DĚTSKÁ RADIOTERAPIE

MUDr. Jana Maistryszinová, Ph.D.

Klinika radiační onkologie MOÚ a LF MU Brno

Dětská onkologie obecně

- ročně onemocní v ČR zhruba 370 dětí, 181/1000 000 dětí
- v Brně léčeno 120-150 dětí ročně

  (Klinika dětské onkologie FN Brno)
- v Brně podstupuje RT 30-50 dětí ročně

- velká onkologická centra po léčbu dětských malignit zářením – MOÚ Brno, FN Motol Praha, PTC Praha

https://ccc-is.uzis.cz/

MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Základní rozdíly dospělý/dítě v onkologii

Odlišná filozofie péče o dětské onkologické pacienty.

Kurativní přístup i v případě metastatického onemocnění.

Samotný pacient- dítě není zmenšený dospělý

- Růst těla a jednotlivých orgánů, pokračující funkční vývoj orgánů
- Výhody: žádné komorbidity, rychlejší regenerace a hojení ran
  výrazně lepší tolerance agresivní onkologické léčby
- Nevýhody: funkční nezralost orgánů limituje a ovlivňuje výběr léčebných modalit

riziko vzniku trvalých následků a komplikací léčby

Základní rozdíly dospělý/dítě v onkologii

Samotný nádor – karcinomy u dětí raritní, méně než 2 %, u dospívajících 12 %

Typické nádory pro dětský věk

1/ embryonální typ z nediferencovaných tkání – neuroblastom, nefroblastom, hepatoblastom, retinoblastom, meduloblastom

2/ nádory z **pojivové tkáně** mesenchymální – sarkomy

3/ nádory z **tkáně nervové -** CNS tu

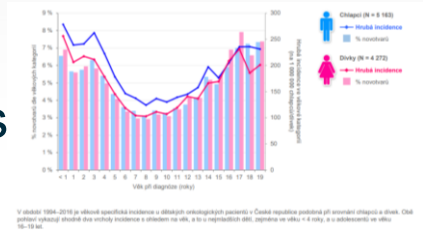
4/ hematologické malignity

nejčastější tumory - **hematologické malignity** – leukemie, lymfomy 45 %, **mozkové nádory** 20-25 %, neuroblastomy 8 %, sarkomy, nádory ledvin 7 %

Etiologie a patogeneze

- Většinou neznámá, zevní faktory minimální význam
- Asociace s genetickými faktory – VVV, dědičné syndromy 5-10 % Lynch, Li-Fraumeni, NF 1, chromozomální poruchy (m. Down), vrozené poruchy imunity a imunodeficience

Spektrum histologických typů je věkově specifické



Věková distribuce - nestoupá s věkem, dva vrcholy výs

1. 0-5 let embryonální typy nádorů
2. Období dospívání- sarkomy kostí a měkkých tkání, lymfomy, germinální tumory

Epidemiologie - dětská malignita vzácné onemocnění 1-1,5 % všech malignit v populaci, incidence se stoupajícím trendem, meziročně nárůst cca o 1-1,5 %

Biologické chování nádorů- vysoce agresivní, rychle rostoucí, časně diseminují hematogenní a lymfatickou cestou

Růstová frakce a proliferační aktivita je vysoká, doubling time hodiny až dny (Burkittův lymfom)

Premaligní stavy (ca in situ) se nevyskytují

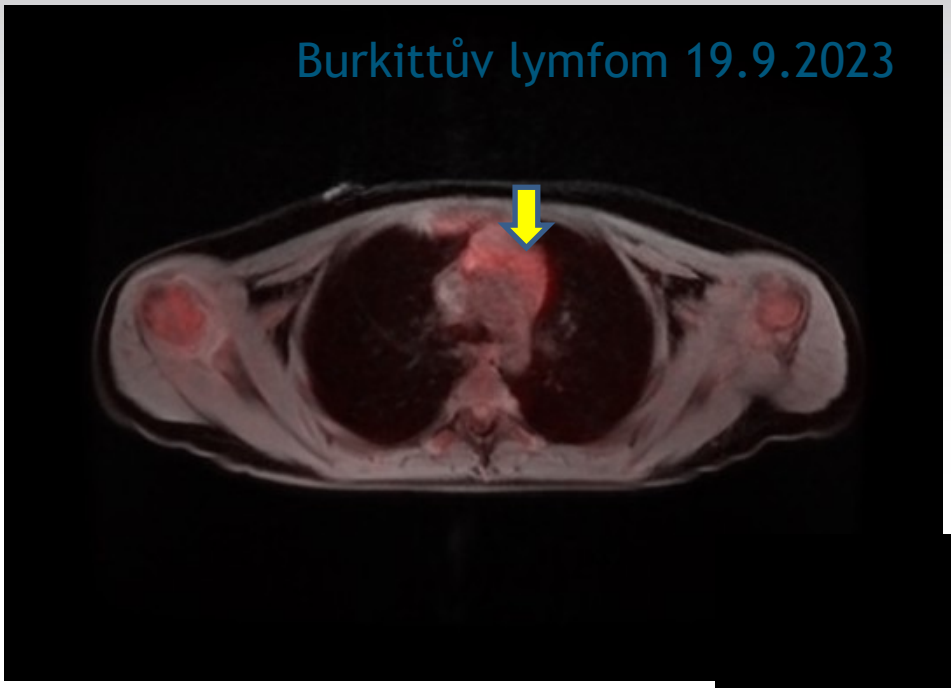
Klasifikace – založena na rozdíl od dospělých na morfologii nádorů nikoliv na lokalizaci

Klinická prezentace – příznaky nespecifické, ovlivněné věkem

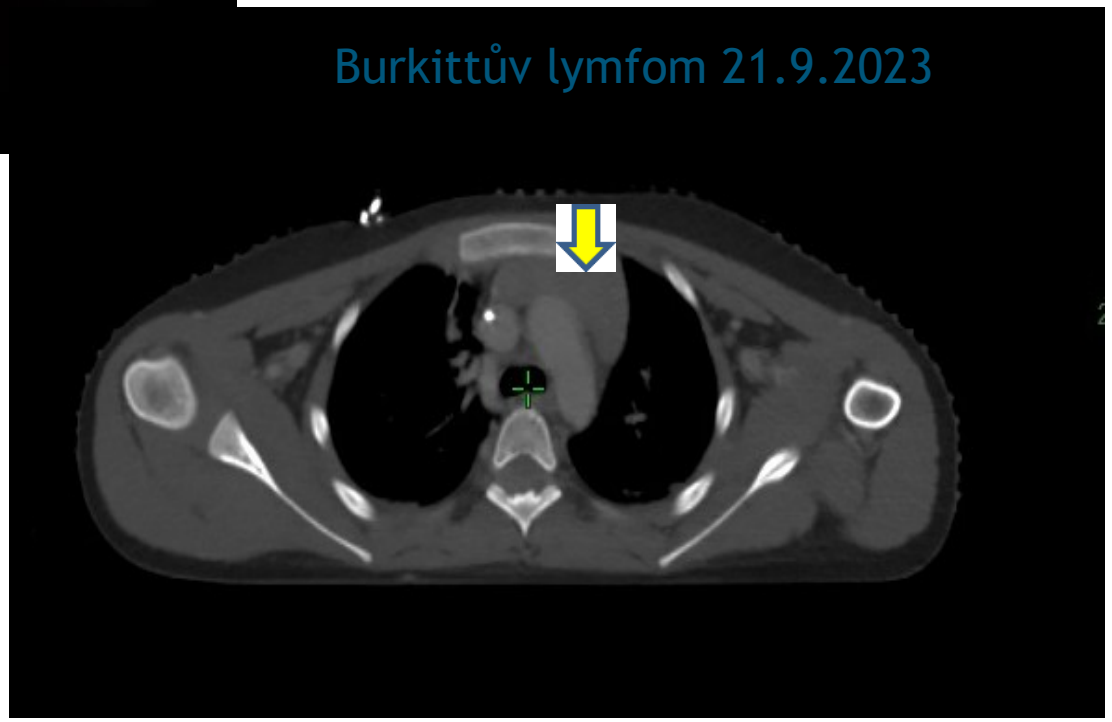
Výsledky léčby – chemosenzitivita, radiosenzitivita

Přežívá 67-97 % onkologicky nemocných dětí bez ohledu na diagnózu !!!

Burkittův lymfom 19.9.2023



Burkittův lymfom 21.9.2023

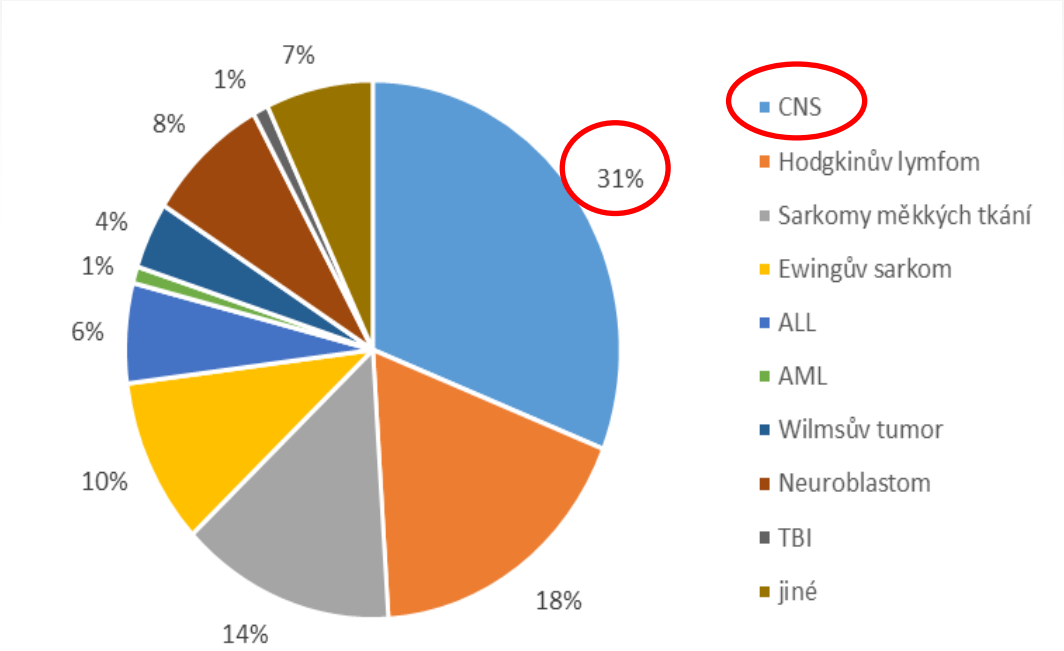


	Poruchy vývoje, růstová či mentální retardace
	Stagnující váha či váhový úbytek, neprospívání při dostatečném příjmu potravy
	Horečka neznámého původu, bez reakce na ATB. krvácivé projevy na kůži či sliznicích
	Změny pohybového stereotypu
	Únava, apatie, změna chování či zhoršení školního prospěchu
	Bolesti dlouhých kostí či kloubů, patologické rezistence
	Nevolnost, zvracení, ranní zvracení bez nevolnosti, bolesti hlavy
	Poruchy vyprazdňování, vodnaté průjmy neinfekčního původu
	Nebolestivé progredující zduření lymfatických uzlin, nereagující na ATB
	Nově vzniklý strabismus, dvojité či neostré vidění, bílá skvrna v oku

Tab.2 Příklad základních klinických příznaků nádorů dětského věku

RADIOTERAPIE

- součást komplexní péče
- kurativní RT, pooperační, konkomitantní CHRT, profylakticky, paliativně

