

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ & ΕΛΚΩΝ»

Διπλωματική Εργασία

Ακτινική δερματίτιδα σε παιδιά με καρκίνο

Αναστασία Γαμβρούλα

Αθήνα 2022

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΜΣ «ΘΕΡΑΠΕΙΑ & ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΡΑΥΜΑΤΩΝ & ΕΛΚΩΝ»

Διπλωματική Εργασία

Ακτινική δερματίτιδα σε παιδιά με καρκίνο

Αναστασία Γαμβρούλα

Αθήνα 2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Δούσης Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Επιβλέπων Καθηγητής)

Υπογραφή:

Κουτελέκος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Μέλος Τριμελούς
Εξεταστικής Επιτροπής)

Υπογραφή:

Νταφογιάννη Χρυσούλα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Υγείας &
Πρόνοιας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, (Μέλος Τριμελούς
Εξεταστικής Επιτροπής)

Υπογραφή:

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αναστασία Γαμβρουλά του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 19006, φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεραπεία & Φροντίδα Τραυμάτων & Ελκών» του Τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα



Αναστασία Γαμβρουλά

Δούσης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής. (Επιβλέπων Καθηγητής)

Ηλ. Υπογραφή

Copyright © Αναστασία Γαμβρουλά, 2022. Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved. Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θεραπεία & Φροντίδα Τραυμάτων & Ελκών» του Τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Νοσηλευτικής. Βεβαιώνω ότι η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά, όπου απαιτείται, και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα βιβλιογραφίας.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	4
Γενικό Μέρος.....	6
Κεφάλαιο 1: Παιδικός Καρκίνος.....	7
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	7
1.2 Τύποι παιδικών καρκίνων.....	8
1.3 Θεραπείες καρκίνου.....	9
Κεφάλαιο 2: Ακτινοθεραπεία στον παιδικό καρκίνο.....	11
2.1 Η χρήση της ακτινοθεραπείας στον παιδικό καρκίνο.....	11
2.2 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας.....	13
2.2.1 Φωτόνια.....	14
2.2.2 Πρωτόνια.....	15
2.3 Επιδράσεις ακτινοβολίας.....	16
Κεφάλαιο 3: Δερματίτιδα από ακτινοβολία.....	19
3.1 Κλινική Παρουσίαση.....	19
3.2 Παράγοντες κινδύνου.....	21
3.3 Πρόληψη ακτινικής δερματίτιδας.....	23
3.4 Νοσηλευτική διαχείριση ακτινικής δερματίτιδας.....	25
Σκοπός.....	29
Ειδικό Μέρος.....	30
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία.....	31
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα.....	34
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση.....	46
Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα.....	48
Περίληψη.....	49
Abstract.....	50
Βιβλιογραφία.....	51

Εισαγωγή

Η συνεχιζόμενη ταχεία πρόοδος στη μοριακή διάγνωση, την απεικόνιση ακριβείας και την ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών έχουν οδηγήσει σε ένα συνεχώς εξελισσόμενο τοπίο για τη θεραπεία των παιδιατρικών καρκίνων. Η ακτινοθεραπεία (RT) παραμένει ένα κρίσιμο στοιχείο της θεραπευτικής εργαλειοθήκης και ο ρόλος της στην εποχή της ιατρικής ακριβείας συνεχίζει να προσαρμόζεται και να υποβάλλεται σε επαναξιολόγηση (Ferlay et al., 2019).

Στην τρέχουσα εποχή, η πρόοδος στην πολυτροπική θεραπεία έχει οδηγήσει σε ποσοστά θεραπείας του παιδικού καρκίνου που πλησιάζουν το 85%. Υπολογίζεται ότι το 2020, θα υπάρχουν πάνω από μισό εκατομμύριο επιζώντες από καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Αυτή η επιτυχία έχει επιτευχθεί μέσω της συνεργασίας πολλαπλών τρόπων και των καινοτόμων κλινικών δοκιμών που έχουν αξιοποιήσει τη συνδυασμένη αποτελεσματικότητα των πρωτογενών κυτταροτοξικών τρόπων, της χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) και της RT (Salfelder et al., 2020).

Η RT είναι μια σημαντική αιτία καθυστερημένων επιπτώσεων και είναι κρίσιμη ευθύνη των ογκολόγων ακτινοβολίας να το κατανοήσουν αυτό και να συμβάλουν στη βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας και της επιβίωσης. Αν και το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης ήταν το σημείο αναφοράς για την επιτυχία της θεραπείας, είναι σαφές ότι η αυξανόμενη επιβίωση που σχετίζεται με τον καρκίνο αντικατοπτρίζεται από μια σχετική αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία (Ferrari et al., 2011).

