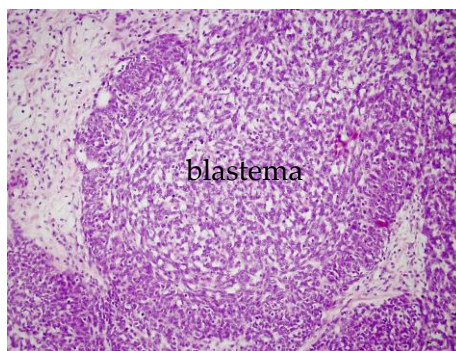
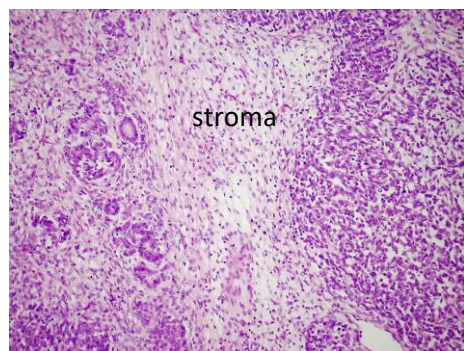
- To store biological material from all participating centres.
- To show the feasibility of storing serial blood and urine samples and tumour and germline material at diagnosis and at specific time points during treatment for international collaborative studies.
- To establish national biobanks (if not yet present) and generate a study-wide virtual biobank for translational research.
- To test the feasibility of returning biomarker results to treatment centres within a clinically relevant time frame.

### **Molecular biology aims**

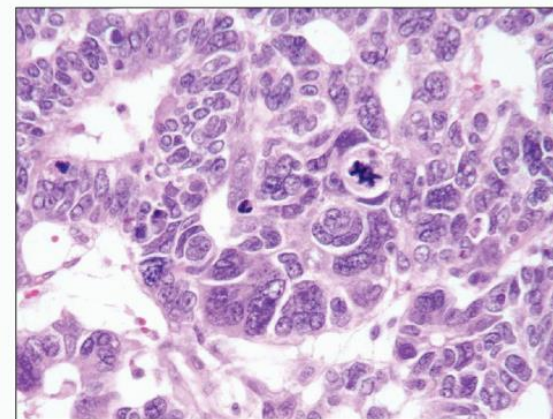
- To assess genomic 1q gain as a prognostic marker in Wilms tumour.
- To analyse biomarkers with potential prognostic relevance (simultaneous loss of 1p and 16q, *MYCN* gain and 17p loss encompassing the *TP53* locus).
- To assess molecular characteristics of blastemal-type Wilms tumours.
- To explore whether aberrations in *WT1*, *CTNNB1*, *AMER1*, *TP53*, *MYCN*, *FBXW7*, *GPC3*, *MLL1*, *DIS3L2*, *DICER1*, *DROSHA*, *DGCR8*, *SIX1*, or *SIX2* considerably affect event-free or overall survival.
- To explore circulating biomarkers (microRNA and DNA) in blood, and/or plasma, and/or urine and to support research on epigenetics, tumour cell culture, and/or organoids and xenografts.

SIOP–RTSG, Renal Tumour Study Group of the International Society of Paediatric Oncology.

- klasszikus morfológiában **3 szöveti komponens** látható :
- **Blastema sejtek** – differenciálatlan embryonalis sejtek, sejtmezők
- **Stromalis sejtek** – éretlen orsósejtek és heterológ harántcsíkt izom, porc, osteoid vagy zsírszöveti elemek
- **Epithelialis sejtek** – glomerulus és tubulus-szerű primitív struktúrák



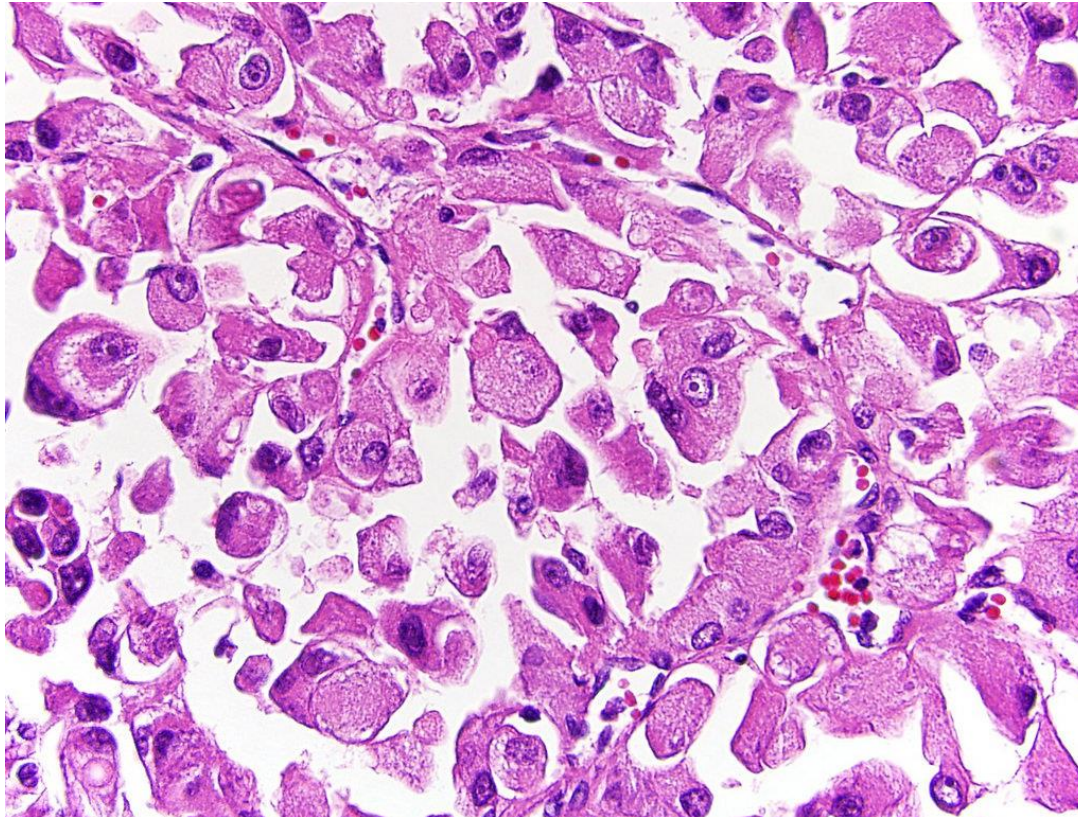
**Anaplasia:** multipoláris osztódások - rossz prognózis



