

**243 Pozdní následky onkologické léčby u dětí.**

Šimoničová L., Krůtová L., Přijemská J., Tůmová D., Hřivňacká J.

Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

Pro léčebné postupy u dětských malignit je důležitá rozdílnost v histogenezi a patofyziologii vůči nádorům dospělého věku. Jsou odlišné svým histogenetickým původem, lokalizací tumoru, relativně rychlejším růstem s podstatně vyšším podílem růstové frakce nádoru a významně kratší dobou zdvojení počtu nádorových buněk (doubling time). Velmi často je prvním příznakem onemocnění až generalizace onemocnění.

Léčba nádorů dětského věku má své specifické předpoklady vycházející z biologie buněk nádorů dětského věku. Dětské nádory jsou více citlivé k léčbě cytostatiky či k léčbě zářením. Tkáně a orgány dětí mají vyšší schopnost restituce. Nemocný dětský organismus má nižší zátěž interkurentními chorobami a chybí fyziologická degradace organismu věkem. Také celkové léčebné výsledky u dětských pacientů s maligními nádory jsou lepší než u pacientů dospělého věku. Nicméně i při léčbě dětí vznikají závažnější a život ohrožující komplikace.

Radioterapie má v léčbě zhoubných nádorů dětí stále nezastupitelnou roli. U mladších dětí jsou však horší výsledky léčby a těžší ireparabilní komplikace po léčbě. Vzhledem k akutním a pozdním komplikacím, které ji provázejí, má léčba nádorů zářením u dětí své limitující hranice. Jedná-li se o nádory CNS je především věk dítěte, resp. tolerance vyvíjejících se tkání mozku v prvních třech letech života, nejdůležitějším faktorem omezující indikaci léčby zářením. Při hraniční indikaci záření u dětí mezi 18.-36. měsícem života je nutné snížit dávku záření přibližně o 10 Gy, event. raději radioterapii neindikovat. Kontraindikací léčby zářením mozku je věk do 18 měsíců života. Děti věkem do tří let se zpravidla léčí podle speciálních léčebných protokolů určenou pro tuto věkovou kategorii nemocných.

K léčbě zářením se používají zevní megavoltážní zdroje ionizujícího záření (lineární urychlovače, kobaltové zdroje), vzácně ve vybraných centrech je využíváno svazku protonového záření a intersticiálních metod brachyradioterapie (zavedení zdrojů záření přímo do nádorové tkáně – jsou upřednostňovány přístroje o nízkém dávkovém příkonu). Stereotaktická radiochirurgie (gama-nůž a X-nůž) se stává standardní možností léčby omezených nádorových objemů a vybraných histologických typů nádorů.

Akutní komplikace léčby nádorů dětí, tedy i radioterapií, vznikají kdykoliv v průběhu onkologické léčby. Zpravidla jsou lokálního charakteru, může se vyvinout i celková reakce organismu – postradioterapeutický syndrom (obdobné symptomy jako choroba z ozáření-bolesti hlavy, horečka, letargie, nauze, zvracení, průjmy). Při aplikaci cytostatik jsou nejzávažnějšími vedlejšími projevy hematologické, infekční a gastrointestinální komplikace. Imunosuprese je vedlejším účinkem jak chemoterapie, tak záření.

**Pozdní léčebné následky** jsou závažným problémem léčby dětských nádorů. Především proto, že přibylo dlouhodobě přežívajících a vyléčených dětí. Tím se zvýšila i četnost poškození, kterým se nebylo možné při léčbě vyhnout. Poškození vyvíjejících se tkání a orgánů dětského věku je snadnější a závažnější než u dospělých. Vzniklé defekty, tvarové i funkční, ovlivňují negativně vývoj dítěte a mohou se navíc stát příčinou dalších poruch. Tak může vzniknout plynulý řetězec příčin a následků, který někdy méně, jindy více ohrožuje kvalitu života přežívajícího dítěte a posléze dospělého člověka. Snahou současných dětských onkologů a radioterapeutů proto je nejen dítěti život zachránit, ale zachovat mu život po všech stránkách kvalitní.