Η ραγδαία ανάπτυξη της ακτινολογίας τα τελευταία χρόνια προκάλεσε σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου. Η ακτινοβολία σχετίζεται με μια ποικιλία παρενεργειών, οι οποίες εξαρτώνται από

διάφορους παράγοντες, για παράδειγμα, το σημείο της θεραπείας, τη δόση ακτινοβολίας και την τεχνική. Μία από τις ορατές και κοινές εκδηλώσεις της τοξικότητας από την ακτινοβολία είναι οι οξείες και χρόνιες δερματικές αντιδράσεις, που συνήθως περιγράφονται ως «δερματίτιδα από ακτινοβολία». Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η δερματίτιδα ορίζεται ως «φλεγμονή του δέρματος». Ωστόσο, η δερματίτιδα από ακτινοβολία καλύπτει ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων και εκδηλώσεων τοξικότητας του δέρματος μετά την ακτινοβολία. Το δέρμα μετά την RT μπορεί να φαίνεται υγιές, αλλά η εμφάνιση χρόνιας αντίδρασης μετά την ακτινοβολία μπορεί να αναπτυχθεί ξαφνικά και με διαφορετική βαρύτητα. Η χρόνια δερματίτιδα από ακτινοβολία είναι συνήθως μια μη αναστρέψιμη και προοδευτική κατάσταση, η οποία μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Zhang et al., 2013).

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει την ανάλυση μελετών που αφορούν τη δερματίτιδα από ακτινοβολία και το βαθμό τοξικότητας που επηρεάζει τους παιδιατρικούς ασθενείς. Μέσα από την παρούσα μελέτη επιχειρείται να βελτιωθεί η γνώση για την ακτινική δερματίτιδα στα παιδιά με καρκίνο προκειμένου να έχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1: Παιδικός Καρκίνος

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου, με επίπτωση περίπου 17 εκατομμυρίων νέων περιπτώσεων και 9,6 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται με καρκίνο το 2018 παγκοσμίως. Η βελτιστοποίηση των συμβατικών αντινεοπλασματικών θεραπειών και η ανάπτυξη νέων πολυτροπικών ογκολογικών στρατηγικών καθώς και διαγνωστικών διαδικασιών έχουν βελτιώσει σημαντικά τον τοπικό και συστηματικό έλεγχο του όγκου. Στη συνέχεια, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο διπλασιάστηκαν τα τελευταία 40 χρόνια, αν και με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών οντοτήτων όγκου. Ωστόσο, αυτό το αξιοσημείωτο κλινικό όφελος για τους ασθενείς κινδυνεύει από τις ιατρογενείς μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία που προκαλούνται κυρίως από τη γονοτοξική επίδραση των δύο βασικών πυλώνων της θεραπείας του καρκίνου: της θεραπείας με εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) και της ΧΜΘ (Ferlay et al., 2019).

Περίπου 12.000 νέες περιπτώσεις παιδικού καρκίνου διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες για ασθενείς ηλικίας 19 έως <1 ετών. Οι πιο συχνοί παιδικοί καρκίνοι περιλαμβάνουν τη λευχαιμία, τους όγκους του εγκεφάλου και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και τα λεμφώματα, με τα νευροβλαστώματα, τους όγκους Wilms και τα σαρκώματα να είναι λιγότερο συχνά. Τα τελευταία 20 χρόνια, τα ποσοστά επίπτωσης για διηθητικούς καρκίνους αυξήθηκαν από 11,5 ανά 100.000 το 1975 σε 14,5 ανά 100.000 το 2004. Ωστόσο, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης για τους παιδικούς καρκίνους έχει αυξηθεί από 58,1 % σε 79,6 % (Ferrari et al., 2011).

Η πλειονότητα της βελτίωσης στην επιβίωση έχει παρατηρηθεί στις λευχαιμίες και τα λεμφώματα, με τα ποσοστά επιβίωσης 5 ετών για την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) να αυξάνονται από 61% σε 88% και το μη Hodgkin λέμφωμα (NHL)

να αυξάνεται από 45% σε 88% σε εκείνη τη χρονική περίοδο. Αυτή η βελτίωση μπορεί να αποδοθεί στην πρόοδο της ΧΜΘ προσαρμοσμένη στην προγνωστική διαστρωμάτωση ή στον κίνδυνο, αλλά δευτερευόντως σε ενισχυμένες χειρουργικές τεχνικές και τεχνικές RT. Εξίσου σημαντικό, ο μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών και τυχαιοποιημένων δοκιμών ελέγχου που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία 50 χρόνια οδήγησε σε πιο αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν τις προαναφερθείσες μεθόδους παρά τη σχετική σπανιότητα των παιδιατρικών όγκων (Ferrari et al., 2011).