<https://abdominalkey.com/renal-neoplasms/>

## Egyéb gyermekkori malignus vesetumzorok:

- Clear cell sarcoma (csontáttétek)
- **Rhabdoid tumor:** nagyon rossz prognózis
- Congenitalis mesoblasticus nephroma: hypertonia (renin)
- Vesesejtes carcinoma (ritka)



rhabdomyoblast-szerű tumorsejtek

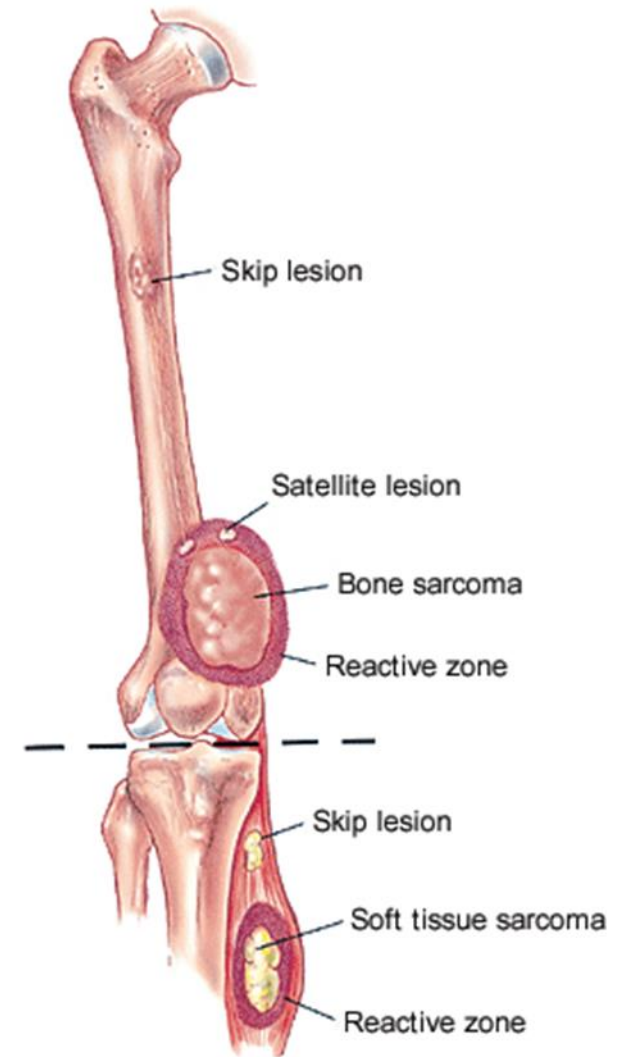


Gyermekekori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
- 7. Osteosarcoma (4 %)**
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

# OSTEOSARCOMA

- ✓ mesenchymális eredetű primitív sejtekből származik, melyek osteoblastos differenciációt mutatnak és malignus osteoidot termelnek
- ✓ a leggyakoribb formája a primer csontirakoknak
- ✓ 10-14 éves korosztály
- **csöves csontok metaphisealis régiójában alakul ki: femur, tibia és humerus.**  
Ritkábban koponya, állkapocs és pelvis.
- **Metastasis:** tüdő, proximalis ízület (skip metastasis)



# Jellemzők:

- **metaphysealis szakasza** a csöves csontoknak leggyakrabban a **tibia proximalis vége** vagy a **humerus** és **femur distalis vége**
- solid vagy irregularis ("molyrágta" megjelenés a rtg-en )
- **Codmann-háromszög:** jellegzetes háromszög alakú terület a rtg felvételen a periosteum elemelkedése miatt (patológiás csontújraképződés)