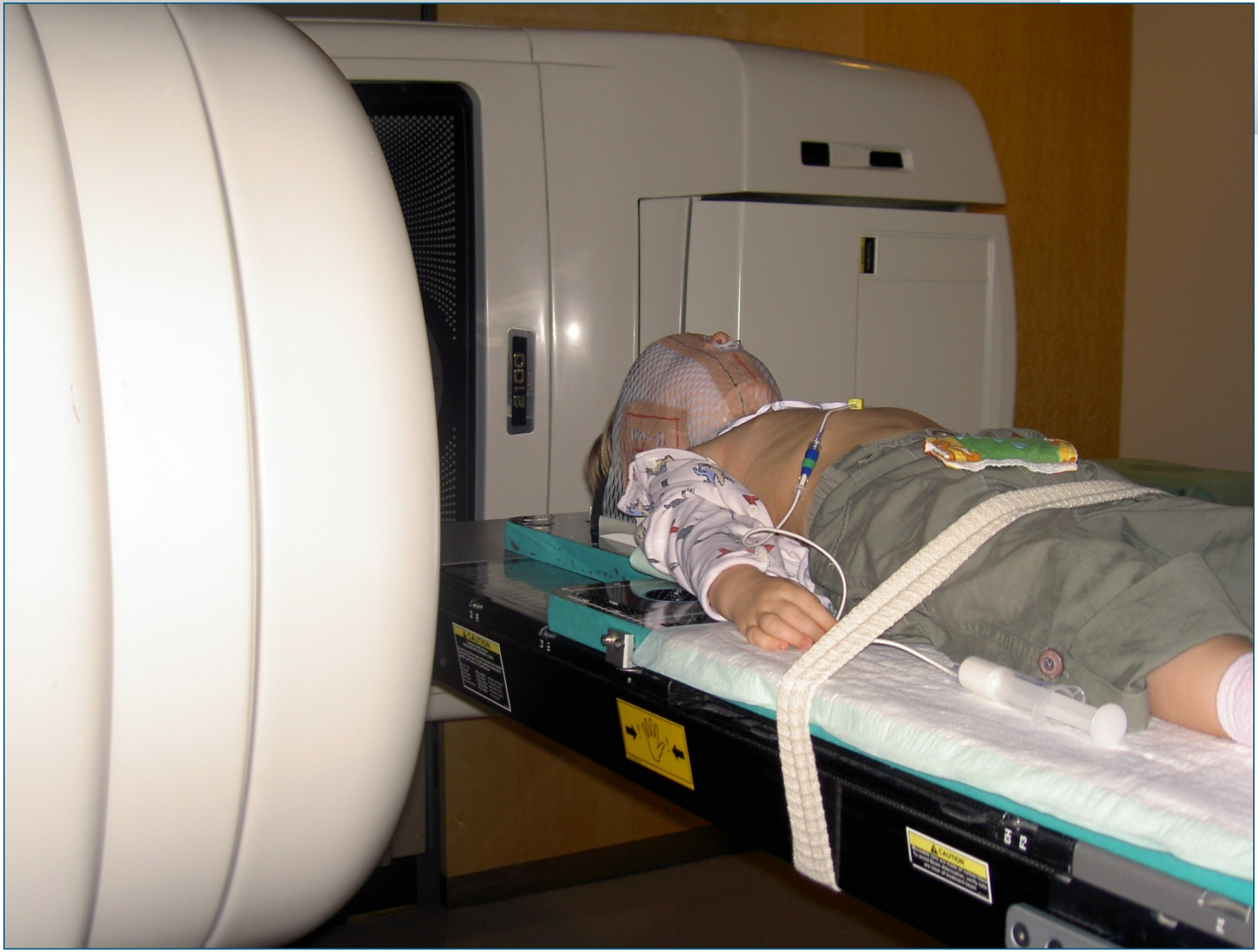


nádory CNS
Hodgkinův lymfom
sarkomy

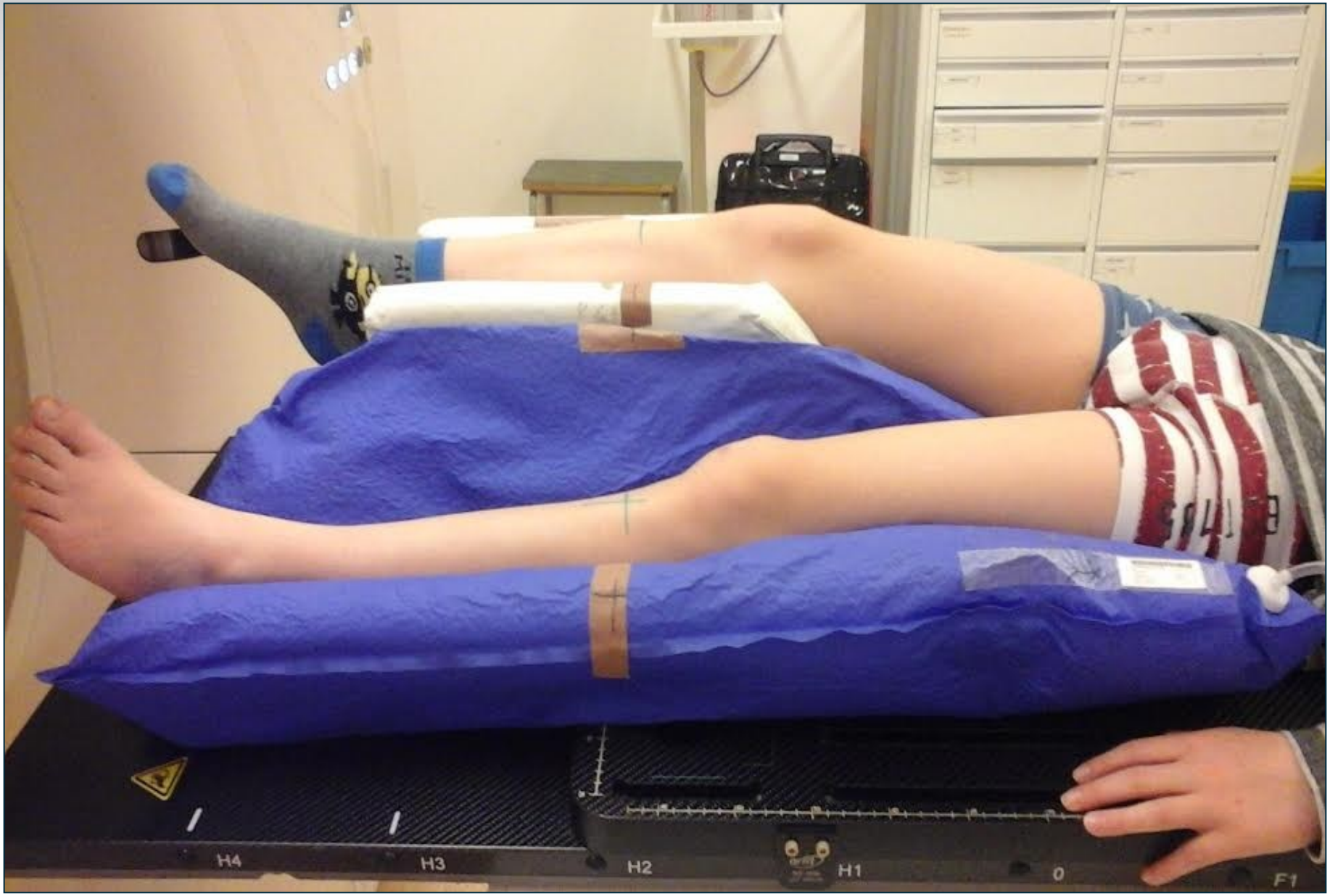
MOÚ Brno

- vyšší radiosenzitivita než u dospělých
- věk v době ozařování – **do 3 let bez RT, v období mezi 3.-5. rokem se dávka snižuje o 10 %**
- Specifická příprava k ozařovaní
- Spolupráce pacienta
- Celková anestezie
- Imobilizace- fixační masky, imobilizační pomůcky, vakuové dlahy

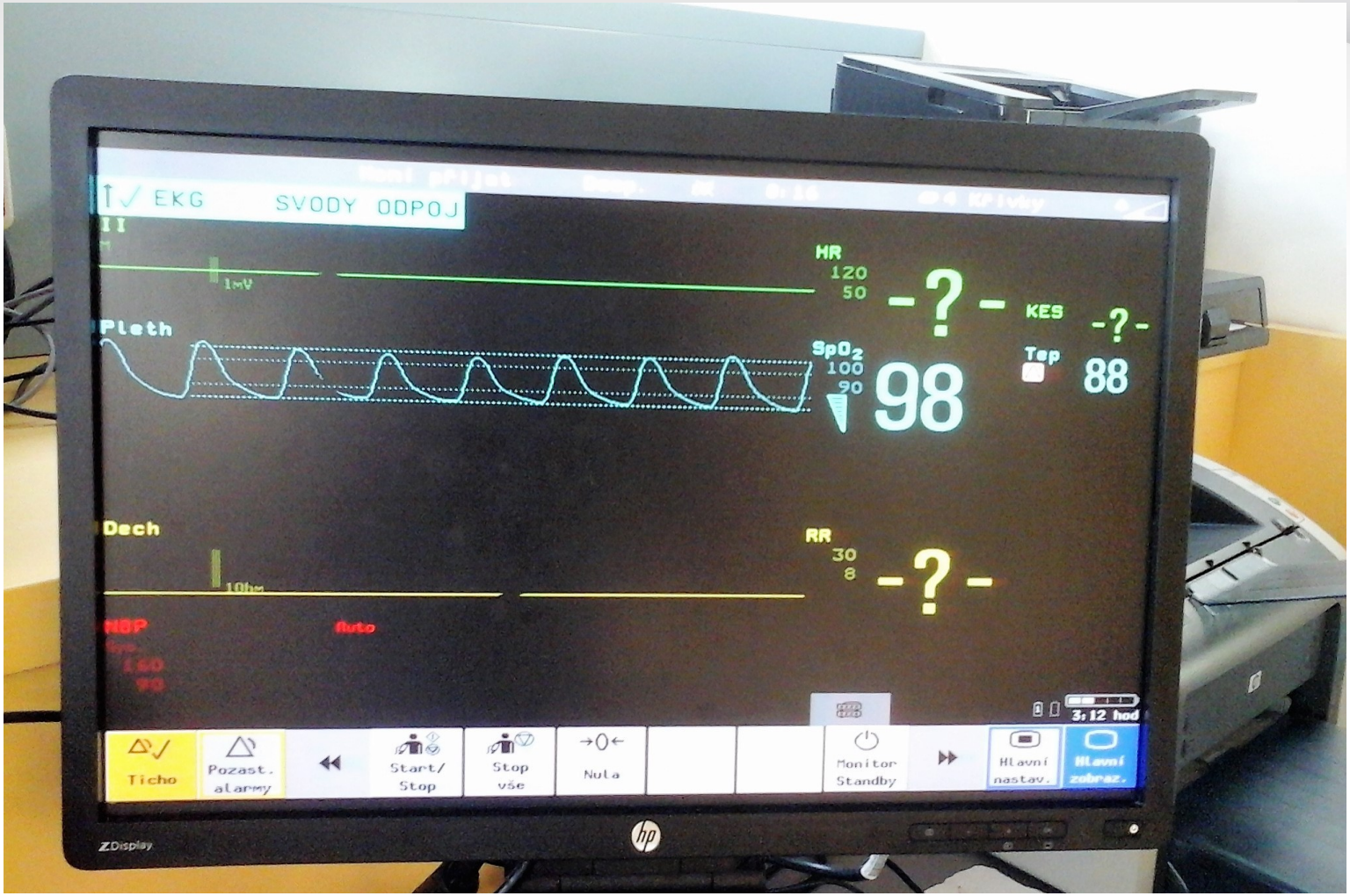
- Sledování společně s dětskými onkology
- https://www.mou.cz/klinika-radiacni-onkologie/t1384

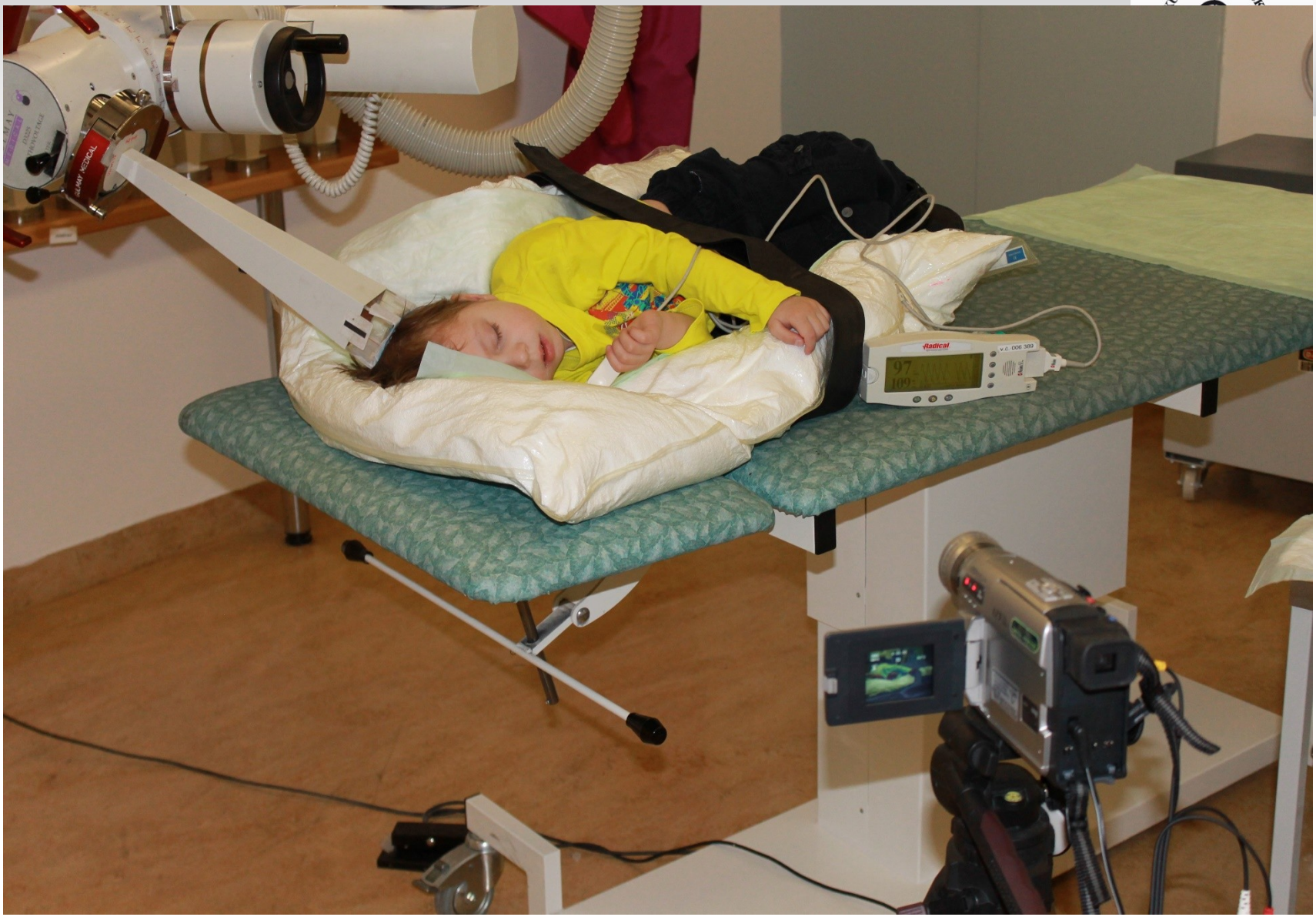


WARRANTY ON WELDINGS
Vac Fix


H4
H3
H2
H1
0
F1

VARIAN


EKG
SVODY ODPOJ
II
1mV
HR
120
50
-?-
KES
-?-
Pleth
SpO2
100
90
98
Tep
88
Dech
10bm
RR
30
8
-?-
NIBP
Auto
160
90
3,12 hod
Ticho
Pozast. alarmy
Start/ Stop
Stop vše
Nula
Monitor Standby
Hlavní nastav.
Hlavní zobraz.
ZDisplay


Radical
97

MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Tumory CNS

- Nejčastější **solidní** nádory u dětí, incidence nejvyšší u dětí do 5 let
- 55 % lokalizováno infratentoriálně
- Jediná známá etiologie je **ionizující záření-** sekundární gliomy, meningeomy
- Hereditární syndromy NF1,TSC, Gorlinův sy, Li Fraumeni

- RT následuje zpravidla po **neurochirurgickém zákroku**,

CHT i v konkomitanci (temozolomid, CBDCA), nimotuzumab/vinorelbin (anti EGFR), molecular tumor board

- Specifikum - **ozařování kraniospinální osy**- z důvodu rizika leptomeningeálního rozsevu nádoru mozkomíšním mokem

- **Meduloblastom, ependymom, nízce diferencované gliomy mozkového kmene, kraniopharyngeom, germinomy**

- **Klinický obraz**: nevolnosti, zvracení obzvláště ráno, impulzivně, bolesti hlavy, poruchy vidění, rovnováhy, neurologické obtíže z důvodu postižení hlavových nervů

- Syndrom intrakraniální hypertenze

- **Vyšetření** : neurologie, oční vyšetření- městnání na očním pozadí, CT a MR mozku
- doplnění: endokrinologie, foniatrie (audiometrie), psychologie
- Molekulárně genetická a cytogenetická analýza vzorku nativní tkáně – B katenin, CMYC, NMYC - meduloblastom, H3F3A K27M mutace u brainstem gliomů

