



Zdravotně  
sociální fakulta  
Faculty of Health  
and Social Sciences

Jihočeská univerzita  
v Českých Budějovicích  
University of South Bohemia  
in České Budějovice

**Možnosti léčby dětských onkologických pacientů**

## **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Studijní program: **SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ**

**Autor:** Tereza Gregorová

**Vedoucí práce:** Mgr. Zuzana Freitinger Skalická, Ph.D.

České Budějovice 2020

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem **Možnosti léčby dětských onkologických pacientů** jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 1. 6. 2020

.....

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala paní Mgr. Zuzaně Freitinger Skalické, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, za cenné rady a připomínky. Dále bych chtěla poděkovat zaměstnancům Protonového centra v Praze za ochotu a trpělivost při získávání informací ke své praktické části.

# Možnosti léčby dětských onkologických pacientů

## Abstrakt

Tato bakalářská práce se věnuje tématu onkologických onemocnění u dětí a adolescentů. Pojednává o odlišnostech dospělého a dětského pacienta, příčinách vzniku maligních onemocnění, prevenci, příznacích a rozdílné léčbě.

V praktické části jsem se zaměřila na problematiku specifíků radioterapie u dětí, jak pomocí fotonového, tak protonového svazku, jejich výhod a nevýhod. Dále na incidenci nejčastějších malignit u dětí ve věku 0-19 let v období 1996-2016 z hlediska věku, pohlaví a spektra diagnostických podskupin. Data jsem analyzovala z Národního onkologického registru a zpracovala do grafů a tabulek. Zabývala jsem se i daty o dlouhodobém přežití vyléčených pacientů, tato data jsem analyzovala z dat Listu o prohlídce zemřelého.

Z nasbíraných dat vyplývá spíše klesající tendence v incidenci dětských zhoubných onemocnění ve sledovaném období 1996-2016. Mortalita nádorů u dětí ve sledovaném období klesá, po počátečním prudkém poklesu v posledních letech spíše mírně. Vyšší incidence malignit u dětí ve věku 0-19 let je u chlapců. Graficky jsem zpracovala i věkové rozložení pacientů, kde první vlna zvýšené incidence je zaznamenána u nejmladších pacientů do 4 let a druhá vlna u dospívajících ve věku 15-19 let, což zdaleka neodpovídá rozložení výskytu nádoru v dospělé populaci, kde riziko vzniku nádoru roste s věkem. Relativní procento pětiletého přežití u dětských onkologických pacientů v čase s rozvojem protinádorové a podpůrné léčby a dispenzarizace pacientů roste.

Obsah této práce může sloužit jako základní přehled o nádorových onemocněních dětí a mladistvých zdravotnickým pracovníkům i široké veřejnosti.

## Klíčová slova

Radioterapie, nádorová onemocnění, protonová léčba, nádory u dětí, incidence nádorů

# **Treatment options for childhood cancer**

## **Abstract**

This bachelor thesis focuses on oncological diseases in children and adolescents. It deals with differences between pediatric patients and adults, what are the causes of their malignant diseases, prevention, symptoms and treatment.

In the practical part I focused on radiation therapy in children, using photon beam and proton beam, their advantages and disadvantages. I dealt with the incidence of the most common malignancies in children aged 0-19 years in the period 1996-2016. I analyzed the data from the National Cancer Registry and processed it into graphs and tables. I also looked at the data on the long-term survival of cured patients.

The collected data show rather a decreasing tendency in the incidence of childhood malignancies in the monitored period 1996-2016. Tumor mortality in children has been decreasing in the period under review, after an initial sharp decline in recent years rather slightly. The higher incidence of malignancies in children aged 0-19 is in boys. I also graphically processed the age distribution of patients, where the first wave of increased incidence is recorded in the youngest patients under 4 years and the second wave in adolescents aged 15-19 years, which is different from the distribution of tumor incidence in the adult population where the risk of cancer increases with age. The relative percentage of five-year survival in pediatric cancer patients over time has increased with the development of cancer treatment and supportive care and dispenzarzation.

The content of this work can serve as a basic overview of cancer of children and adolescents for health professionals and the general public.

## **Key words**

Radiotherapy, tumors, proton therapy, tumors in children, incidence of tumors

## Obsah

Úvod.....	8
1 Teoretická část.....	9
1.1 Historie dětské onkologické péče v ČR.....	9
1.2 Současnost dětské onkologické péče v ČR.....	10
1.3 Specifika nádorů dětského věku.....	11
1.3.1 Biologie nádoru.....	11
1.3.2 Etiologie.....	11
1.3.3 Histogeneze.....	12
1.3.4 Lokalizace.....	12
1.3.5 Symptomatologie.....	12
1.4 Prevence v dětské onkologii.....	12
1.4.1 Primární prevence.....	12
1.4.2 Sekundární prevence.....	13
1.4.3 Terciární prevence.....	13
1.5 Obecné příznaky dětských nádorových onemocnění.....	13
1.6 Diagnostika nádorových onemocnění.....	14
1.6.1 Vyšetřovací postupy.....	14
1.6.2 Zobrazovací metody.....	14
1.7 Léčba.....	16
1.7.1 Radioterapie.....	17
1.7.2 Chemoterapie.....	17
1.8 Komplikace protinádorové léčby a jejich terapie.....	18
1.8.1 Postradiační komplikace.....	19
1.8.2 Některé komplikace protinádorové chemoterapie a jejich léčba.....	22
1.9 Léčba bolesti u onkologicky nemocných dětí.....	24
1.9.1 Hodnocení bolesti.....	25
1.9.2 Nefarmakologické metody léčby bolesti u onkologicky nemocných dětí.....	25
1.9.3 Farmakologické metody léčby bolesti u onkologicky nemocných dětí.....	25
1.10 Psychosociální aspekty péče o děti s maligním onemocněním.....	25
1.11 Nejčastější zhoubná onemocnění u dětí a adolescentů.....	26
1.11.1 Leukémie u dětí.....	26
1.11.2 Maligní lymfomy.....	27
1.11.3 Nádory centrálního nervového systému.....	28
1.11.4 Neuroblastom.....	29

1.11.5	Sarkomy měkkých tkání .....	30
2	Cíl práce a výzkumná otázka.....	31
3	Metodika.....	32
4	Výsledky.....	34
4.1	Specifika radioterapie u dětí.....	34
4.1.1	Brachyterapie u dětských pacientů .....	35
4.1.2	Stereotaktická radiochirurgie .....	36
4.2	Moderní techniky radioterapie .....	36
4.2.1	Image Guided Radiotherapy (IGRT) .....	36
4.2.2	Intensity Modulated Radioation Therapy (IMRT).....	36
4.2.3	Terapie protonovým svazkem.....	36
4.3	Léčené děti a dospívající v Proton Therapy Center Czech s.r.o. ....	42
4.4	Incidence nejčastějších nádorových onemocnění u dětí .....	44
4.4.1	Leukémie (ICCC I) .....	45
4.4.2	Lymfomy (ICCC II).....	49
4.4.3	CNS a ostatní intrakraniální a intraspinální neoplazmata (ICCC III).....	52
4.4.4	Neuroblastom a jiné tumory buněk periferních nervů (ICCC IV).....	56
4.4.5	Sarkomy měkkých tkání a jiné extraoseální sarkomy (ICCC IX) .....	59
4.4.6	Celkové shrnutí dětských onkologických onemocnění .....	63
5	Diskuse .....	68
6	Závěr.....	71
	Seznam použité literatury .....	72
	Seznam tabulek a obrázků .....	76
	Přílohy.....	77
	Seznam použitých zkratek .....	79

## Úvod

Každý rok je v České republice nově diagnostikováno více než 80 000 pacientů se zhoubným novotvarem. Dětské nádory však představují méně než 1 % celkové zátěže populace zhoubnými onemocněními. Ročně je v České republice diagnostikováno kolem 400 nových případů maligních onemocnění u dětí a mladistvých. I přes svůj raritní výskyt jsou onkologická onemocnění hned po úrazech druhou nejčastější příčinou úmrtí v dětském věku.

Dítě není pouhou zmenšeninou dospělého, zásadně se liší zastoupení jednotlivých typů nádorů, jejich biologie i etiologie. Nelze tedy zkušenosti z léčby dospělých nádorových onemocnění jednoduše přenášet na dětské pacienty.

Dlouhodobých remisí se v dnešní době dosahuje až v 85 % dětských maligních onemocnění, především díky centralizaci léčby dětských onkologických pacientů, pokroku v diagnostice, spolupráci pracovišť a používání nových léčebných modalit. Hlavními problémy, které současná protinádorová léčba přináší, jsou její pozdní následky, kterým vyléčení dětské pacienty čelí v dospělém věku.

Cílem práce je analyzovat specifika komplexní onkologické péče o dětského pacienta, včetně léčby nádorových onemocnění se zaměřením na radioterapii, jak pomocí fotonového, tak protonového svazku záření. Dále analyzovat nejčastější onkologická onemocnění dětí dle věku a diagnóz.

V teoretické části popisují odlišnosti nádorů dětí a mladistvých, prevenci v dětské onkologii, příznacích nádorových onemocnění, jejich diagnostice, léčbě i akutních a pozdních komplikacích. Shrnuta jsou i nejčastější maligní onemocnění u dětí a mladých dospělých. V praktické části se zabývám moderními technikami radioterapie, včetně terapie pomocí protonového svazku. Graficky je znázorněna incidence nejčastějších dětských malignit v čase v České republice, jednak podle pohlaví, věku, ale i podle spektra podskupin jednotlivých typů nádorů. Předmětem výzkumu je i dlouhodobé přežití vyléčených dětí.



# 1 Teoretická část

## 1.1 Historie dětské onkologické péče v ČR

I když nádorová onemocnění postihovala děti již od pravěku, obor dětské onkologie je relativně mladý a jeho historie poměrně krátká. Nejstarším doloženým nádorem u dítěte je sarkom stehenní kosti, zjištěný na kostře mumie 14letého egyptského chlapce z doby 2500 let před Kristem. Po tisíciletí ale nebyla nádorová onemocnění dětí předmětem velkého zájmu a o nádorech dětí víme z minulosti velice málo. (Koutecký, 2008)

V Československu začal dětskou onkologii rozvíjet roku 1964 prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc. na Klinice dětské chirurgie Fakulty dětského lékařství Univerzity Karlovy v Praze a Dětské fakultní nemocnice. Tehdy přežívalo méně než 5 % na klinice ošetřovaných nádorem nemocných dětí díky absenci cílené péče v Československu. Základní myšlenkou byla změna nekoordinované diagnostiky a léčby v komplexní péči s týmem odborníků a nemocné děti centralizovat do specializovaných pracovišť. V roce 1974 se prof. Kouteckému podařilo vybudovat v rámci Kliniky dětské chirurgie samostatnou Stanici dětské onkologie, vzniklo tak první oddělené pracoviště dětské onkologie v Československu. Profesor Koutecký byl jediným lékařem stanice a pracoval spolu se 6 sestrami. V roce 1978 proběhlo stěhování z Karlova do nové nemocnice v Motole. Zlepšující se podmínky péče o dětské pacienty a narůstající zkušenosti v léčbě dětských nádorových onemocnění vedly k výraznému zlepšení léčebných výsledků – kolem 50 % vyléčených dětí v 80. letech, v 90. letech přes 74 % a v roce 2005 přes 80 %. (Fnmotol.cz; Koutecký, 2008)

Poruchami krvetvorby se u dětí v minulosti zabýval obor dětského lékařství. Moderní dětskou hematologii v Čechách založil prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc., který se zaměřil mimo jiné na diagnostiku a léčbu dětských leukemií. Spolu s autory první české Dětské hematologie (1957) doc. MUDr. Jiřím Janelem, Csc. a MUDr. Miroslavem Miterou se zasloužili o rozvoj dětské hematologie při dětských klinikách bývalé Fakultní dětské nemocnice a Dětské lékařské fakulty Karlovy Univerzity v Praze. V 90. letech došlo v ČR ke zdokonalení péče o hematologicky nemocné dětské pacienty na úroveň evropských standardů ustanovením Pracovní skupiny dětské hematologie ČHS ČLS JEP za účelem centralizace péče do specializovaných pracovišť. (Fnmotol.cz; Reichlová, 2014)

V roce 2004 došlo v návaznosti na celosvětový trend centralizace péče o dětské pacienty s onkologickým onemocněním ke sloučení Kliniky dětské onkologie a Hematologického oddělení II. dětské kliniky a vznikla dnešní společná Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol. Přednostou se stal prof. MUDr. Jan Starý, Dr.Sc., který vede pracoviště dodnes. (Reichlová, 2014)

Na I. Dětské klinice u sv. Anny v Brně se dětmi s nádorovým onemocněním, konkrétně leukémií, začala v 60. letech 20. století zabývat skupina lékařů vedena prof. Bruneckým. V roce 1990 byla zřízena doc. MUDr. Hanou Hrstkovou, CSc. dětská onkologická stanice v rámci I. Dětské kliniky nemocnice u sv. Anny v Brně. Oddělení se zařadilo mezi špičková evropská pracoviště s 80 % vyléčených pacientů. Prioritou zůstala léčba leukémie a maligních lymfomů. (Fnbrno.cz)

K přesunu I. Dětské kliniky z nemocnice u sv. Anny do areálu Fakultní dětské nemocnice v Černých Polích došlo v roce 1995. V roce 1998 zřídila Fakultní nemocnice Brno dětské onkologické centrum. Díky velkému rozvoji dětské onkologie vzniklo samostatné Oddělení dětské onkologie (ODO) a v roce 2002 samostatná Klinika dětské onkologie (KDO), jejímž vedení se ujal prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D. (Tóthová, 2014)

## ***1.2 Současnost dětské onkologické péče v ČR***

Hlavními podmínkami úspěchu dětské onkologie je kromě centralizace, specializace a mezioborové spolupráce také zavedení metod molekulární genetiky do diagnostické praxe, získání nových poznatků o biologii nádoru, využití nových zobrazovacích metod v diagnostice, zařazení nových léčebných postupů, zlepšení podpůrné léčby a zajištění trvalé dispenzarizace. (Koutecký, 2008)

V ČR existuje v současné době 8 specializovaných pracovišť pro péči o děti se zhoubným onemocněním. Po aktualizaci Věstníku MZd č. 6 z roku 2008 o poskytování onkologické péče, došlo k ustanovení Kliniky dětské onkologie FN Brno a LF MU Brno a Kliniky dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol jako dvě jediná komplexní dětská onkologická centra v České republice (Dětské onkologické centrum Fakultní nemocnice Brno a Dětské onkologické centrum Fakultní nemocnice v Motole). (Reichlová, 2014)

Dětské pacienti především s diagnózou akutní lymfoblastická leukémie se léčí krom dětských onkologických center také v rámci pediatrických klinik Čech a Moravy, kam patří:

- Nemocnice České Budějovice, Dětské oddělení, Hematoonkologická stanice
- Fakultní nemocnice Hradec Králové, Dětská klinika, hematoonkologická lůžka

- Fakultní nemocnice Olomouc, Dětská klinika, Oddělení 21B a JIHP – hematoonkologické
- Fakultní nemocnice Ostrava, Klinika dětského lékařství, Oddělení dětské hematologie a hematoonkologie
- Fakultní nemocnice Plzeň, Dětská klinika, Oddělení hemato-onkologické
- Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, Dětská klinika, dětské hematologické centrum

Centralizace léčby do komplexních onkologických center přinesla pacientům tým zkušených odborníků. Zdravotníci těchto pracovišť znají nejen standartní průběh onkologické terapie jednotlivých diagnóz, ale jsou schopni zvládnout i komplikace, které mohou léčbu nádoru provázet. Komplexní pediatricko-onkologickou péčí o nemocné děti umožňuje spolupráce jednotlivých center a její propojení s laboratorními a výzkumnými pracovišti v rámci Pracovní skupiny dětské onkologie (PSDH). (Fnmotol.cz)

### ***1.3 Specifika nádorů dětského věku***

#### *1.3.1 Biologie nádoru*

Nejvýznamnější odlišností vzhledem k vývoji onemocnění je rychlý růst nádoru podmíněný vyšším podílem růstové (proliferační) frakce s nízkým podílem buněk v latentní fázi G<sub>0</sub>, následkem je kratší doba zdvojení počtu nádorových buněk (doubling time) a časný vznik metastáz (hematogenní a lymfogenní cestou). Nápadnější a nebezpečnější jsou tyto vlastnosti, čím nižší je věk dítěte. Generační čas (období od jednoho rozdělení buňky k druhému) je kratší u zdravých i nádorových buněk. V dětských nádorech bývají bohatší neovaskularizace a to proto, že rychle rostoucí tkáň potřebuje dostatečné zásobení kyslíkem a živinami. Zvýšené množství cév kolem nádoru je příčinou větší fragility nádorové tkáně, a tím její snadné traumatizace a následného metastazování. Tomuto faktu přispívá také nezralost dětských tkání a orgánů, způsob dětského života, ale i nešetná vyšetření. (Koutecký et al., 2002; Büchler et al., 2017)

#### *1.3.2 Etiologie*

Původ dětských nádorů není stále zcela objasněn. Významný vliv má prenatální období. Nepochybně jde z části o vlivy zevního prostředí, jako jsou ionizující i neionizující záření, virové infekce, expozice chemickým sloučeninám (deriváty PVC, nitrosourey) či lékům (dietylstilbestrol), předchozí onkologická léčba (sekundární malignizace). Také genetické faktory hrají roli při vzniku určitých malignit. Hereditárně podmíněné nádory tvoří asi 5-10 % nádorů dospělých. U dětí lze předpokládat, že hereditární zátěž a predispoziční syndromy mohou být příčinou u 15-29 % zhoubných nádorů, např. retinoblastom se vyskytuje ve 40 % případů jako autosomálně

dominantně dědičné onemocnění, u nefroblastomů se dědičnost předpokládá. U dětských typů nádorů převažuje výskyt sporadický (80 %) - náhodně se vyskytujících bez známé příčiny a rizikového faktoru. Častější výskyt nádorů je pozorován u vrozených vývojových vad. (Šlampa et al., 2007; Bajčiová, 2015b)

### *1.3.3 Histogeneze*

Nádory dospělých vznikají převážně z ektodermální nebo entodermální tkáně (85 % nádorů u dospělých jsou karcinomy). Zatímco většina dětských nádorů pochází z tkáně krvetvorné, z mezodermu a neuroektodermu. Specifikem jsou nádory embryonální (smíšené) složené z tkání dvou nebo všech zárodečných listů a nádory germinální (ze zárodečných buněk). (Büchler et al., 2017)

### *1.3.4 Lokalizace*

U dospělých se nádory nejčastěji vyskytují v plicích, mléčné žláze, tlustém střevě, prostatě a děloze. Tyto lokalizace jsou u dětí ojedinělé. Důsledkem odlišné tkáňové stavby v dětství dominují nádory krvetvorné soustavy (leukémie a lymfomy), nervové tkáně (neuroblastom) a nádory mezenchymálního původu (kostí a měkkých tkání) a nádory smíšené s různou lokalizací. (Koutecký et al., 2002)

### *1.3.5 Symptomatologie*

Zatímco u dospělých převažuje, především zpočátku onemocnění, symptomatologie lokální. U dětí je to naopak nespecifická symptomatologie celková, a tím více, čím je dítě mladší. Jde jednak o změny charakteru dítěte (ztráta zájmů, nezájem o hry, kamarády apod.), změny chování (záchvaty vzteku, plačtivost, mrzutost atd.), tak i obecné neprospívání (únava, nechutenství, ubývání na váze, bledost, subfebrilita, poruchy spánku apod.). K nim se pak v průběhu onemocnění přidávají v různé intenzitě příznaky lokální, a to podle typu nádoru a jeho lokalizaci. (Koutecký et al., 2002; Adam et al., 2010)

## **1.4 Prevence v dětské onkologii**

### *1.4.1 Primární prevence*

Primární prevence má za cíl omezit až eliminovat rizikové faktory, které mají prokazatelný vliv na vznik maligního onemocnění. Již v období těhotenství existují rizika působící na plod, která mohou zvýšit nebezpečí vzniku nádoru. Těhotná žena by neměla kouřit, pít alkohol, vystavovat se ionizujícímu záření. Měla by se vyvarovat užívání některých léků s karcinogenním účinkem, styku s virovými infekcemi. Naopak by měla dodržovat správnou životosprávu. S narůstajícím

věkem dítěte přibývá rizikových faktorů. Mladiství začínají kouřit, pít alkohol, užívat drogy, zahajují sexuální život a konzumují více tuků, konzervovaných potravin, koření atd. Proto je důležitá správná výchova a příkladný životní styl rodičů. (Linkos.cz, © 2019)

#### *1.4.2 Sekundární prevence*

Sekundární prevence je zaměřena na rozpoznání vrozených či získaných patologických změn (predispozičních syndromů) rizikových pro vznik nádoru, popřípadě časný záchyt již vzniklého nádoru. Vyšetření v rámci sekundární onkologické prevence provádí praktický lékař pro děti a dorost v přesně daných pravidelných preventivních prohlídkách. Na prevenci se mohou podílet i rodiče, kteří by měli své dítě pravidelně sledovat a všimnout si případných změn – například změny chování, změny barvy kůže, zvětšení mízních uzlin, zvětšení nebo asymetrie břicha, bolesti a zduření kostí atd. Preventivní programy (screeningy), jaké známe u dospělé populace, se u dětí díky raritnímu výskytu těchto onemocnění neprovádí. (Bajčiová, 2015a)

#### *1.4.3 Terciární prevence*

Terciární prevence má za cíl zachytit případný návrat nádorového onemocnění po primární léčbě včas. Jde v podstatě o dispenzarizaci, tj. dodržování pravidelných kontrol všech vyléčených dětí a posléze i dospělých. Tuto péči by měl provádět dětský onkolog, který je nejvíce informován o prodělaném primárním onemocnění, jeho léčbě, komplikacích a rizikových okolnostech. (Bajčiová, 2015a)

### **1.5 Obecné příznaky dětských nádorových onemocnění**

Část nádorových onemocnění nemá u dětí žádné příznaky, probíhá latentně. Nádor je náhodným nálezem rodičů nebo lékaře vyšetřujícího dítě preventivně. Druhá skupina dětí vykazuje příznaky celkové (nespecifické), které mohou doprovázet řadu onemocnění i nenádorového původu. U třetí skupiny dětí se objevují, buď na samém začátku onemocnění nebo při jeho rozvoji, příznaky místní, které závisí na typu nádoru. (Koutecký et al., 2002)

Mezi nejčastější příznaky patří: unavenost, nevykonnost – podstatou bývá postupující anémie nebo recidivující infekty; subfebrilní až febrilní stavy – výkyvy teplot ve vlnách (typicky u lymfomů) bez akutního onemocnění; bolesti kostí – bolesti zejména dolních končetin, bolesti kloubů často s otokem a poruchou hybnosti (u akutních leukémií až u 60 % případů), bolesti páteře, poruchy stereotypu chůze (kulhání, lokální zduření); bolesti břicha – zvětšení objemu břicha, porucha střevní průchodnosti – meteorismus, obstipace, subileózní až ileózní stavy; bolesti zad – bolesti v bedrech útlakem močovodů, akutní hydronefróza; bolesti na hrudi provázené kašlem,

dušností, dysfagií, výjimečně syndrom horní duté žíly; bolesti hlavy s různou intenzitou a lokalizací – migrenózní stavy, provázené změnami nálad, poruchami spánku, poruchou zraku (výpady zorného pole, strabismus, diplopie), ranní bolesti hlavy se zvracením z nitrolební hypertenze u nádorů CNC; úbytek hmotnosti, nechutenství – nauzea, zvracení; pocení, noční pocení – typicky u lymfomu, leukemie (lymfoproliferativní onemocnění); změna barvy kůže – bledost, ikterus (při infiltraci nádoru do jater a poruchou sekrece žluči), projevy krvácení (související se změnami v krevním obraze); poruchy motorických schopností – poruchy stability, koordinace pohybů, chůze, křeče (u nádorů CNC). (Stožický et al., 2016)

## **1.6 Diagnostika nádorových onemocnění**

### *1.6.1 Vyšetřovací postupy*

Obecně platí, že s každým podezřením na nádorové onemocnění u dítěte je nutno zacházet jako se zhoubným nádorem do té doby, než je nádor vyloučen. S ohledem na biologické vlastnosti nádorů u dětí je při diagnostice nutná maximální rychlost (časový faktor má zásadní vliv na prognózu), cílenost (zbytečná vyšetření jsou pro dítě tělesnou i psychickou zátěží) a šetrnost (větší riziko diseminace nádorových buněk mechanickým působením než v dospělém věku). (Stožický et al., 2016)