Chondroblastic Osteosarcoma of the Lower Tibia: A case report

by J. Terrence Jose Jerome, MBBS, DNB (Ortho)<sup>1</sup> , MNAMS (Ortho), Mathew Varghese, M.S. (Ortho)<sup>2</sup> , Balu Sankaran, FRCS (C), FAMS3  
The Foot and Ankle Online Journal 3 (2): 1



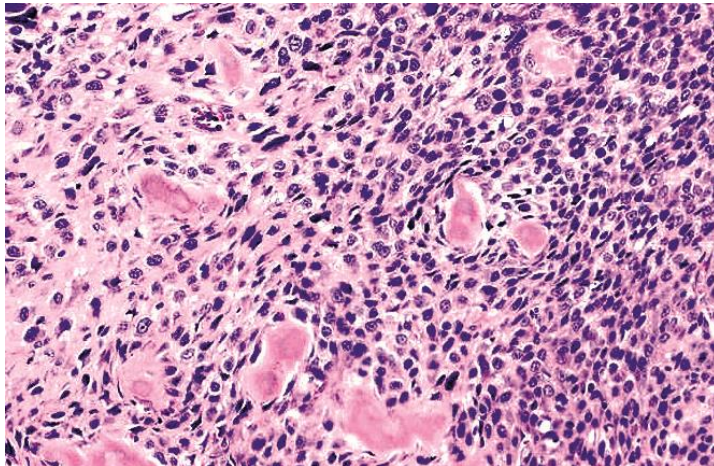
<http://emedicine.medscape.com>

Osteosarcoma Clinical Presentation  
Charles T Mehlman, DO, MPH; Chief Editor: Harris  
Gellman, MD 2016

Image courtesy of Dr. Jean-Christophe Fournet, Paris,  
France; [humpath.com](http://humpath.com)

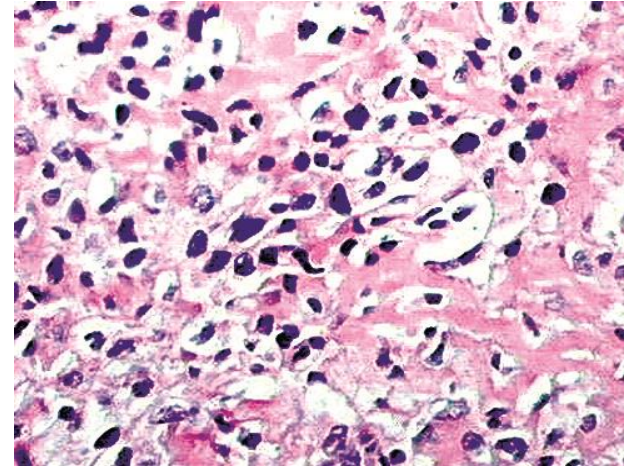
# Szövettan:

- **Osteoid** (tumorsejtek által termelt amorf, eosinophil anyag (patológiás csontképződés))
- anaplasticus tumor sejtek (**osteoclast-szerű óriássejtek**)
- számos atypusos **osztódás**



Nat Pernick, M.D.

2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.



Dr. Mark R. Wick

2003-2016, PathologyOutlines.com, Inc.

# Genetikai eltérések:

- **RB gén mutáció**
- **Csontdysplasia:** fibrózus dysplasia, enchondromatosis és hereditær multiplex exostosis (Paget-kór)
- **Li–Fraumeni szindróma:** (csírasejtes **TP53** mutáció)
- **CDKN2A (INK4 $\alpha$ )** inaktiváció (p16, p14)
- **MDM2 és CDK4** (overexpresszió = p53 és Rb gátlás)
- **Rothmund–Thomson szindróma** (autosomális recesszív, congenitális csontdefektusok, szőr, haj és bőrdysplasia, hypogonadismus és cataracta)