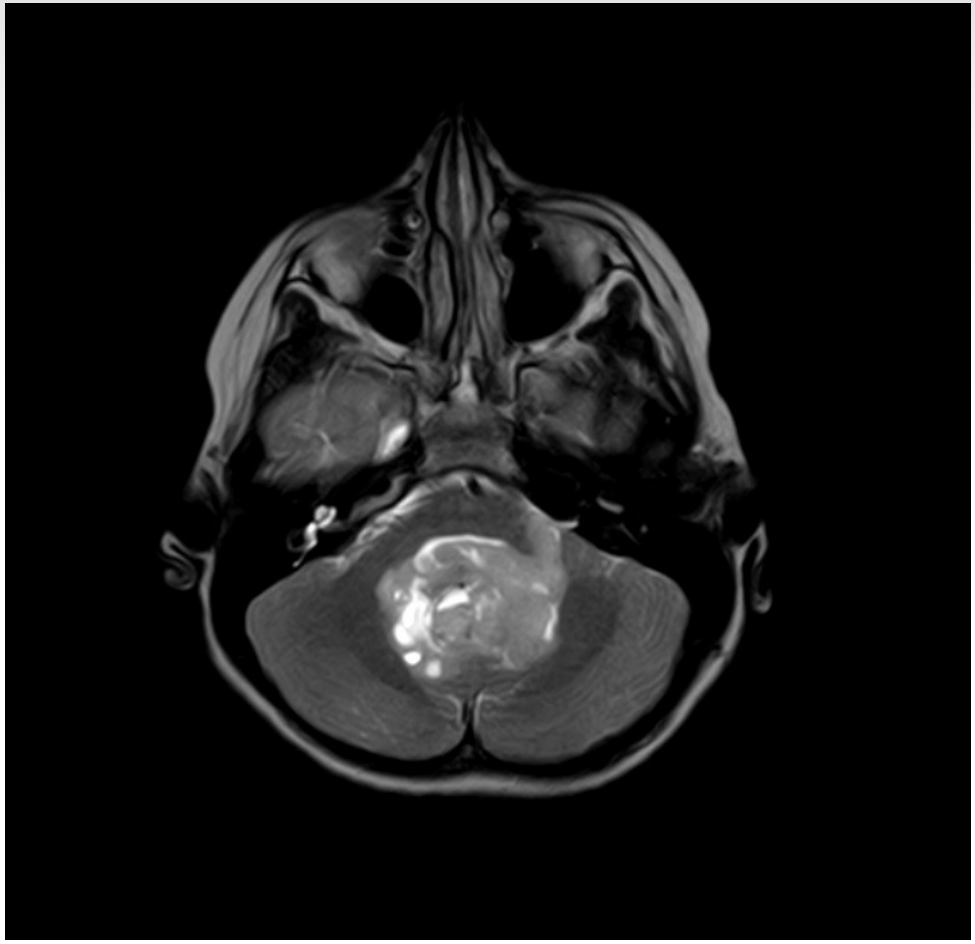
Meduloblastom

- 2. nejčastější dětský tumor CNS po LGG (low grade gliomas)
- maximum výskytu mezi 5.- 9. rokem, u dospělých ve 3. dekádě
- **2/3 standart risk** – věk >3roky, resekce s reziduem <1,5 cm2, M0
- **1/3 high risk** – věk <3 roky, reziduum > 1,5cm2, M+

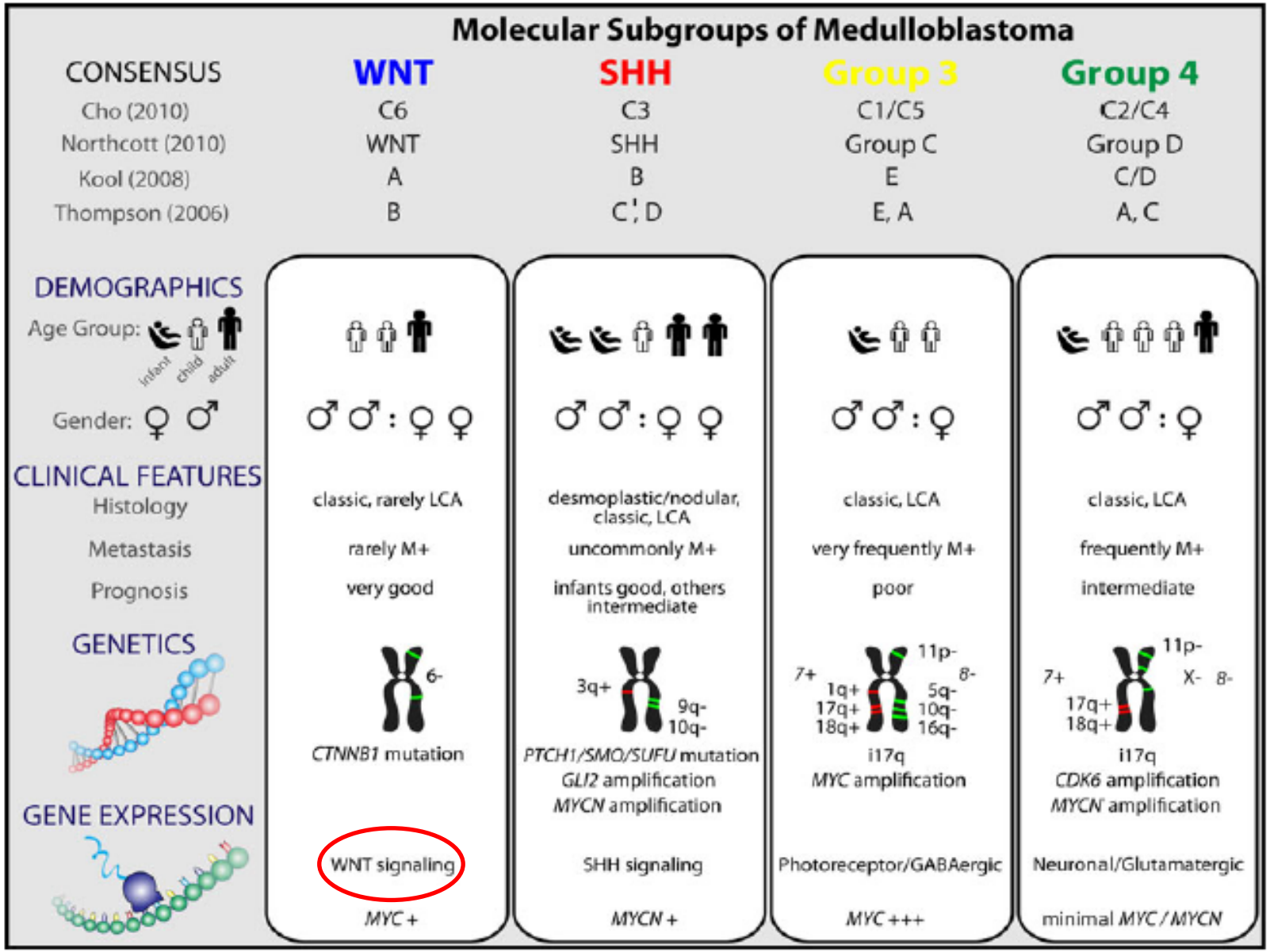
Juraschka and Taylor

Risk Category	Low Risk	Standard Risk	High Risk	Very High Risk
Survival (%)	>90	75-90	50-75	<50
Subgroup, clinical and molecular characteristics	Non-metastatic	Non-metastatic, *TP53* WT and no *MYCN* amplification	One or both: • Metastatic • *MYCN* amplification	*TP53* Mutation
		Non-metastatic and no *MYC* amplification		
	Non-metastatic and Chromosome 11 loss	Non-metastatic and no chromosome 11 loss	Metastatic	Metastatic

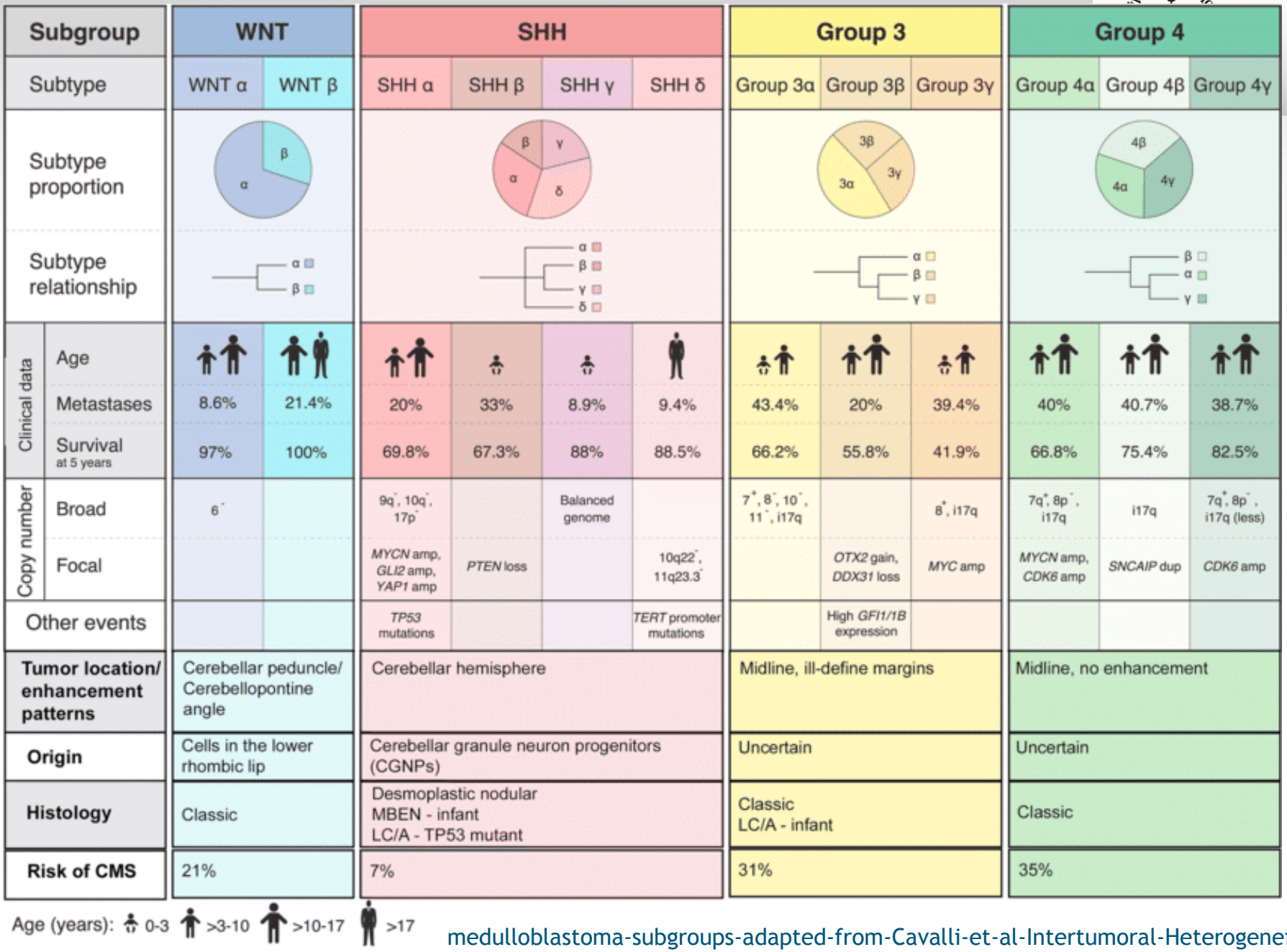
FIG. 3. Proposed risk stratification for noninfant medulloblastoma, based on data from the following reference.[50] Box color represents the subgroup and the text reflects clinical and molecular criteria (WNT: *blue*, SHH: *red*, group 3: *yellow*, group 4: *green*). WT = wild type. Figure is available in color online only.



Drop mts míchy



Stratifikace dle molekulárního profilu nádoru



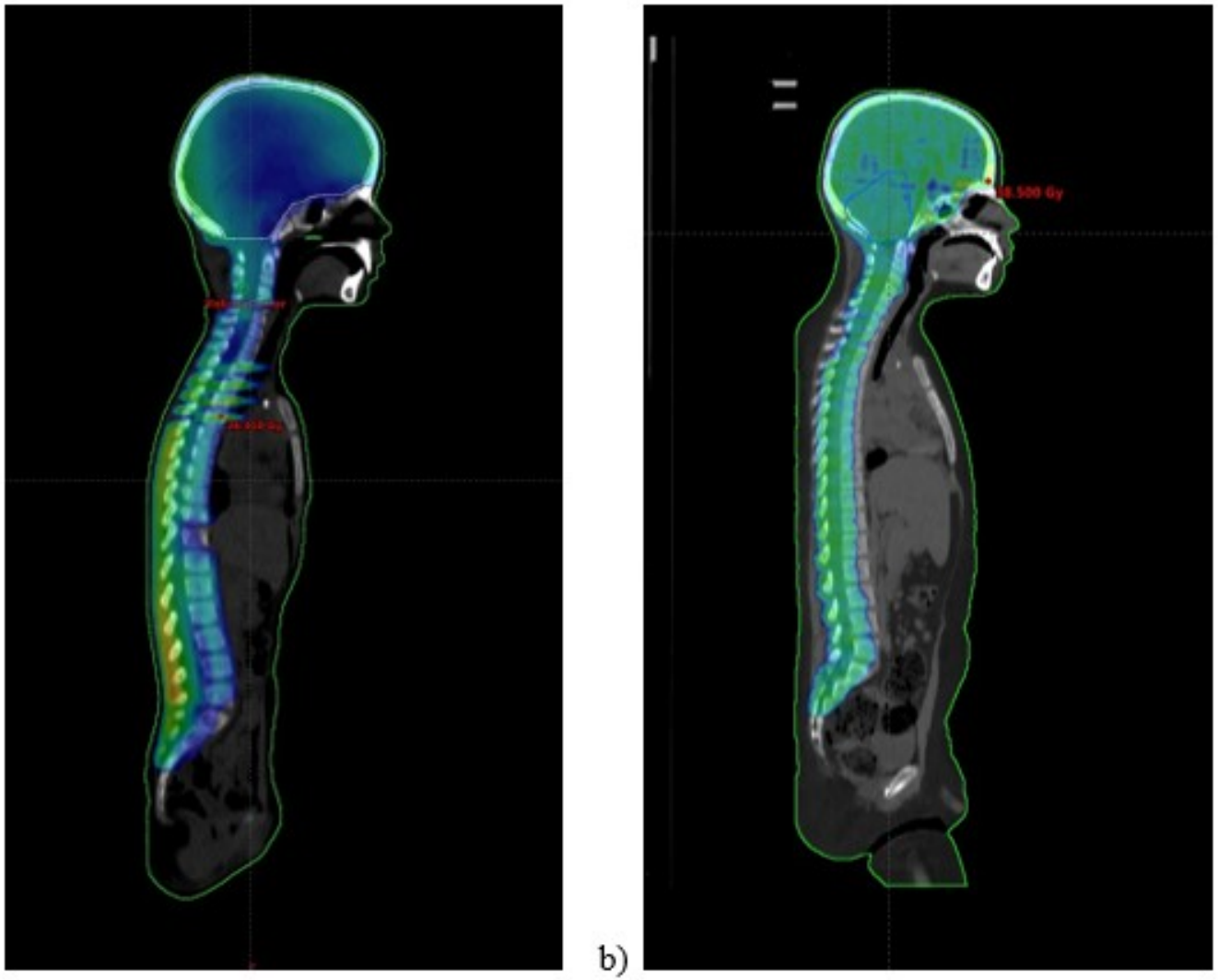
medulloblastoma-subgroups-adapted-from-Cavalli-et-al-Intertumoral-Heterogeneity

Léčba:

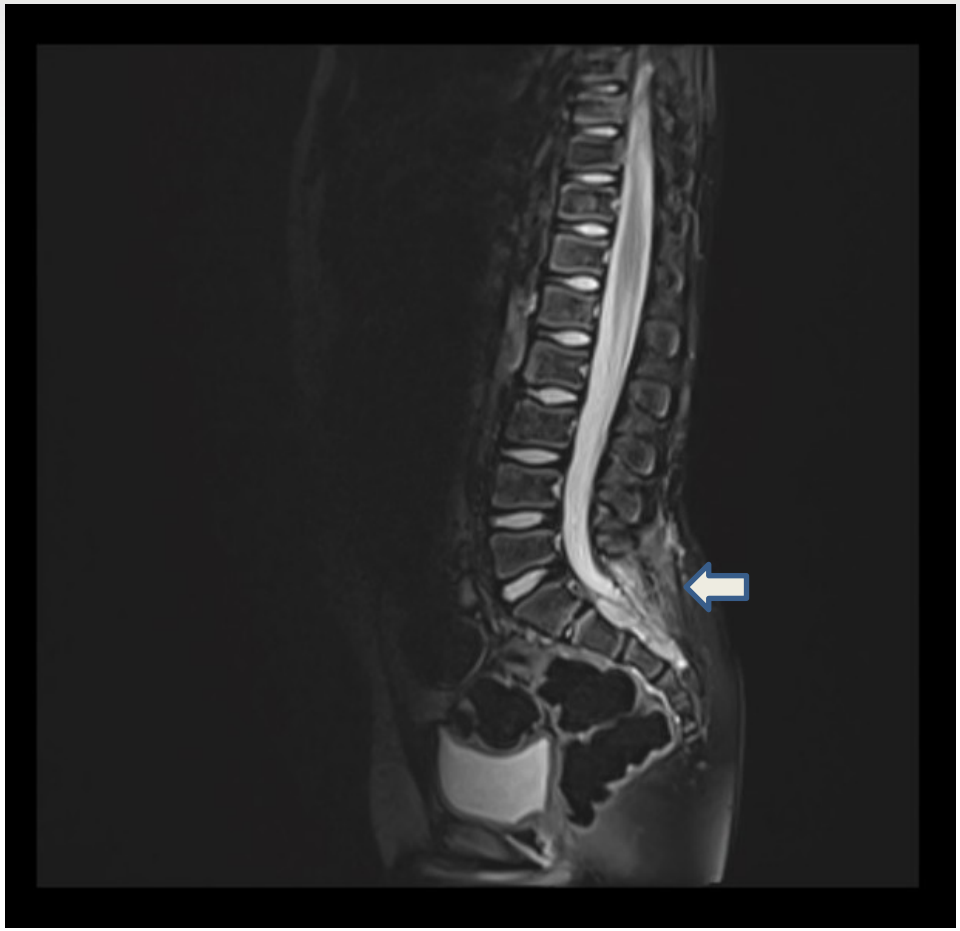
- **Standard risk meduloblastom** – operace, RT 23,4 Gy CSI+boost zadní jáma lební 54-55,8 Gy, CHT Vincristin weekly při RT, následně Vinkrisitin, Cisplatina, CCNU, 8 cyklů po RT **(tzv. Packerovské schéma)**

- **High risk meduloblastom** – operace, RT 36 Gy CSI + boost do 54-55,8 Gy v konkomitanci Temozolomid nebo CBDCA, následují 4 cykly HD-CHT s PBSCT
- Rekurentní mbl, SHH mutace (vismodegib) - cílená terapie/klinické studie
- WNT mbl- radioterapie pouze 18 Gy CSI – příznivá prognóza

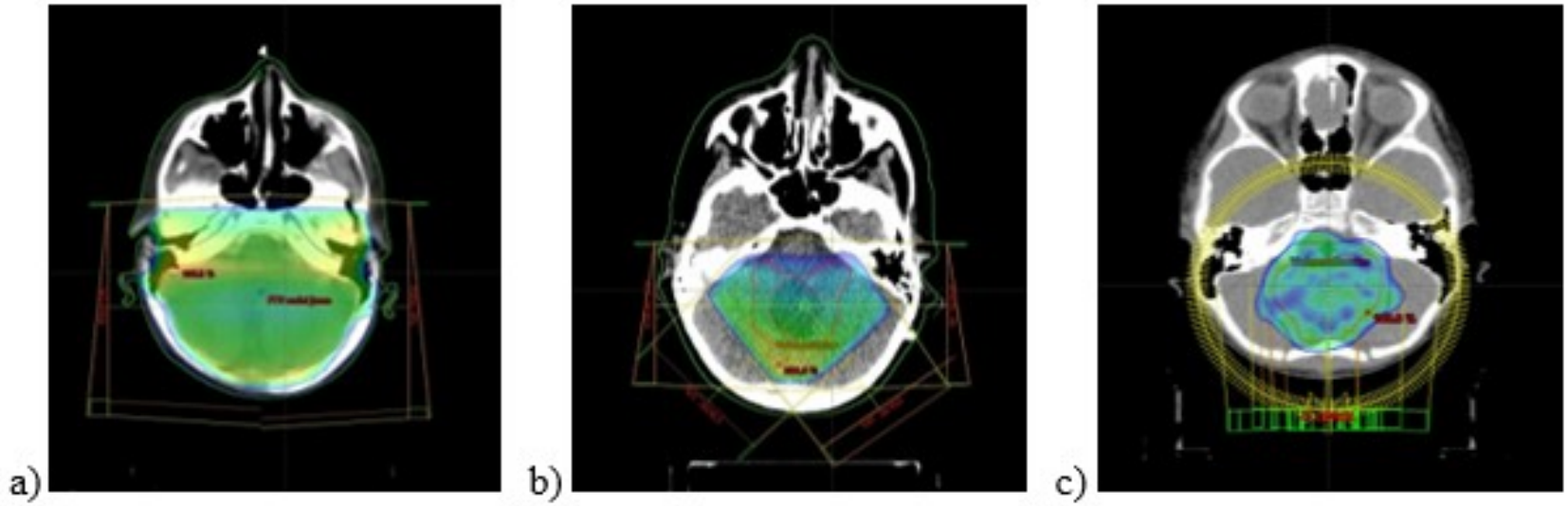
- NUTNOST VČASNÉHO ZAHÁJENÍ RT – ideálně do **28. dne po operaci**
- DÉLKA RT do 50 dní od operace - má lepší EFS, **cave zdržení či přerušování - short doubling time**



Obr. 8 Srovnání technik ozařování kraniospinální osy; (a) 3D-CRT a (b) VMAT

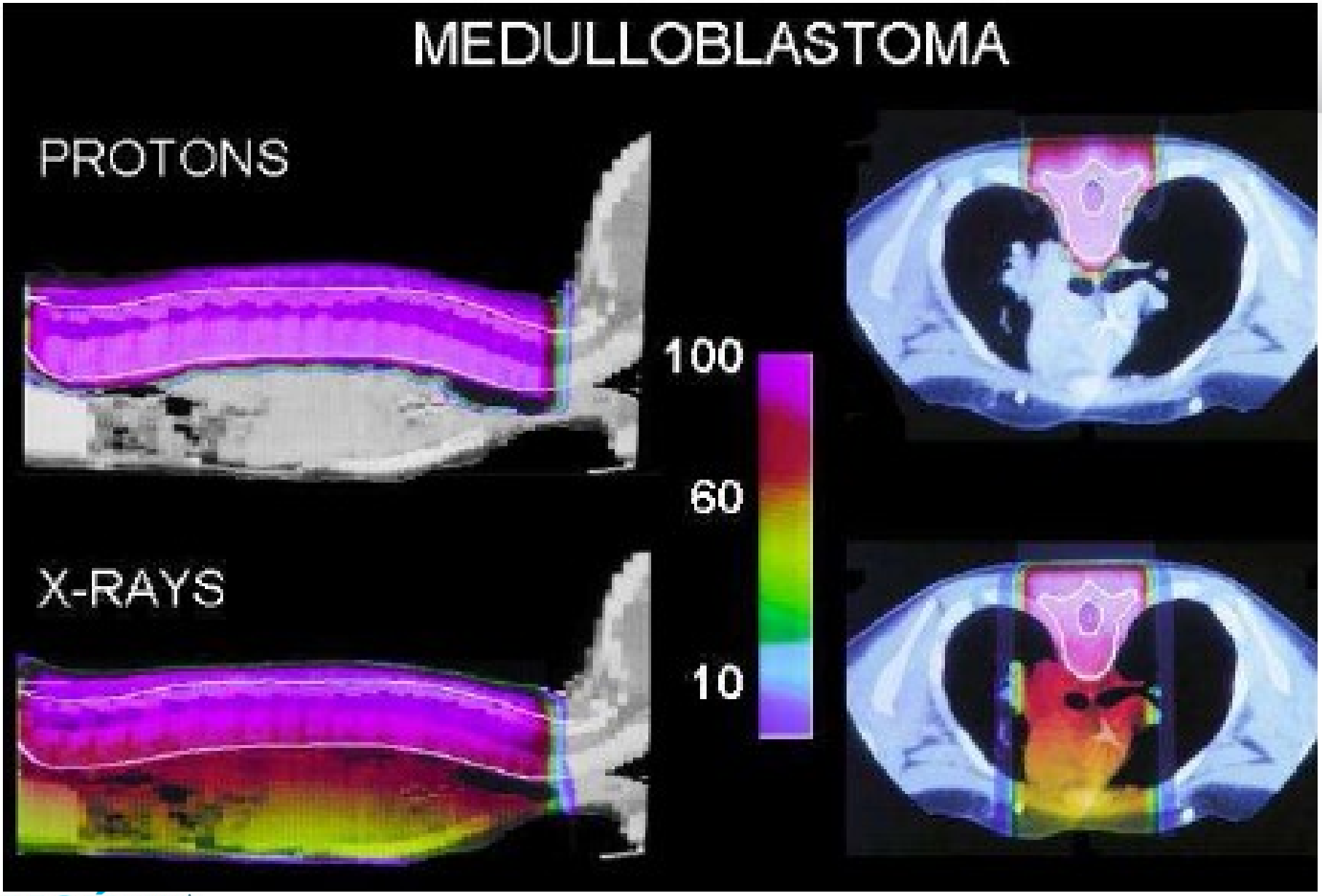


Recidiva meduloblastomu v sakrální oblasti



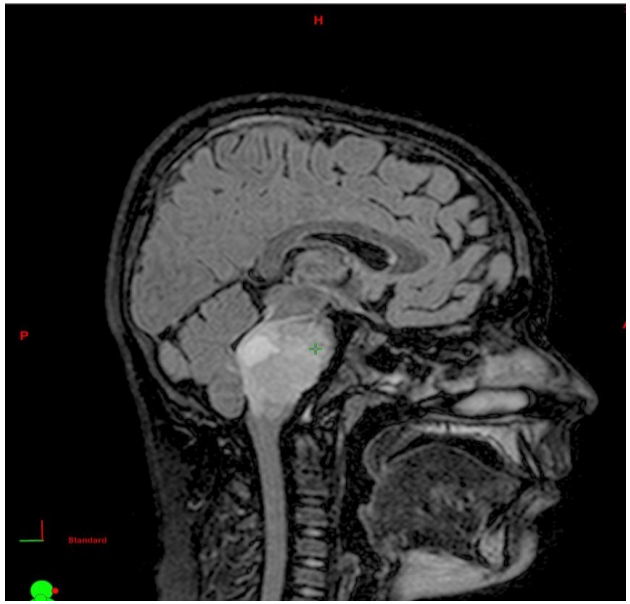
Obr. 7 Vývoj cílových objemů a technik ozařování zadní jámy lební a lůžka tumoru

a) zadní jáma lební 2LL pole; b) lůžko tumoru 4 konvergentní pole; c) lůžko tumoru VMAT


MEDULLOBLASTOMA
PROTONS
X-RAYS
100
60
10

Gliomy mozkového kmene (brainstem glioma, BSG)

- 15 % dětských tumorů CNS
- výskyt nejčastěji mezi 4.- 6. rokem
- high-grade astrocytoma, infiltrativní/fokální růst
- diagnóza biopsie/MR obraz
- RT tumor + 2 cm lem, dávka 54-60 Gy v 70 % zlepšení klinických příznaků



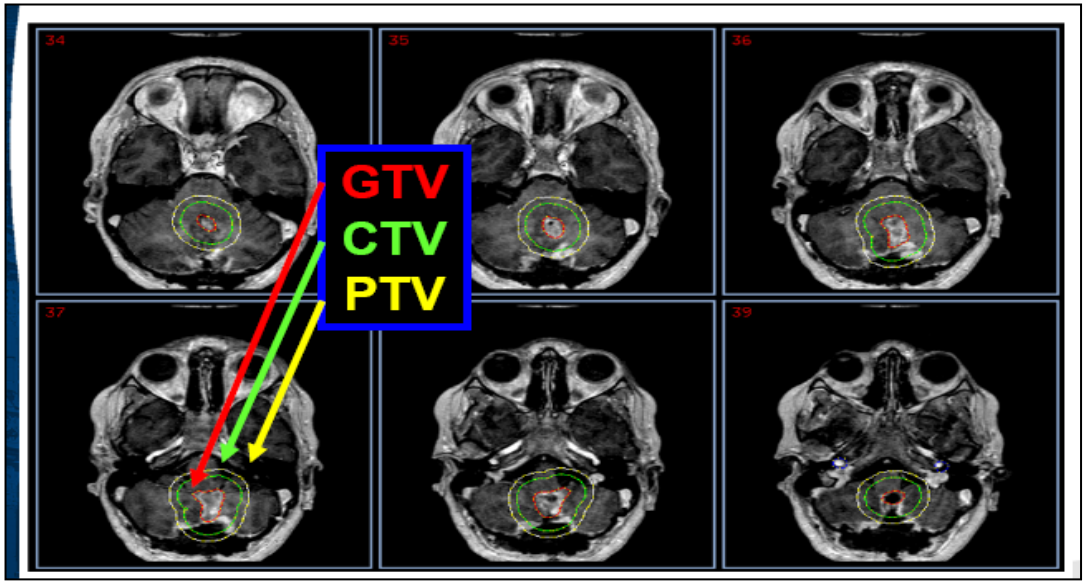
MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Cushingův syndrom jako nežádoucí účinek léčby kortikoidy

Ependymom

- Nádor vycházející z výstelky mozkových komor, 50 % u dětí do 5 let
- základem léčby je **operační řešení,** u dětí by vždy měla následovat **adjuvantní RT**, odložení RT vede k horší prognóze

- děti do 18 měsíců vynechat RT, do 4 let up-front CHT následuje RT
- role CHT prozatím nejasná- středně senzitivní tumor, vinkristin, CFM, etoposid, cDDP, HD MTX
- negativní prognostické faktory – rozsah resekce, věk, grading tumoru
- **OS 5 let low grade 60-80 %, high grade 10-40 %**



Hodgkinův lymfom

- 6 % dětských malignit
- postihuje děti nad 10 let, vzácně děti mladší 4 roky

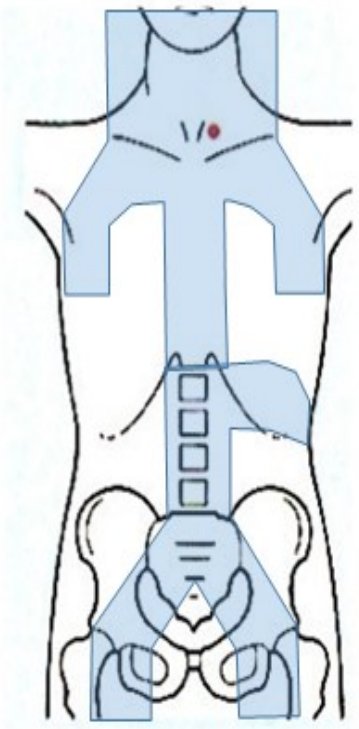
- u 80 % krční lymfadenopatie, 25-30 % s B symptomy, 20 % bulky postižení
- 80-85% st.I-III, 15-20% IV
- **10 let OS 90 % u I-III, 75-80 % IV**