**Chronické změny** po léčbě nádorů se u dětí rozvíjejí v průběhu měsíců-za 3-18 měsíců (*late effect*) až mnoho let (*very late effect*) po léčbě. Na těchto změnách se podílejí jiné tkáňové elementy než u akutních reakcích, tzv. pozdně reagující tkáně (fibroblasty, myocyty, glie, růstové chrupavky aj.). Protože akutní reakce lze zjistit již během ozařování, je jejich zvládnutí relativně jednodušší. Při správném vedení radioterapie jsou ve většině případů i plně reparable. Reakci pozdně reagujících tkání nelze odhadnout na základě akutních reakcí, protože svou podstatou vzniku spolu nesouvisí. Výsledek léčby, zvláště u dětí, často závisí na větším vlivu ionizujícího záření na pomalu proliferující tkáně (myokard, plíce, nervová tkáň) a tím na stupni vzniku chronických ireparabilních změn po ozáření (fibróza, myelopatie, deformity růstu). Pozdní změny jsou pravděpodobně způsobeny poškozením kmenových buněk orgánů a tkání. Tyto buňky jsou poškozovány nejen přímo ionizujícím zářením, ale i nepřímo, v důsledku pozdního poškození jejich vyživujících krevních kapilár (mikroangiopatie). Míra vzniku chronických změn po léčbě zářením také významně závisí i na individuální toleranci ozařovaného jedince vůči ionizujícímu záření.

Od raných dob radioterapie jsou uváděny postupně empiricky zjištěné **toleranční dávky tkání a orgánů na záření**. Jejich překročení znamená zvýšení rizika vzniku chronických změn po ozáření nad přiměřenou mez 5% (tzn. že při ozařování za standardních podmínek daná dávka záření nezpůsobí více než 5% těžkých komplikací v průběhu pěti let po ozáření – tzv. minimální toleranční dávka TD 5/5). Hodnoty tolerančních dávek pro děti při standardní frakcionaci uvádí **tabulka**. Míra chronických poškození orgánů a tkání po ozáření významně také závisí na věku a stupni vývoje organismu.

Ozáření *mozku* nejmenších dětí (do tří let věku), zvl. i s kombinací intrathekální aplikace cytostatik (u leukémií) přináší poruchy intelektu až u poloviny takto léčených dětí (IQ kolem 70). Také u starších dětí mohou vzniknout ozářením mozku emoční poruchy a kognitivní problémy (snížená pozornost, nižší koncentrace, krátkodobá paměť). Může vzniknout i sekundární encefalopatie a epilepsie. Diagnosticky se mohou objevit obrazy fokálních postradiačních nekrot, difuzní abnormality bílé kůry mozkové. Komplikace charakteru plegií je následkem překročení toleranční dávky na záření pro *míchu*, např. v oblasti rozhraní dvou sousedních polí při ozařování spinální osy (překrývání polí v důsledku nesprávného naplánování separace ozařovaných polí). Myelopatie také vznikají na podkladě kombinovaného toxického působení současné intrathekální aplikace chemoterapie a oza-

## NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ DĚTSKÉHO VĚKU

řování míchy. Chronickým důsledkem ozáření *periferní nervové soustavy* může být vznik neuropatie různého stupně závažnosti. Ozáření *oční čočky* dávkou vyšší než je dávka toleranční může způsobit šedý zákal (později chirurgicky odstranitelný). *Štítná žláza* dítěte bývá po ozáření poškozena funkčně, v ozářené žláze je vyšší riziko vzniku karcinomu za řadu let po léčbě. Ozářením *růstových chrupavek* kostí dítěte je poškozen růst kosti do délky, vznikají tvarové změny (skolióza a kyfóza páteře, deformity v oblasti maxilofaciální). Po ozáření *ústní dutiny* mohou vzniknout deformity zubů, se změnou ústní mikroflóry vlivem RT se zvyšuje riziko zubního kazu. Vzácně může vzniknout chronická otitis a poškození *sluchu*. Ozářením *myokardu* a vyvíjejících se kosterních *svalů* může vzniknout např. chronická kardiomyopatie, fibróza svalu, fibrotické zúžení věnčitých cév a svalová atrofie. Závažné je poškození *hypofýzy* a *pineálního tělíska* ve smyslu jejich hypofunkce (následně se projevující poruchou růstu, retardací i předčasným nástupem puberty, centrální hypothyreózou, gynekomastií). Dlouhodobě přetrvává i zvýšená pigmentace *kůže* po ozáření a snížení funkce ozářené *kostní dřevě*.