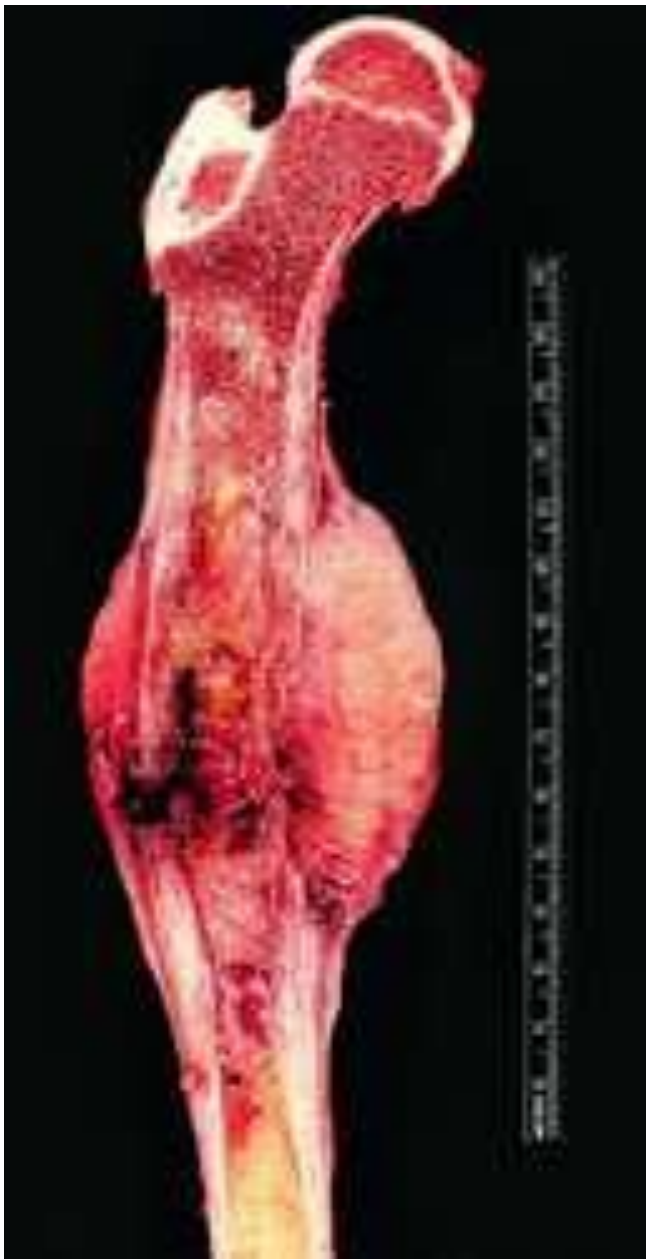
Gyermekkori  
malignus  
daganatok  
gyakorisági  
eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

- Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
- Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
- Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
- Neuroblastoma (9 %)
- Lágyrésztumorok (6 %)
- Wilms tumor (5 %)
- Osteosarcoma (4 %)
- **Ewing sarcoma (4 %)**
- Retinoblastoma (2 %)
- Csírasejtes tumorok (2 %)
- Pleuropulmonaris blastoma
- Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

## EWING SARCOMA/PNET

- **James Ewing** írta le 1921-ben, mint olyan tumor, amely az osteosarcomával ellentétben a csöves csontok diaphysisében alakul ki
- A Ewing sarcoma családba tartozik
- **Csontvelőből indul ki, csöves csontok diaphysise, de lapos csontok is érintettek lehetnek. Extrascetalis Ewing.**
- Az osteosarcoma után a **2. leggyakoribb** malignus csonttumor.
- Nincs összefüggésben familiáris vagy congenitalis szindrómákkal.
- Nincs leírt specifikus etiológiai vagy rizikófaktor.
- **Neuroectodermalis eredet:** a tumorsejteket a velőcső sejteiből származtatják
- **Alternatív teória:** a csontvelői mesenchymalis progenitor őssejtekből
- Ewing sarcoma, atypusos Ewing sarcoma, PNET (egy család)





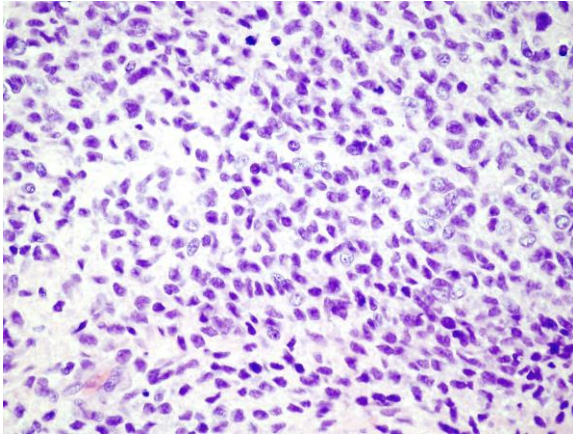
Mosby's Medical Dictionary, 9th edition. © 2009, Elsevier

## Codman-háromszög

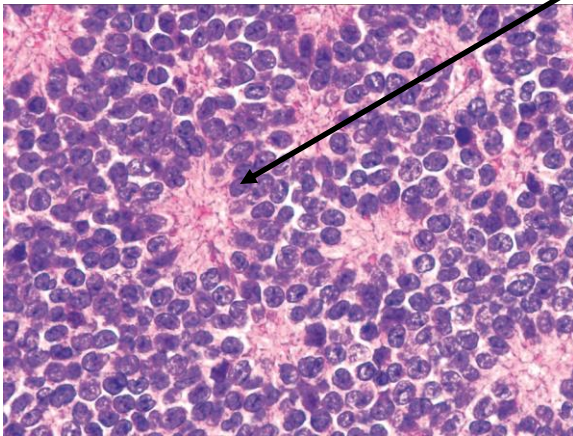


<http://learningradiology.com/index.htm>

## Szövettan:



- primitív tumorsejtek neuralis differenciáció jelei nélkül
- kis, kerek tumorsejtek, hyperchrom maggal
- rozetták, pseudorozetták



## Atypusos Ewing sarcoma

- kifejezett pleomorphia
- magas mitotikus ráta
- nincs neurális differenciáció

## Perifériás PNET

- hasonló szövettani megjelenés

[www.pathologyoutlines.com](http://www.pathologyoutlines.com)

**Diff. diagnózis:** lymphoma, rhabdomyosarcoma, desmoplasticus kis kereksejtes tumor, neuroblastoma, kissejtes osteosarcoma, desmoplasticus chondrosarcoma, differenciálatlan synovialis sarcoma