Léčba:

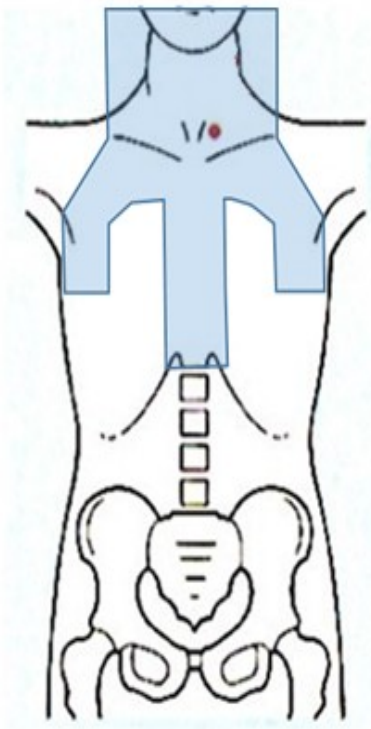
- RT následuje po CHT
- ozařování **involved field** – tj. pouze uzlinové oblasti, ve které se nachází postižené uzliny
- dříve se ozařovaly velké objemy – „mantle“ technika,
- **v současnosti rozsah dle přešetření po CHT**
- – 2 resp. 4/5. cyklus, PET+ oblasti
- Dávka 21 Gy/ 14x 1,5 Gy

- NÚL !!!!- porucha růstu, sterilita, hypothyroidismus, poradiační pneumonitis, aterosklerosa koronárních cév

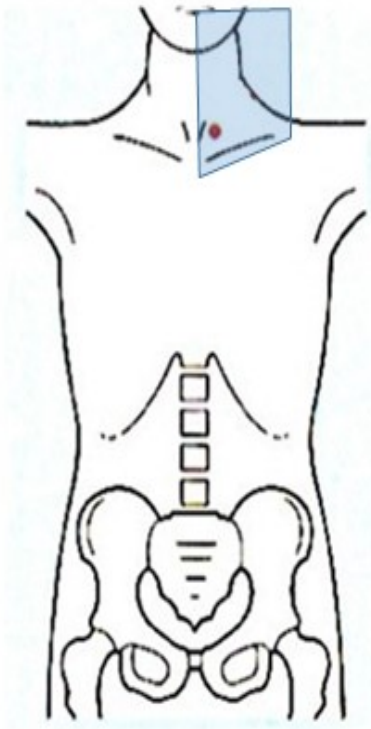
- **!riziko sekundárních malignit – tumor mammy, štítné žlázy, leukemie!**



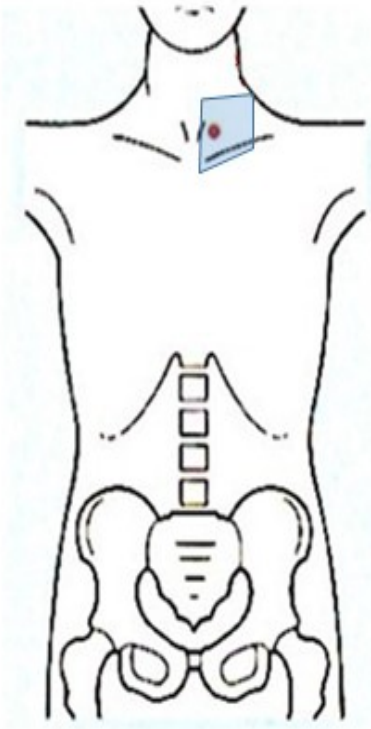
Extended Field RT



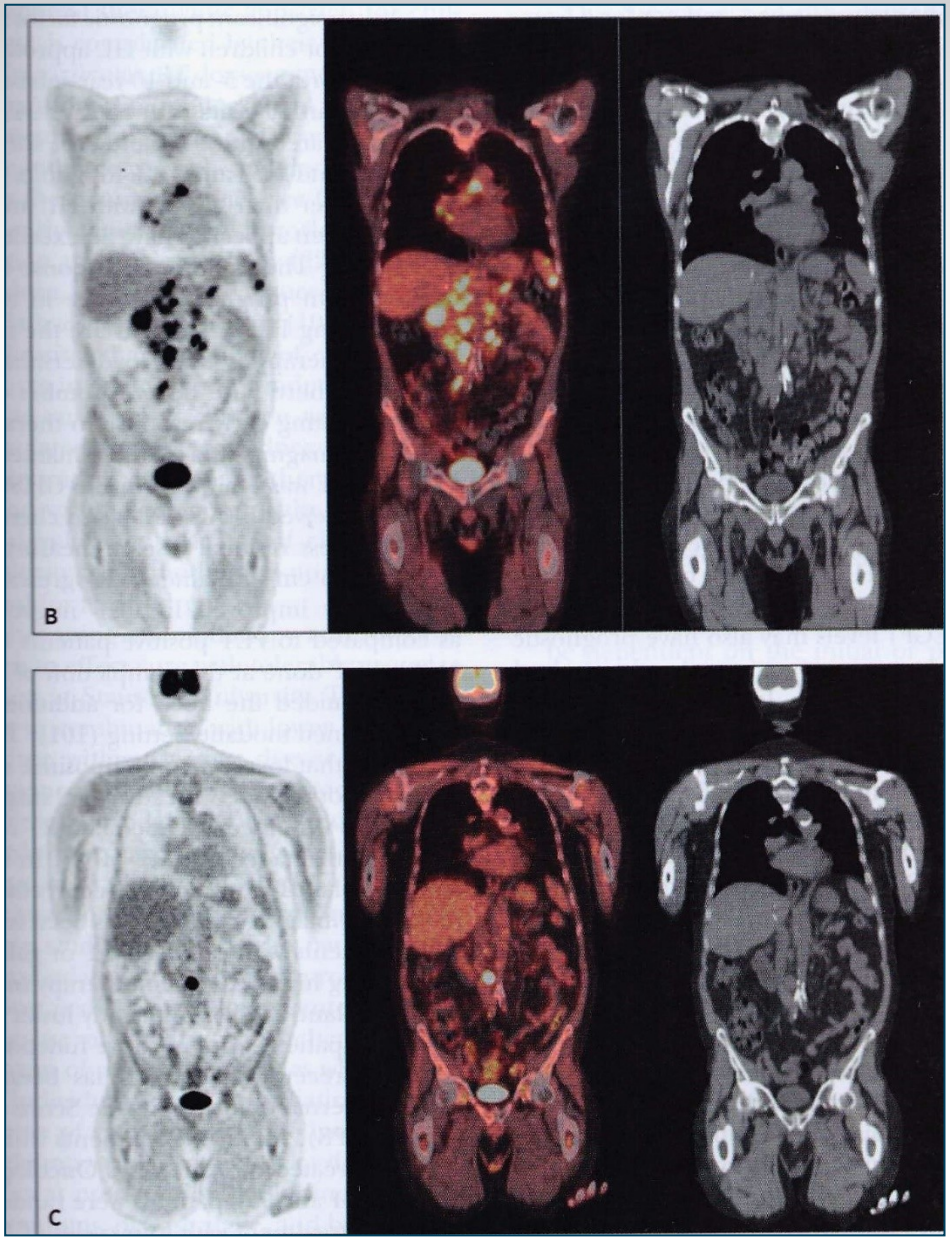
Mantle Field RT



Involved Field RT



Involved Node RT



Score 1: no uptake

Score 2: uptake ≤ mediastinum

Score 3: uptake > mediastinum but ≤ liver

Score 4: moderately increased uptake > liver

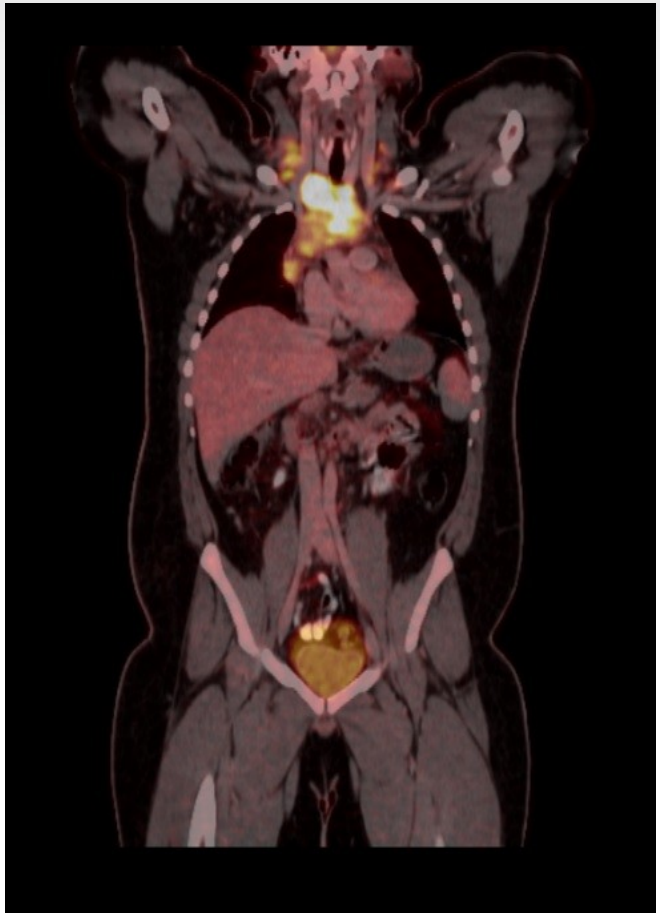
Score 5: markedly increased uptake > liver and/or new lesions related to lymphoma

Score X:
New areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

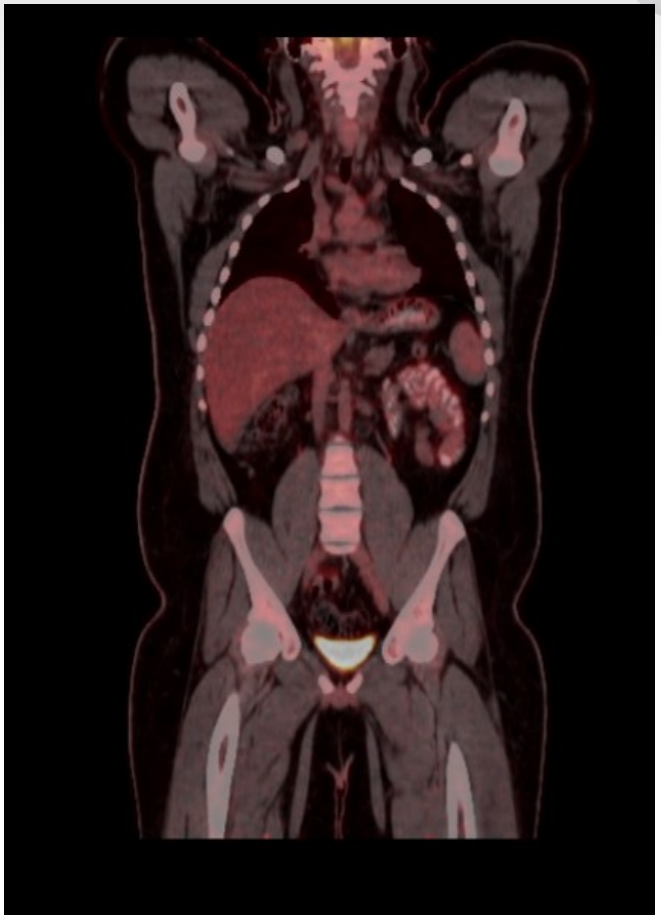
A

Vyhodnocení léčebného efektu pomocí PET/CT = Deauville kriteria

Zdroj: Halperin, Pediatric radiation oncology, 6th edition

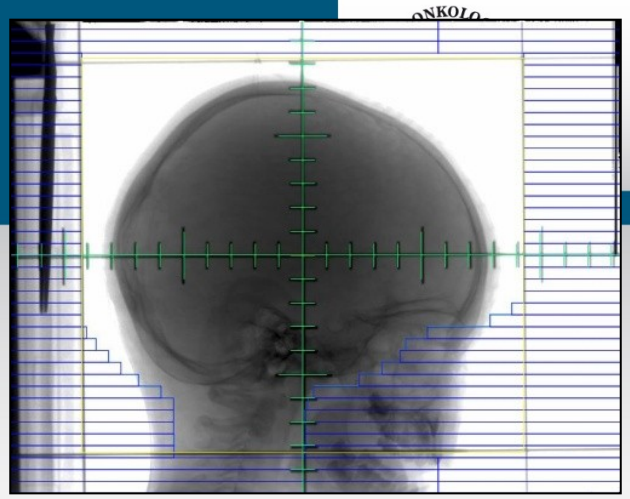


Vstupní PET/CT



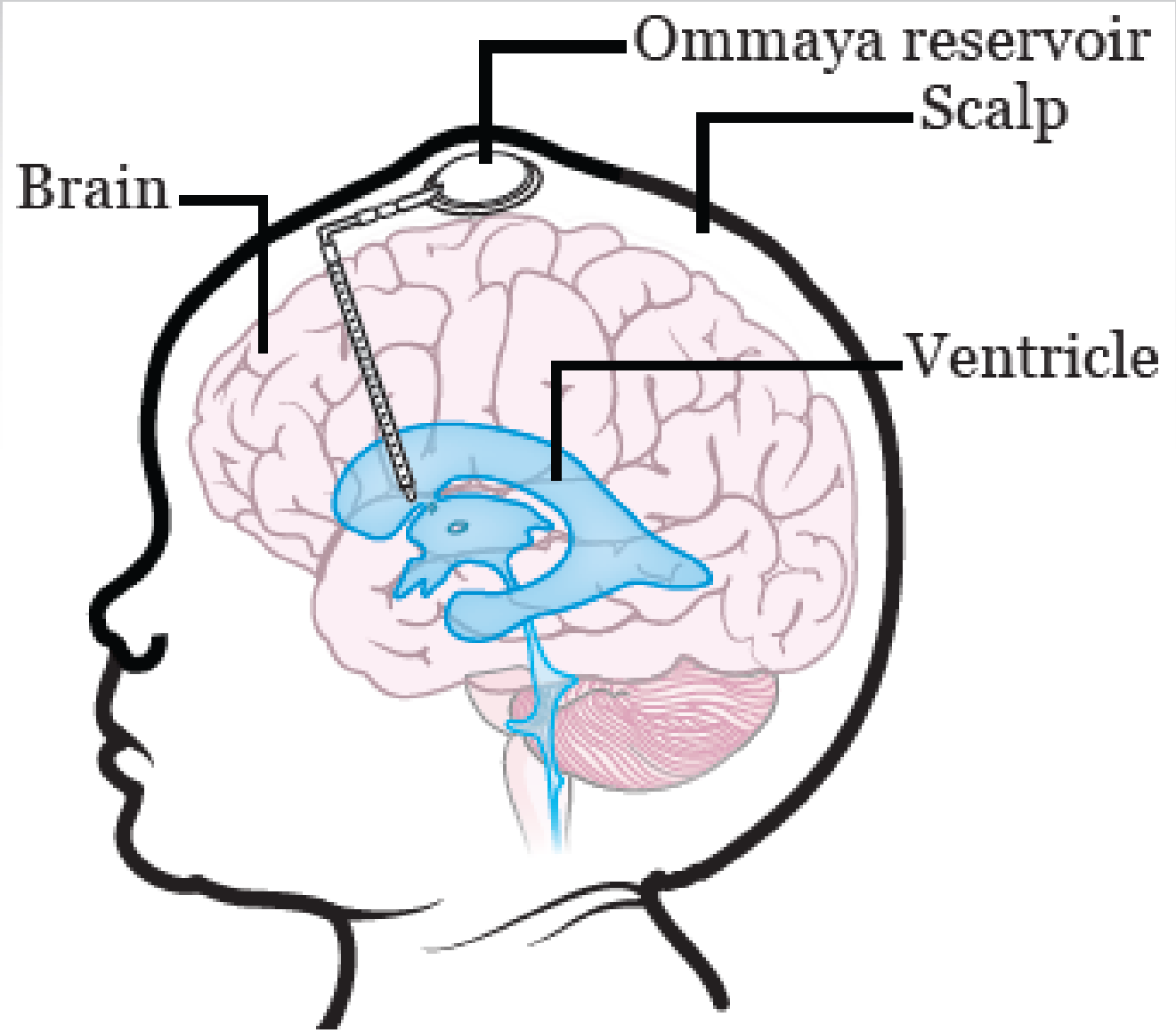
PET/CT po 5. cyklu CHT

Leukemie



- 35 % dětských malignit,
- typ **Akutní lymfoblastická leukemie** ALL 80 %
- typ **Akutní myeloblastická leukemie** AML 20 %
- Léčba - intenzivní systémovou léčba CHT