### *1.6.2 Zobrazovací metody*

Úkolem zobrazovacích vyšetření v dětské onkologii je: 1. Potvrdit nebo vyloučit přítomnost nádorového procesu, 2. Určit lokalizaci a výchozí orgán primárního nádoru, 3. Stanovit velikost, tvar, ohraničení struktury primárního nádoru a jeho vztah k okolním orgánům a strukturám, 4. Pokusit se stanovit druh nádoru, 5. Detekovat metastatická ložiska, prorůstání nádoru do okolních tkání a určit tak klinické stádium onemocnění dle TNM klasifikace, 6. Posoudit funkční stav orgánů významných pro bezpečnou aplikaci protinádorové léčby, 7. Monitorovat průběh onemocnění, úspěšnost léčby a případně její komplikace. (Neuwirth et al., 2003)

#### *1.6.2.1 Rentgenové vyšetření (RTG)*

Prostý rentgenový snímek patří stále k základnímu vyšetření při podezření na mnoho nádorových onemocnění: Snímek hrudníku je prováděn u všech maligních nádorů. Primární nádory plic jsou na rozdíl od dospělé populace zcela výjimečné. U dětí se častěji setkáváme s jejich metastatickým postižením (většinou u nefroblastomu nebo u zhoubných nádorů kostí). Metastázy bývají mnohočetné, různé velikosti. Bývají uloženy v plicním parenchymu, typicky subpleurálně. Mohou být provázeny rozsáhlým pleurálním výpotkem. Snímek skeletu je první

a většinou i diagnosticky rozhodující zobrazovací metodou při nádorovém postižení pohybového ústrojí. Na prostém snímku lze pozorovat osteolýzu, osteosklerózu či patologické zlomeniny v místě nádoru. Snímek břicha v současné době nahradila ultrasonografie. (Koutecký et al., 2002)

#### *1.6.2.2 Ultrasonografie (UZ)*

Ultrazvukové vyšetření představuje moderní, neinvazivní metodu bez použití ionizujícího záření a bez aplikace kontrastní látky. Vyšetření je nebolestivé, takže není nutná anestezie, u malých dětí je možná sedace. Sonografie je metodou první volby u rezistencí parenchymových orgánů, při nitrobršišní, retroperitoneální nebo pánevní lokalizaci primárního nádoru a při postižení měkkých tkání. Poskytne informace o výchozím orgánu, struktuře a velikosti nádoru a o vztahu nádoru k okolním orgánům. Někdy bývá možné pomocí barevného dopplerovského zobrazení určit i charakter vaskularizace zhoubného útvaru. (Adam et al., 2010)

#### *1.6.2.3 Výpočetní tomografie (CT)*

CT vyšetření je obecně užívanou metodou v diagnostice nádorů v oblasti hlavy a krku, hrudníku, břicha, retroperitonea a pánve. Je suverénní metodou při diagnostice plicních metastáz – dovede odhalit i drobná ložiska a metastázy na prostém RTG snímku hrudníku nezjistitelné. Nevýhodou vyšetření spirální výpočetní tomografií je radiační zátěž, riziko alergoidní reakce při podání jodové kontrastní látky a u nespolupracujících dětí nutná celková anestezie. (Neuwirth et al., 2003)

#### *1.6.2.4 Angiografie*

Angiografie je invazivní vyšetření s vysokou radiační zátěží. U dětí se již v diagnostice prakticky nepoužívá. Zavedení UZ, CT a MRI ji odsunulo do pozadí. Zcela výjimečně se provádí jako metoda intervenční radiologie např. k embolizaci nádoru nebo k cílené aplikaci cytostatik. (Koutecký et al., 2002)

#### *1.6.2.5 Magnetická rezonance (MRI)*

Nukleární magnetická rezonance je moderní zobrazovací metoda umožňující bez radiační zátěže zobrazit vyšetřovanou oblast ve všech třech základních anatomických rovinách (transverzální, frontální i sagitální). Je metodou první volby v diagnostice nádorových procesů v CNS. MRI má ze současných zobrazovacích metod nejvyšší senzitivitu a je nejlépe schopna zobrazit přesnou lokalizaci nádoru. Většina nádorů se v T2W obrazech projeví zvýšenou intenzitou signálu. Po i.v. aplikaci paramagnetické kontrastní látky (gadolinia) dochází v T1W obraze ke zřetelnému zvýšení signálu obrazu. Stále větší úlohu hraje zobrazování MRI při vyšetřování maligních kostních nádorů,

u kterých je schopna zobrazit i přilehlé měkké tkáně. Nevýhodou je dlouhé trvání vyšetření a u nespolupracujících dětí je nutná celková anestezie. (Neuwirth et al., 2003)

#### *1.6.2.6 Radionuklidová vyšetření*

Radioizotopové vyšetření podává informace o nesespecifické metabolické aktivitě. Nejčastějším vyšetřením prováděným na oddělení nukleární medicíny v dětské onkologické diagnostice je scintigrafie skeletu. Vyšetření je indikováno pro detekci primárních i sekundárních nádorů kostí. Scintigrafické metody mohou být použity k posouzení funkce řady orgánů před, v průběhu i po ukončení protinádorové terapie. V dětské onkologii se nejčastěji uplatňuje stanovení clearance  $^{21}\text{Cr}$  EDTA (kyselina ethylendiamintetraoctová) jako ukazatele glomerulární filtrace, kardiotoxicita může být zhodnocena v rámci ventrikulografie.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MIBI (methoxyisobutylisonitrit) je radiofarmakum používané v predikci rezistence nádorových buněk na chemoterapii. (Křížová a Vlček, 2003)

Positronová emisní tomografie (PET) je jednou z nejmodernějších metod molekulárního zobrazování využívající radioaktivně značené glukózy  $^{18}\text{F}$  FDG (fluorodeoxyglukóza) k detekci metabolické aktivity vyšetřované oblasti. PET se využívá ke stagingu maligních nádorů, nejčastěji lymfomů a sarkomů. Lze jím ale i posoudit reziduální onemocnění po léčbě a časně zachytit relaps onemocnění. (Bělohávek a Kubíčková, 2013)

Hlavní výhodou scintigrafického vyšetření je vysoká senzitivita a možnost vyšetřit v rámci jedné aplikace radiofarmaka celý skelet. Limitací je nízká specifita. Nevýhodou je také podání radioaktivního izotopu, u nespolupracujících dětí nutná celková anestezie. (Koutecký et al., 2002)

### **1.7 Léčba**

Léčba dětských onkologických pacientů má své specifické předpoklady. Dětské nádory jsou více chemo – a radiosenzitivní. Celkový zdravotní stav dětí není zatížen komorbiditami a fyziologickou degradací organismu věkem. Hojení ran probíhá celkově rychleji než u dospělých pacientů. Při léčbě ovšem může dojít ke snadnějšímu poškození zdravých, dosud nezralých nebo vyvíjejících se tkání a orgánů, které se projevují závažně probíhajícími, někdy až život ohrožujícími komplikacemi. Rizikem je i vznik pozdních léčebných komplikací a pozdních léčebných následků i za dlouhou dobu po ukončení léčby. I přes to jsou celkové léčebné výsledky lepší než u pacientů dospělého věku. (Stožický et al., 2016)



### *1.7.1 Radioterapie*

Léčba nádorů zářením se začala pozvolna rozvíjet po objevení paprsků X Wilhelmem Conradem Röntgenem v roce 1895. První dítě bylo pro zhoubný nádor (nefroblastom) ozářeno roku 1915. Dnes je radioterapie nedílnou součástí komplexní terapie většiny dětských malignit. Může být zařazena spolu s chemoterapií, nebo v kombinaci s chirurgickým zákrokem pooperačně, méně často předoperačně. Kromě těchto radikálních metod hraje ozáření důležitou roli v rámci paliativní péče. (Koutecký, 2008)

Ozařování se provádí za použití moderních technik, které zajišťují cílené ozáření plánovaného objemu s minimalizací poškození zdravých tkání. Nejčastěji se používá 3D konformní technika záření, kdy je výstupní paprsek tvarován pomocí vícelamelového kolimátoru nebo individuálně zhotovenými bloky. Preferuje se technika s modulovanou intenzitou svazku záření (IMRT), která obvykle kombinuje záření z více polí. Ozařování se provádí na lineárních urychlovačích fotonovým svazkem o energii 4-18 MeV, elektrony nebo výjimečně na jiných megavoltážních přístrojích. Na speciálně vybavených pracovištích lze v indikovaných případech použít i ozáření protony (např. ozařování kraniospinální osy nebo retinoblastomu). (Šlampa et al., 2007; Štěrba et al., 2008)

Radiosenzitivitu nádoru, a tím i úspěch terapie, určuje citlivost tkáně, ze které nádor vznikl. Obecně platí, že radiosenzitivnější jsou tkáně rychle se dělící s nízkým stupněm diferenciace. Citlivost k záření zvyšuje bohaté cévní zásobení (neovaskularizace) a jím zprostředkovaná oxygenace nádoru. Mezi radiosenzitivní nádory patří např. Ewingův sarkom, hemoblastomy, nefroblastom, meduloblastom, neuroblastom, retinoblastom a embryonální rhabdomyosarkom. K nádorům málo citlivým až radiorezistentním se řadí sarkomy měkkých tkání, osteosarkomy a teratomy. (Koutecký et al., 2002)

### *1.7.2 Chemoterapie*

Zhoubné nádory, specifické pro dětský věk rychle rostou, často a časně metastazují. Při použití lokální léčby (radioterapie, chirurgie) se terapie zaměřuje na primární nádor, ne však na vzdálené metastázy. Zařazení systémové chemoterapie tedy znamenalo výrazný pokrok v léčebné strategii.

Biologie nádorové buňky u dětí má krátký generační čas, bohatou vaskularizaci a velkou růstovou frakci. Tyto vlastnosti vytvářejí podmínky pro uplatnění chemoterapie. Cytostatika narušují nukleové kyseliny a důležité metabolické pochody v buňkách, a tím inhibují jejich proliferaci. Základní podmínkou pro úspěšnost systémové léčby přirozená citlivost konkrétního nádoru

k chemoterapii. Podle stupně chemosenzitivity dělíme nádory do čtyř skupin: 1. skupina, kam patří většina dětských nádorů, u které může mít chemoterapie kurativní účinek i při rozsáhlém metastatickém postižení (leukémie, maligní lymfomy, germinální nádory, nefroblastom, Ewingův sarkom, retinoblastom, embryonální rhabdomyosarkom). Ve 2. skupině jsou nádory, u kterých chemoterapie prodlouží dobu přežití (neuroblastom, osteosarkom). Do 3. skupiny patří nádory s nejednoznačnou chemosenzitivitou a chemoterapie je tedy jen doplňkovou metodou (nádory CNS, sarkomy měkkých tkání, maligní melanom). Ve 4. skupině jsou nádory s nízkou chemosenzitivitou (hepatocelulární karcinom, Grawitzův tumor, karcinom štítné žlázy). (Koutecký et al., 2002)

Účinnost protinádorové chemoterapie ovlivňuje i velikost nádoru a intenzita dávky cytostatika. V některých lokalizacích je dosažení dostatečné dávky cytostatika obtížné, brání tomu např. hematoencefalická bariéra. Nedostatečně cytostatika pronikají i do oblastí nádoru, které jsou špatně prokrvené. V těchto lokalizacích se tedy musí použít, k dosažení potřebné koncentrace, větších dávek. Největší šanci na úplné zničení nádorových buněk má kombinovaná chemoterapie. Podávání cytostatik s různým mechanismem účinku má jednak vyšší účinnost, ale také menší toxicitu a zpomaluje vznik rezistence. (Koutecký et al., 2002)

Hlavním limitujícím faktorem chemoterapie je neselektivní působení cytostatik a jejich toxicita vůči buňkám zdravých tkání. U nedozrálé tkáně dětského organismu je snazší rozvrat homeostázy agresivní léčbou. I přes lepší regenerační schopnost buněk u dětí oproti dospělým pacientům, je riziko jejich poškození vysoké. Nebezpečí všech komplikací roste směrem k nižšímu věku. Nezapustitelné místo má proto v moderní léčbě i léčba podpůrná. (Vorlíček et al., 2012)

### ***1.8 Komplikace protinádorové léčby a jejich terapie***

Vyléčit nádorového onemocnění znamená zlikvidovat všechny nádorové buňky. Má-li být léčba úspěšná, musí být agresivní. Metody protinádorové léčby nejsou dostatečně selektivní, a proto ničí i buňky zdravých tkání. Tak vznikají akutní komplikace kdykoliv v průběhu léčby nebo bezprostředně po jejím ukončení. Při současné úrovni vyléčitelnosti dětských nádorů patří akutní a pozdní léčebné komplikace mezi největší obtíže dětské onkologie. Bez moderní podpůrné léčby by akutní komplikace končili fatálně. Pozdní léčebné komplikace a následky znehodnocují kvalitu života vyléčeného pacienta a mohou se stát příčinou smrti v dospělosti. (Koutecký et al., 2002)

Nejméně akutních komplikací vzniká po chirurgické léčbě a v podstatě se neliší od těch, co mohou vzniknout i u operací nenádorového onemocnění.

### 1.8.1 Postradiační komplikace

Léčba zářením je provázána jednak reakcemi akutními, které se objevují v průběhu léčby nebo do 2–3 týdnů po jejím ukončení, tak i pozdními reakcemi, které vznikají v průběhu měsíců, roků či za několik let po léčbě. Mezi faktory ovlivňující závažnost radiačního poškození patří: **výše celkové dávky** – nižší dávky mají nižší míru rizika pozdních následků radioterapie; **výše jednotlivé dávky** – denní dávka pro dětské pacienty je nižší než při běžné frakcionaci – 1,5-1,8 Gy; **velikost ozařovaného objemu** – používání nových technik, které lépe přizpůsobují ozařovaný objem objemu cílovému (IMRT, stereotaktická radioterapie, trojrozměrné plánování); **typ ozařované tkáně** – řada vyvíjejících se tkání v okolí ozařovaného objemu má vysokou radiosenzitivitu; **kombinace chemoterapií** – kombinace záření s některými cytostatiky zvyšuje toxicitu léčby; **věk v době ozařování** – ozařování mozku je jen výjimečně indikováno u dětí mladších 3 let.

Akutní reakce postihují nejčastěji buňky kůže, sliznic a hematopoetického systému a bývají snadno léčitelné (např. kožní erytém), závažnější z nich, jako postradiační pneumonitida nebo hepatitida, mohou limitovat výši naplánované dávky. Postradiační syndrom, který je charakterizován letargií, bolestmi hlavy, horečkou, nauzeou, zvracením a průjmy může vzniknou během ozařování CNS. Především při začátku radioterapie se může objevit edém ozařovaného mozku. Akutní encefalopatie vzniká při ozařování CNS a současného podávání cytostatik. Projevuje se náhlou somnolencí a zmateností. Snížení hodnot krevního obrazu je závislé na velikosti ozařovaného objemu a může být limitujícím faktorem kontinuální aplikace radioterapie. Další časné lokální komplikace jsou uvedené v Tabulce 1. (Šlampa et al., 2007)

Tabulka 1: Nejčastější časné lokální radiační komplikace

Orgán/tkáň	Reakce
<b>kůže</b>	erytém, radiodermatitida (někdy až deskvamační), epilace
<b>sliznice</b>	mukozitida v dutině ústní, hltanu, jícnu – projevuje se bolestí a poruchou polykání; při ozařování břicha průjmy; při ozařování v oblasti pánve dysurické obtíže
<b>oblast oka</b>	konjunktivitida, poškození rohovky

<b>kostní dřev</b>	porucha krvetvorby při ozařování velkých objemů
<b>plice</b>	pneumonitida
<b>játra</b>	hepatitida
<b>ledviny</b>	nefritida

Zdroj: Vlastní úprava podle Koutecký et al., (2002)

Pozdní postradiační poškození tkání je zpravidla ireverzibilní a vzniká 3-18 měsíců (late effects) až roky (very late effects) po léčbě. Pozdní reakce mají charakter atrofie, častá je nadprodukce kolagenu, což vede k postradiační fibróze. Fibrotická tkáň postupně nahrazuje činnou tkáň parenchymatózních orgánů a snižuje tak jejich funkčnost (vzniká např. u jater, ledvin, srdce, plic, CNS, svalů nebo podkoží). Poškození vyvíjejících se tkání je u dětí snadnější a závažnější než u dospělých. Ozáření mozku u dětí do 3 let věku přináší snížení intelektu až u poloviny takto léčených dětí. I u starších dětí dochází k ovlivnění emotivních a kognitivních funkcí (snížená pozornost, horší krátkodobá paměť atd.). Ozáření hypotalamu vyvolává hypothalamický syndrom (obezita, hormonální dysfunkce). Štítná žláza bývá i po ozáření nízkými dávkami funkčně poškozena. Ozářením růstových zón kostí dítěte je poškozen růst kostí do délky, vznikají i tvarové změny (skolióza, deformity). (Šlampa et al., 2007)

Sekundární maligní neoplazie patří k nejzávažnějším pozdním komplikacím. Riziko jejich vzniku u přežívajících pacientů je 3,7 – 12 % v době 25 od léčby primárního nádoru. Po 30 letech od léčby je riziko vzniku sekundární malignity 3krát vyšší než u dříve neléčeného jedince. Sekundárně se nejčastěji vyskytují sarkomy, karcinomy (mammy, štítné žlázy), kožní nádory, tumory CNS a leukémie. (Malinová, 2003)

Důležitou prevencí vzniku vážnějších chronických změn po ozáření je následná podpůrná a rehabilitační péče. K obecným zásadám patří zdravá strava s vyšším obsahem vitaminů a antioxidantů. V akutní fázi dermatitidy je důležitá péče o pokožku – promazávání, větrání, obklady. Po ukončení léčby ozařovanou pokožku nevystavovat slunečnímu záření a chemikáliím. V prevenci vzniku deformit páteře je nutné procvičovat a zpevňovat zádové svaly. Vhodné je i psychologické vedení dlouhodobě po léčbě. (Štěrbá et al., 2008)

Plánování ozáření se řídí toleranční dávkou léčeného orgánu, ale i jeho okolí. Toleranční dávky záření (TD 5/5), tj. při ozařování za standardních podmínek daná dávka záření nezpůsobí více než 5 % těžkých komplikací v průběhu 5 let po ozáření, udává Tabulka 2.

Tabulka 2: Toleranční dávky záření (TD 5/5) vybraných orgánů u dětských pacientů při standardní frakcionaci

orgán	chronické změny po ozáření	dávky
<b>celý mozek</b>	poruchy intelektu (snížení IQ až u poloviny léčených dětí), encefalopatie, epilepsie, kognitivní problémy	do 2 let věku 45 Gy nad 3 roky 55 Gy
<b>celá mícha</b>	myelopatie, Lhermittův sy	35-40 Gy
<b>páteř – obratle</b>	skolióza, porucha růstu	20-25 Gy
<b>růstová chrupavka</b>	zástava růstu, deformity	15-25 Gy
<b>oční čočka</b>	katarakta	10-15 Gy
<b>retina, oční nerv</b>	poruchy zraku	50 Gy
<b>střední ucho</b>	otitis media, poruchy sluchu	50 Gy
<b>vnitřní ucho</b>	Méniérova choroba, poruchy sluchu	60 Gy
<b>štítná žláza</b>	thyreopatie, porucha hormonální sekrece	25 Gy
<b>hypofýza</b>	hypofunkce, porucha hormonální sekrece	40-50 Gy
<b>zuby, dentice</b>	atrofie, poruchy vývoje	10-15 Gy
<b>vlasové folikuly</b>	trvalá alopecie	55 Gy
<b>sval</b>	atrofie	30 Gy

<b>věňčité cévy srdce</b>	ischémie myokardu	30-40 Gy
<b>kostní dřeň – celá</b>	aplazie	2,5 Gy
<b>vaječníky</b>	trvalá sterilita	3-6 Gy
	vyřazení hormonální sekrece	do 20 Gy
<b>varlata</b>	trvalá sterilita	5 Gy
	vyřazení hormonální sekrece	nad 5 Gy

Zdroj: Vlastní úprava podle Šlampa et al., (2007); Štěrba et al., (2008)

### 1.8.2 Některé komplikace protinádorové chemoterapie a jejich léčba

Chemoterapie je nejčastější příčinou akutních komplikací protinádorové léčby. Nejzávažnějšími z nich jsou infekce a krvácení způsobené poškozením kostní dřeně, dále jsou to komplikace ze strany trávicího systému a některé komplikace způsobené specifickou toxicitou některých cytostatik vůči určitým orgánům (ledviny, játra, plíce, CNS). (Koutecký, 2008)

#### **Hematologické a infekční komplikace**

Jedním z častých nežádoucích účinků chemoterapie je myelosuprese (útlum krvetvorby). Myelosupresivní účinek se projeví nejprve leukopenií a trombocytopenií a poté anémií. Pacienti díky tomu mohou pociťovat únavu, dechové potíže a nesoustředěnost. Příčinou častých krvácivých stavů u onkologicky nemocných pacientů je snížená produkce trombocytů. Nejčastějším klinickým projevem bývá krvácení do kůže a sliznic, epistaxe nebo hematurie. Život ohrožující stav může způsobit krvácení do CNS a plic. (Koutecký, 2008)

Pro vznik infekčních komplikací jsou rizikovými faktory poškození kůže a sliznic se současnou neutropenií. Bakteriální infekce představují 90 % všech infekcí u pacientů se solidními nádory. Plísňové a virové infekce jsou častější u nemocných s leukémiemi, maligními lymfomy a po transplantaci kostní dřeně. Klinicky se infekční komplikace mohou projevit jako lokalizovaná infekce – pneumonie, meningitida nebo infekce močových cest. U imunosupresovaných pacientů jsou časté celkové infekce (sepsy), které ohrožují nemocného rozvojem septického šoku. (Štěrba et al., 2008; Adam et al., 2010)

## **Gastrointestinální komplikace**

Dalším nepříjemným nežádoucím účinkem chemoterapie je nauzea a zvracení. Cytostatika přímo nebo chemickými změnami dráždí centrum pro zvracení v mozku. Nevolnost může nastat během aplikace chemoterapie nebo v průběhu následujících hodin až dní po chemoterapii a přetrvává několik dnů až týdnů. I když tyto obranné mechanismy, kterými se organismus brání intoxikaci nemocného bezprostředně neohrožují na životě, představují výraznou psychickou zátěž. Dlouhodobé zvracení přináší problémy s příjmem potravy a tekutin, což způsobí ztrátu hmotnosti, a to může vést k malnutrici a ke snížení účinku chemoterapie. Dalším problémem zvracení je poškození sliznice jícnu, riziko dehydratace a poruchy iontové rovnováhy. V 80. letech 20. století došlo k zásadnímu přelomu v léčbě těchto komplikací zavedením účinných léků tlumících zvracení – antiemetik. (Koutecký et al., 2002; Mechl a Brančíková, 2009)

Mukozitida neboli poškození sliznice zažívacího traktu vlivem cytostatické léčby je dalším velmi častým nežádoucím účinkem. Epitel sliznice patří mezi rychle se dělicí tkáně, proto je mukóza GIT výrazně citlivá. Mukozitida se projevuje nejčastěji bolestivostí sliznice úst a jícnu, poruchami střevní pasáže – průjem, zácpa nebo paralytický ileus. Bolestivost je příčinou odmítnutí potravy. Někdy je nutná hospitalizace s parenterální výživou. Poškozená sliznice dutiny ústní je vstupní branou pro infekci, proto je důležitá zvýšená hygiena dutiny ústní, výplachy fyziologickým roztokem nebo výplachy s obsahem lokálních anestetik k úlevě od bolesti. (Mechl a Brančíková, 2009)

## **Poškození kůže a kožních adnex**

Dalším poměrně častým nežádoucím účinkem systémové chemoterapie je alopecie. To může vyvolat psychické problémy a ovlivnit sociální život zvláště u mladých dívek. Vypadávání vlasů nastává 2-3 týdny po zahájení léčby a závisí na dávce a druhu podávaného cytostatika, regenerace nastává 1-2 měsíce po ukončení léčby. Kromě vlasů dochází také ke ztrátě řas, obočí a ochlupení celého těla. (Cimbálníková a Brabcová, 2018)

Závažnou iatrogenní komplikací je paravazace cytostatika, což je neúmyslný únik cytostatika mimo žílu v průběhu i.v. infuze. Incidence se pohybuje mezi 0,1 a 6 %. U dětí se díky rizikovým faktorům vyskytuje častěji. Rizikovými faktory jsou zavádění i.v. kanyl nezkušeným personálem, opakované zavádění kanyly do stejného místa, do fragilních žil nebo žil v blízkosti kloubu. U malých dětí ke zvýšení rizika přispívá jejich většinou insuficientní žilní přístup a jemné podkožní tkanivo umožňující lehčí prosakování cytostatik do okolních tkání. Iniciálními příznaky bývá bolest, otok

nebo zarudnutí. V nejtěžších případech může dojít až k nekróze tkání s poškozením svalů a nervů. (Bajčiová et al., 2013)