**Metastasis:** tüdő, csontvelő, más csontok

# Genetikai eltérések:

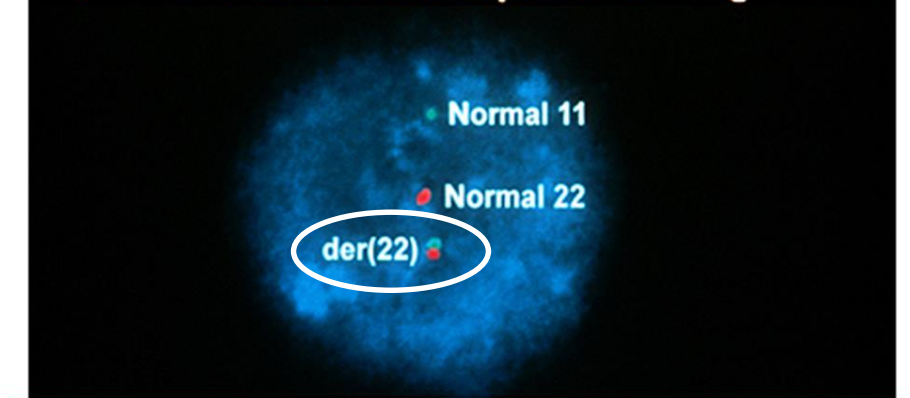
**EWSR1: - 22q12, EWS proteint kódolja (RNS kötő protein)**

**- reciprok chromosoma translocatio:  $t(11;22)(q24;q12)$**

- **EWSR1-FLI1 fúziós gén (FLI1: transcriptios factor)**
- **EWSR1-ERG  $t(21,22)$**

Typical chromosomal translocation seen in Ewing sarcoma

## 11;22 Translocation Breakpoint Flanking Probes



Fluorescence in situ hybridization (FISH) study demonstrating the (11;22)(q24;q12) translocation [der(22)] found in Ewing sarcoma and primitive peripheral neuroectodermal tumors (PNET).

*Courtesy of Andrew L Rosenberg, MD.*

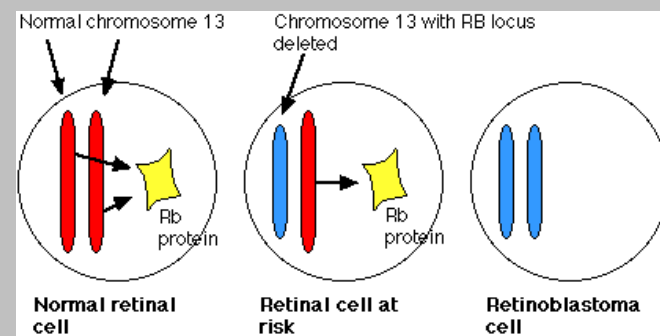
Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyszöveti tumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
- 9. Retinoblastoma (2 %)**
  1. Csírasejtes tumorok (2 %)
  2. Pleuropulmonaris blastoma
  3. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)

# RETINOBLASTOMA

- Az első életévben 10-15 %-ban előforduló leggyakoribb primer intraocularis malignus tumor.
- Az esetek többsége 2 éves kor előtt kerül felismerésre.
- Az esetek 1/3-a kétoldali.
- Családban való előfordulás vagy a 13q deléció predisponál retinoblastoma kialakulására.
- Jellegzetes tünete a leukocoria (**fehér pupilla reflex**) vagy **kancsalság**

## Knudson: „two hit” modell



<http://www.biology-pages.info>



American Academy of Ophthalmology APR 28, 2016

- Leukocoria
- Strabismus, nystagmus, vörös szem
- Ocularis **gyulladás**, orbital cellulitis, üvegtest bevézés
- Kitölti a szemet, destruálja a szöveteket
- Áttétek a n. opticuson keresztül a KIR-be (subarachnoidealis tér, liquor)
- Távoli áttétek: tüdő, csont, máj, agy nyirokereken való disszemináció (szemhéj)
- **Megjelenés:** Soliter vagy multifocalis
  - Jól körülírt
  - Rózsaszín (tágult tápláló erek miatt)
    1. **Exophiticus**
    2. **Endophiticus**
    3. **Diffúz infiltráló**