- Leukemie představuje nejčastější maligní onemocnění dětského věku a tvoří přibližně 30 % všech dětských malignit.
- V 80% případů se jedná o **akutní lymfoblastickou leukemii (ALL)**, která postihuje děti nejčastěji ve věku 2–4 let, častěji chlapce. Terapie leukemie je založena na aplikaci intenzivní systémové léčby – **fáze indukce, konsolidace, reintenzifikace a následně pokračující fáze v trvání 2 let.** K eliminaci postižení CNS je CHT (metotrexát) aplikována také intratékální cestou. Díky této léčbě dnes přežívá více než 80 % dětí s ALL.
- Přibližně u 20 % dětí se může vyskytnout **akutní myeloidní leukemie (AML)** s dvěma vrcholy výskytu, do 2. roku věku a poté v adolescenci. Onemocnění je také častěji diagnostikováno u dětí postižených Downovým syndromem. Prognóza AML je oproti ALL mírně horší, u dětí odpovídá 5 leté celkové přežití 50-60 %.



https://www.mskcc.org/sites/default/files/patient_ed/frequently_asked_questions_about_ommaya_reservoirs_and_ommaya_taps_for_pediatric_patients-38477/faq_ommaya_peds-fig_2b-en.png

Radioterapie u leukemiků

- RT – **profylaktické ozáření leptomening** – riziková ALL leu >100 tis., T-ALL, CNS status 2, 3: dávka **12-18 Gy/1,5 Gy**
- RT- **ozáření skrota**- ALL po indukci při přetrvávající infiltraci testes, relaps, dávka 15-24 Gy
- RT- **celotělové ozařování** – ALL v druhé či další remisi rizikové formy, vysoce rizikové formy AML, CML, myelodysplastický sy, relaps m.Hodgkin
- jednorázově 4,0 Gy, ve třech dnech dvakrát denně 2x 2,0 Gy denně/ 12 Gy
- následuje **alogenní transplantace kostní dřeně**

Ewingův sarkom

- druhý nejčastější nádor kostí u dětí, Ewingu příbuzné tumory- extraosseální Ewingův tu, periferní PNET, Askinův tu (PNET hrudní stěny)
- v 50 % přítomna i měkkotkáňová složka
- postihuje děti a dospělé **mezi 8.- 25. rokem**

- **dolní končetina – 15-20 % femur**, 5-10 % tibia a fibula, **horní končetina 5-10 % humerus**, 9-13 % žebra, 6-8 % páteř
- v 75-80 % lokalizované onemocnění, 20-25 % metastatický rozsev-plíce, kosti, kostní dřeň

- **5- letý OS 60-70 %, pro mts plicní 30 %,**
- **mts kostí/kostní dřeně 15 %**

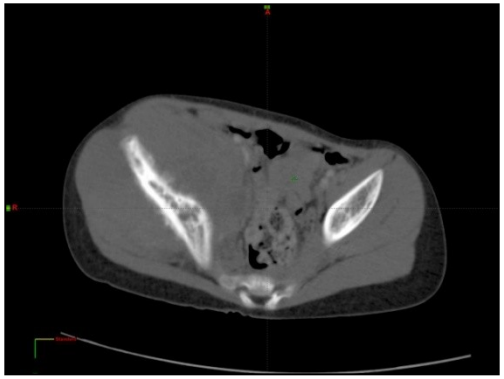
Role RT

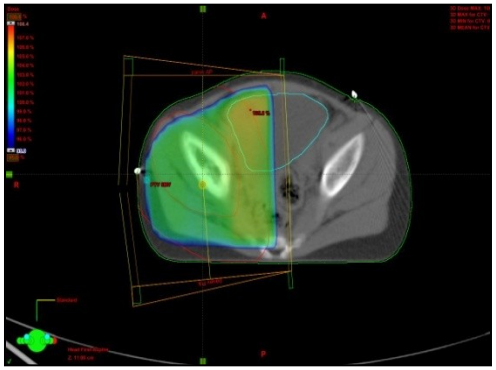
Kurativní RT při nemožnosti chirurgické resekce - velikost < 8cm dávka 54 Gy, > 8cm dávka 49 Gy, baze lební min. dávka 50-55 Gy

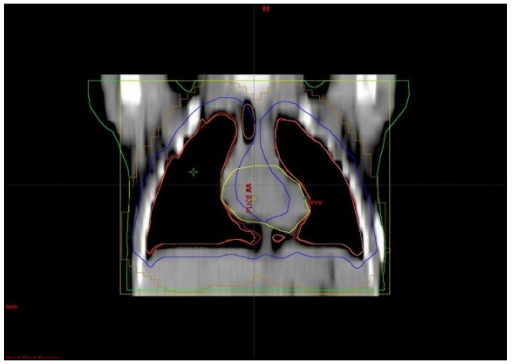
Předoperační RT – inoperabilní velké léze, žádná nebo pomalá odpověď na CHT

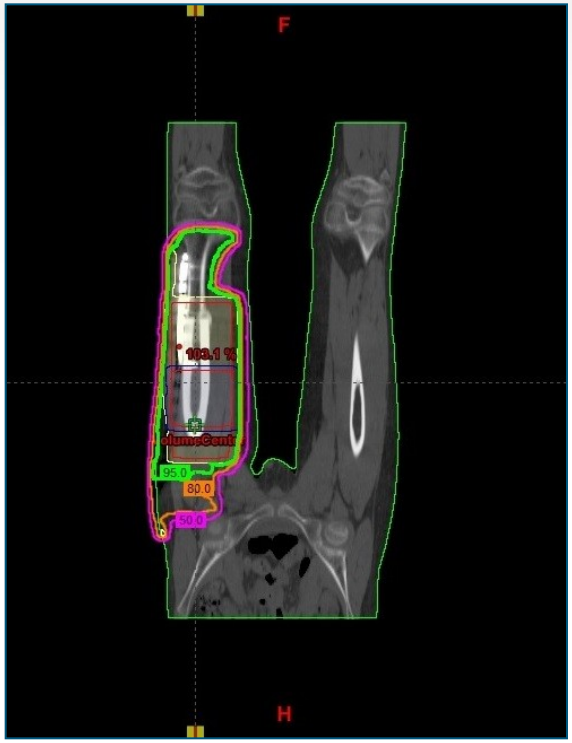
Pooperační RT – **řídí se rozsahem resekce, stavem resekčních okrajů a histologickou odpovědí na CHT**

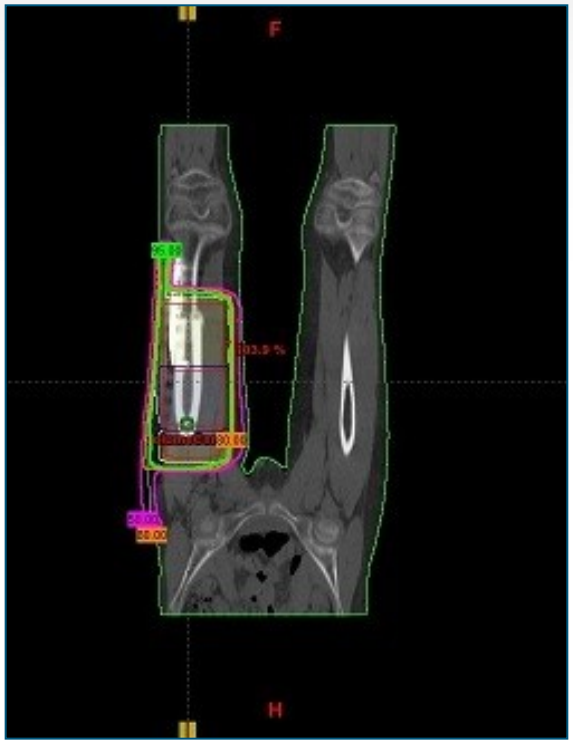
MTS – počet ložisek- Itálie do 4 ložisek/30% kostní dřeně, **celé plíce 15 Gy** (menší děti 12 Gy), Německo – ozařuje vždy všechny mts, které jsou přítomny – lepší výsledky

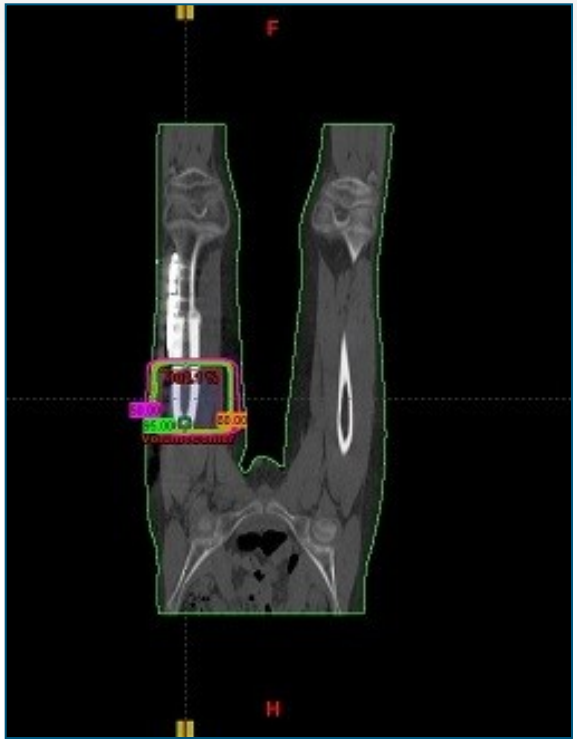












Shrinking field technika

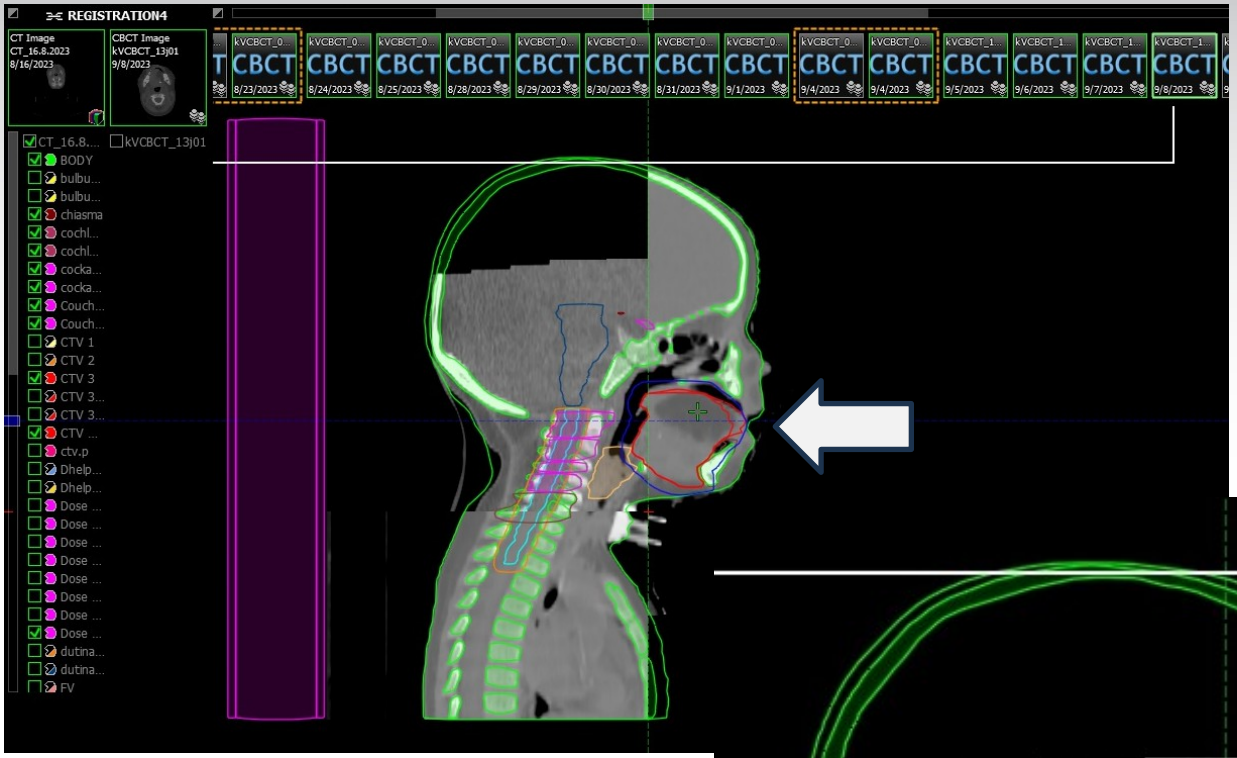
MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