### **Kardiotoxicita**

Cytostatická kardiomyopatie vzniká zejména po podání cytostatik ze skupiny antracyklinů. Poškozené myocyty ztrácejí kontraktilitu a jsou nahrazovány vazivem. Mezi rizikové faktory patří zejména ozáření mediastina. Akutní poškození srdce se projeví během několika hodin po aplikaci cytostatik nejčastěji poruchou srdečního rytmu, ischemií, ale i rozvojem srdečního selhání. Pozdní změny se projeví týdny až měsíce po léčbě jako toxická myokarditida nebo perikarditida. Nejzávažnější komplikací je pozdní cytostatická kardiomyopatie s vývojem městnavé srdeční slabosti. U dětí jsou závažné především pozdní kardiální následky, které si po ukončení léčby odnáší do dalšího života jako subklinické poškození myokardu. (Mladosievičová et al., 2007; Štěrba et al., 2008)

### **Plicní komplikace**

Pnemotoxicita bývá další pozdní komplikací. Léky působící na plicní parenchym většinou vyvolají intersticiální poškození, které se nejčastěji projevuje dráždivým kašlem. Nejzávažnějším typem pneumotoxicity je tzv. intersticiální plicní fibróza, která může vzniknout následkem účinků cytostatik typu etoposid, bleomycin nebo metotrexát a riziko jejího vzniku zvyšuje i ozáření plicní tkáně. (Mechl a Brancíková, 2009)

### **Poškození vnitřního prostředí**

Vznik a rozvoj pozdních komplikací a léčebných následků závisí na pohlaví, věku, druhu onemocnění, volbě léčebného postupu, dosavadním zdravotním stavu atd. Pozdní komplikace mohou vzniknout po operaci, ozáření i chemoterapii a mohou postihnout všechny tkáně v těle a objevují se po různě dlouhé době po ukončení léčby. Pozdní následky mohou vzniknout z akutních komplikací, častěji se ale objevují bez souvislosti s nimi. (Koutecký, 2008)

Vznik pozdních malignit je podobně jako u radioterapie dalším závažným nežádoucím účinkem. Kancerogenní účinek chemoterapie způsobuje nejčastěji sekundární malignity v oblasti CNS, prsu, štítné žlázy nebo může dát za vznik sekundární leukemii. (Štěrba et al., 2008)

### **1.9 Léčba bolesti u onkologicky nemocných dětí**

S rozvojem léčebných protokolů se do popředí dostává bolest související s léčbou. Bolest způsobena vlastním nádorovým onemocněním je méně častým problémem. Příčiny bolesti



související s léčbou mohou být například: venepunkce periferních žil, aspirace kostní dřeně, lumbální punkce, zajištění centrálního venózního katetru, operace, manipulace s drény, katetrizace močového měchýře, záněty sliznic v průběhu febrilní neutropenie, dekubity. K léčbě bolesti v terminálních stádiích slouží paliativní chemoterapie nebo radioterapie. Záleží ale na typu nádoru a jeho citlivosti. Těžké bolesti v terminálních stádiích provázející pacienty se solidními tumory, které metastazovaly do periferního nebo centrálního nervového systému. (Štěrbá et al., 2008)

### *1.9.1 Hodnocení bolesti*

Při hodnocení bolesti dětským pacientem se využívá záznam, kde na obrázku postavy dítě označí křížkem bolestivé místo. Intenzita bolesti se u menších dětí odhaduje s pomocí vizuální stupnice, a to podle výrazu nakresleného obličeje. U větších dětí se využívá číselné škály (0 - bez bolesti až 4 - nejhorší možná bolest). Objektivně se dá bolest hodnotit podle dechové a tepové frekvence nebo reakce zorniček. (Koutecký et al., 2002)

### *1.9.2 Nefarmakologické metody léčby bolesti u onkologicky nemocných dětí*

Jako hlavními nefarmakologickými metodami jsou používány tepelná a chladová stimulace, akupunktura, masáže, léčba hrou, léčba hudbou nebo hypnosa. Výběr závisí na věku dítěte, strachu a typu očekávané bolesti. Důležité je postup zákroku dítěti vysvětlit. Vhodná je i přítomnost rodičů, kdy dítě má pocit bezpečí a jistoty, a tím se sníží jeho strach. (Štěrbá et al., 2008)

### *1.9.3 Farmakologické metody léčby bolesti u onkologicky nemocných dětí*

Podávání analgetik dětem s nádorovým onemocněním se řídí doporučeními WHO tzv. „analgetickým žebříčkem“, kdy by se výběr analgetika měl odvíjet od síly bolesti. Začíná se obvykle paracetamolem a nesteroidními antiflogistiky při mírné bolesti a pokračuje se opioidy při střední až silné bolesti. Snaha je dosáhnout optimální rovnováhy mezi dostatečnou úlevou od bolesti a vedlejšími účinky. Mezi nežádoucí účinky opioidů patří například zácpa, sedace, nevolnost, retence moči, svědění, útlum dechu nebo halucinace. (Štěrbá et al., 2008)

PCA (pacientem kontrolovaná analgesie) je způsob podání opioidů, kdy si pacient sám volí hranici mezi dostatečnou analgesií a vedlejšími účinky přesně definovanými dávkami opioidů při zachování nastavených časových limitů. Obsluhu zvládají děti od 6-7 let. (Štěrbá et al., 2008)

## **1.10 Psychosociální aspekty péče o děti s maligním onemocněním**

Léčba je pro onkologicky nemocné děti již od počátku spojena se silnou psychickou zátěží. Rodiče bývají šokováni onkologickou diagnózou, a i když se snaží před dítětem skrýt obavy a úzkost, dítě

vytuší, že se děje něco závažného. Dlouhodobá hospitalizace je spojena s izolací dítěte od vrstevníků. Léčbu provázejí náročné mnohdy bolestivé úkony. Mění se fyzický vzhled. Psychické potíže vzniklé z těchto stresových vlivů mohou potencovat somatické komplikace. Proto je důležité doplnit léčbu onkologických pacientů péčí o jejich psychický stav. (Kreitler and Weyl ben Arush, 2004)

## ***1.11 Nejčastější zhoubná onemocnění u dětí a adolescentů***

### *1.11.1 Leukémie u dětí*

Akutní leukemie tvoří skupinu onemocnění, u kterých dochází k nekontrolované proliferaci maligních leukemických blastů v kostní dřeni a jejich vyplavování do periferní krve. Maligně transformované hematopoetické buňky utlačují normální krvetvorbu. Insuficience kostní dřene vede v konečném důsledku ke smrtelným komplikacím, jako jsou infekce, krvácení a anémie. Leukemie patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění dětského věku. Ze všech typů leukemií je u dětí nejčastější akutní lymfoblastická leukemie (ALL), která tvoří 75-80 % všech leukemií, 10-15 % tvoří akutní myeloidní leukemie (AML). Chronická myeloidní leukemie (CML) je vzácná, představuje 5-10 % leukemií. Velmi vzácná je juvenilní myelomonocytární leukemie, tvoří 1-5 %. (Adam et al., 2010; Büchler et al., 2017)

ALL se může vyskytovat u některých genetických abnormalit a syndromů, jako jsou vrozené poruchy chromozomální výbavy, nejčastěji Downův syndrom nebo Fanconioho anémie. AML může vzniknout jako sekundární malignita u pacientů vyléčených z onkologického onemocnění – i po léčbě ALL, typicky po léčbě Hodgkinovy choroby agresivní chemoterapií alkylačními látkami. (Šlampa et al., 2007)

Akutní lymfoblastická leukémie se klasicky projevuje tzv. leukemickou trias, která je tvořena krvácivými projevy na kůži a sliznicích, zvětšením lymfatických uzlin a hematosplenomegalií. Mezi další systémové projevy patří horečka, únava a nechutenství. Asi u 1/3 nemocných se mohou objevit bolesti dlouhých kostí a změny pohybového stereotypu. ALL se může projevit i jako náhlá příhoda (např. multiorgánové selhání, syndrom HDŽ). (Starý, 2010; Büchler et al., 2017)

V krevním obrazu je u většiny dětí anémie, trombocytopenie a leukocytóza. Rozhodujícím diagnostickým vyšetřením je aspirace kostní dřene a její cytogenetická analýza k průkazu strukturálních a numerických odchylek chromozomů. Molekulárně geneticky prokázaná přítomnost fúzních genů má nejen diagnostický, ale především prediktivní a prognostický význam. (Koutecký et al., 2002)

Ze zobrazovacích metod můžeme využít RTG snímek skeletu, který prokáže typické změny. Standardním postupem je dále zhotovení RTG snímku plic, UZ břicha a uzlinových oblastí. U chlapců je součástí také palpační a UZ vyšetření varlat kvůli riziku leukemické infiltrace. MRI mozku a vyšetření mozkomíšního moku z lumbální punkce určí případnou infiltraci CNS. (Büchler et al., 2017)

Akutní leukemie u dětí patří mezi chemosenzitivní zhoubná onemocnění, tudíž u většiny dětských ALL vede v léčbě systémová chemoterapie. V prevenci CNS infiltrace, případně její léčbě, se podává chemoterapie intratekálně. Dětské pacienti jsou děleni do skupiny standardního (SR), středního (MR) a vysokého rizika (HR). Děti s vysokým rizikem je asi 15 % a jejich prognózu se nedaří zlepšit ani intenzivní chemoterapií, ani transplantací kostní dřeně. Šanci na vyléčení má 40 % z nich. U dětí standardního rizika je pravděpodobnost vyléčení přes 85 %. U pacientů se středním rizikem je to 80 %. (Vokurka, 2008; Starý, 2010)

Celotělové ozáření (total body irradiation – TBI) se používá v přípravě před alogenní transplantací kostní dřeně. Ozáření mozku v rámci profylaxe infiltrace CNS může být indikováno u dětí s nejvyšším rizikem. Při testikulárním relapsu, ke kterému dochází u 5-6 % chlapců, se provádí ozáření skróta. (Šlampa et al., 2007)

### *1.11.2 Maligní lymfomy*

Maligní lymfomy patří mezi lymfoproliferativní onemocnění, která vznikají maligní přeměnou lymfocytů v různé fázi jejich dozrávání.

### **Hodgkinova choroba**

Hodgkinův lymfom je maligní onemocnění center B lymfocytů v lymfatických uzlinách nebo sekundárních lymfocytárních orgánech. Určitou roli v jeho vzniku hrají genetické vlivy. V nádorové transformaci lymfocytů se uplatňuje i infekce virem Epstein a Barrové. (Koutecký et al., 1997)

Prvním příznakem bývá nebolestivé zvětšení mízních uzlin většinou v oblasti krku. Mezi systémové příznaky patří noční pocení, teploty, úbytek hmotnosti nebo slabost. Iniciálním diagnostickým vyšetřením je sonografie krku nebo jiné postižené oblasti. Zásadním vyšetřením je pozitronová emisní tomografie pomocí radiofarmaka 18-FDG, které zobrazí všechny metabolické změny tkání v postižené oblasti (specificita je kolem 90-95 %). (Kelly, 2015)

Zásadní léčebnou modalitou je kombinovaná chemoterapie a radioterapie. Klasickou kombinací cytostatik je DBVE (doxorubicin, bleomycin, vinblastin a etoposide). Radioterapie používá nízké dávky a redukovaný objem (tzv. LDF-IF) ve srovnání se standardy v léčbě dospělých pacientů. Dávka u dětí a dospívajících se pohybuje od 20 do 25 Gy. (Kelly, 2015)

Hodgkinův lymfom patří mezi chemosenzitivní i radiosenzitivní nádory. Má většinou dobrou prognózu, 5 let přežívá více než 95 % pediatrických pacientů. Závažným problémem u dlouhodobě přežívajících je riziko závažných pozdních orgánových následků a riziko sekundárních malignit. (Büchler et al., 2017)

### **Nehodgkinské lymfomy (NHL)**

NHL jsou heterogenní skupinou onemocnění vycházející z prekursorů T, B nebo non T a non B lymfoidní řady. NHL jsou nejrychleji rostoucí nádory u dětí. Větší riziko vzniku tohoto onemocnění mají děti s vrozenými nebo získanými imunodeficientními stavy. Předpokládá se také vliv EBV. (Koutecký et al., 1997)

Onemocnění se nejčastěji projeví lymfadenopatií, při postižení hrudníku kašlem, dušností, u nádorů břicha bolestí, nauzeou nebo zvracením, při infiltraci CNS i neurologickými poruchami. Diagnostické postupy se neliší od Hodgkinova lymfomu. (Adam et al., 2010)

Hlavní léčebnou metodou je chemoterapie, která je vysoce intenzivní. K léčbě patří i podání cytostatik do páteřního kanálu jako prevence šíření onemocnění do CNS. K ošetření přetrvávajícího residua se používá lokální radioterapie. (Koutecký et al., 1997)

#### *1.11.3 Nádory centrálního nervového systému*

Nádory mozku a míchy jsou nejčastějšími solidními nádory u dětí. Klasifikují se podle buněčného původu. I přes obrovský počet neuronů v CNS jsou výchozí tkání orgánu jen vzácně. Gliální buňky jsou naopak velice často základem většiny primárních nádorů mozku (astrocytom, oligodendryomgliomy, ependymomy). Další nádory mozku mohou vznikat z mening (meningeomy), plexus chorioideus, nervové pochvy (neurinomy a krevní cévy (hemangioblastom). Z embryonálních buněk jsou to pak PNET – primitivní neuroektodermový nádor, germinální nádory, kraniofaryngeom, teratom). (Büchler et al., 2017)

Klinické projevy jsou všeobecně způsobeny přímým poškozením mozkových struktur růstem nádoru a nepřímo útlakem okolních struktur. Mozek na změny reaguje otokem. K celkovým příznakům patří syndrom intrakraniální hypertenze (bolesti hlavy, ranní zvracení), zvýšená

únavnost, poruchy růstu. Lokální příznaky závisí na lokalizaci – poruchy vidění, poruchy koordinace pohybů, obrny hlavových nervů. (Büchler et al., 2017)

Základem diagnostiky je neurologické a oční vyšetření. Ze zobrazovacích metod je zásadní CT a MRI mozku a míchy.

Chirurgická léčba je základem léčby nádorů CNS, rozsah resekce je přímo úměrný prognóze. Radioterapie se pro závažné pozdní následky (těžká psychomotorická retardace, zástava růstu, poruchy kognitivních funkcí, sekundární malignity) nepoužívá u dětí do 3 let. Zpočátku se přistupuje k chemoterapii s cílem oddálit nutnou radioterapii. S výhodou je použití protonové terapie. (Koutecký et al., 1997)

Chemoterapie má v léčbě nádorů omezenou roli, a to především díky obecné chemorezistenci těchto nádorů a hematoencefalické bariéry, která je omezeně prostupná pro řadu cytostatik. Intratekální aplikací cytostatika přímo do likvoru lze tuto obranou bariéru mozku obejít. (Koutecký et al., 1997)

#### *1.11.4 Neuroblastom*

Neuroblastom je embryonální typ nádoru a patří mezi nejčastější extrakraniální nádory dětského věku. Může vycházet z dřene nadledvin (40 %) nebo ze sympatických ganglií podél páteře. Neuroblastom velmi časně metastazuje, nejčastěji se šíří do mízních uzlin, kostí, kostní dřene a jater. Dítě s pokročilým onemocněním je unavené, má nespecifické bolesti břicha, zácpu, hypertenzi, teploty a celkově neprospívá. (Urayama et al., 2006)

Iniciálním vyšetřením bývá indikována sonografie břicha, kterou může následně zpřesnit CT. Součástí stagingu je celotělové radionuklidové scintigrafické vyšetření MIBG (meta-iodobenzyl guanidinu) značeným I-123. Stupeň diferenciaci neuroblastomu určí molekulárně genetické vyšetření tkáně. (Adam et al., 2010)

Pacienti nízkého rizika (30 %) jsou prvotně indikováni k operaci. Mají excelentní prognózu, 5 let přežívá téměř 100 %. Pacienti se středním rizikem jsou léčeni kombinací chemoterapie a radioterapie. Dětsí pacienti vysokého rizika (50 %) jsou děti starší 18 měsíců, které vyžadují intenzivní multimodální léčbu (operace, chemoterapie, radioterapie, terapeutická aplikace <sup>132</sup>I - MIBG a biologická léčba. I přes to je jejich prognóza vážná, 5 let se dožívá méně než 40 % pacientů. (Adam et al., 2010)

### *1.11.5 Sarkomy měkkých tkání*

Sarkomy měkkých tkání jsou skupinou více než 40 histologických typů nádorů vycházejících z primitivní mezenchymální tkáně. U dětí jsou to nejčastěji rhabdomyosarkom, nediferencovaný sarkom a synoviosarkom. Sarkomy se mohou vyskytovat v kterémkoli věku a kdekoli v těle. U kojenců a batolat se nejčastěji vyskytují na hlavě a krku nebo genitourinárním traktu. Adolescenti mají sarkomy lokalizované většinou na končetinách, trupu a neoparatestikulárně u chlapců. Typický je pro tyto nádory lokálně invazivní růst. (Hashimoto et al., 2020)

Prvním příznakem bývá zduření, později se objevují příznaky z útlaku okolních struktur. Systémové příznaky jsou vzácné a bývají známkou generalizace onemocnění.

Prvotním vyšetřením je ultrazvuk následován CT nebo MRI. Vyšetření <sup>18</sup>FDG PET má diagnostický přínos, ale slouží i k hodnocení léčebné odpovědi nádoru. Součástí vyšetření je i scintigrafie skeletu a aspirace kostní dřeně. (Hashimoto et al., 2020)

Rhabdomyosarkomy patří mezi chemosenzitivní nádory s nízkou radiosenzitivitou, proto je systémová chemoterapie indikována u všech bez ohledu na radikalitu operace nebo klinickém stádiu. V radioterapii je při ozařování rhabdomyosarkomu doporučena dávka 50 Gy. Po kompletní resekci přežívá pět let téměř 90 % pacientů, při metastatickém postižení méně než 16 %. (Büchler et al., 2017)

## **2 Cíl práce a výzkumná otázka**

Cílem této bakalářské práce je:

1. Analyzovat specifikace komplexní onkologické péče o dětského pacienta.
2. Analyzovat onkologická onemocnění dětí dle věku a diagnóz.

Výzkumná otázka zní: Stoupá počet onkologicky nemocných dětí v České republice?

### 3 Metodika

K zpracování aplikační části této bakalářské práce byla analyzována data z Národního onkologického registru (NOR) a Listu o prohlídce zemřelého (LPZ) dostupných z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS) konkrétně z portálu Czech Childhood Cancer Information System. Do výběrového souboru byla zahrnuta data dětí a mladistvých ve věku 0-19 let. Sledovaným znakem byla jejich diagnóza a typ nádoru, pohlaví, věk a dlouhodobé přežití. Získaná data byla zpracována do grafů a tabulek.

Onkologická onemocnění byla rozdělena do skupin podle mezinárodní klasifikace nádorů dětského věku (ICCC). Z 12 skupin dětských zhoubných nádorů bylo podrobněji analyzováno 5 nejpočetnějších:

1. Leukemie, myeloproliferativní onemocnění a myelodysplastická onemocnění (ICCC I)
2. Lymfomy a retikuloendoteliální nádory (ICCC II)
3. Nádory CNS a různé intrakraniální a intraspinální nádory (ICCC III)
4. Neuroblastom a jiné nádory buněk periferních nervů (ICCC IV)
5. Sarkomy měkkých tkání a jiné extraoseální sarkomy (ICCC IX)

U mortality jsou zobrazeny nejčastější příčiny úmrtí u dětských onkologických pacientů dle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10, konkrétně: všechny zhoubné nádory (C00-C97), ZN mozku, míchy a jiných částí CNS (C70-C72), leukémie (C91-C95).

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR) je organizační složkou státu, zřizovatelem je Ministerstvo zdravotnictví. Zřízen byl v roce 1960 za účelem sběru a zpracování zdravotnických informací. V ČR spolupracuje s nemocnicemi, sdružením lékařů a farmaceutů, zdravotními pojišťovnami, odbornými lékařskými společnostmi, na mezinárodní sféře pak například s WHO. (uzis.cz, © 2020)

Informace o protonové radioterapii dětských onkologických pacientů byly získány pozorováním samotného ozařování v Protonon Therapy Czech, s.r.o. Data o léčených pacientech byla analyzována z databáze MUDr. Barbory Ondrové zabývající se v PTC radiační onkologií dětí a mladistvých. Do studie byly zahrnuty všechny děti a mladiství ve věku 2-18 let léčené v protonovém centru v období od dubna 2013, a které léčbu ukončily v březnu 2020.

Protonové centrum v Praze je soukromé zdravotnické zařízení pro ozařování pacientů s onkologickým onemocněním pomocí protonového svazku záření. Využívají se 4 ozařovací



zařízení, jedno s pevným svazkem a tři s otáčivou konstrukcí, která jsou připojena na cyklotron. Součástí centra jsou i diagnostická pracoviště s magnetickou rezonancí, počítačovou emisní tomografií a výpočetní tomografií. PTC pracuje s technologií Pencil Beam Scanning, což je vykreslování nádorového ložiska pár milimetrů silným svazkem, který jde postupně do jednotlivých bodů nádoru. Centrum má smlouvu se všemi zdravotními pojišťovnami, kromě Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra, ovšem protonová léčba je hrazena ze zákona, takže i pojištěnci této pojišťovny by měli mít léčbu placenou, nejedná se ale už o diagnostiku a další vyšetření. Podmínkou hrazené léčby protony je indikace komplexním onkologickým centrem (v případě dětských pacientů FN Motol). (ptc.cz, © 2020)

## 4 Výsledky

### 4.1 Specifika radioterapie u dětí

Cílem radioterapie je dodat co nejvyšší terapeutickou dávku co nejpřesněji do nádoru, a přitom ozářit co nejmenší objem zdravé tkáně. Řídí se tedy principem APARA (As precise as really achievable) pro stanovení cílového objemu a principem ALARA (As low as reasonably achievable) pro okolní tkáně. Ve srovnání s terapií zářením u dospělých podléhá indikace, plánování a vlastní ozáření přísnějším pravidlům, a to pro vyšší riziko pozdních následků, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu budoucího života vyléčeného dítěte. (Kun a Beltran, 2009)

#### Postup při léčbě zářením

Příprava pacienta před radioterapií začíná na simulátoru, který umožňuje lokalizaci, simulaci a verifikaci ozařovaného objemu. Je využíván buď klasický simulátor pracující na principu fluoroskopie (konvenční RTG simulátor) nebo dnes častější CT simulátor. Dětský pacient je uložen do stabilní, snadno reprodukovatelné polohy s pomocí fixačních a polohovacích pomůcek. Následuje lokalizace nádorového objemu se zakreslením značek – křížů a linií, které definují souřadnicový systém. Ten umožňuje přenést ozařovací plán na tělo pacienta. Poté pacient absolvuje plánovací CT zobrazení nebo v určitých případech zobrazení pomocí MRI, což poskytuje kvalitní geometrické zobrazení anatomie pacienta. Na plánovacích CT snímcích je zakreslen obrys pacienta, dále cílové objemy a kritické orgány. V ozařovacím plánu, který je následně vytvořen plánovacím systémem, je definována dávka záření, počet frakcí, je určena ozařovací technika, je vypočtena distribuce dávky v cílovém objemu a v kritických strukturách. Poté je provedena simulace ozařovacího plánu, kdy je pacient uložen do stejné polohy jako při lokalizaci. Provádí se kontrola polohy lamel a ozařovaných polí. (Hynková et al., 2016)

Při prvním nastavení k ozáření se provádí kontrola správnosti nastavení. K ověření správnosti slouží integrované zobrazovací systémy do lineárních urychlovačů, které umožňují CT zobrazení pomocí kuželovitého svazku nebo portálové snímkování kilovoltážní rentgenkou.

Ozařování se provádí obvykle jednou denně každý všední den do celkové požadované dávky v průběhu 4–8 týdnů. Doporučovaná denní dávka pro ozařované dětské pacienty je nižší než u dospělých pacientů, 1,5–1,8 Gy, výjimečně 2 Gy. U paliativních indikací je dávka na frakci vyšší. U menších nespolupracujících dětí je nutná každodenní celková anestezie k zaručení neměnné polohy během ozáření. (Šlampa et al., 2007)

## Fixační pomůcky

Fixace zajišťuje neměnnou polohu dítěte během ozařování a je tedy základem přesnosti léčby. Děti jsou při ozařování hlavy a krku fixovány maskou z termoplastického materiálu, který po zahřátí změkne a měkká hmota se pak vytvaruje individuálně podle těla dítěte a okraje se zachytí do fixačního rámu. Po vychladnutí hmota ztuhne a maska je používána při každé frakci záření. Při ozařování v oblasti trupu nebo končetin se dětský pacient imobilizuje pomocí vakuové matrace, což je umělohmotný vak naplněný polystyrenovými kuličkami – obrázek 1. Po vysátí vzduchu vznikne konkrétní obrys pacienta. Vakuová matrace umožňuje po povolení ventilu opětovné použití.