**Trilateralis retinoblastoma:** unilateralis vagy bilateralis tumor intracranialis PNET-tel



Orbital cellulitis



Phtisis bulbi: beesett, nem funkcionáló szem



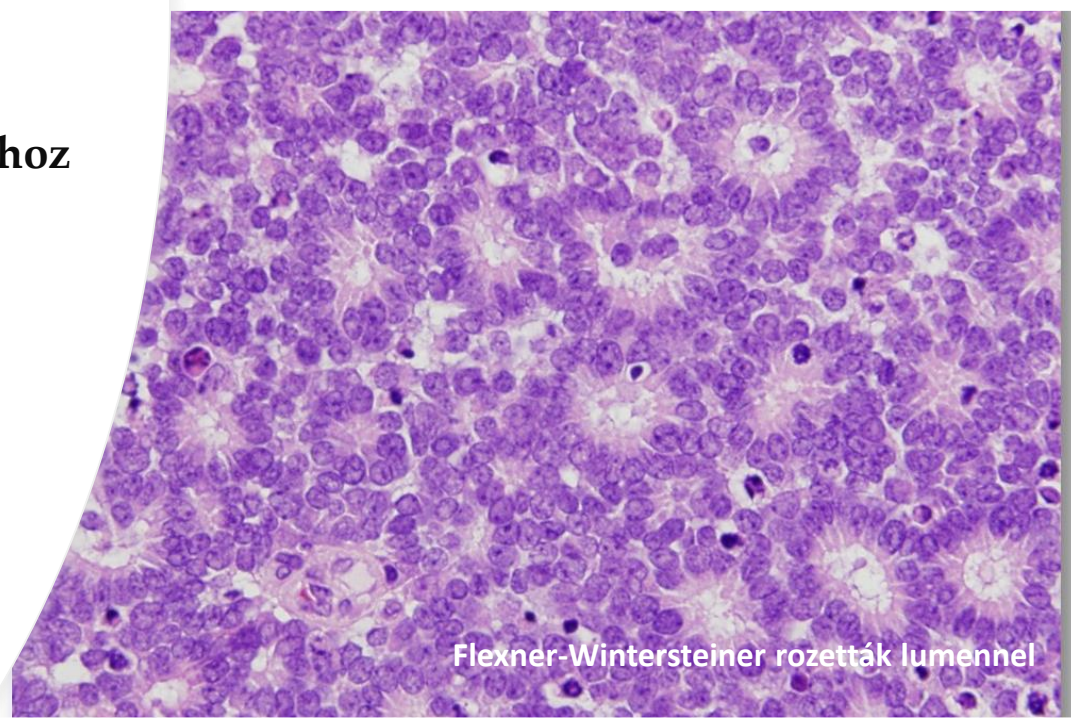
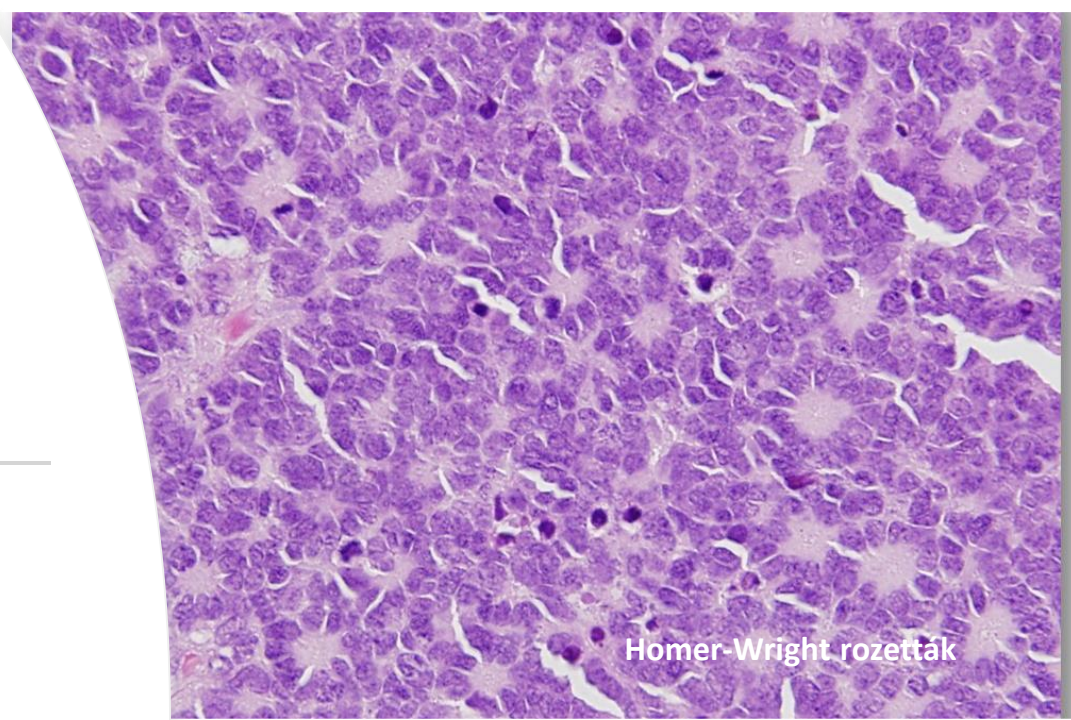
[Bilateral Retinoblastoma Presenting with Unilateral Phthisis.](#)

Maka E, Csákány B, Tóth J.

J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2009 Nov 27. doi:

10.3928/01913913-20091118-06.