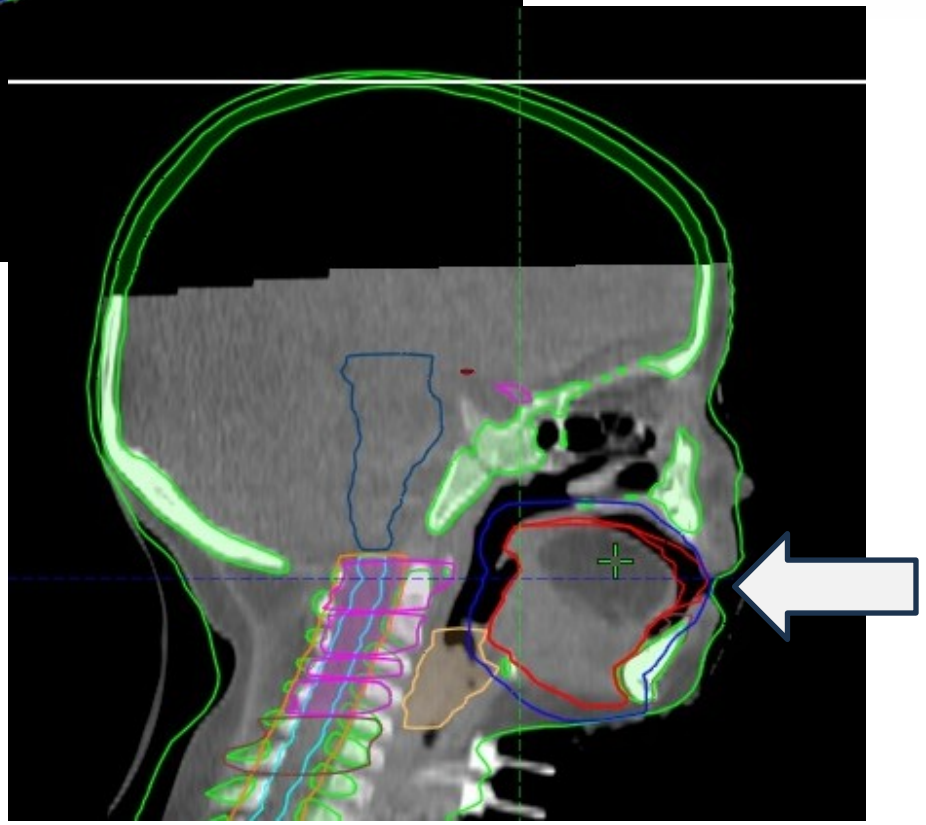
Rhabdomyosarkomy

- 3 % dětských malignit
- **60-70 % embryonální RMS** postihuje nejčastěji orbitu, head and neck, genitourinální trakt
- **20-40 % alveolární RMS** - končetiny, trup, retroperitoneum
- 10 % botyroidní RMS vagina, močový měchýř
- Primum- head and neck 40 % (parameningeální, orbita, non parameningealní) 30 % genitourinální trakt, 15 % končetiny, 15 % trup
- **IRS staging sy** (surgical-pathologic grouping sy)
  IRS I-lokalizované onemocnění, kompletní resekce
  IRS IIa-makroskopicky radikální resekce, mikroskop. nemoc, IIb,c přítomnost N+
  IRS III-inkompletní resekce, reziduum
  IRS IV- vzdálené mts

Léčba: operace+polyCHT+RT, event. BRT

- **OS low risk 90-95%, intermediate 55-70%, high risk 30-50%**

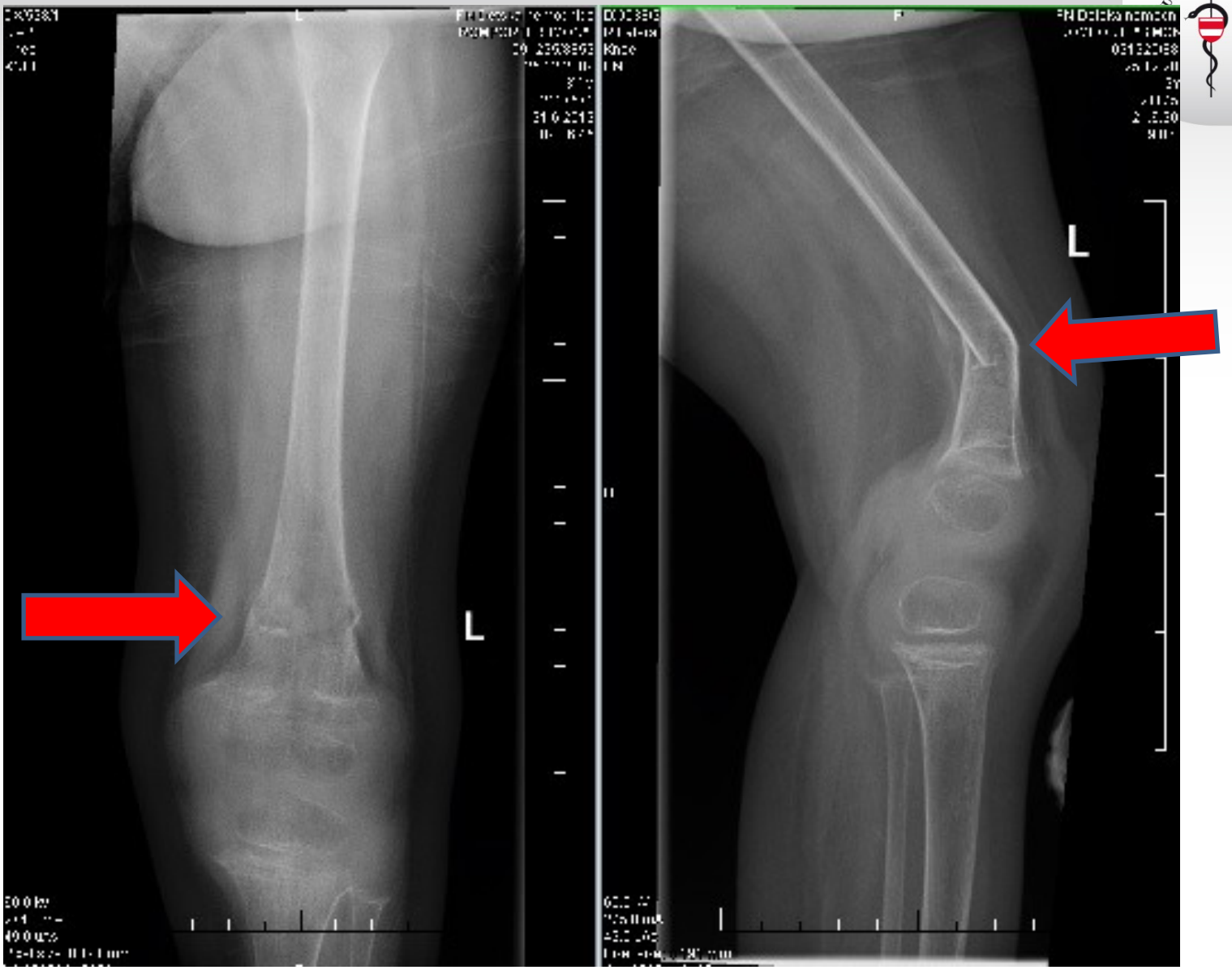




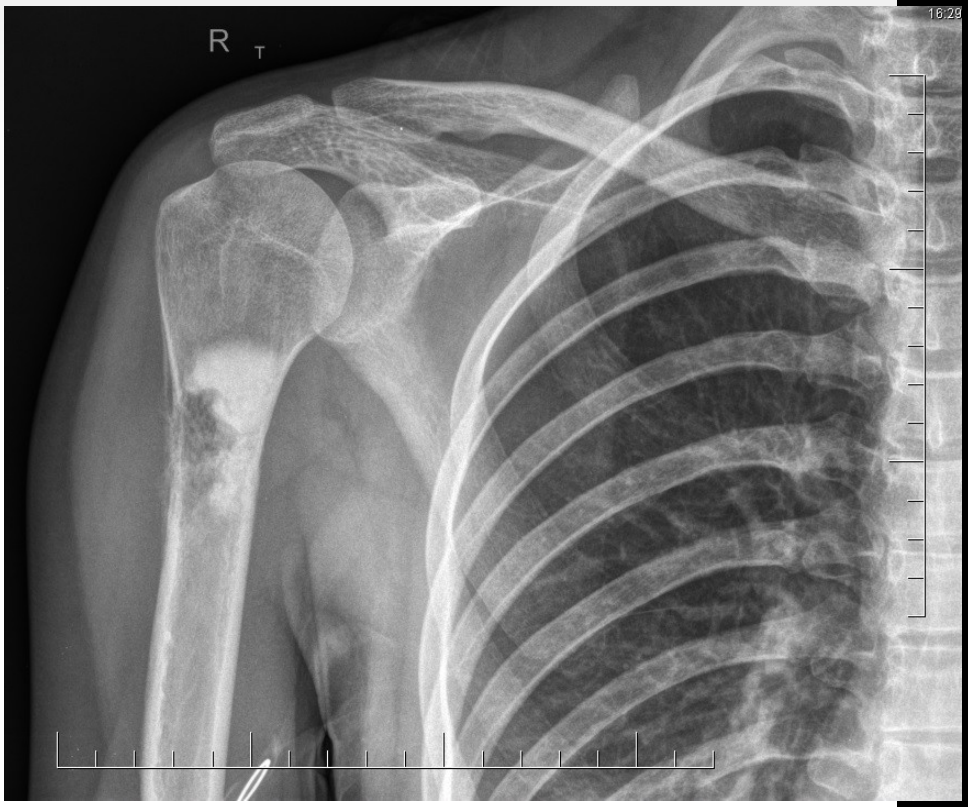
Replanning během RT – embryonální rhabdomysarkom jazyka, regrese během RT

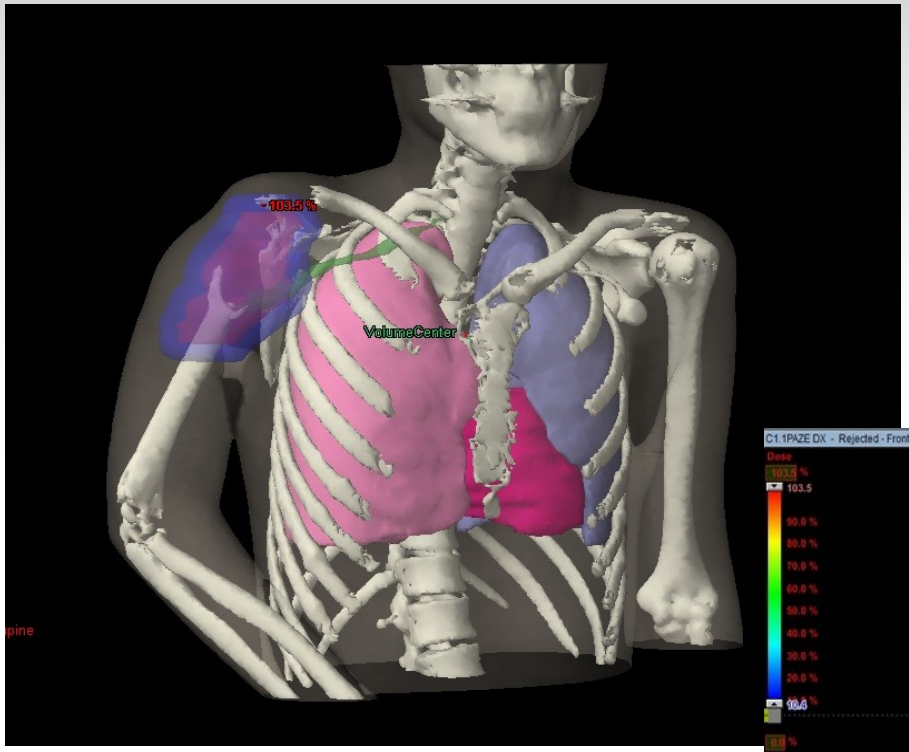
MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

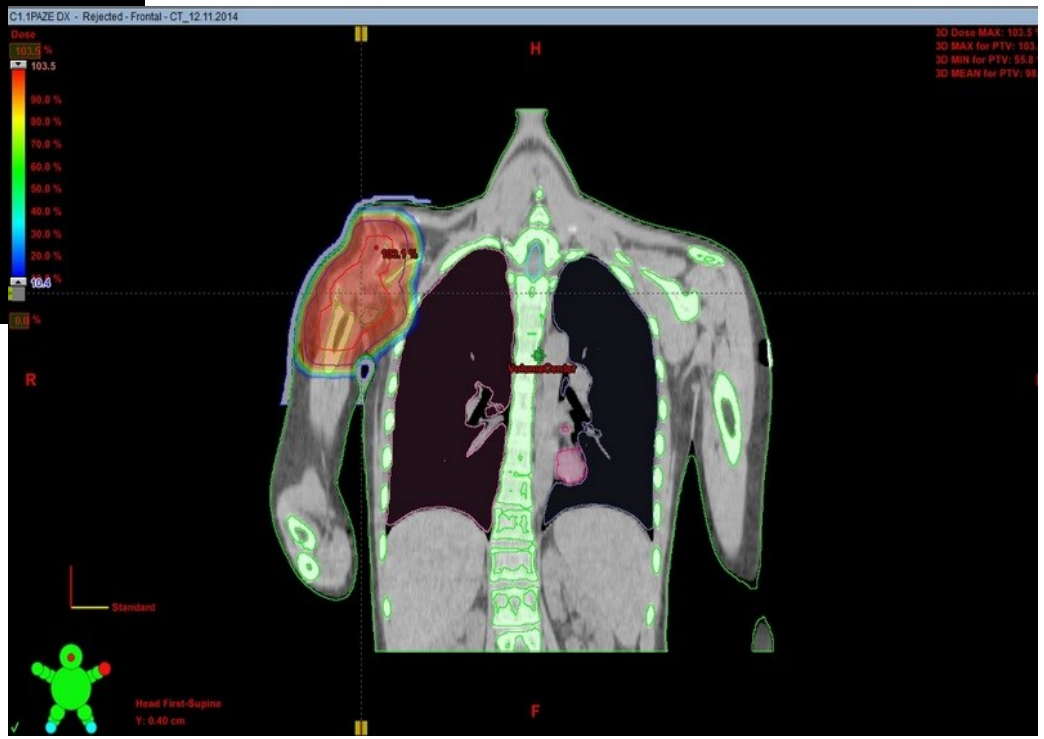
Zmenšení ozařovaného objemu


L
L

Osteosarkom pažní kosti, st.p. resekci







MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Nežádoucí účinky RT

Akutní nežádoucí účinky

- ekvivalentní jako u dospělých, vyšší citlivost dětské tkáně, radiodermatitis, akutní poradiační syndrom po RT na oblast CNS, edém mozku, změny krevního obrazu

Chronické nežádoucí účinky

- u dětí velmi významné eliminovat riziko vzniku pozdních nežádoucích účinků
- **RT na oblast vyvíjející se rostoucí tkáně** – kosti, růstové chrupavky, svaly, chrup, mozková tkáň, endokrinní orgány, reprodukční orgány
- kontrola tolerančních dávek, vhodná technika

Akutní reakce pokožky kraniospinální osa, konkomitance s CBDCA

Ewingův sarkom pravé poloviny pánve, akutní reakce pokožky predisponované po CHT

- ovlivnění dalšího vývoje dítěte
- **poruchy růstu** – ozáření hypofýzy, růstových chrupavek, asymetrické ozáření páteře
- **poruchy endokrinní** - ozáření hypofýzy, štítné žlázy, ovarií a varlat (předčasná či pozdní puberta, neplodnost, předčasná menopauza)
- **neurokognitivní poruchy** - porucha učení a krátkodobé paměti, snížení IQ, porucha koncentrace, zařazení do kolektivu
- **sekundární malignity** – vývoj 10-25 let po léčbě- leukemie, sarkomy měkkých tkání, kožní tumory, ca prsu, tu štítné žlázy a CNS

Chronické změny kůže a podkoží paže po předchozí RT, odstup cca 1 roku

Obr. 3 Skolióza páteře po opakované RT kraniospinální osy pro meduloblastom

Sekundární nádory

Přeživší mají 10-20% zvýšené riziko, vznik v 3-12 % ve 20 letech od diagnózy.