Obrázek 1: Fixace dětského pacienta umělohmotnou maskou a vakuovou matrací  
Zdroj: Šlampa et al., (2007)

### 4.1.1 Brachyterapie u dětských pacientů

Použití radioaktivních zářičů umožňuje přímé aplikace lokální radiační terapie prostřednictvím intersticiální, intrakavitární (v pediatrii především vaginální nebo nazofaryngeální) nebo povrchové aplikace. Zdroj záření je umístěn v těsné blízkosti nádoru, což umožňuje dodání vysoké dávky do cílového objemu s rychlým spádem dávky do okolí. Nejčastější použití brachyterapie u dětí je pro měkkotkáňové sarkomy: rhabdomyosarkomy ve specifických lokalitách (končetiny, vagina), fibrosarkomy, sarkomy epitelálních buněk atd. V průběhu chirurgického zákroku se pro intersticiální aplikace zavedou katetry, v nich jsou následně na předem definovaných místech umístěny radioaktivní zdroje. Radioizotopy dodávají při 40 až 90 cGy za hodinu dávku celkem 20 až 50 Gy za nepřetržitou expoziční dobu 2 až 5 dní. Taková brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem využívá  $^{192}\text{Ir}$  nebo  $^{125}\text{I}$ . Nyní se spíše využívá aplikací radioizotopů s vysokým dávkovým příkonem pomocí afterloadingu, které se denně opakují. Přístroj se zdrojem  $^{192}\text{Ir}$  je

naprogramován tak, aby radioizotop dodal do předem stanoveného místa v zavedeném katetru. (Pizzo et al., 2015)

#### *4.1.2 Stereotaktická radiochirurgie*

Existuje několik stereotaktických technik, které poskytují přesné ozáření v relativně malém objemu na základě stereotaktických souřadnic (3D obrazem navigované cílení na definovaný bod v prostoru). Základem je přesná lokalizace pomocí CT nebo MRI a imobilizace pacienta stereotaktickým rámem. Klasická radiochirurgie je analogická chirurgickému zákroku, dodává jednu vysokou dávku fotonového záření, které způsobuje smrt buňky a nekrózu tkáně v cílovém objemu. (Pizzo et al., 2015)

### **4.2 Moderní techniky radioterapie**

#### *4.2.1 Image Guided Radiotherapy (IGRT)*

Radioterapie řízená obrazem se používá ke kontrole správnosti polohy pacienta a využívá zobrazovacích metod přímo v ozařovně před nebo v průběhu ozařování. Na většině moderních ozařovačů lze provést jednak 2D megavoltážní snímky, 2D kilovoltážní snímky a popřípadě CBCT (cone beam computed tomography), tedy možnost úpravy polohy pacienta ve 3D a porovnání CBCT snímků s plánovacím CT. Zmiňované možnosti IGRT využívají ionizující záření a jsou spojeny s další dávkou záření pro pacienta. (Pizzo et al., 2015)

#### *4.2.2 Intensity Modulated Radioation Therapy (IMRT)*

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku umožňuje zlepšení distribuce dávky v cílovém objemu tvarováním ozařovaného pole a modulováním intenzity svazku. Základem IMRT je optimalizovat radiační terapii ke snížení pravděpodobnosti poškození kritických struktur v okolí nádoru a zároveň umožňuje zvýšení dávky v cílovém objemu ke zlepšení lokální kontroly nádoru. (Pizzo et al., 2015)

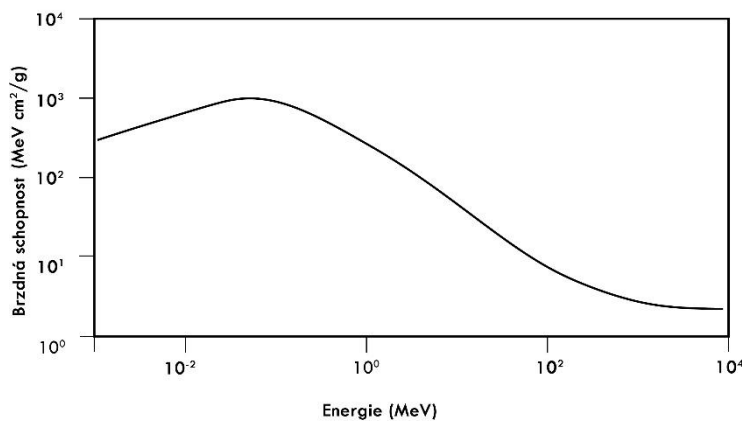
#### *4.2.3 Terapie protonovým svazkem*

První pacient byl pomocí protonového svazku ozářen v roce 1990 v komplexním nemocničním ozařovacím centru v Kalifornii. V roce 2012 bylo v České republice vybudováno Proton Therapy Centre Czech s.r.o. V současné době bylo Protonovým centrem v Praze omléčeno přes 4500 pacientů s různými diagnózami. (Čechák a Hanušová, 2016)

## Principy protonové terapie

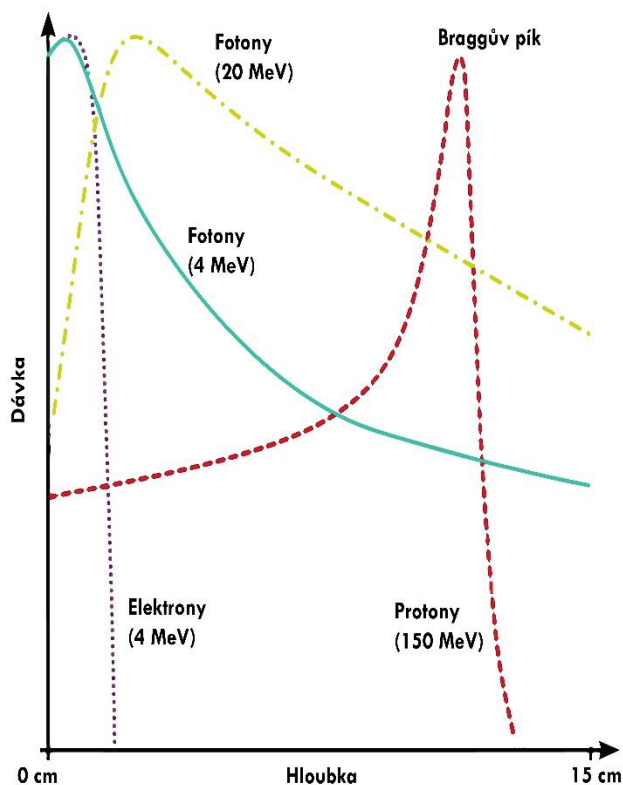
Proton je stabilní částice s poměrně vysokou klidovou hmotností a kladným elementárním nábojem. Ve hmotě interaguje jako přímo ionizující záření. Proton patří mezi hustě ionizující částice, takže svou energii předává velmi intenzivně. Schopnost protonu brzdit se v tkáni, tzv. stopping power, popisuje obrázek 2. Na povrchu tkáně má proton vysokou rychlost, přenos jeho energie tedy není vysoký, nezpůsobuje téměř žádné ionizace. Ke konci doletu, při menší energii částice, vyvolává ve tkáni hustší ionizace. Těto fyzikální vlastnosti protonu se v léčbě využívá.

Graf hloubkové depozice dávky - obrázek 3 porovnává křivky nejčastěji využívaných druhů částic a jejich energií v radioterapii. Křivka protonu vykazuje Braggův pík. Svazek tak deponuje maximum své energie na konci dráhy a za Braggovým píkem dávka rychle klesá. Spád dávky za cílovou strukturou je tedy strmější než u fotonových svazků.



Obrázek 2: Průchod protonu tkání

Zdroj: Vlastní úprava podle Torrissi, (2015)



Obrázek 3: Hloubková depozice dávky  
 Zdroj: Vlastní úprava podle Kaiser et al., (2019)

### Základní technologický princip protonového centra v Praze

Zdroj protonů má podobu dutého válečku, ze kterého se termoemisi uvolňují elektrony. Elektronový oblak způsobuje ionizaci atomů vodíku. Uvolněné protony jsou pak přiváděny do cyklotronu, kde jsou urychleny (v případě PTC v Praze na energii 230 MeV). Svazek urychlených protonů je veden z cyklotronu vakuovým kanálem k tzv. degraderu, což je sada uhlíkových filtrů o různé tloušťce umístěných na otočném karuselu. V případě PTC v Praze lze nastavením degraderu získat svazek v rozsahu energií 100-200 MeV, což odpovídá dosahu 7,7–32,6 cm ve tkáni. Svazek je dále veden soustavou magnetických čoček, což jsou kvadrupólové magnety, které svazek fokusují každý v jednom směru. Svazek je tak vyveden do jedné ze čtyř ozařoven (tři s pohyblivým svazkem protonů a jedna s pevným). V jedné chvíli může ale pracovat pouze jedna z nich, pak se musí svazek přepnout. Koncovým prvkem už v samotné ozařovně je mohutné gantry, které nese magnety pro ohyb svazku směrem k pacientovi s přesností 0,5 mm. (Čechák a Hanušová, 2016)

## **Způsoby ozařování**

Indikace pro protonovou terapii se z klinického hlediska zásadně neliší od indikací pro fotonovou léčbu. U protonové terapie je mnohem více důležité znehybnění ozařované oblasti a přesné znalosti o dosahu svazku protonů, abychom byli schopni využít Braggova píku, který prudce klesá ve své distální části. Větší důraz se klade i na přesnost CT plánovacích snímků. V průběhu léčby se u protonové terapie častěji vytvářejí nové ozařovací plány pro daného pacienta (tzv. re-planning), pokud došlo ke změně ozařovaného objemu, například úbytek na váze pacienta nebo změna velikosti nádoru. U dýchacích pohybů je potřeba vhodným způsobem zajistit gating. (Mohan and Grosshans, 2017)

Narozdíl od fotonové terapie se obvykle používá menší počet polí pro pokrytí cílového objemu. Díky fyzikálním vlastnostem protonového svazku není nutné sčítat dávku uvnitř nádoru z mnoha směrů, abychom více šetřili zdravou tkáň.

Z hlediska modulace svazku můžeme rozdělit techniku ozařování do dvou skupin – rozptylované svazky (passive scattering) používající pasivního rozptylu dopadem svazku na terčík a rozmítané tužkové svazky (spot scanning). V obou případech jde o snahu rozšířit svazek do celého ozařovaného objemu. Rozmítané svazky jsou novější technikou, která se používá i v pražském protonovém centru. Svazek je do strany vychylován pomocí magnetů. Postupuje se od distálního konce ozařovaného objemu, jakmile je ozářena jedna rovina, změní se energie (dosah) svazku a je ozařována další rovina blíže ke zdroji. Plánování léčby probíhá u skenovaných svazků inverzně, podobně jako u IMRT techniky (fotonová radioterapie s modulovanou intenzitou svazku). Proto se tato technika někdy označuje jako IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy). (Vondráček, 2013)

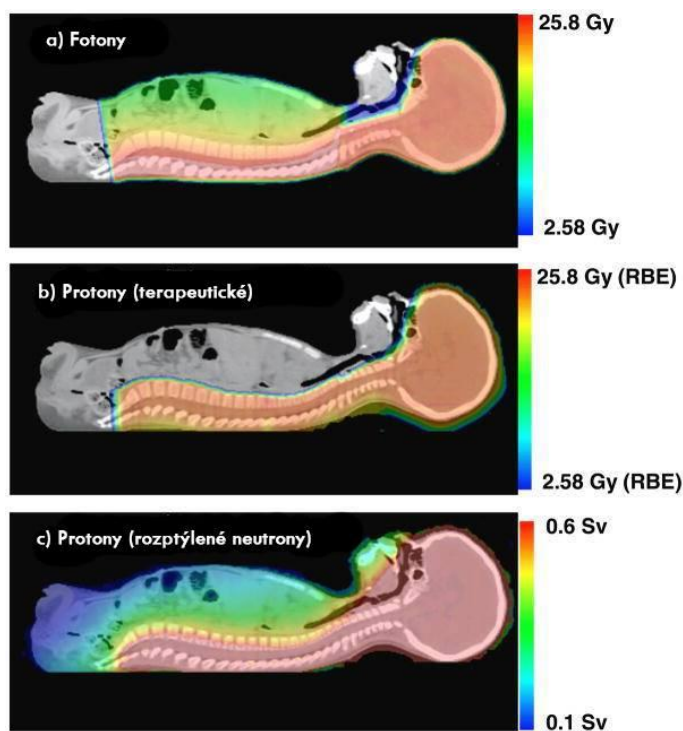
## **Výhody a nevýhody protonové terapie**

Protony mají vyšší radiobiologickou účinnost (RBE) oproti fotonům, protože se jedná o korpuskulární částici. Odhadem jsou 1,1krát účinnější. RBE protonů lze ale snadno srovnat s fotonovými frakcionačními schémata. Fyzikální dávka protonů 1,8 Gy je v podstatě ekvivalentní 2,0 Gy fotonu.

Většina publikovaných výsledků ukazuje nadřazenost protonů díky jejich fyzikálním vlastnostem, jako je maximální depoziční energie na konci dráhy a rychlý spád dávky za Braggovým píkem a tudíž nižší riziko radiačně indukovaných sekundárních malignit. Ve většině případů tyto studie

neberou v úvahu dávky od sekundárních neutronů generovaných jak v materiálech v okolí pacienta, tak v samotném pacientovi.

Obrázek 4 (a) a (b) ukazuje absorbovanou terapeutickou dávkovou distribuce fotonů a protonů. Snižování dávky je u fotonového plánu mnohem postupnější než u protonového, což má za následek vyšší dávky v oblastech před vertebrálními těly. Obrázek 4 (c) ukazuje rozložení dávkové distribuce rozptýlených neutronů, které vznikly při protonovém ozáření kraniospinální osy (CSI). I když je dávka neutronů mnohem nižší než terapeutická dávka protonů, proniká do celého těla pacienta a není zanedbatelná.



Obrázek 4: Dávková distribuce fotonů, protonů a protony generovaných neutronů při ozařování kraniospinální osy u čtyřletého pacienta

Zdroj: Vlastní úprava podle Zhang et al., (2013)

Možnost eskalace dávky u protonové radioterapie přinesla zlepšení lokální kontroly a zvýšení celkového přežití, ale také možnosti léčby radiorezistentních nádorů.

Hypofrakcionační režim ozáření poskytuje nejen zlepšení kvality života, ale i nižší ekonomické náklady na léčbu.

Protonová radioterapie má obecně menší toxicitu léčby.



U protonového svazku hraje významnou roli jeho dosah a přesné umístění Braggova píku do potřebné části tkáně. Nejistoty tedy budou vznikat u pohyblivých orgánů, jejichž pohyb nelze z fyziologických příčin omezit. (Čechák a Hanušová, 2016)

### **Možnosti fixace dětského pacienta v PTC**

Při protonové radioterapii hraje přesnost nastavení pacienta velkou roli. Nejděší z celého procesu ozáření je proto polohování a fixace pacienta na ozařovacím stole – obrázek 5. V PTC Praha byla pro tyto účely zřízena fixační místnost, ze které je pacient přemístěn v ozařovací poloze do ozařovny dálkově ovládaným stolem. Tento postup se ale v praxi pro svou časovou náročnost nevyužívá a pacient je polohován přímo v ozařovně. Každá fixační pomůcka má svůj čárový kód a systém Mosaiqu nespustí expozici při použití nesprávné pomůcky.



Obrázek 5: Fixace 3letého chlapce v celkové anestezii při ozařování kraniospinální osy v poloze na břiše

Zdroj: Vlastní fotografie

### **4.3 Léčené děti a dospívající v Proton Therapy Center Czech s.r.o.**

Nejčastějším maligním onemocněním, které je u dětí indikováno k protonové terapii, jsou nádory CNS. Podle studie: „Hodnocení nákladové efektivity protonové terapie v systému zdravotní péče v ČR ve srovnání se standardně používanými metodami radioterapie“, vypracovanou v roce 2014 Masarykovou univerzitou v Brně, je právě u dětských nádorů CNS přínosem léčebná metoda pomocí protonového ozáření. V tomto případě se uplatňují hlavní přednosti protonové léčby – vysoká přesnost zacílení svazku protonů, který největší část své energie předá přesně v určeném místě, tedy v nádoru. Za nádorem klesá energetická hodnota svazku k nule. Tkáně, které jsou ve směru pohybu částic za nádorem, jsou narozdíl od konvenční radioterapie dobře chráněny.

Více než 70 % dětských pacientů ozařovaných v pražském protonovém centru má novotvar v oblasti CNS, nejčastěji je to meduloblastom (zhruba 35 %) nebo ependymom (27 %). Další častou malignitou jsou sarkomy (17 %), z nich je nejvíce zastoupen rhabdomyosarkom pojivové a měkké tkáně hlavy, obličeje a krku.

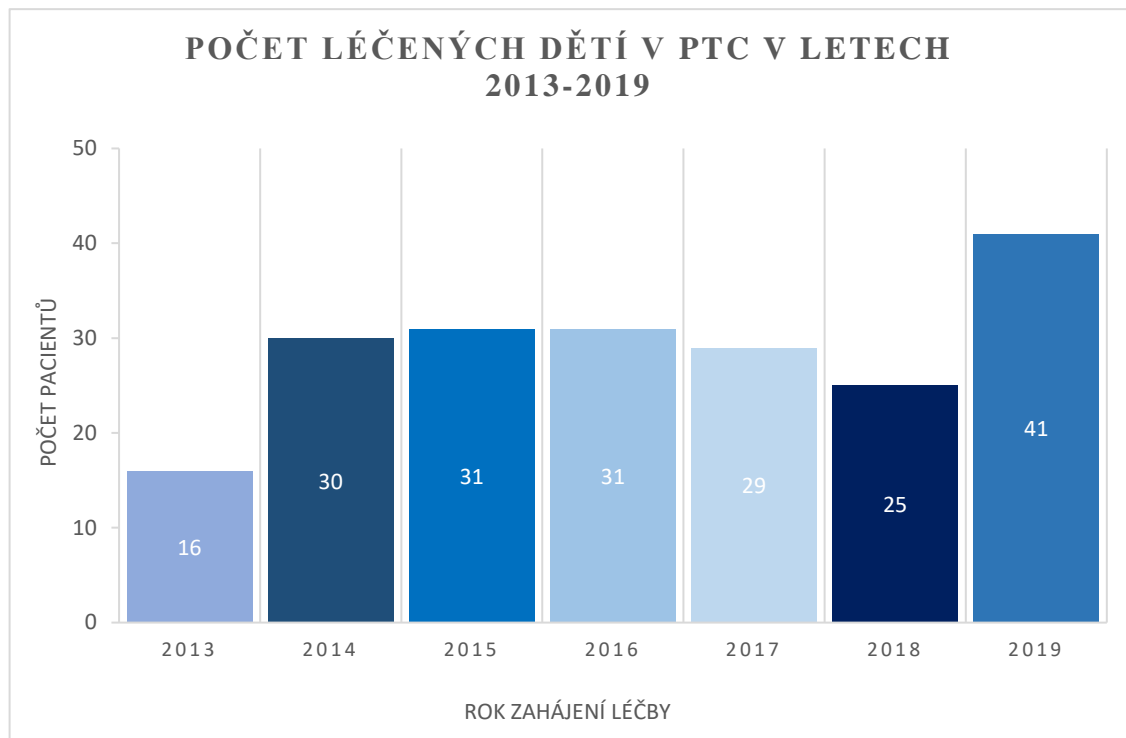
V Evropě je ve 12 zemích celkem 30 center zabývajících se léčbou protony. Jejich přehled uvádím v Příloze 1. Pražské protonové centrum patří se 3 gantry a 1 ozařovnou s pevným svazkem záření k těm největším. Díky absenci protonových center ve střední a východní Evropě (pouze dvě, v Praze a v Krakově), podstupují v ČR léčbu i pacienti z cizích zemí. Nejčastěji jsou to děti ze Slovenska – zhruba 30 % dětských pacientů PTC. 10 % tvoří děti z Chorvatska a z 9 % přijíždějí děti z Ruska. Léčeny v Praze byly i děti z Kazachstánu, Běloruska, Černé Hory, Rumunska a ostatních zemí, ty tvoří 5 % pacientů.

V PTC nepodstupují dětské pacienti pouze ozáření s kurativním záměrem. Přibližně 8 % dětí zde podstoupilo paliativní léčbu. Jednalo se především o reiradiaci nejmaligntnějšího gliomu mozku – glioblastoma multiforme. U většiny dětí se nejčastěji používá frakcionace 30x1,8 Gy, medián dávky je 54 Gy/30 frakcí. Počet frakcí se u radikálního záměru radioterapie zásadně neliší od paliativní léčby.

U nespolupracujících dětí je nutná opakovaná celková anestezie. Průměrný čas v anestezii je kolem 40 minut. V PTC je uspáváno přibližně 30 % dětí. Do ledna 2020 tedy v protonovém centru bylo provedeno 1826 anestezí. Průměrný věk uspávaných dětí je 5 let.

Pacienti jsou 1 x týdně kontrolovány dětským onkologem ve FN Motol. Po podání anestezie nebo při konkomitantním podávání chemoterapie jsou v Motole i hospitalizovány.

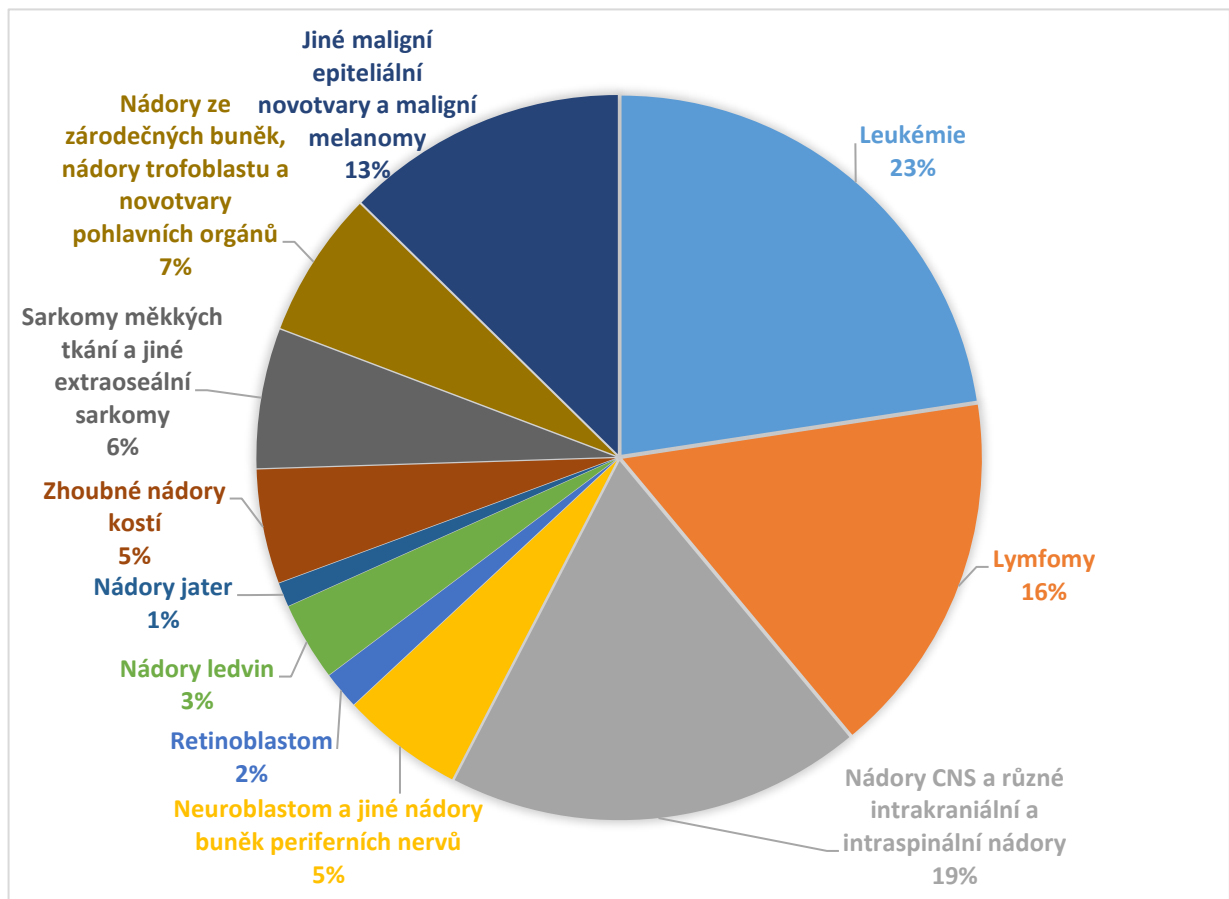
První ozařovna byla v PTC uvedena do provozu v prosinci 2012. První dětský pacient byl pomocí protonů ozářen v dubnu 2013. Na Obrázek 6 jsou znázorněny počty léčených dětských pacientů v jednotlivých letech. Zhruba 4 % dětí a mladistvých s nádorovým onemocněním bylo v roce 2016 indikováno k protonové léčbě.