- **Pupillatágított szem indirect ophthalmoscopos vizsgálata**
- **UH, MRI**
- **Nem szükséges a dg. felállításához biopszia, sőt!!! kontraindikált a tumorszóródás miatt**





## **Öröklődő esetek (40 %)**

**Csírasejtes mutációja a RB1 génnek, amely az összes testi sejtben megjelenik.  
A második "ütés" később alakul ki a retina sejtjeiben. Többnyire bilaterális.**

## **Sporadikus esetek (60 %)**

**Mindkét allél kiesése spontán mutáció eredménye a retina egy somaticus sejtjében.  
MYCN gén amplifikációja RB1 gén érintettsége nélkül (korai életkorban, anaplastikus tumorsejtek)**

Gyermekkori  
malignus daganatok  
gyakorisági eloszlása  
Magyarországon  
(2007)

1. Leukemiák (ALL 22 %, AML 4 %, CML 1 %)
2. Központi idegrendszeri tumorok (25 %)
3. Lymphomák (NHL 7 %, HL 7 %)
4. Neuroblastoma (9 %)
5. Lágyrésztumorok (6 %)
6. Wilms tumor (5 %)
7. Osteosarcoma (4 %)
8. Ewing sarcoma (4 %)
9. Retinoblastoma (2 %)
10. Csírasejtes tumorok (2 %)
11. Pleuropulmonaris blastoma
- 12. Máj tumorok (hepatoblastoma) (1 %)**

# HEPATOBLASTOMA

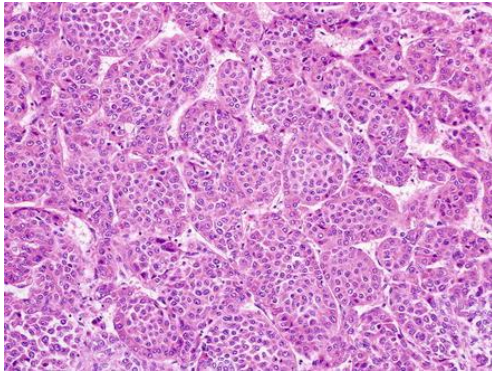
- A leggyakoribb primer malignus májdaganat gyermekkorban
- Az első két évben a leggyakoribb
- Fiúkban kétszer gyakoribb
- **A máj primitív őssejtjeiből származik**, amelyek képesek több sejtvonala irányába is differenciálódni
- **Beckwith Wiedmann syndrome**, 18 triszómia, 21 triszómia, Acardia szindróma, Li-Fraumeni szindróma, Goldenhar szindróma, 1a glycogen tárolási betegség (von Gierke-kór), **familiaris adenomatous polyposis**
- Serum alpha-fetoprotein (AFP) szint emelkedett
- Cirrhosis nincs, egyértelmű etiológiai faktort nem írtak le



- Nagy, bevérzett, necroticus tumormassza (gyakrabban a jobb lebenyben)
- Encapsulált, nodularis, rupturálhat
- Elődomborodó has, fájdalom, láz

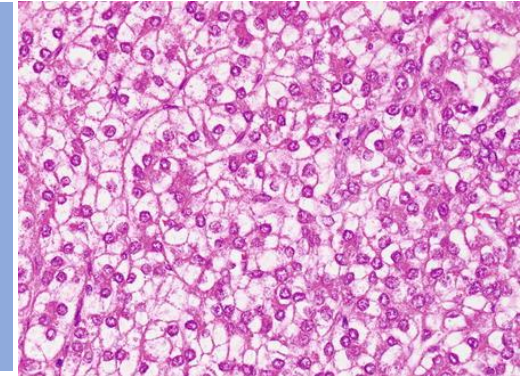


# Szövettan: a máj embrionalis fejlődése jelenik meg szövettanilag

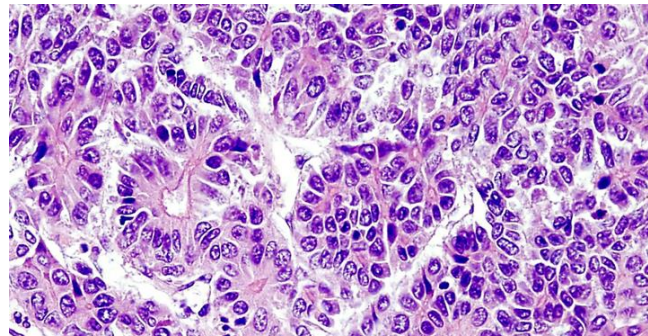


## Tisztán epithelialis (epithelialis elemek)

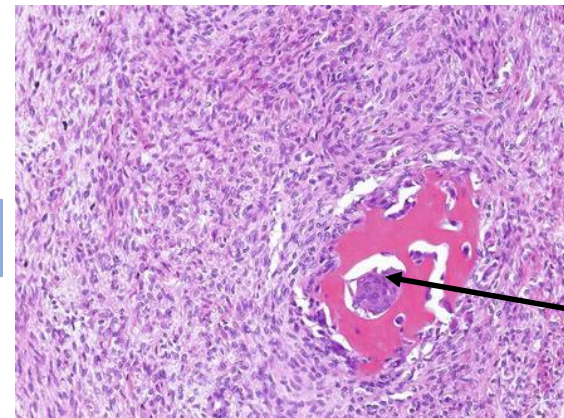
- Fetalis (clear cell: glycogen, lipid)
- Embryonalis
- Macrotrabecularis
- Kissejtes differenciálatlan