V riziku pacienti s HD, retinoblastomem, Wilms, po RT, po léčbě alkylačními činidly (cyklofosfamid), etoposid, cDDP, doxorubicin

Po CHT u HD riziko **sekundární AML**, vznik časně 5-7 let po léčbě

Solidní sekundární tumor nejčastěji po RT – 2/3 v ozař. poli

- Incidence 5,8 % ve 12-ti letech za 9,5-16 let

Sekundární breast ca, měkkotkánově a kostní sarkomy, štítná žláza – u HD

Riziko i po whole lung irradiation u Wilmse

Wilmsův tumor, nefroblastom

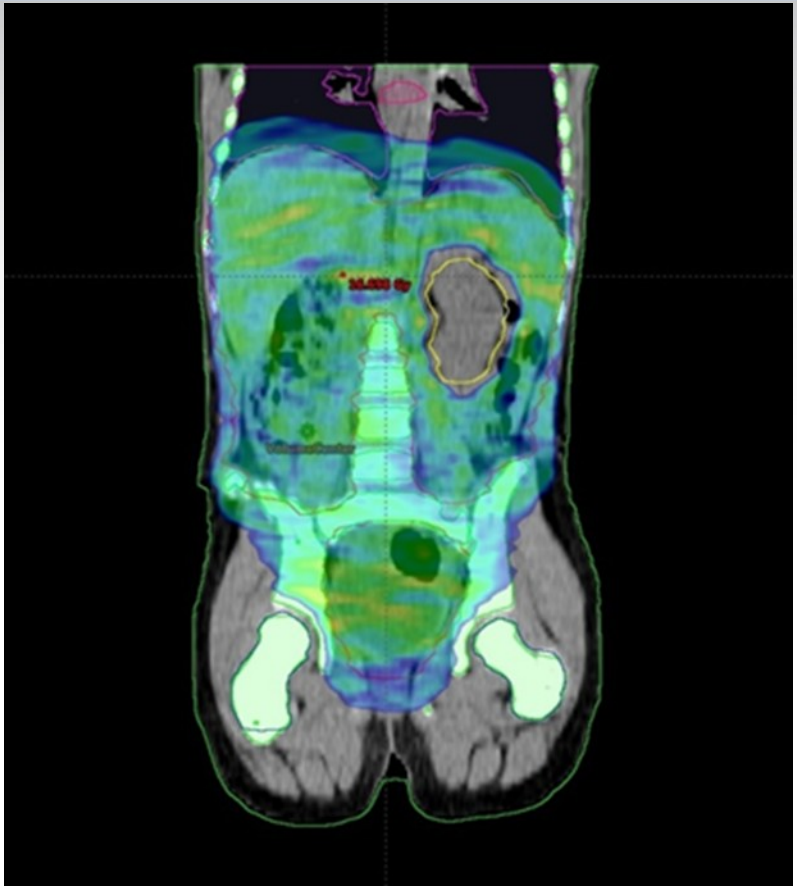
- **výskyt v 75 % u dětí mladších 5ti let**
- propojen často s kongenitálními syndromy WAGR (Wilms, aniridie, GU malformace, retardace), Beckwith-Wiedemann sy

- **Staging-**rozsah tumoru, penetrace přes pouzdro ledviny, postižení lymf. uzliny a cév, ruptura při operaci, peritoneální diseminace, bilaterální tumory, příznivý či nepříznivý histol. typ (- přítomnost anaplazie, clear cell ca, rhabdoidní tu)
- **10 let OS 80 % příznivé typy, anaplastické tu 18-49 %, rhabdoidní tu 28 %**

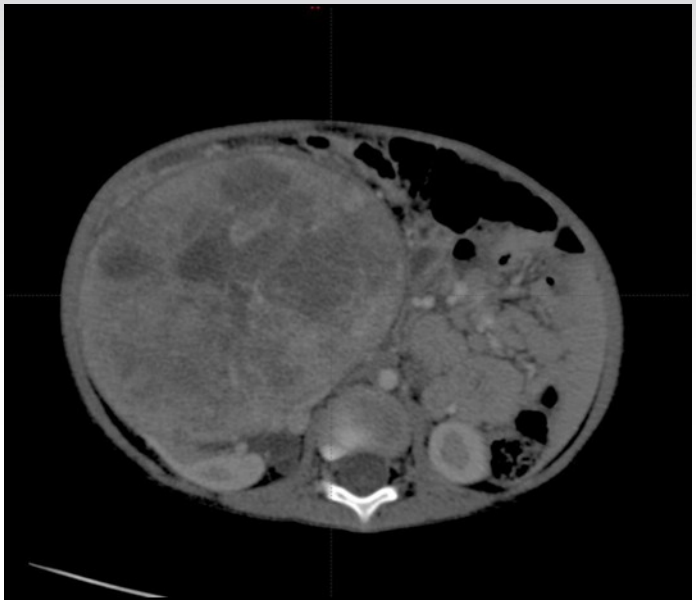
- **Léčba-** COG, Severní Amerika- operace, CHT, RT III st.(nekompletní resekce, peri či preoperační ruptura, N+
  - SIOP, Evropa – **neoadjuvantní CHT(snížení rizika ruptury, downstaging), operace, CHT či RT**

Role RT- u nízkých stadií a příznivé histologie se po nefrektomii vynechává

- **„flank" irradiation** – III st. intermediární a vysoké riziko, II st. vysokého rizika dávka 14,4 Gy/ 1,8 Gy, vysoké riziko 25,2 Gy/1, 8 Gy, boost reziduum či N+ 10,8 Gy
- **abdominal irradiation** – ruptura, peritoneální rozsev, 10,5-21 Gy/1,5 Gy, kontralaterální ledvina max 12 Gy – nutnost vykrytí
- RT plíce 15 Gy/1, 5 Gy, játra, mozek



Ozáření dutiny břišní u Wilmsova tumoru technikou VMAT, ochrana solitární ledviny



Wilms tu - běžný rozsah v době dg

MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Neuroblastom

- **nejčastější extrakraniální solidní tumor u dětí**, nejčastější tu dětí mladších 1 roku
- výskyt median 17 měsíců
- **vyrůstá z nadledviny, ze spinální ganglií či zadních nerv. kořenů spinální nervů břicha a hrudníku**
- 60 % dětí mladších 1 roku s lokalizovanou nemocí, zatímco 70 % dětí starších 1 roku přichází s diseminovaným onemocněním
- dělení na příznivý či nepříznivý histologický typ na základě- věku, množství Schwanových bb, nodulární vs. difusní typ, stupeň diferenciace, mitotický index, cytogenetika-amplifikace N-myc protoonkogenu

- Staging –International Neuroblastoma Risk Group INRG, International Neuroblastoma Staging System INSS(chirurgicko-patologický staging)

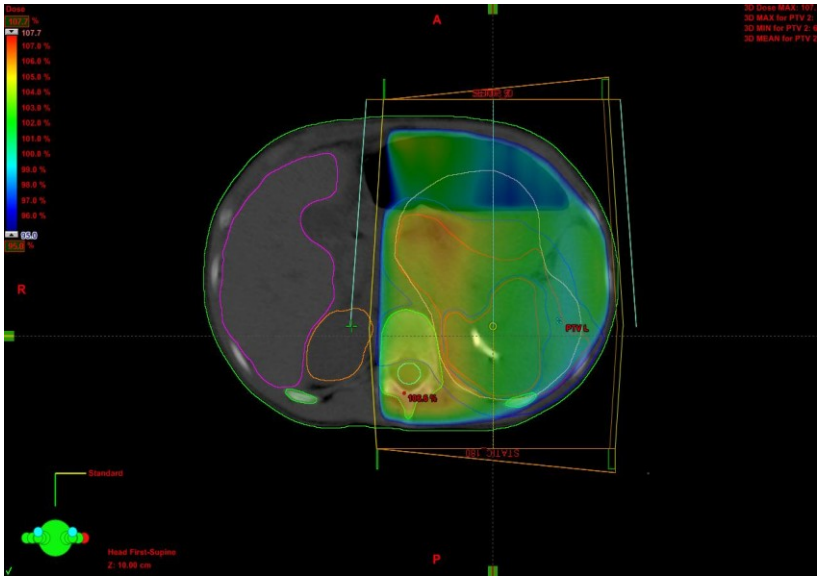
- **5 letý OS nízké riziko >85%, střední 50-75%, vysoké <50%**

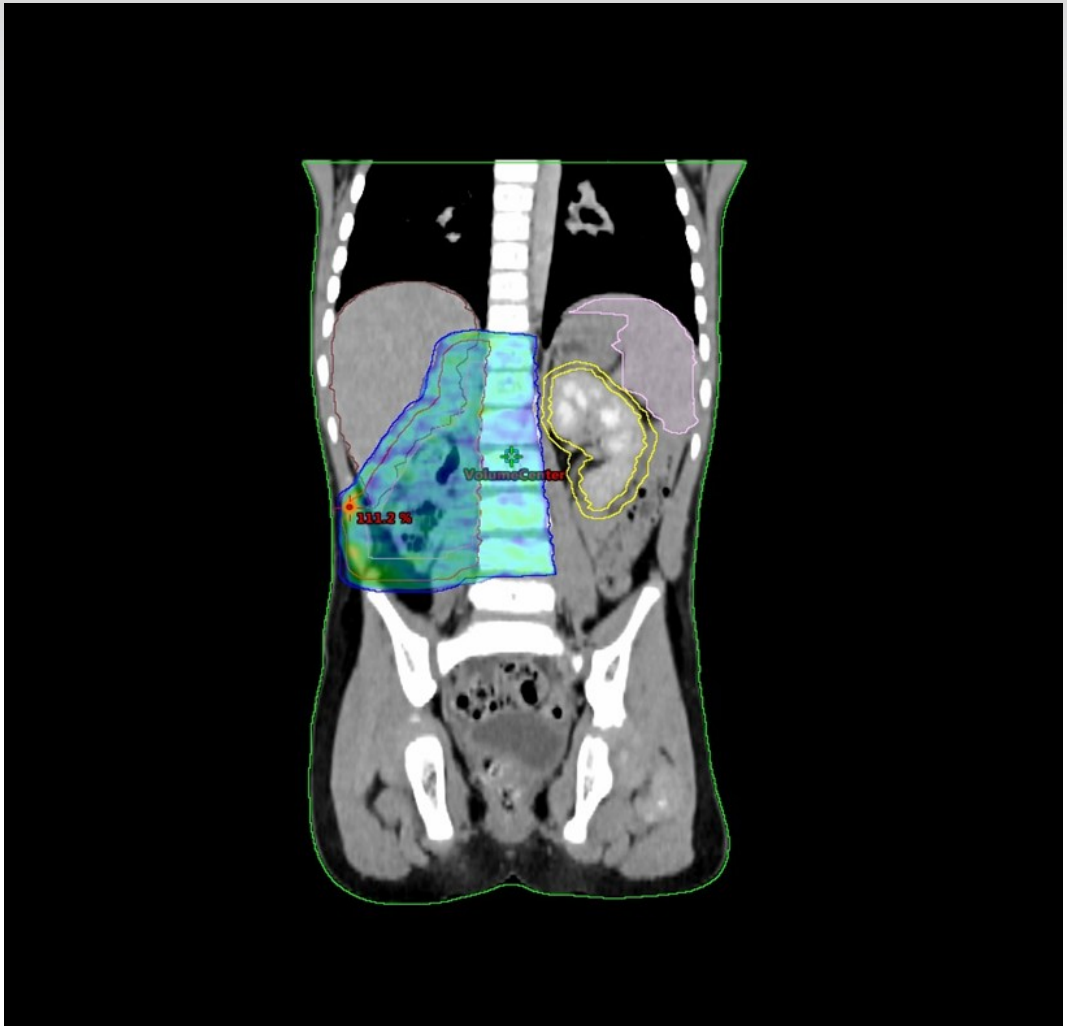
Léčba – **nízké riziko** – operace, při reziduu, rekurenci CHT, RT pouze v případě masivní hepatomegalie a lokální recidivy po operaci i CHT

- **střední riziko** - resekce s lymfadenektomií, CHT, přetrvává-li tumor po CHT second look operace, RT při viabilním reziduálním tu

- **vysoké riziko** - high dose CHT, resekce, HD CHT+autologní transplantace kostní dřeně, RT vždy, následně cis-retinová kys.

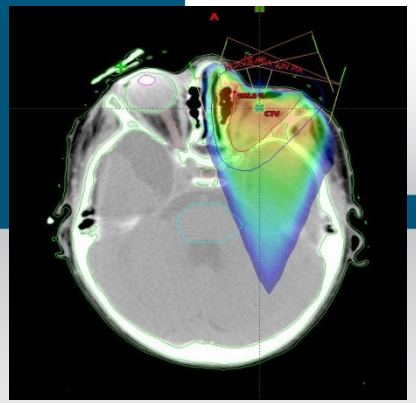
- Léčebný objem- předoperační objem po aplikaci CHT+2cm lem,
  dávka 21, 6 Gy/1,8 Gy
- MIBG SPECT pozitivní mts přetrvávající před transplantací KD-zejm. kostní





Neuroblastom pravé nadledviny, RT lůžka tumoru - ozařované pole barevně, symetrické ozáření obratlových těl k prevenci asymetrického růstu a skoliózy páteře

Retinoblastom



- 3 % dětských malignit, v 95 % u dětí mladších 5 let
- **mutace RB1 tumor supresorového genu**
- **40 % pacientů má germinální mutaci, 60 % sporadický výskyt**
- **dědičnost AR**, avšak při 100% penetraci se chová jako AD
- 65-80 % unilaterální léze, 20-35 % bilaterální, trilaterální –CNS „midline“ neuroblastické tumory (pinealní, supraselární tumory)
- Staging The International Clasification („ABCDE“)
- 5- letý DFS >90% u intraokulární nemoci, <10% u extraokulárního šíření

- **Šíření tumoru** – kontinuální (choroidea/sclera/orbita), cestou infiltrace optického nervu do mozkové tkáně, subarachnoidálním prostorem, hematogenně, lymfatickými cestami spojivkou
- **Léčba**: lokální- oční chirurgie, laser, kryoterapie
- unilaterální intraokulární léze: RT – pro léze lokalizované na makulu, difusní infiltrace sklery, multifokální léze, dávka 36-46 Gy
- Extraokulární léze: RT na oblast orbity
- Trilaterální léze: RT tumor, mozek event. kraniospinální osa
- **BRT – unilaterální léze do 12mm, plaky Co, I, Ir, Ru**

Krtek
NADAČNÍ FOND DĚTSKÉ ONKOLOGIE

1. pilíř
Personalizovaná léčba
a výzkum léčby dětských nádorů

2. pilíř
Zlepšování kvality života pacientů
i jejich rodin

3. pilíř
Domácí péče

MOÚ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

Ozařování dětí

https://www.mou.cz/klinika-radiacni-onkologie/t1384
https://www.youtube.com/watch?v=WbRQcaVqkUQ

Děkuji za pozornost