Obrázek 6: Počty dětských pacientů léčených v PTC v jednotlivých letech

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z Proton Therapy Center Czech s.r.o.

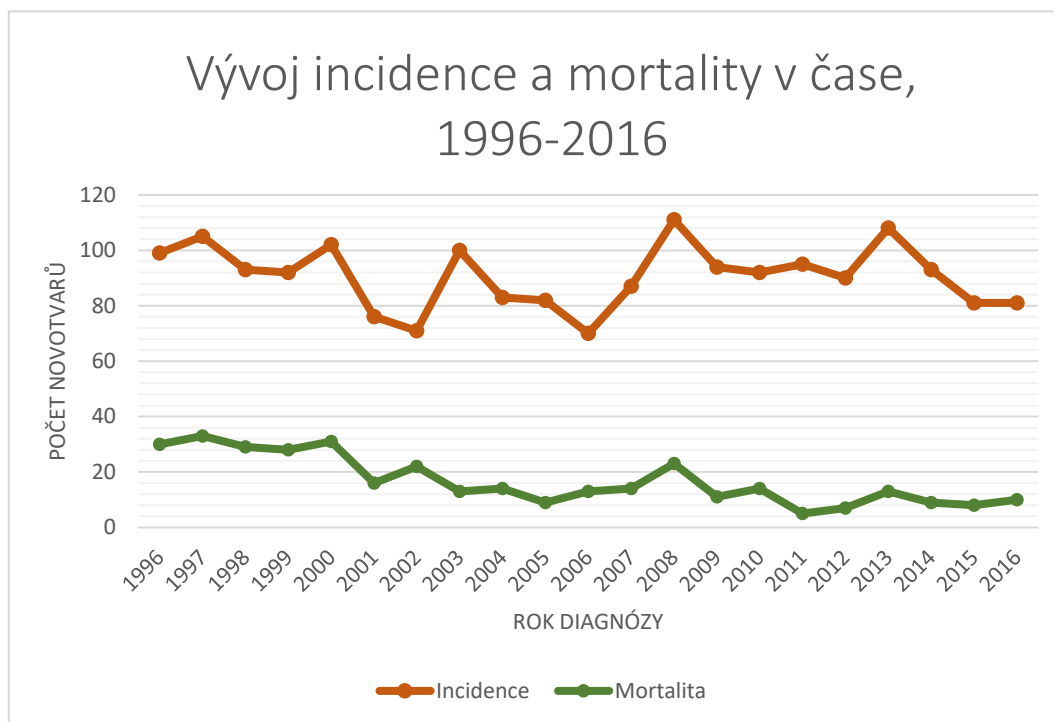
#### 4.4 Incidence nejčastějších nádorových onemocnění u dětí



Obrázek 7: Relativní zastoupení malignit u dětí (1996-2016)

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

#### 4.4.1 Leukémie (ICCC I)



Obrázek 8: Incidence a mortalita leukémie v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Leukémie je nejčastějším zhoubným onemocněním v dětském věku. I přes výkyvy lze ve sledovaných letech 1996-2016 pozorovat přibližně stabilní počet nových případů. V roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno 81 onemocnění, což je 39 případů na 1 000 000 dětí.

Mortalita na leukémii u dětí ve věku 0-19 let po celé období 1996-2016 i přes výkyvy klesá. V roce 2016 zemřelo v České republice 10 dětí s diagnózou C91-C95, což je 5 případů na 1 000 000 dětí.

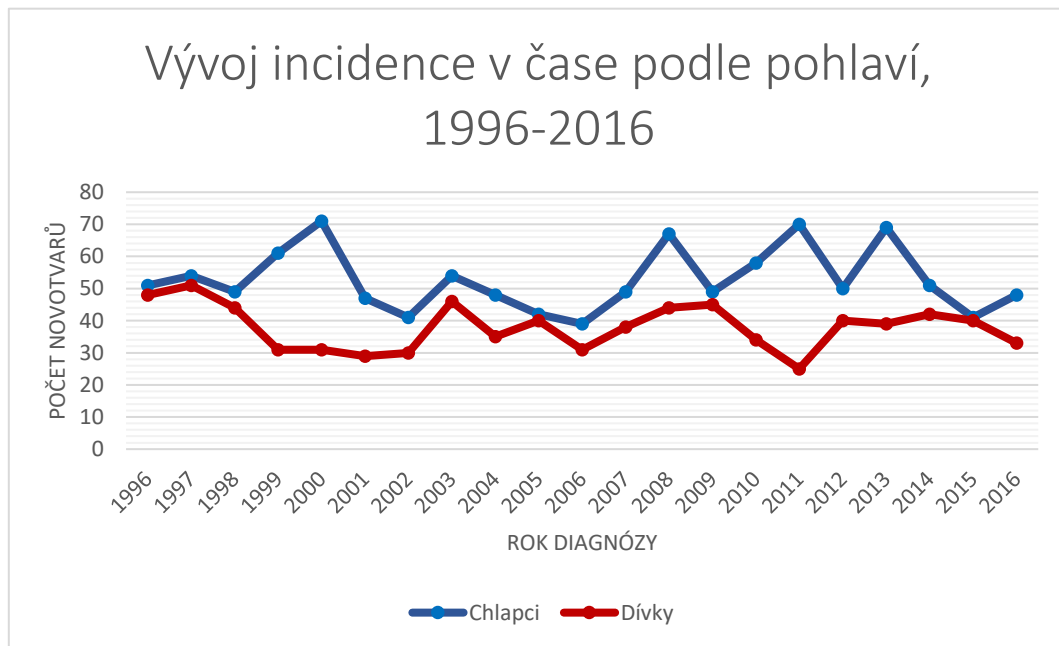
Tabulka 3: 5leté přežití u leukémií

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
2011-2016	90,6 %	88,7 %	89,8 %
2005-2010	83,1 %	85,9 %	84,7 %
1999-2004	78,1 %	79,6 %	79,6 %

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Průměrné procentuální hodnoty 5letého přežití lze použít k hodnocení léčebné péče o onkologického pacienta v ČR v průběhu let. Dle očekávání se s vývojem protinádorové

a podpůrné léčby procenta pacientů zvyšují. Od roku 1999 do roku 2016 jde o zlepšení o zhruba 10 %.

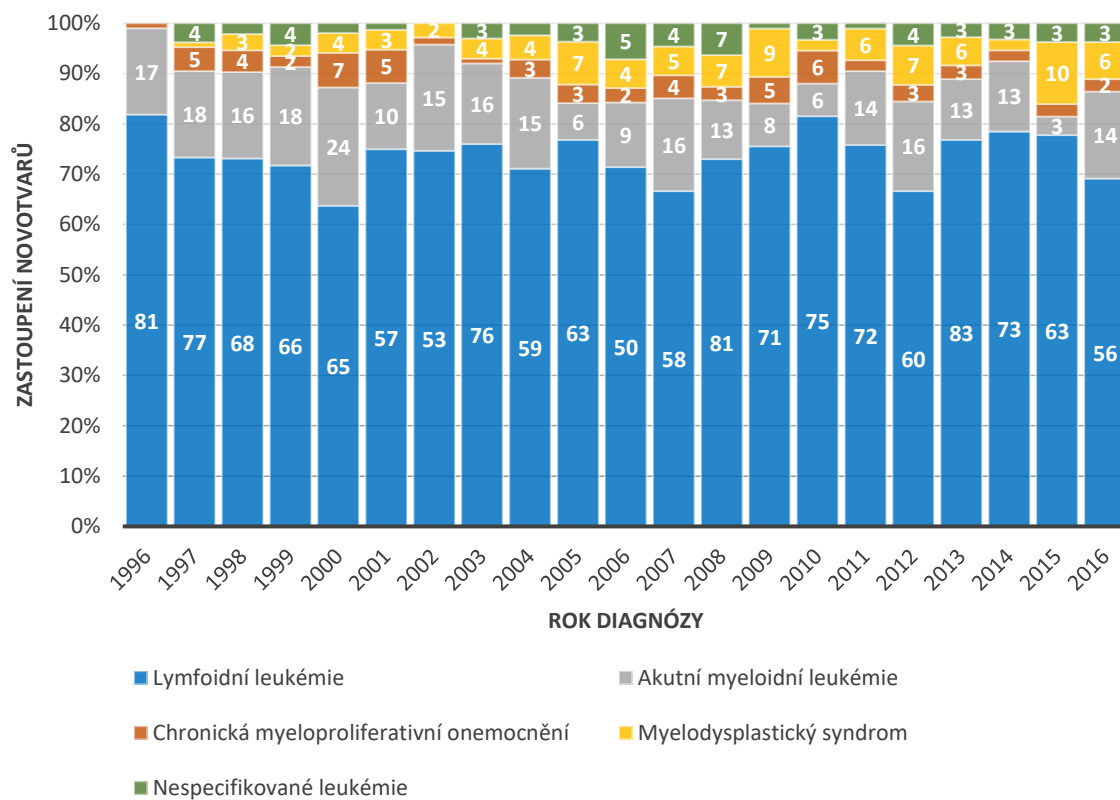


Obrázek 9: Incidence leukémie v čase podle pohlaví

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Ve všech sledovaných letech je převaha incidence leukémie v absolutním počtu u chlapců ve věku 0-19 let nad dívkami poměrem 1,3 : 1.

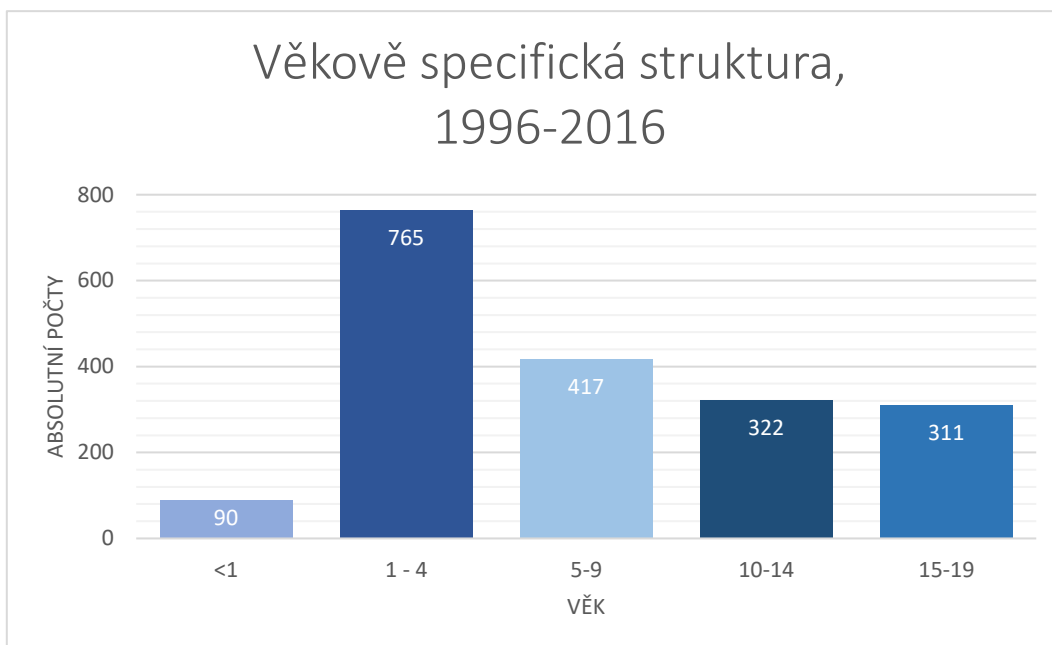
## Spektrum podskupin ICCC I v čase, 1996-2016



Obrázek 10: Spektrum podskupin leukémií

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

V jednotlivých letech je patrná dlouhodobá převaha lymfoidní leukémie (zhruba ze 74 %) ze sledovaných podskupin leukémie u dětí ve věku 0-19 let. Myelodysplastický syndrom má mírný nárůst podílu na incidenci této diagnostické skupiny.



Obrázek 11: Počty pacientů dle věku

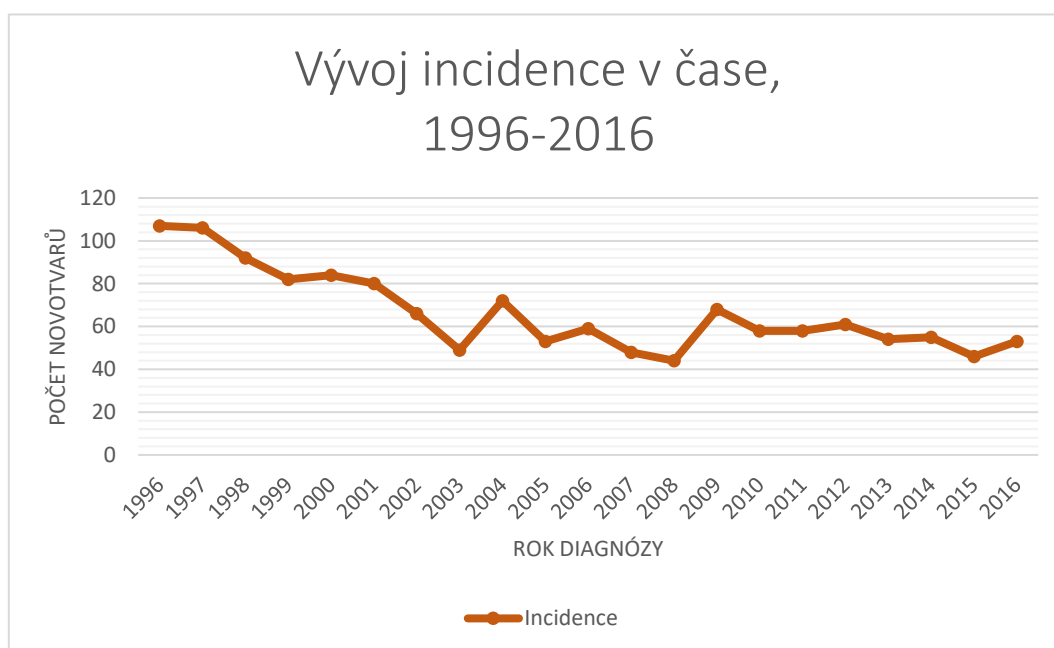
Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Z celkového počtu onemocnění (N=1905) připadá v období 1996-2016 u nově nemocných dětí s ICCI I v ČR nejvíce případů (40 %) na věk mezi 1-4 lety. Naopak nejmenší incidence u absolutního počtu (zhruba 5 %) je zaznamenána ve věkové skupině pod 1 rok.

Akutní lymfoblastická leukémie se nejčastěji vyskytuje mezi 2. až 5. rokem života. V tomto období je nezralý imunitní systém zatěžován častými virovými infekcemi a vzniklá porucha řízení imunity zvyšuje riziko vzniku leukémie. Pro vznik dětské leukémie je totiž uznávána teorie dvou mutací, které postihují genetickou výbavu lymfocytu. První proběhne prenatálně a druhá je nejčastěji důsledkem běžných virových infekcí, které zasáhnou již poškozenou buňku.



#### 4.4.2 Lymfomy (ICCC II)



Obrázek 12: Incidence lymfomů v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

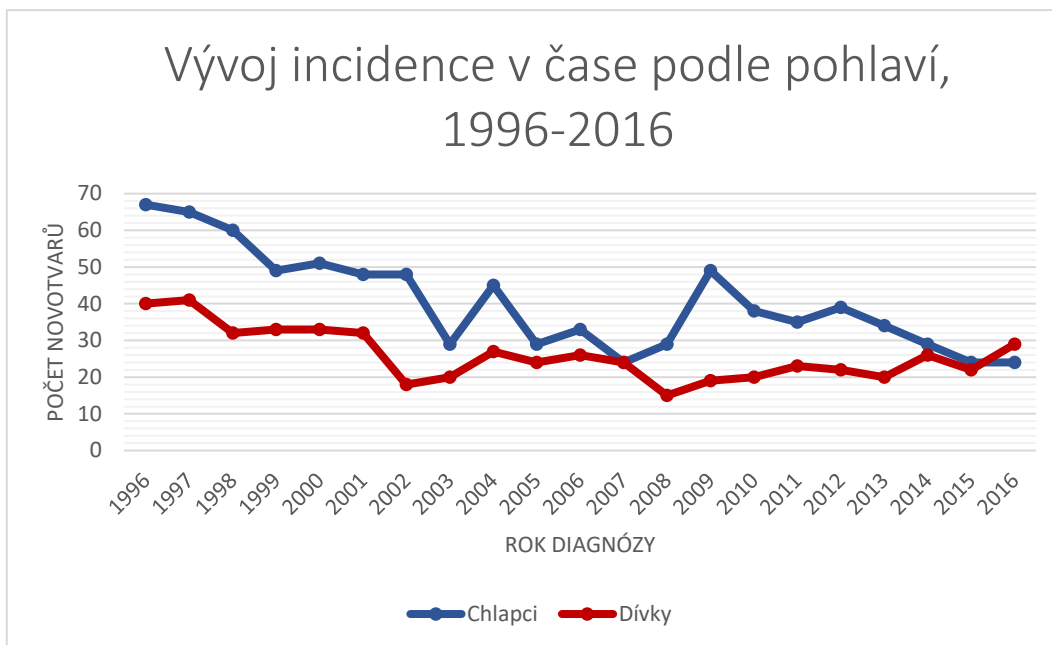
Incidence lymfomů u dětí ve věku 0-19 let v absolutním počtu do roku 2003 prudce poklesla, po zbytek období je i přes výkyvy přibližně stabilní počet nových případů. V roce 2016 bylo v České republice nově diagnostikováno 53 onemocnění, což je 25 případů na 1 000 000 dětí.

Tabulka 4: 5leté přežití u lymfomů

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
2011-2016	93,9 %	92,8 %	93,6 %
2005-2010	94,4 %	94,8 %	94,4 %
1999-2004	90,3 %	90,6 %	90,6 %

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

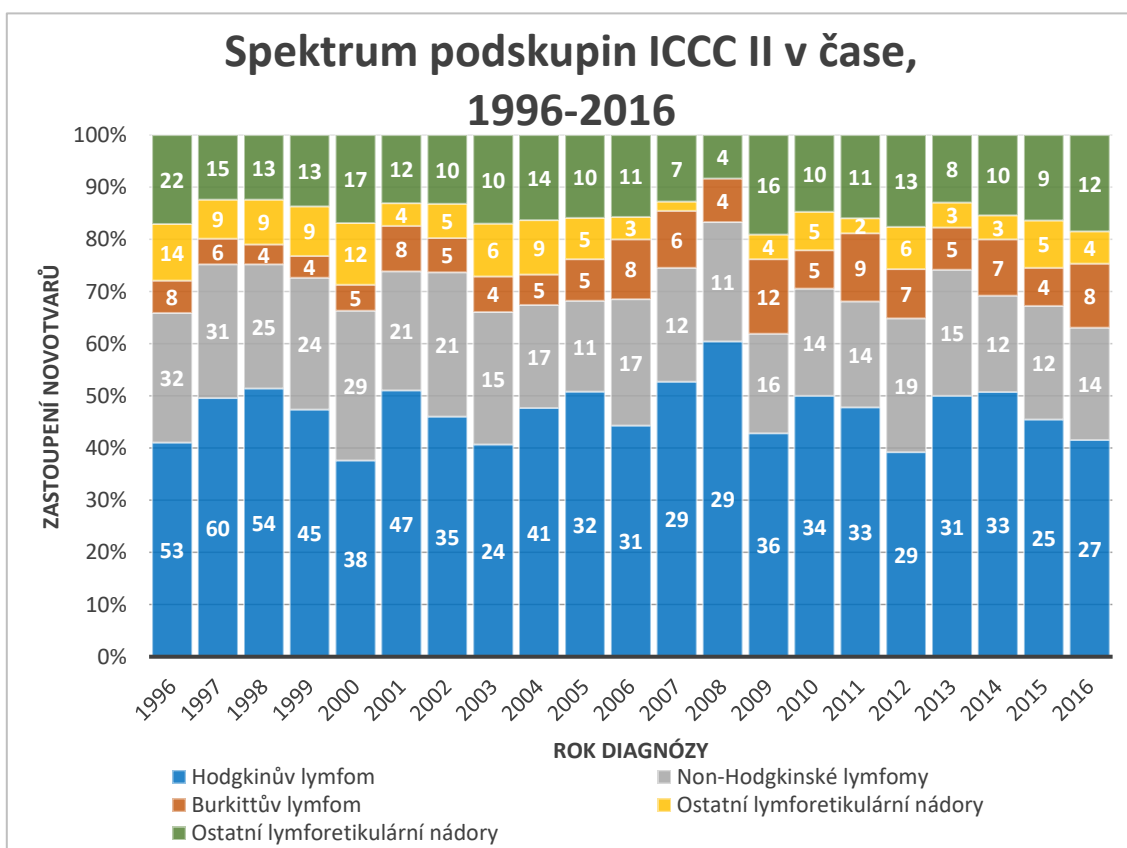
Obdobně jako u leukémie i u lymfomů procento 5letého přežití dětí ve věku 0-19 let roste. V roce 2016 5 let přežilo téměř 94 % dětí s touto diagnózou.



Obrázek 13: Incidence lymfomů v čase podle pohlaví

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

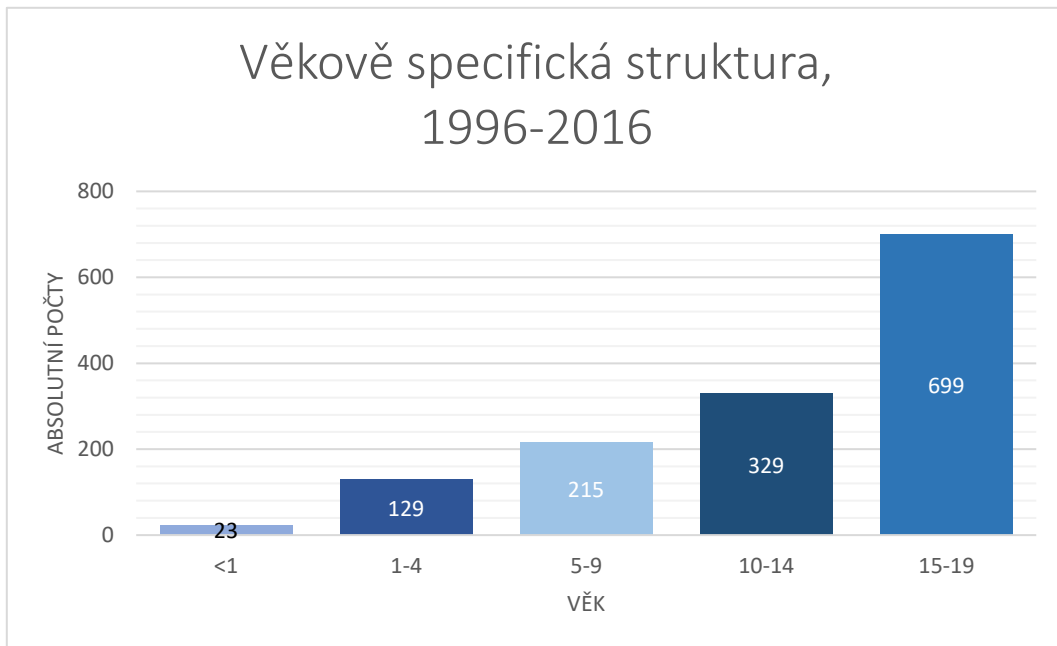
Incidence lymfomů u chlapců ve věku 0-19 let je v absolutním počtu poměrem 1,5 : 1 převážně vyšší než u dívek po celé sledované období 1996-2016.



Obrázek 14: Spektrum podskupin lymfomů

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Z jednotlivých diagnostických podskupin lymfomů dětí ve věku 0-19 let je ve sledovaném období patrná stabilní dlouhodobá převaha Hodgkinova lymfomu. V průměru 55 % ze všech sledovaných let z celkového počtu této diagnózy. Mírný nárůst podílu na incidenci má Burkittův lymfom.