<https://abdominalkey.com/malignant-pediatric-liver-tumors/>



## Kevert: (epithelialis and mesenchymalis elemek)

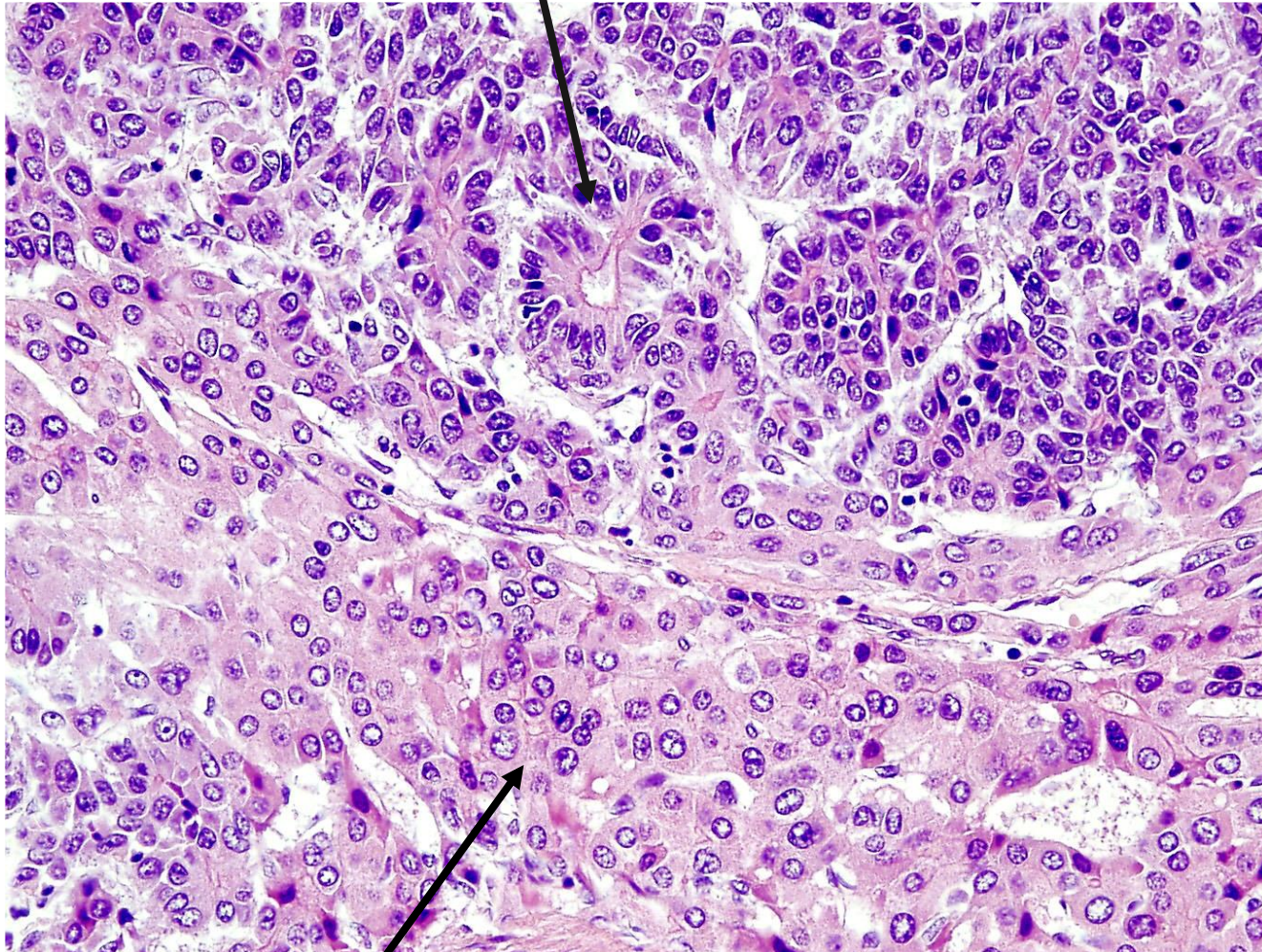


osteoid

**A tisztán fetalis típusú tumoroknak a legjobb a prognózisa!**

<https://abdominalkey.com/malignant-pediatric-liver-tumors/>

Embryonalis típus



Fetalis típus

# ÜZENET!

- **A gyerekkori malignus tumorok alapvetően ritkák, de mindig gondolni kell rájuk!**

## **Milyen jelek lehetnek?**

- Két hétnél tovább tartó végtagi fájdalom
- Duzzanat, funkciókiesés
- Nem fertőzőes eredetű láz, emelkedett süllyedés
- Anaemia, gyakori fertőzések
- Haskőrfogat növekedés, előredomborodó has
- Két hétnél tovább fennálló hányinger, hányás, fejfájás, dezorientáció
- Kancsalság, szemeltérések
- Fokozott, nem fertőzőes eredetű profúz hasmenés

**Az időben való felismerés és a mihamarabbi képkalkotó vizsgálatok elvégzése, valamint a időben elkezdett kezelés egyre több gyermek életét mentheti meg!!!!**

**HÁZIORVOSOK figyelmének felhívása!!!!!!**



Köszönöm a figyelmet!