Tab.1 Toleranční dávka vybraných orgánů při standardní frakcionaci

| ORGÁN               | DÁVKA                          | CHRONICKÉ ZMĚNY PO OZÁŘENÍ |   |
|---------------------|--------------------------------|----------------------------|---|
| mozek               | věk do 2 let<br>věk nad 3 roky | 45 Gy<br>55 Gy             | poruchy kognitivních funkcí a intelektu, encefalopatie, epilepsie |
| mícha               |                                | 35-40 Gy                   | myelopatie, Lhermitteův syndrom                                   |
| páteř – obratle     |                                | 20-25 Gy                   | skolióza, porucha růstu   |
| růstová chrupavka   |                                | 15-25 Gy                   | zástava růstu, deformity  |
| oční čočka          |                                | 10-15 Gy                   | katarakta   |
| sítnice             |                                | 50 Gy                      | poruchy zraku   |
| oční nerv           |                                | 50 Gy                      | poruchy zraku   |
| střední ucho        |                                | 50 Gy                      | otitis media, poruchy sluchu                                      |
| vnitřní ucho        |                                | 60 Gy                      | Ménièreova choroba, poruchy sluchu                                |
| štítná žláza        |                                | 25 Gy                      | porucha hormonální sekrece, tyreopatie                            |
| hypofýza            |                                | 40-50 Gy                   | porucha hormonální sekrece, hypofunkce                            |
| chrup               |                                | 10-15 Gy                   | porucha vývoje, atrofie   |
| vlasové váčky       |                                | 55 Gy                      | trvalá ztráta vlasů, alopecie                                     |
| sval                |                                | 30 Gy                      | atrofie   |
| věnčité cévy srdce  |                                | 30-40 Gy                   | ischémie myokardu   |
| kostní dřevě - celá |                                | 2,5 Gy                     | aplazie   |
| vaječníky           |                                | 3-6 Gy,<br>do 20 Gy        | trvalá sterilita<br>vyřazení hormonální sekrece                   |
| varlata             |                                | 5 Gy, >5 Gy                | trvalá sterilita, vyřazení hormonální sekrece                     |

**Chemoterapií**, ve smyslu trvalých pozdních změn, jsou nejčastěji poškozeny plíce (difúzní intersticiální fibróza, funkční nedostatečnost plic), srdce (chronická kardiomyopatie a perikarditida), ledviny (nefropatie, renální insuficience), játra (chronická hepatopatie, steatóza, cirhóza), vaječníky (dysmenorea, poruchy fertility), varlata (poruchy spermiogeneze) a močový měchýř (fibróza).

Konečným důsledkem pozdních změn po ozáření a chemoterapii jsou nejen somatická a genetická poškození, ale i indukované **duplicitní tumory**. Vyšší incidence (5-20%) duplicitních nádorů po radioterapii nebo chemoterapii se nejvíce projeví v období 15-20 let po léčbě (very late effect). Zvláště citlivé pro vznik radiogenně vyvolaných nádorů jsou kostní dřevě, kost, štítná žláza, měkké tkáně. Nejčastějšími duplicitními nádory jsou leukémie, lymfomy, karcinomy štítné žlázy, sarkomy kostí a měkkých tkání. Vznik duplicit je jeden z důvodů trvalého sledování vyléčených dětí i v dospělosti. Lze předpokládat i vyšší riziko vzniku **terciárních malignit** v dalších pokoleních u léčených dětských pacientů pro malignitu.

**Prevence pozdních změn po radioterapii.** Záměrem radioterapie je dodat do cílového objemu takovou dávku záření, která je schopna zničit nádorové buňky. Velikost této dávky je limitována tolerančními dávkami okolních orgánů a tkání na záření. Směry paprsků ionizujícího záření nejsou schopny se vyhnout zdravým tkáním a dochází k jejich poškození. Proto je základním požadavkem bezpečnosti radioterapie ochrana (radioprotekce) zdravých tkání v ozářeném objemu. Zdravé tkáně chráníme především přesným plánováním radioterapie za využití zásad konformní radioterapie. Významným faktorem v radioprotekci je i vlastní činnost erudovaných pracovníků oddělení radiačních onkologií, kteří se radioterapií dětského věku cíleně zabývají. Neméně důležitou činností v prevenci vzniku výraznějších chronických změn po ozáření je následná podpůrná a rehabilitační dlouhodo-

bá péče. Rodiče ozařovaného dítěte musí být poučeni o možných chronických změnách po ozáření a principech jejich zmírnění. K obecným zásadám patří zdravá výživa s vyšším obsahem vitamínů a antioxidantů, podpůrná intermitentní léčba vitaminy skupiny B a E, vasodilatačními preparáty a stopovými prvky. Důležitá je péče o ozářenou pokožku zvláště v akutní fázi radiodermatitidy (promazávání a vzdušnění, obklady) a v době tvoření chronických změn kůže po ozáření – do 18-24 měsíců po ukončení léčby (prevence slunění, promazávání vitaminózními preparáty). V případě ozařování kraniospinální osy je důležitá prevence vzniku deformit páteře u rostoucího organismu pravidelným procvičováním a zpevňováním zádového svalstva. Nelze opomenout i vhodnost psychologického vedení dlouhodobě sledovaného pacienta. V těchto činnostech je nenahraditelná úloha poučených a spolupracujících rodičů.