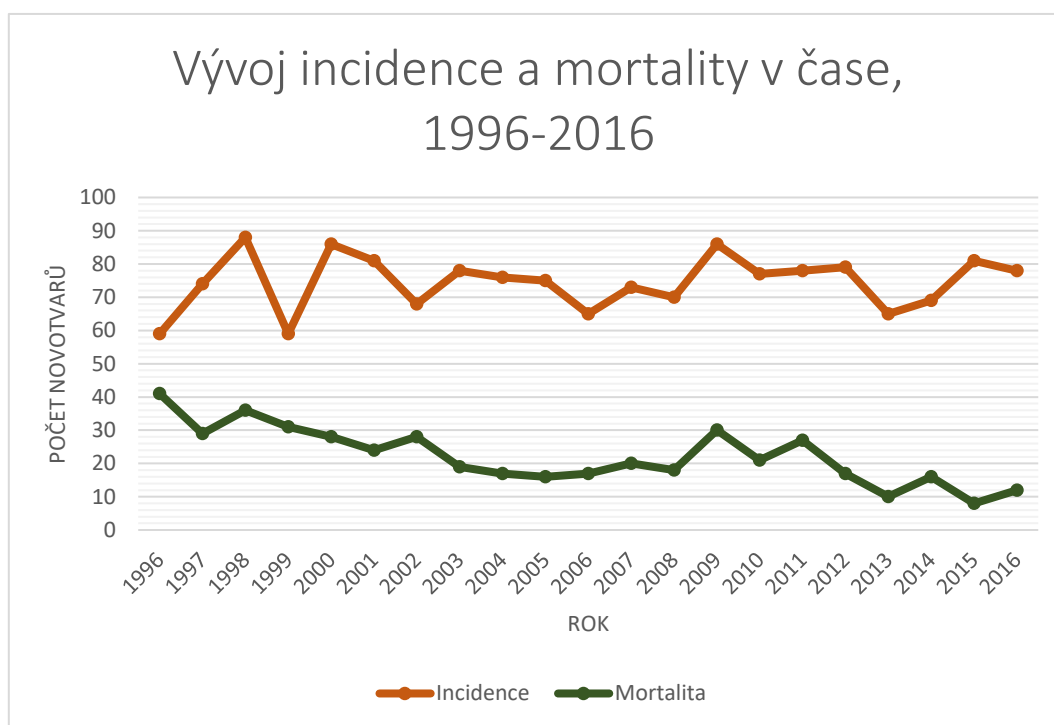


Obrázek 15: Počty pacientů dle věku

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Z celkového počtu onemocnění (N=1584) připadá v období 1996-2016 u nově nemocných dětí s ICCC II v ČR nejvyšší incidence (téměř 51 %) na dospívající skupinu dětí ve věku 15-19 let. Naopak nejmenší incidence u absolutního počtu (zhruba 2 %) je zaznamenána ve věkové skupině pod 1 rok. Je patrný nárůst incidence lymfomů s věkem.

#### 4.4.3 CNS a ostatní intrakraniální a intraspinální neoplazmata (ICCC III)



Obrázek 16: Incidence a mortalita u nádorů CNS v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Nádory CNS jsou nejčastějšími solidními nádory dětského věku. Incidence ICCC III u dětí ve věku 0-19 let v absolutním počtu vykazuje značné výkyvy, především v prvních cca 8 sledovaných letech. Ve zbylých letech se roční počty onemocnění zhruba stabilizovaly. Trend je i přes výkyvy mírně rostoucí v celém období. V roce 2016 bylo v ČR diagnostikováno 78 nových onemocnění, což znamená 37 případů na 1 000 000 dětí.

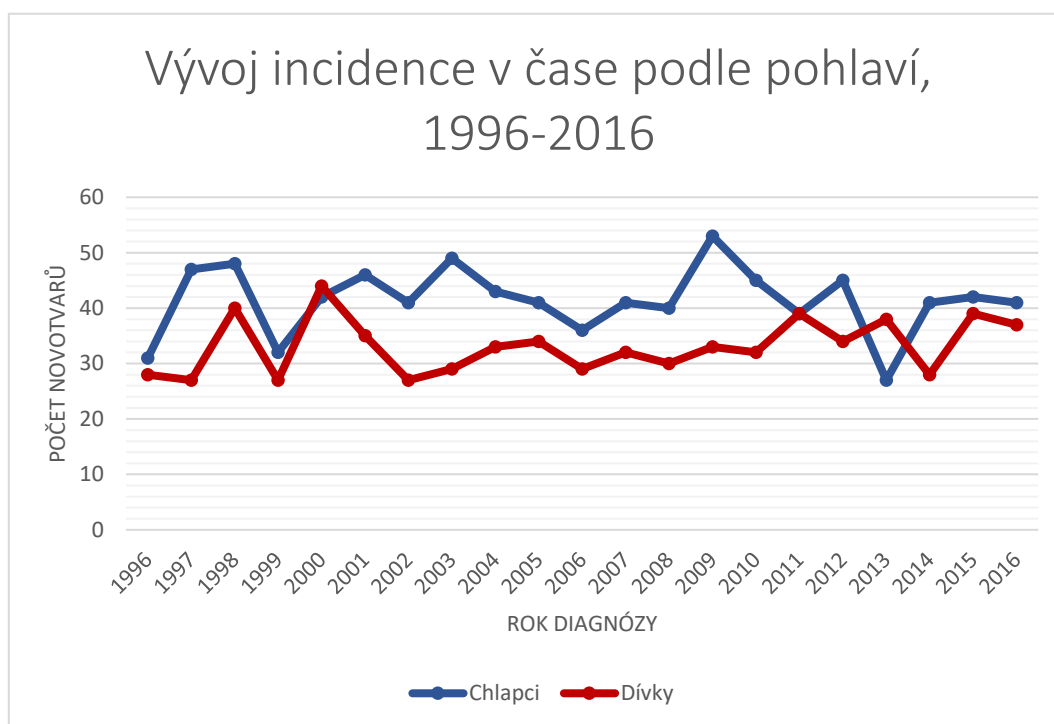
Mortalita zhoubných nádorů mozku, míchy a jiných částí CNS u dětí ve věku 0-19 let po celé období 1996-2016 i přes mírný nárůst v letech 2009 a 2011 celkově klesá. V roce 2016 zemřelo v České republice 12 dětí s diagnózou C70-C72, což je 6 případů na 1 000 000 dětí. Průměrná mortalita v období 1996-2016 je zhruba 30 %.

Tabulka 5: 5leté přežití u nádorů CNS

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
2011-2016	78,5 %	79,8 %	78,8 %
2005-2010	73,8 %	73,2 %	73,0 %
1999-2004	71,6 %	74,8 %	73,2 %

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

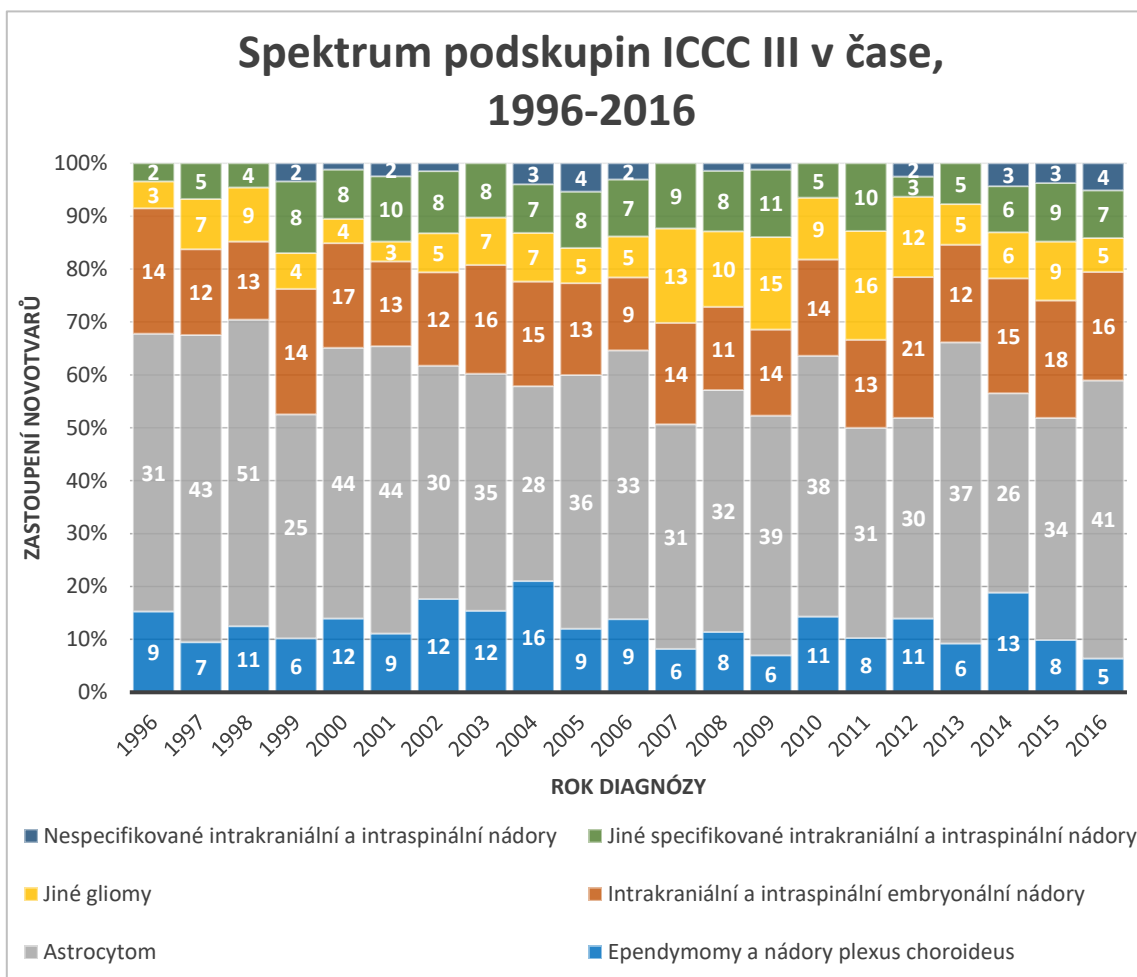
U pacientů s nádorovým onemocněním CNS je procento 5letého přežití oproti ostatním onkologickým diagnózám u dětí poměrně nízké. V roce 2016 je to necelých 80 %.



Obrázek 17: Incidence nádorů CNS v čase podle pohlaví

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

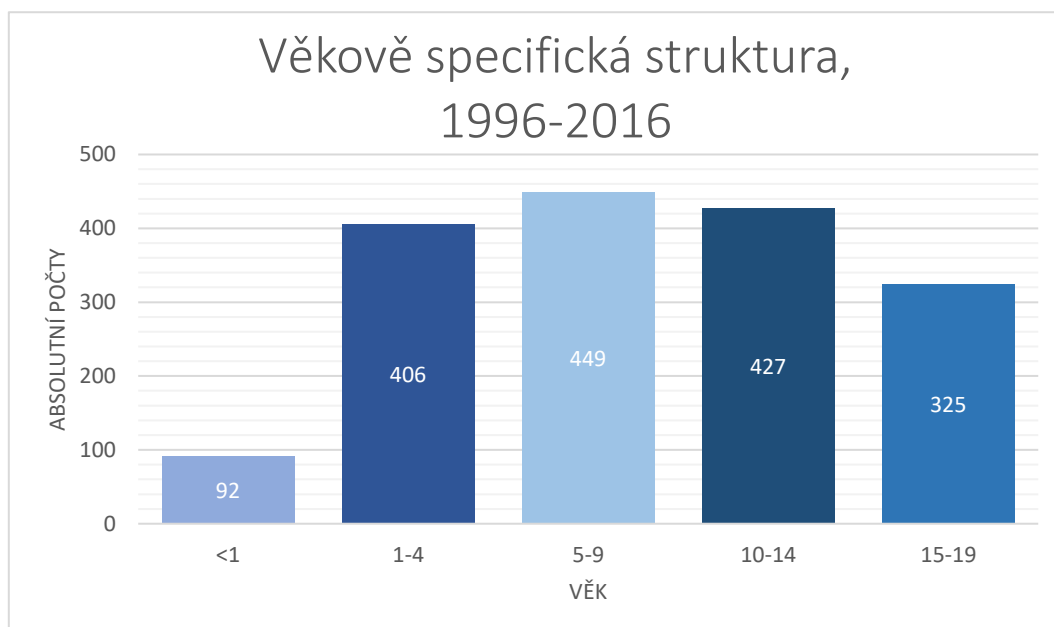
Incidence nádorů CNS je u chlapců ve věku 0-19 let v absolutním počtu převážně vyšší než u dívek poměrem 1,2 : 1.



Obrázek 18: Spektrum podskupin nádorů CNS

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Ze spektra diagnostických podskupin ICCC III u dětí ve věku 0–19 let ve sledovaném období je patrná dlouhodobá stabilní převaha astrocytomů, které se vyskytují převážně u starších dětí. Spektrum podskupin zhoubných onemocnění CNS se během let výrazně nemění.

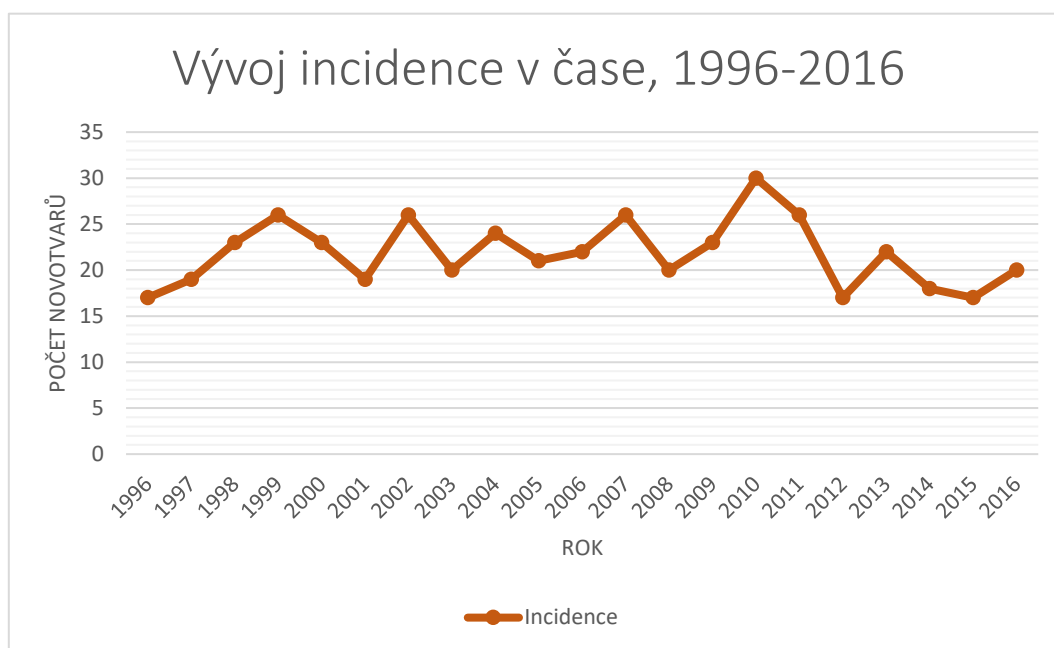


Obrázek 19: Počty pacientů dle věku

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

V období 1996–2016 je nejvíce nemocných dětí s ICCC III v ČR ve věkové skupině 5-9 let, přičemž 75 % pacientů je ve věku 1-14 let. Dle zastoupení věkových skupin u nově nemocných je nejméně pacientů pod 1 rok (5 %). Nejvyšší incidence na 1 000 000 dětí s nádorovými onemocněními CNS je zaznamenána ve věkové skupině 3 roky (49 případů na 1 000 000 dětí).

#### 4.4.4 Neuroblastom a jiné tumory buněk periferních nervů (ICCC IV)



Obrázek 20: Incidence neuroblastomu v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

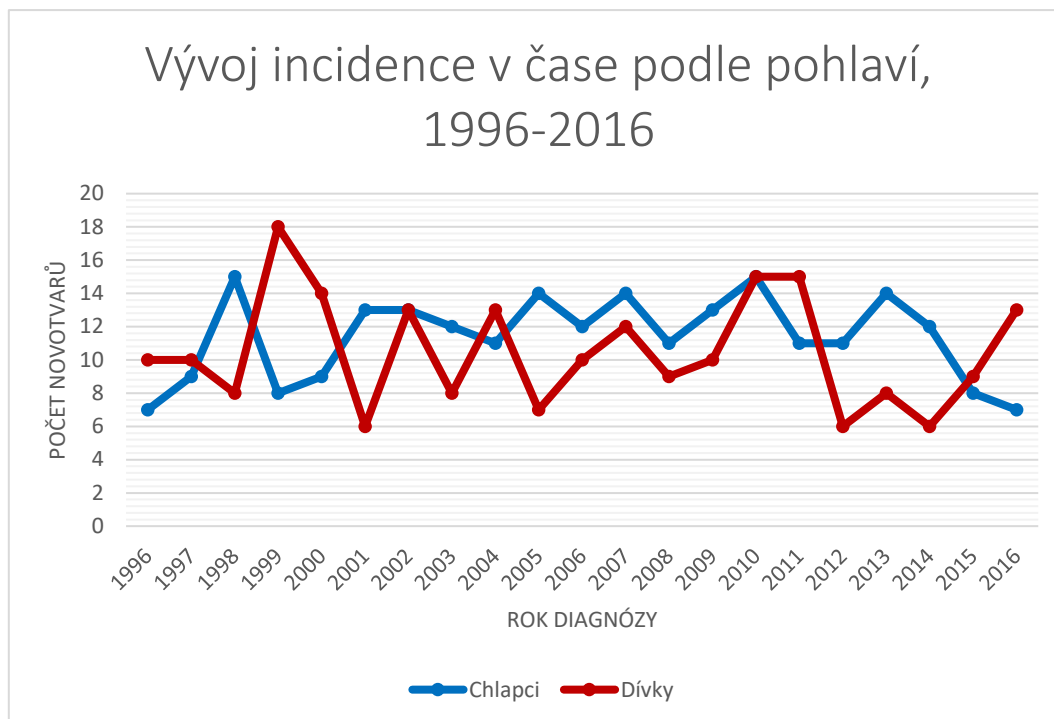
Incidence neuroblastomu u dětí ve věku 0–19 let v absolutním počtu kolísá. Ve sledovaném období 1996–2016 pozorujeme 20–30 onemocnění ročně, v posledních 5 letech o něco méně (mezi 15–25 případy). V roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno 20 případů, což je 10 nemocných na 1 000 000 dětí.

Tabulka 6: 5leté přežití u neuroblastomu

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
<b>2011-2016</b>	84,5 %	90,7 %	87,4 %
<b>2005-2010</b>	77,1 %	88,8 %	82,0 %
<b>1999-2004</b>	67,2 %	74,2 %	70,6 %

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

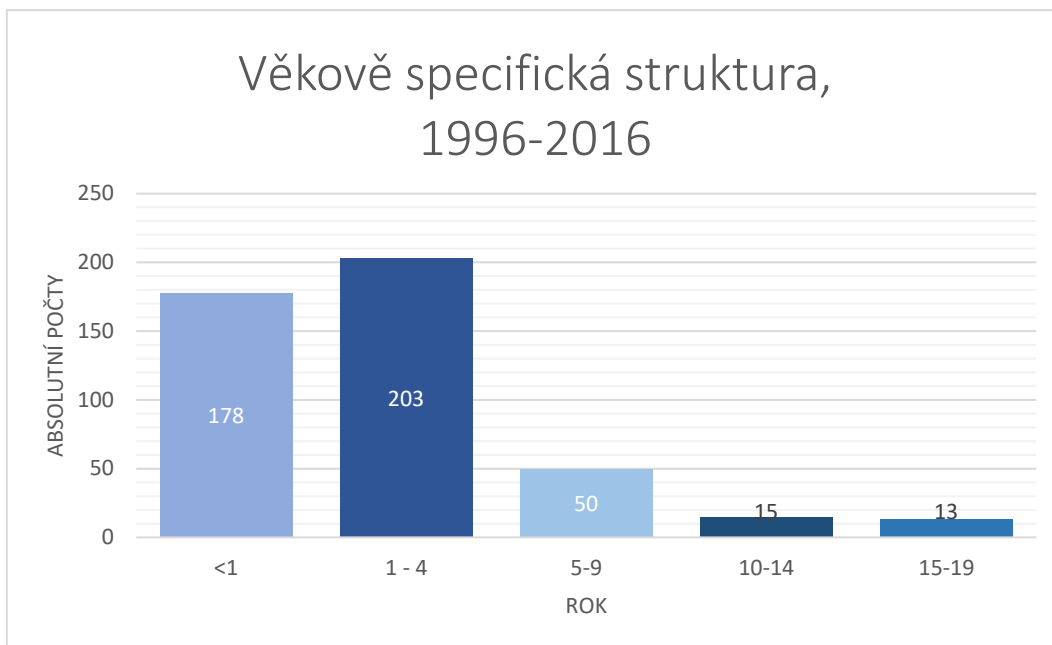




Obrázek 21: Incidence neuroblastomu v čase podle pohlaví

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Incidence neuroblastomu u chlapců ve věku 0–19 let je v absolutním počtu i v přepočtu na 1 000 000 dětí daného pohlaví převážně stejná jako u dívek. Ve sledovaných letech 1996-2016 byl neuroblastom diagnostikován celkem 239 chlapcům a 220 dívkám, poměr mezi oběma pohlavími je tedy přibližně 1 : 1. Výraznější rozdíly lze však pozorovat v roce 1999 a v posledních 6 letech.

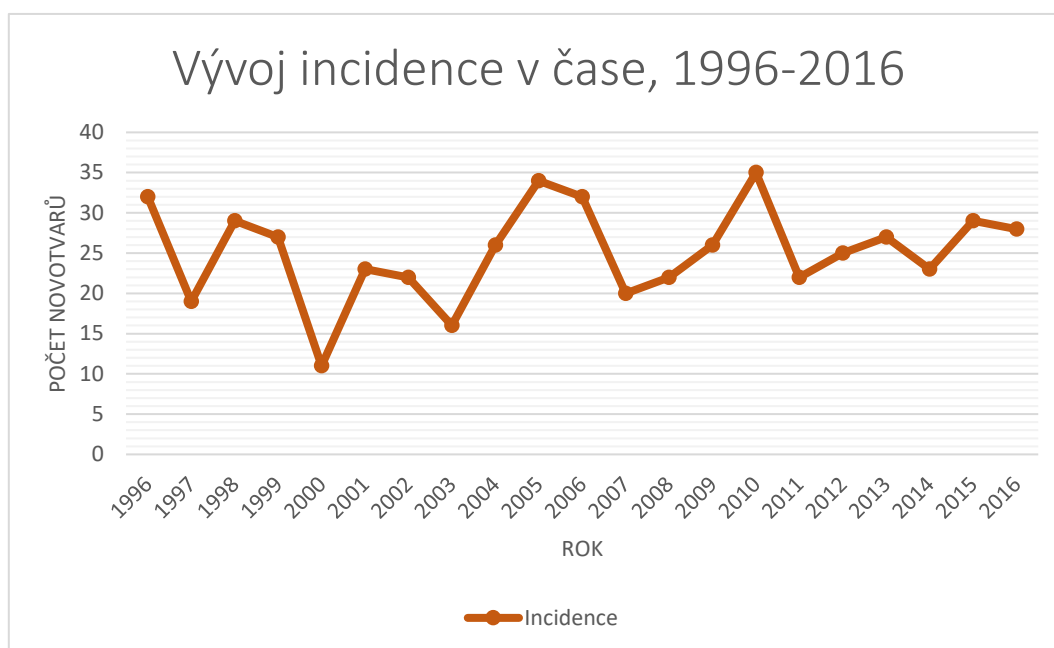


Obrázek 22: Počty pacientů dle věku

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Ve sledovaném období je v ČR více než 80 % pacientů s neuroblastomem mladších 4 let. Ve věkové skupině 5-9 let je zastoupeno 10 % případů. Dále incidence s věkem prudce klesá. Naopak s věkem roste klinická agresivita nádoru.

#### 4.4.5 Sarkomy měkkých tkání a jiné extraoseální sarkomy (ICCC IX)



Obrázek 23: Incidence sarkomů měkkých tkání v čase

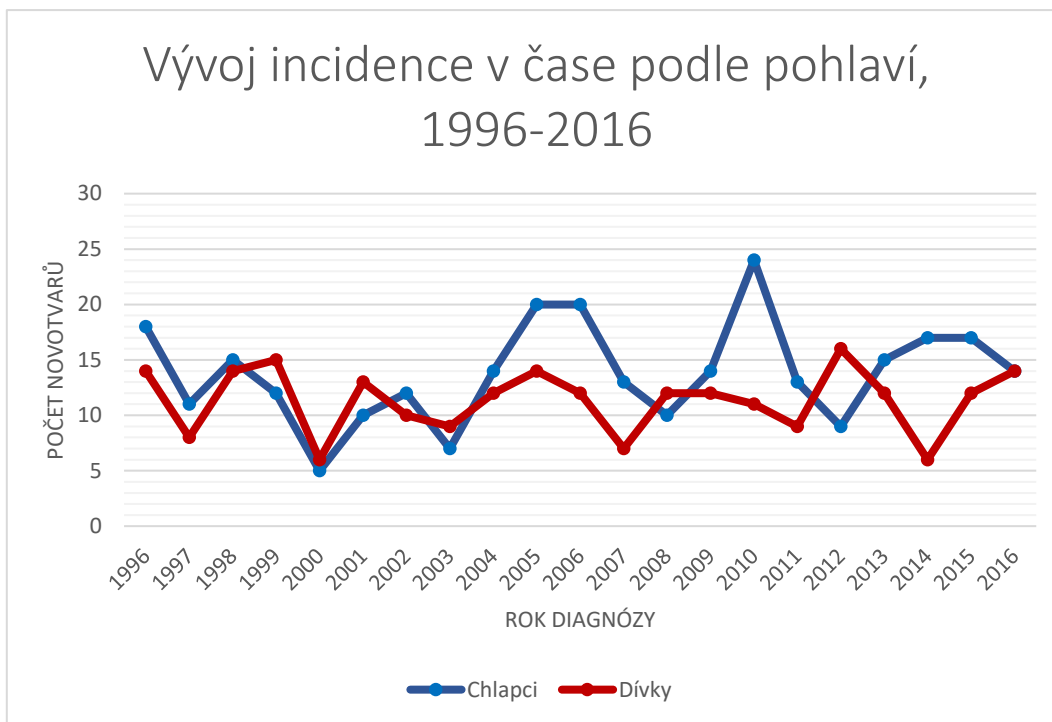
Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Incidence sarkomů u dětí ve věku 0–19 let v absolutním počtu v prvních sledovaných letech klesala až do roku 2000, po zbytek období je ale pozorován i přes výkyvy mírný nárůst počtu pacientů. V roce 2016 bylo v České republice nově diagnostikováno 28 onemocnění, což je 13 případů na 1 000 000 dětí.

Tabulka 7: 5leté přežití u sarkomů měkkých tkání

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
2011-2016	63,5 %	73,0 %	67,6 %
2005-2010	75,4 %	75,6 %	75,6 %
1999-2004	64,7 %	64,8 %	64,8 %

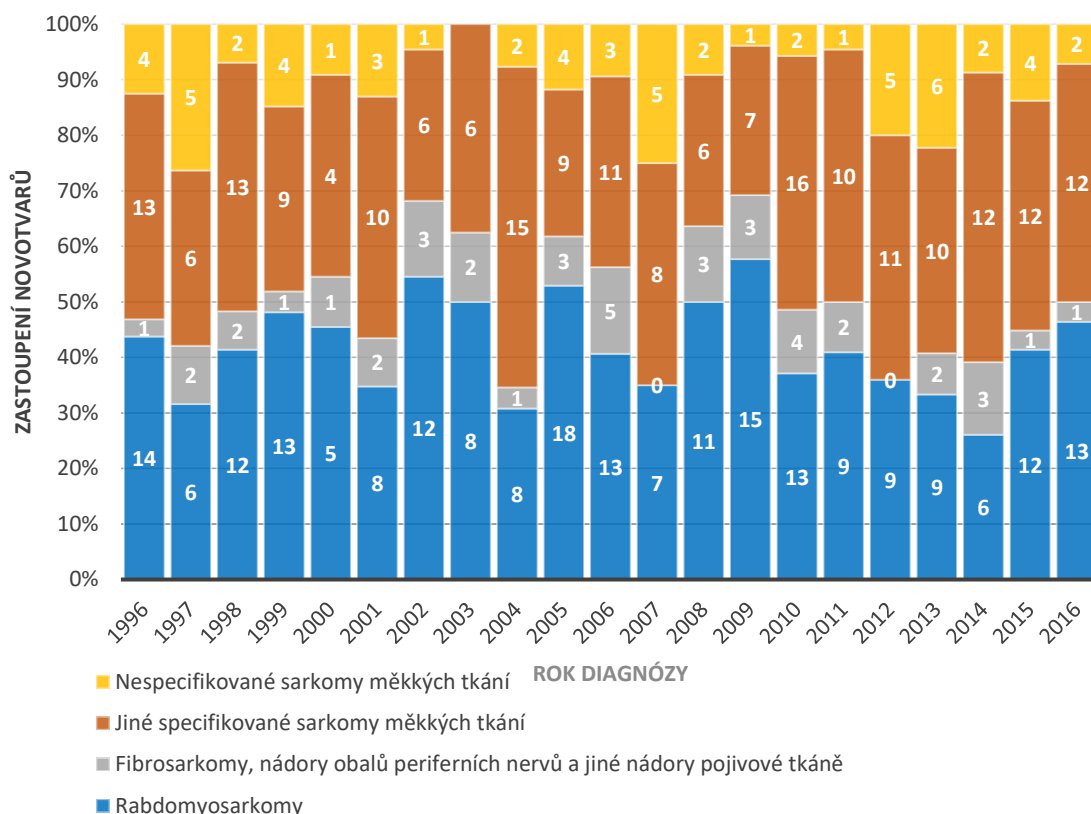
Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR



Obrázek 24: Incidence sarkomů měkkých tkání v čase podle pohlaví  
Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Incidence sarkomu měkkých tkání u chlapců a dívek ve věku 0–19 let je v absolutním počtu převážně vyrovnaná. Ve sledovaném období je celkový počet diagnostikovaných chlapců 290 a dívek 238. Výraznější převaha chlapců je však pozorována v letech 1994, 2005, 2006, 2010 a v letech 2014 a 2015. Poměr výskytu mezi chlapci a dívkami je v průměru 1,2 : 1.

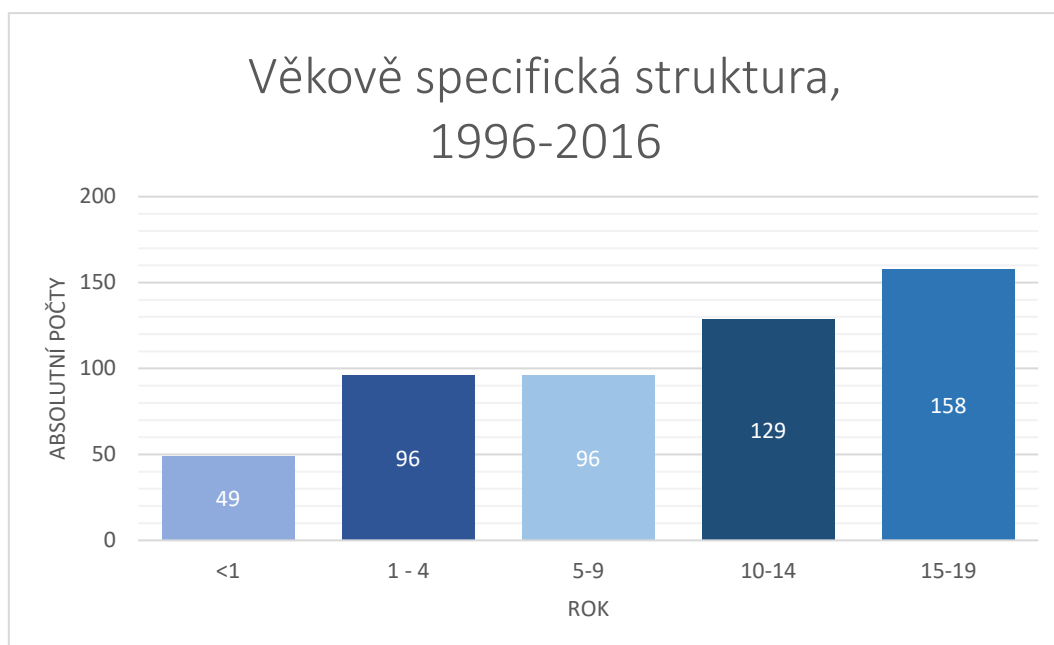
## Spektrum podskupin ICCC XI v čase, 1996-2016



Obrázek 25: Spektrum podskupin sarkomů měkkých tkání

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Ze spektra diagnostických podskupin sarkomů měkkých tkání dětí ve věku 0–19 let ve sledovaném období je patrná dlouhodobá stabilní převaha rabdomyosarkomu a jiných specifikovaných sarkomů měkkých tkání, podíly těchto dvou podskupin v letech kolísají. Celkový podíl rabdomyosarkomu v letech 1996-2016 je 42 %, jiných specifikovaných sarkomů měkkých tkání 39 %. Podíly ostatních dvou podskupin, fibrosarkomů a nespecifikovaných sarkomů měkkých tkání, jsou nízké.

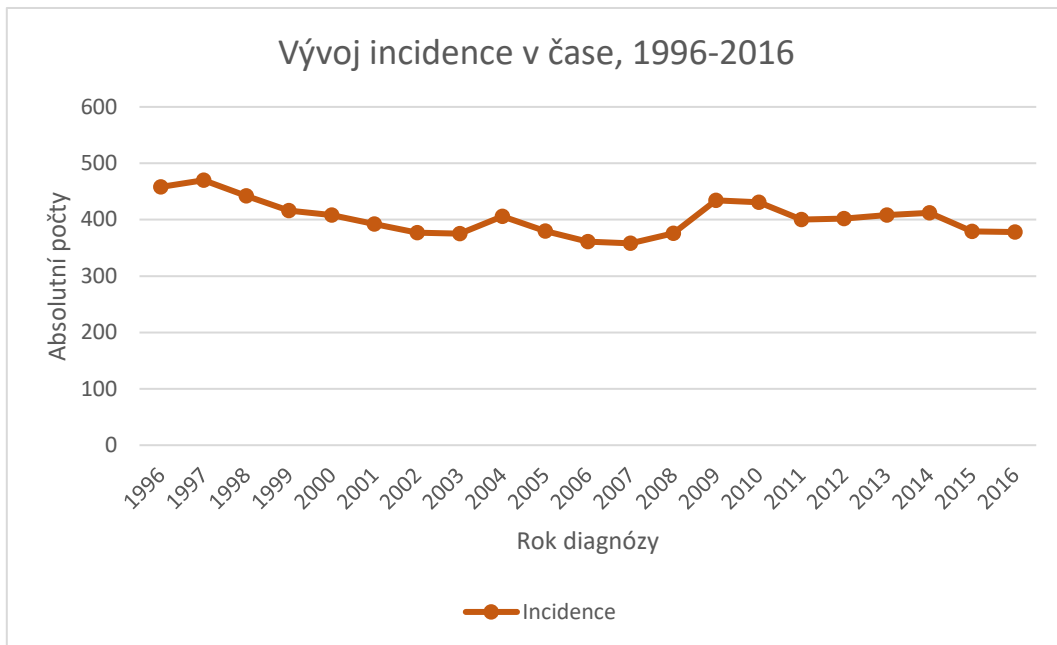


Obrázek 26: Počty pacientů dle věku

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

V období 1996–2016 dle zastoupení věkových skupin u nově nemocných je nejvíce pacientů ve věkové skupině 15-19 let (31 %). Incidence narůstá s věkem.

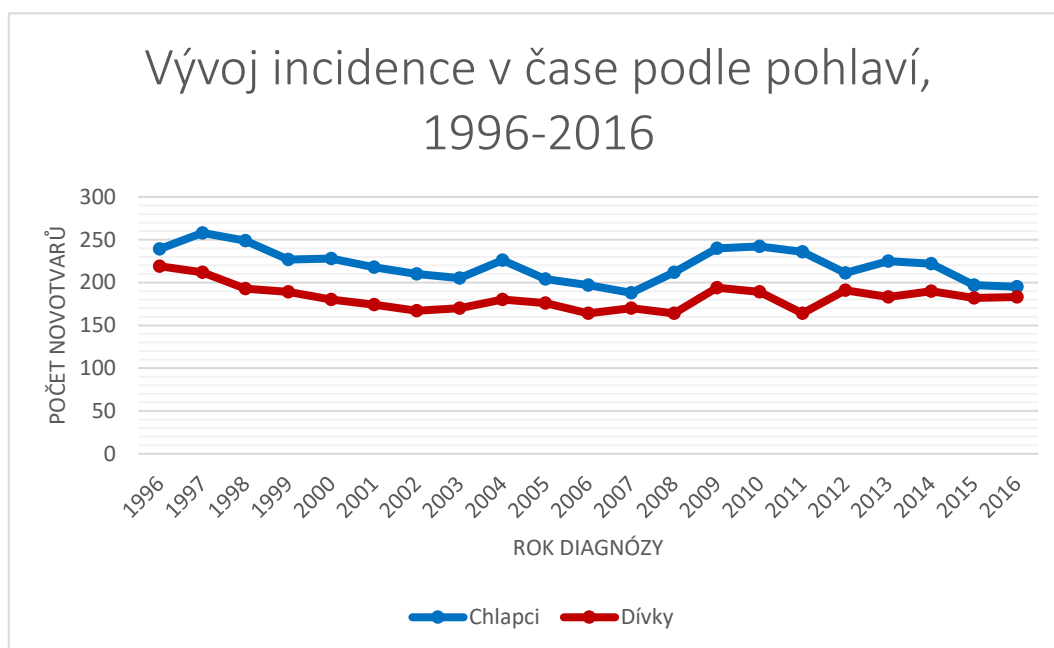
#### 4.4.6 Celkové shrnutí dětských onkologických onemocnění



Obrázek 27: Incidence zhoubných nádorů u dětí v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Celkový počet onemocnění u dětí ve věku 0-19 let za sledované období 1996-2016 je 8 463. Incidence zhoubných nádorů v absolutním počtu má do roku 2007 klesající tendenci. Rovněž v posledních třech letech incidence mírně poklesla. V roce 2016 bylo v ČR diagnostikováno 378 onemocnění, což je 181 případů na 1 000 000 dětí.

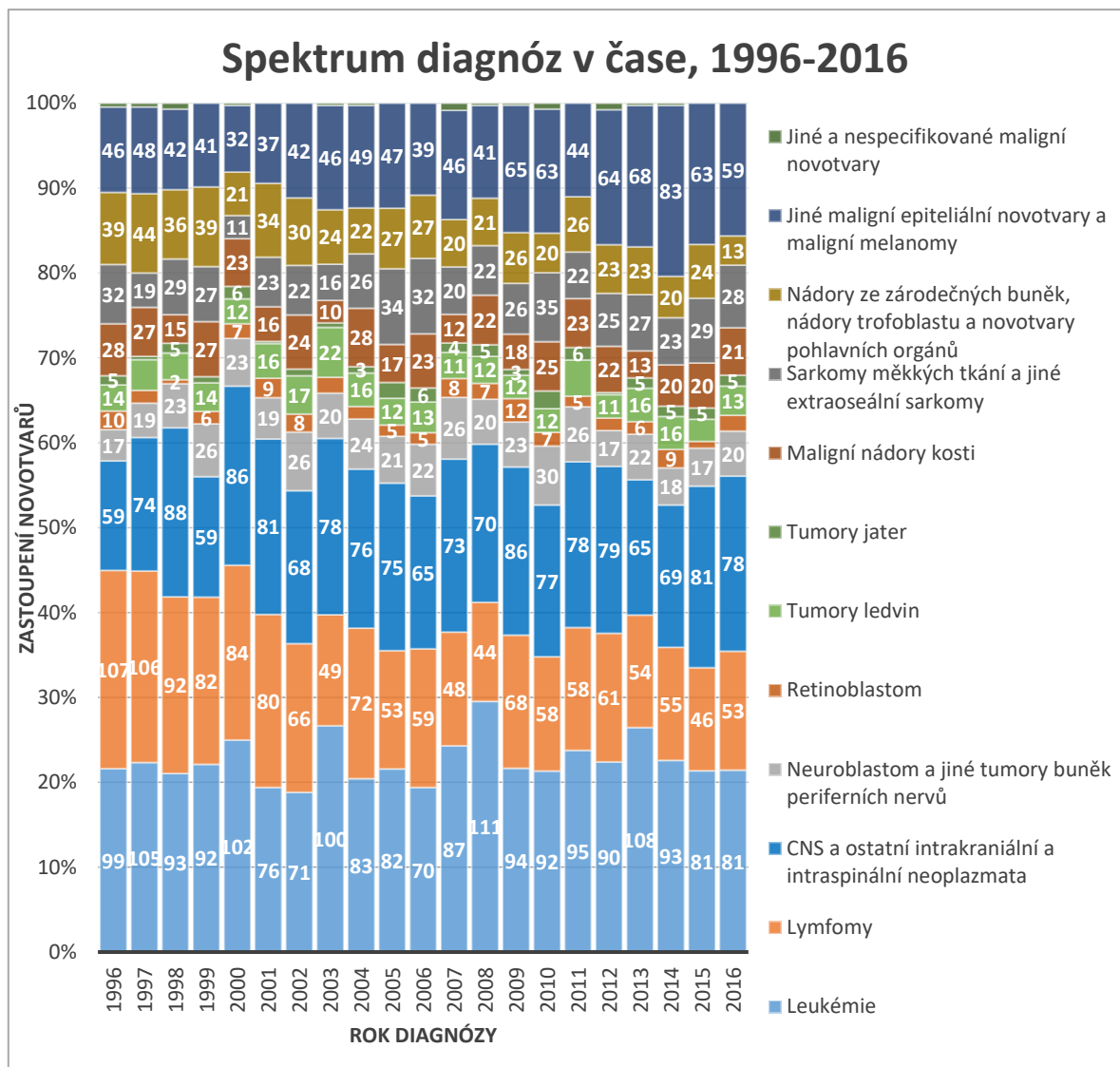


Obrázek 28: Incidence zhoubných nádorů u dětí v čase podle pohlaví

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Incidence zhoubných nádorů je u chlapců ve věku 0-19 let v absolutním počtu vyšší než u dívek. V posledních dvou letech byly však hrubé incidence u obou pohlaví téměř totožné. Celkový počet novotvarů ve sledovaných letech 1996-2016 byl u chlapců 4 629 a u dívek 3 834.

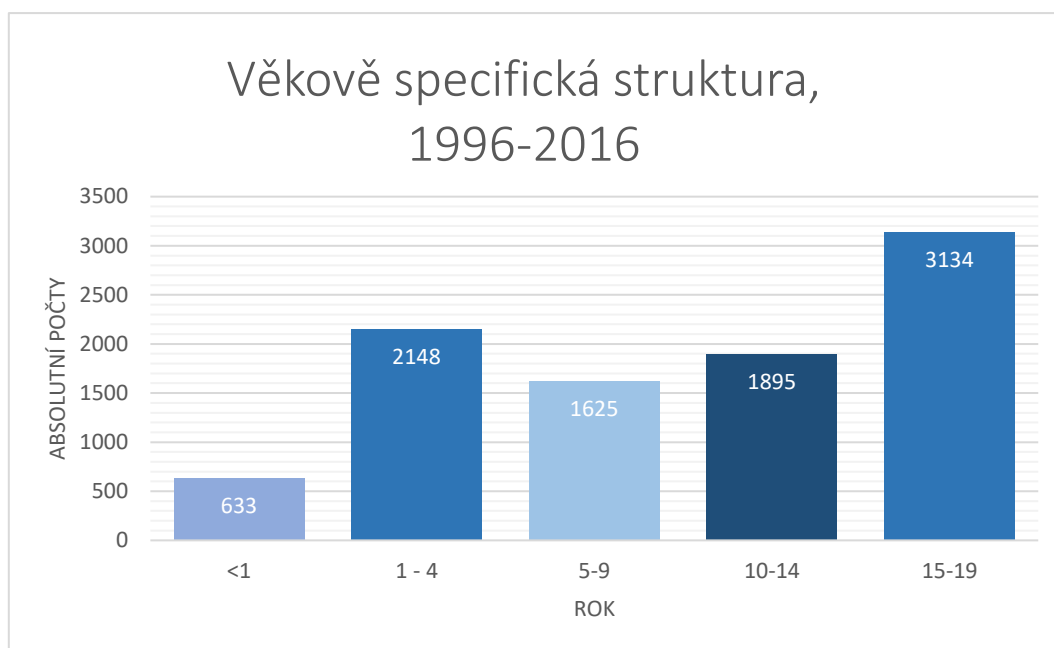




Obrázek 29: Spektrum zhoubných nádorů u dětí v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

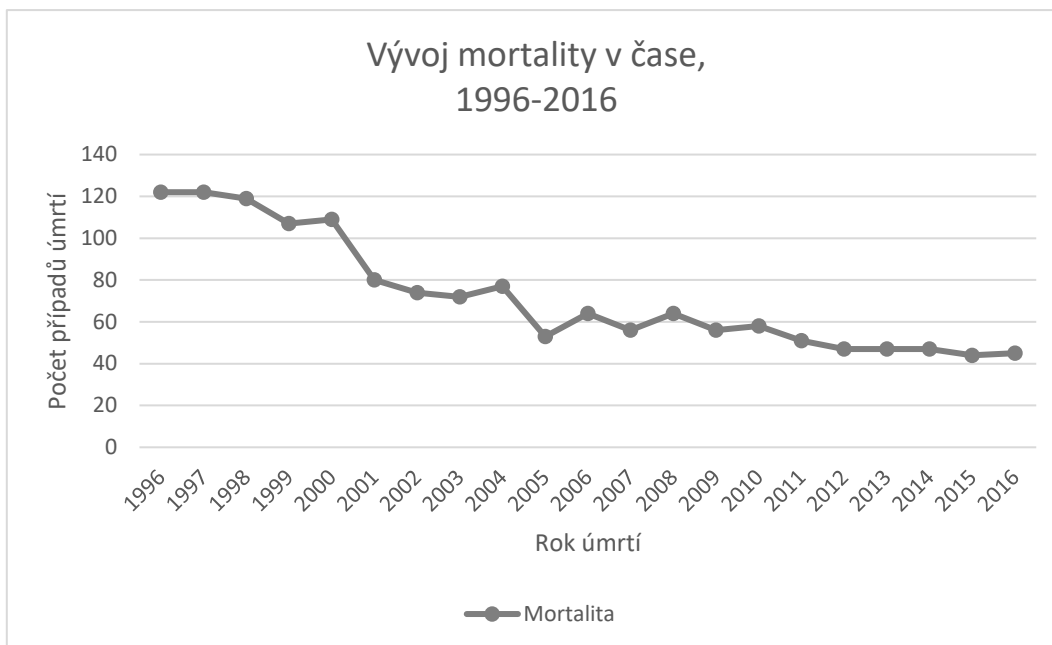
Ze spektra diagnostických skupin maligních onemocnění u dětí ve věku 0-19 let je patrný mírný nárůst podílu onemocnění CNS a jiných maligních epiteliálních novotvarů a maligních melanomů. Naopak mírný pokles je patrný u lymfomů a nádorů ze zárodečných buněk.



Obrázek 30: Počty pacientů dle věku

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Dle zastoupení věkových skupin je nově nemocných nejvíce pacientů mezi nejmladšími dětmi do 4 let a u adolescentů ve věku 15-19 let. Nejvyšší incidence zhoubných onemocnění na 1 000 000 dětí je u věkové skupiny <1 rok (267,5 případů na 1 000 000 dětí).



Obrázek 31: Mortalita zhoubných nádorů u dětí v čase

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

Mortalita zhoubných nádorů u dětí ve věku 0-19 let v absolutním potu po celé sledované období 1996-2016 klesá, po počátečním prudkém poklesu v posledních letech spíše mírně. Celkový počet úmrtí je u dětí v letech 1996-2016 1 514. V roce 2016 zemřelo v ČR 45 dětí na zhoubný nádor, což je 21 případů na 1 000 000 dětí.

Tabulka 8: 5leté přežití zhoubných nádorů u dětí

Rok	Chlapci	Dívky	Celkem
<b>2011-2016</b>	86,7 %	88,6 %	87,5 %
<b>2005-2010</b>	82,7 %	84,7 %	83,6 %
<b>1999-2004</b>	78,9 %	82,4 %	80,3 %

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z NOR

## 5 Diskuse

Dětští pacienti tvoří podle mých zjištěných údajů 5 % onkologicky nemocných podstupujících léčbu v protonovém centru v Praze. Primář protonového centra MUDr. Jiří Kubeš, Ph.D. řekl v dubnu 2017 deníku metro, že děti tvoří zhruba 12 % pacientů PTC. To dokazuje zvýšení počtu léčených dospělých pacientů.

Pražské protonové centrum má kapacitu pro dva tisíce pacientů za rok. Jedno protonové centrum podobného rozsahu jako je to pražské, je pro 10 až 15 miliónů obyvatel. Nejvíce protonových center na počet obyvatel má Japonsko (16 center s protony a 6 center používajících uhlíkové ionty). V Evropě je to pak Nizozemsko se 3 centry na zhruba 17 miliónů obyvatel, ovšem tato centra jsou menší než to v ČR.

Zkoumané diagnózy zhoubných onemocnění u dětí obsahují 5 nejpočetnějších skupin. Sledovaným znakem byl počet dětských pacientů v jednotlivých letech 1996-2016, jejich pohlaví, věk a dlouhodobé přežití.

První diagnostickou skupinou byla leukémie, jakožto nejčastější maligní onemocnění dětského věku. Podle průměrné hodnoty z let 1996-2016 tvoří 23 % všech dětských malignit. Podle Linkos.cz, (© 2019) leukémie tvoří 30 % zhoubných nádorů v dětském věku. Ze zpracovaných dat vyplývá, že incidence ve sledovaných letech značně kolísá. I přes výkyvy je ale pozorován přibližně stabilní počet nových případů tohoto onemocnění. Mortalita od roku 1996 klesá. Zatímco v roce 1996 zemřelo 30 pacientů z 99 diagnostikovaných, v roce 2016 zemřelo z 81 případů 10 nemocných. Tabulka 3 udává relativní procenta vývoje 5letého přežití v čase, která se s rozvojem protinádorové a podpůrné léčby zvyšují. Na obrázku 8 je graf znázorňující incidenci leukémie v čase podle pohlaví, kdy ve všech sledovaných letech byla převaha nemocných na straně chlapců. Obrázek 9 rozděluje leukémii na podskupiny, kde největší podíl na incidenci má akutní lymfoblastická leukémie (ALL), která tvoří v průměru z let 1996-2016 74 % všech leukémií. Podle Linkos.cz, (© 2019) je ALL zastoupena v 80 %. Obrázek 10 zobrazuje věkové rozložení pacientů s diagnózou ICCC I, kdy nejvíce nemocných je u nejmladších dětí do 5 let.

Třetím nejčastějším zhoubným nádorem u dětí a mladistvých jsou maligní lymfomy. Podle Linkos.cz, (© 2019) tvoří 10 % maligním onemocnění u dětí. Dle mých výpočtů podle dat z NOR je průměrná hodnota z let 1996-2016 16 % malignit. Podle obrázku 11 incidence lymfomů poklesla zhruba o polovinu. V roce 1996 bylo diagnostikováno 107 onemocnění, v roce 2016 to bylo 53. Tabulka 4 ukazuje, že opět jako u leukémie procento 5letého přežití roste. Obrázek 12 znázorňuje

vývoj incidence lymfomů v čase podle pohlaví. Převaha incidence je poměrem 1,5 : 1 na straně chlapců. Spektrum podskupin lymfomů na obrázku 13 ukazuje stabilní převahu Hodgkinova lymfomu zhruba z 55 %. Podle Linkos.cz, (© 2019) tvoří Hodgkinův lymfom 40 % případů. Z obrázku 14 vyplývá, že lymfomy se týkají především dospívajících pacientů.

Nádory centrální nervové soustavy jsou nejčastějšími solidními nádory u dětí. Podle průměrné hodnoty z období 1996-2016 tvoří 19 % dětských malignit. Podle Šlampa et al., (2007) je to 20 - 30 %. Obrázek 15 ukazuje trend mírně rostoucí v absolutním počtu pacientů. Naopak mortalita ve sledovaném období i přes výkyvy celkově klesá. Tabulka 5 ukazuje průměrná procenta 5letého přežití v čase. Trend je jako u předešlých zkoumaných skupin diagnóz rostoucí. Podle obrázku 16 je incidence i u nádorů CNS vyšší u chlapců než u dívek. Graf spekter podskupin ukazuje stabilní převahu astrocytomů. Dle obrázku 18 se zastoupením věkových skupin u nově nemocných je nejvíce pacientů mezi dětmi kolem 3 let věku, s rostoucím věkem dětí případů s diagnózou ICC III ubývá.

Neuroblastomy tvoří asi 5 % dětských nádorů. Podle Šlampa et al., (2007) je to 7-10 %. Incidence neuroblastomu podle zpracovaného grafu na obrázku 19 ve sledovaných letech značně kolísá. V tabulce 6 jsou zpracována průměrná procenta 5letého přežití v jednotlivých obdobích. Trend je i u neuroblastomu rostoucí. Obrázek 20 znázorňuje vývoj incidence v čase podle pohlaví. Pozorujeme poměr mezi oběma pohlavími přibližně 1 : 1. Podle grafu na obrázku 21 je neuroblastom onemocnění dětí nejmladšího věku. Více než 80 % pacientů je ve sledovaných letech mladších 4 let.

Sarkomy měkkých tkání představují svým 7% podílem pátou nejčastější malignitu dětského věku. Na obrázku 22 je zpracován vývoj počtu pacientů v čase. Incidence velmi kolísá, ovšem v posledních letech je pozorován mírný nárůst počtu pacientů. V tabulce 7 jsem zpracovala průměrná relativní procenta 5letého přežití, kdy v letech 2005-2010 byly lepší výsledky o 8 % než v letech 2011-2016. Obrázek 23 vyjadřuje vývoj incidence podle pohlaví, kdy je v absolutním počtu mírná převaha chlapců nad dívkami. Ze spektra podskupin sarkomů vyplývá značná převaha rhabdomyosarkomů nad ostatními diagnózami. Podle věkově specifické struktury na obrázku 25 vidíme nárůst počtu pacientů s přibývajícím věkem.

Celkové shrnutí vývoje incidence v čase popisuje obrázek 30. Incidence zhoubných nádorů v absolutním počtu má do roku 2007 klesající tendenci, pak následuje nárůst onemocnění a v posledních třech letech (2014-2016) incidence mírně poklesla. Vyšší incidence dětských malignit je u chlapců. Ze spektra diagnostických skupin je patrný mírný nárůst podílu onemocnění

CNS v čase, naopak mírný pokles je u lymfomů. Na obrázku 33 je znázorněna věkově specifická struktura dětských pacientů, kdy nejvíce nemocných je u nejmladších pacientů do 4 let a u dospívajících ve věku 15-19 let. Podle obrázku 34 mortalita zhoubných nádorů u dětí ve sledovaném období 1996-2016 klesá. Po počátečním prudkém poklesu v posledních letech spíše mírně. Tabulka 8 ukazuje relativní procento 5letého přežití malignit u dětí. Procenta v průběhu období vzrostla.

Nejvíce onkologicky nemocných dětí a mladistvých ve věku 0-19 let má při věkově standardizované incidenci (jaký byl počet případů na 1 000 000 osob, kdyby zkoumaná populace měla stejnou věkovou strukturu jako populace standardu) Belgie 211,1 (2004-2013). Podobnou incidenci má i Itálie (1992-2013) a Chorvatsko (2001-2014). Hodnotu ASR (age-standardised rate) mezi 180-190 má Švýcarsko (1990-2013) a Norsko (1990-2013). Následuje Česká republika s 173,5 (1990-2012), podobně je na tom třeba Francie (1993-2012), Nizozemsko (1993-2013) nebo Německo (1994-2013). Mezi země s nejnižší incidencí patří Velká Británie (2000-2011) s 149,5 případy, Rusko (1998-2015) s číslem 142,1 a Polsko (2001-2013) 140,3. Nejnižší hodnotu ASR v Evropě má Bulharsko (1990-2013) 124,6.

## 6 Závěr

V teoretické části bakalářské práce jsou zpracovány informace z dostupné literatury, odborných článků a webových stránek. Jsou zde kapitoly o odlišnostech nádorů u dětí a dospělých, prevenci v dětské onkologii, příznacích nádorových onemocnění, jejich diagnostice, léčbě a komplikacích. Shrnuta jsou i nejčastější maligní onemocnění u dětí a adolescentů. V práci jsou popsány i kapitoly o moderních technikách radioterapie včetně průběhu terapie protonovým svazkem, jejích výhod a nevýhod, kde bylo čerpáno z poznatků z pracoviště z Protonového centra v Praze. Cílem této práce bylo analyzovat specifikace komplexní onkologické péče o dětského pacienta a dále analyzovat onkologická onemocnění dětí dle věku a diagnóz.

Odpověď na výzkumnou otázku, zdali stoupá počet onkologicky nemocných dětí v České republice, byla vytvořena na základě analýzy údajů o počtu pacientů ve věku 0-19 let za období 1996-2016. Statistická data byla čerpána z Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. Výsledky jsou graficky znázorněny, popsány a porovnány s údaji udávanými v odborné literatuře a webových stránkách [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz). Počet onkologicky nemocných dětí v ČR má ve sledovaných letech spíše klesající tendenci, takže incidence nádorových onemocnění u dětí podle provedeného výzkumu neroste.

Bakalářská práce by mohla být použita jako studijní materiál pro studenty, zdravotnické pracovníky i širokou veřejnost.

## Seznam použité literatury

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK, 2010. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-648-9.
2. BAJČIOVÁ, Viera et al., 2013. *Náhlé příhody v dětské onkologii*. Praha: Mladá fronta Aeskulap. ISBN 978-80-204-2877-6.
3. BAJČIOVÁ, Viera, 2015b. K nádorům predisponující syndromy v dětském věku – role pediatra primárního kontaktu. *Pediatric pro praxi*. 16(5), 300-304. ISSN 1803-5264.
4. BAJČIOVÁ, Viera. Prevence rakoviny [přednáška]. In: *Linkos.cz* [online]. Brno: Brněnské onkologické dny, 12. 4. 2015a. [cit. 2019-11-05]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/informace-o-prevenci/vysilani-o-prevenci/zaznamy-minulych-vysilani/odpovidali-jsme-vam-na-otazky-o-prevenci-rakoviny>.
5. BĚLOHLÁVEK, Otakar a Edita KUBÍČKOVÁ, 2013. Pozitronová emisní tomografie v diagnostice dětských nádorů. *Klinická onkologie*. 16(Suppl 2003), 97-99. ISSN 1802-5307.
6. BÜCHLER, Tomáš, Viera BAJČIOVÁ, Ludmila BOUBLÍKOVÁ, et al., 2017. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
7. CIMBÁLNÍKOVÁ, Eva a Iva BRABCOVÁ, 2018. Úloha sestry v ošetrovatelské péči o dítě během chemoterapie. *Onkologie*. 12(1), 42–46. ISSN 1803-5345.
8. ČECHÁK, Tomáš a Tereza HANUŠOVÁ, 2016. *Problematika protonové terapie*. České vysoké učení technické v Praze. Dostupné také z: [www.sujb.cz](http://www.sujb.cz)
9. HASHIMOTO, Kazuhiko, Shunji NISHIMURA, Naohiro OKA a Masao AKAGI, 2020. Clinical features and outcomes of primary bone and soft tissue sarcomas in adolescents and young adults. *Molecular and clinical oncology*. (12), 358-364. ISSN 2049-9450.
10. *Historie a současnost protonového centra* [online], Ptc.cz: ©2020. [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://www.ptc.cz/cs/o-nas/o-protonovem-centru>.
11. *Historie a současnost* [online]. Fnmotol.cz: ©2019. [cit. 2019-10-24]. Dostupné z: <http://www.fnmotol.cz/microsite-kdho/o-nas/historie-a-soucasnost>.



12. *Historie kliniky* [online], Fnbrno.cz: ©2019. [cit. 2019-10-24]. Dostupné z: <https://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/klinika-detske-onkologie/historie-kliniky/t2679>.
13. HYNKOVÁ, L., H. DOLEŽELOVÁ a P. ŠLAMPA, 2016. *Radioterapie – učební texty*. Klinika radiační onkologie, LF MU. Dostupné také z: [www.mou.cz](http://www.mou.cz).
14. KAISER, Adeel, John G. ELEY, Nasarachi E. ONYEUKU, et al., 2019. *Proton Therapy Delivery and Its Clinical Application in Select Solid Tumor Malignancies* [online]. [cit. 2019-12-08]. DOI: 10.3791/58372. Dostupné z: <https://www.jove.com/video/58372/proton-therapy-delivery-its-clinical-application-select-solid-tumor>.
15. KELLY, Kara M., 2015. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood*. 126(22), 2452-2458. ISSN 1528-0020.
16. KOUTECKÝ, Josef et al., 1997. *Nádorová onemocnění dětí a mladistvých*. Praha: Karolinum. ISBN 80-7184-246-X.
17. KOUTECKÝ, Josef, 2008. *Život mezi beznadějí a úspěchem*. Praha: Academia. Paměť (Academia). ISBN 978-80-200-1672-0.
18. KOUTECKÝ, Josef, Edita KABÍČKOVÁ a Jan STARÝ, 2002. *Dětská onkologie pro praxi*. Praha: Triton. ISBN 80-7254-288-5.
19. KREITLER, Shulamith a Myriam WEYL BEN ARUSH, c2004. *Psychosocial aspects of pediatric oncology*. Hoboken, NJ: Wiley. ISBN 0-471-49939-0.
20. KŘÍŽOVÁ, Hana a Petr VLČEK, 2003. Radionuklidová diagnostika a terapie tumorů v dětském věku. *Klinická onkologie*. 16(Suppl 2003), 100-102. ISSN 1802-5307.
21. KUN, Larry a Chris BELTRAN, 2009. Radiation therapy for children: evolving technologies in the era of ALARA. *Pediatric Radiology*. 39, 65–70. DOI: 10.1007/s00247-008-1098-0.
22. MALINOVÁ, Běla, 2003. Historie a současnost dětské radioterapie. *Klinická onkologie*. 16(Suppl 2003), 122-124. ISSN 1802-5307.
23. MECHL, Zdeněk a Dagmar BRANČÍKOVÁ, 2009. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Medicína pro praxi*. 6(6), 325–329. ISSN 1803-5310.

24. MLADOSIEVIČOVÁ, Beáta, Emilia KAISEROVÁ, A. FOLTINOVÁ a Hana PETRÁŠOVÁ, 2007. Dlhodobé nežiaduce účinky terapie u pacientov vyliečených z detskej malignity. *Klinická onkologie*. 20(1), 18-22. ISSN 1802-5307.
25. MOHAN, Radhe a David GROSSHANS, 2017. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 107, 26-44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.006>.
26. NEUWIRTH, J. et al., 2003. Význam a prínos zobrazovacích metod pro diagnostiku nádorů dětského věku. *Klinická onkologie*. 16(Suppl 2003), 93-96. ISSN 1802-5307.
27. *Pacient a rodina* [online], Linkos.cz: ©2019. [cit. 2019-10-24]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/vekova-specifika/>.
28. *Particle Therapy Co-Operative Group* [online], Ptcog.ch: ©2020. [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
29. PIZZO, Philip A. a David G. POPLACK, ed., 2015. *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. ISBN 978-1451194234.
30. *Prevence u dětí* [online]. Linkos.cz, ©2019. [cit. 2019-12-01]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/onkologicka-prevence/informace-o-prevenci/prevence-u-deti>.
31. REICHLOVÁ, Věra, Historie Kliniky dětské hematologie a onkologie FN Motol. 5. *psychoonkologické sympóziium* [online]. Brno, 23.9. 2014 [cit. 2019-10-24]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz>.
32. STARÝ, Jan, 2010. Akutní leukemie u dětí. *Onkologie*. 4(2), 120-124. ISSN 1803-5345.
33. STOŽICKÝ, František a Josef SÝKORA, 2016. *Základy dětského lékařství*. Vydání druhé. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2997-1.
34. ŠLAMPA, P., K. ZITTERBART, L. DUŠEK, et al., 2007a. Ozáření kraniospinální osy u dětí s meduloblastomy v supinační poloze – dlouhodobé výsledky. *Cesk Slov Neurol N*. 170/103(3), 308-314. ISSN 1802-4041.
35. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007b. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-2461-443-4.

36. ŠTĚRBA, Jaroslav, 2008. *Podpůrná péče v dětské onkologii*. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů. ISBN 978-80-7013-483-2.
37. TORRISI, Lorenzo, 2015. Radiotherapy Improvements by Using Au Nanoparticles. *Recent Patents on Nanotechnology*. 9(2), 1-12. ISSN 2212-4020.
38. TÓTHOVÁ, Kristína, Historie Kliniky dětské onkologie FN Brno. 5. *psychoonkologické sympóziium* [online]. Brno, 23.9. 2014 [cit. 2019-10-24]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz>.
39. URAYAMA Y., Kevin, Julie VON BEHREN a Peggy REYNOLDS, 2006. Birth Characteristics and Risk of Neuroblastoma in Young Children. *American Journal of Epidemiology*. 165(5), 486-495. ISSN 1476-6256.
40. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online], Uzis.cz: ©2020. [cit. 2020-03-24]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz>.
41. VOKURKA, Samuel, c2008. *Základní hemato-onkologická onemocnění a jejich charakteristiky*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-553-6.
42. VONDRÁČEK, Vladimír, 2013. *Protonová terapie – fyzikální základy*. Proton therapy center. Dostupné také z: <https://slideslive.com/38889957/protonova-terapie-fyzikalni-zaklady>.
43. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ, 2012. *Klinická onkologie pro sestry*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3742-3.
44. ZHANG, Rui, Rebecca M HOWELL, Annelise GIEBELER, Phillip J TADDEI, Anita MAHAJAN a Wayne D NEWHAUSER, 2013. Comparison of risk of radiogenic second cancer following photon and proton craniospinal irradiation for a pediatric medulloblastoma patient. *Physics in Medicine & Biology*. 58(4), 807–823. DOI: 10.1088/0031-9155/58/4/807. ISSN 1361-6560.

## Seznam tabulek a obrázků

Tabulka 1: Nejčastější časné lokální radiační komplikace .....	19
Tabulka 2: Toleranční dávky záření (TD 5/5) vybraných orgánů u dětských pacientů při standardní frakcionaci .....	21
Tabulka 3: 5leté přežití u leukémií .....	45
Tabulka 4: 5leté přežití u lymfomů.....	49
Tabulka 5: 5leté přežití u nádorů CNS .....	53
Tabulka 6: 5leté přežití u neuroblastomu .....	56
Tabulka 7: 5leté přežití u sarkomů měkkých tkání.....	59
Tabulka 8: 5leté přežití zhoubných nádorů u dětí.....	67
Obrázek 1: Fixace dětského pacienta umělohmotnou maskou a vakuovou matrací .....	35
Obrázek 2: Průchod protonu tkání .....	37
Obrázek 3: Hloubková depozice dávky .....	38
Obrázek 4: Dávková distribuce fotonů, protonů a protony generovaných neutronů při ozařování kraniospinální osy u čtyřletého pacienta.....	40
Obrázek 5: Fixace 3letého chlapce v celkové anestezii při ozařování kraniospinální osy v poloze na břicho .....	41
Obrázek 6: Počty dětských pacientů léčených v PTC v jednotlivých letech.....	43
Obrázek 7: Relativní zastoupení malignit u dětí (1996-2016).....	44
Obrázek 8: Incidence a mortalita leukémie v čase .....	45
Obrázek 9: Incidence leukémie v čase podle pohlaví.....	46
Obrázek 10: Spektrum podskupin leukémií.....	47
Obrázek 11: Počty pacientů dle věku .....	48
Obrázek 12: Incidence lymfomů v čase.....	49
Obrázek 13: Incidence lymfomů v čase podle pohlaví.....	50
Obrázek 14: Spektrum podskupin lymfomů.....	50
Obrázek 15: Počty pacientů dle věku .....	51
Obrázek 16: Incidence a mortalita u nádorů CNS v čase .....	52
Obrázek 17: Incidence nádorů CNS v čase podle pohlaví.....	53
Obrázek 18: Spektrum podskupin nádorů CNS.....	54
Obrázek 19: Počty pacientů dle věku .....	55
Obrázek 20: Incidence neuroblastomu v čase.....	56
Obrázek 21: Incidence neuroblastomu v čase podle pohlaví.....	57
Obrázek 22: Počty pacientů dle věku .....	58
Obrázek 23: Incidence sarkomů měkkých tkání v čase .....	59
Obrázek 24: Incidence sarkomů měkkých tkání v čase podle pohlaví .....	60
Obrázek 25: Spektrum podskupin sarkomů měkkých tkání .....	61
Obrázek 26: Počty pacientů dle věku .....	62
Obrázek 27: Incidence zhoubných nádorů u dětí v čase.....	63
Obrázek 28: Incidence zhoubných nádorů u dětí v čase podle pohlaví.....	64
Obrázek 29: Spektrum zhoubných nádorů u dětí v čase.....	65
Obrázek 30: Počty pacientů dle věku .....	66
Obrázek 31: Mortalita zhoubných nádorů u dětí v čase .....	67

## Přílohy

Příloha 1: Centra zabývající se v Evropě protonovou léčbou

Země	Kdo, kde	S/C/SC* max. energie (MeV)	Směr svazku	Zahájení léčby
<b>Anglie</b>	Clatterbridge	C 62	1 pevný svazek	1989
<b>Anglie</b>	Proton Partner's Rutherford CC, Newport	C 230	1 gantry**	2018
<b>Anglie</b>	The Christie Proton Therapy Center, Manchester	C 250	3 gantry**	2018
<b>Anglie</b>	Rutherford Health Proton Beam Therapy, Reading, Birkshire	C 230	1 gantry**	2019
<b>Anglie</b>	Rutherford Health Proton Beam Therapy, Northumberland	C 230	1 gantry**	2019
<b>Česká republika</b>	PTC Czech s.r.o., Prague	C 230	3 gantry**, 1 pevný svazek	2012
<b>Dánsko</b>	Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus	C 250	3 gantry**, 1 horizontální pevný svazek	2019
<b>Francie</b>	CAL/IMPT, Nice	C 65, SC 235	1 pevný svazek, 1 gantry**	1991, 2016
<b>Francie</b>	CPO, Orsay	C 230	1 gantry**, 2 pevné svazky	1991, 2014
<b>Francie</b>	CYCLHAD, Caen	C 230	1 gantry**	2018
<b>Itálie</b>	INFN-LNS, Catania	C 60	1 pevný svazek	2002
<b>Itálie</b>	CNAO, Pavia	S 250	3 horizontální, 1 vertikální pevný svazek	2011
<b>Itálie</b>	APSS, Trento	C 230	2 gantry**, 1 pevný svazek	2014
<b>Německo</b>	HZB, Berlin	C 250	1 pevný svazek	1998
<b>Německo</b>	RPTC, Munich	C 250	4 gantry**, 1 pevný svazek	2009
<b>Německo</b>	HIT, Heidelberg	C 250	2 pevné svazky, 1 gantry**	2009, 2012

<b>Německo</b>	WPE, Essen	C 230	4 gantry***, 1 pevný svazek	2013
<b>Německo</b>	UPTD, Dresden	C 230	1 gantry***	2014
<b>Německo</b>	MIT, Marburg	S 250	3 horizontální pevné svazky**	2015
<b>Nizozemsko</b>	UMC PTC, Groningen	C 230	2 gantry***	2018
<b>Nizozemsko</b>	HollandPTC, Delft	C 250	2 gantry**, 1 horiz. pevný svazek	2018
<b>Nizozemsko</b>	ZON PTC, Maastricht	SC 250	1 gantry**	2019
<b>Polsko</b>	IFJ PAN, Krakow	C 230	1 pevný svazek, 2 gantry	2011, 2016
<b>Rakousko</b>	MedAustron, Wiener Neustadt	S 253	2 horiz., 1 vertikální pevný svazek**, 1 gantry**	2016
<b>Rusko</b>	ITEP, Moscow	S 250	1 pevný svazek	1969
<b>Rusko</b>	JINR 2, Dubna	C 200****	1 pevný svazek	1999
<b>Rusko</b>	MIBS, Saint-Petersburg	C 250	2 gantry**	2018
<b>Rusko</b>	MRRC, Obninsk	S 250	1 pevný svazek	2016
<b>Rusko</b>	Federal HighTech Center of FMBA, Dimitrovgrad	C 230	4 gantry**	2019
<b>Španělsko</b>	Quironsalud PTC, Madrid	C 230	1 gantry**	2020
<b>Švédsko</b>	The Skandion Clinic, Uppsala	C 230	2 gantry**	2015
<b>Švýcarsko</b>	CPT, PSI, Villigen	C 250	3 gantry**, 1 horiz. pevný svazek	1984, 1996, 2013, 2018

\*S/C/SC = Synchrotron (S), Cyklotron (C), SynchroCyklotron (SC)

\*\* s tužkovým skenováním

\*\*\* s rozptylem svazku a tužkovým skenováním

\*\*\*\* degradovaný svazek

Zdroj: Vlastní zpracování dle dat z Particle Therapy Co-Operative Group, (2020)

## Seznam použitých zkratek

ALL	akutní lymfoblastická leukémie
CNS	centrální nervový systém
CSI	craniospinal irradiation – ozáření mozku a míchy
CT	výpočetní tomografie
EBV	Epstein-Barrové virus
EDTA	kyselina ethylendiaminotetraoctová
FDG	fluorodeoxyglukóza – radiofarmakum používané k vyšetření PET
Gy	jednotka absorbované dávky záření
i.v.	intravenózně
IF	involved field – léčba cílená na postižené uzliny
IGRT	radioterapie řízená obrazem
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku záření
MeV	megaelektronvolt
MIBG	metajondbenzylguanidin
MIBI	methoxyisobutylisonitril
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů – publikace kodifikující systém označování a klasifikace nemocí
MRI	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
PNET	primitivní neuroektodermový tumor
RTG	rentgenové zařízení
TBI	Total Body Irradiation – celotělové ozařování
TD	toleranční dávka
UZ	ultrazvuk
WHO	světová zdravotnická organizace