1.2 Τύποι παιδικών καρκίνων

Περίπου το 28% των παιδικών καρκίνων είναι λευχαιμία. Ορισμένοι άλλοι καρκίνοι περιλαμβάνουν όγκους εγκεφάλου, λέμφωμα και ορισμένους καρκίνους των οστών (οστεοσάρκωμα και σάρκωμα οστών Ewing). Περίπου το 27% των καρκίνων της παιδικής ηλικίας είναι όγκοι του εγκεφάλου, περίπου το 12% είναι λεμφώματα και περίπου το 4% είναι καρκίνοι των οστών.

Οι καρκίνοι που εμφανίζονται μόνο στα παιδιά είναι:

- Νευροβλάστωμα
- Ρετινοβλάστωμα
- Ραβδομυοσάρκωμα
- Όγκος Wilms

Σε αντίθεση με πολλούς καρκίνους ενηλίκων, οι καρκίνοι στα παιδιά τείνουν να είναι πολύ πιο ιάσιμοι. Πάνω από το 80% των παιδιών με καρκίνο επιβιώνουν τουλάχιστον 5 χρόνια (Zhang et al., 2013).

1.3 Θεραπείες καρκίνου

Οι κύριοι πυλώνες της θεραπείας του καρκίνου είναι η EBRT, η ΧΜΘ και η χειρουργική επέμβαση, οι οποίες συμπληρώνονται πιο πρόσφατα από στοχευμένες θεραπείες κατά των μοριακών δομών των καρκινικών κυττάρων και θεραπείες που βασίζονται στο ανοσοποιητικό. Για να επιτευχθεί ο βέλτιστος τοπικός και συστηματικός έλεγχος του όγκου, αναπτύχθηκαν ογκολογικές στρατηγικές από οριστικές στρατηγικές έως πολυτροπικές επιλογές σε επικουρικές και νεοεπικουρικές ρυθμίσεις. Εκτός από την επιδιωκόμενη εκρίζωση του όγκου, οι θεραπείες για τον καρκίνο συνδέονται αναπόφευκτα με την έκθεση του υγιούς ιστού του ασθενή που μπορεί να προκαλέσει δυσμενείς, ακόμη και θανατηφόρες παρενέργειες και όψιμες επιπτώσεις. Το 60-90% των επιζώντων από καρκίνο της παιδικής ηλικίας αναπτύσσουν μία ή περισσότερες χρόνιες παθήσεις και το 20-80% αντιμετωπίζουν σοβαρά και θανατηφόρα όψιμα επακόλουθα κατά την ενηλικίωση.

Η κλινική εφαρμογή της ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία περίπου του 60% όλων των ασθενών με καρκίνο. Μόνο μικρά κλάσματα ασθενών αντιμετωπίζονται με βραχυθεραπεία ή ραδιοϊσότοπα για πιο συγκεκριμένες οντότητες όγκου. Η γονοτοξική επίδραση της IR χρησιμοποιείται για να σκοτώσει κακοήγη κύτταρα ή τουλάχιστον να απενεργοποιήσει τον πολλαπλασιασμό τους. Η IR προκαλεί ισχυρά μια μεγάλη ποικιλία βλαβών στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), όπως βλάβη βάσης, διασταυρώσεις DNA. Μια μεγάλη ποικιλία κυτταροστατικών φαρμάκων έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες επτά δεκαετίες και χορηγείται σε ασθενείς με όγκο σε διαφορετικούς συνδυασμούς και πολυτροπικές ρυθμίσεις θεραπείας για την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων (Travis et al., 2012).

Η εισαγωγή της ΧΜΘ στη δεκαετία του 1960 επέτρεψε τη χρήση της προσέγγισης πολλαπλών τρόπων, δηλαδή, σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση και

ακτινοβολία, στη θεραπεία του καρκίνου. Ως αποτέλεσμα, η επιβίωση από καρκίνους της παιδικής ηλικίας, πολλοί από τους οποίους ήταν θανατηφόροι στην προ-ΧΜΘ εποχή, έχει αυξηθεί δραματικά από 20-30% τη δεκαετία του 1960 σε 62% στη δεκαετία του 1970 (θνησιμότητα 4,5/100.000). Η τρέχουσα θνησιμότητα είναι 2,6/100.000 και η επιβίωση είναι 83%, που σημαίνει ότι η σύγχρονη ιατρική μπορεί να θεραπεύσει τέσσερα στα πέντε παιδιά με καρκίνο (Matloub et al., 2011).

Κεφάλαιο 2: Ακτινοθεραπεία στον παιδικό καρκίνο

2.1 Η χρήση της ακτινοθεραπείας στον παιδικό καρκίνο

Στο πρώιμο ιστορικό της θεραπείας του παιδιατρικού καρκίνου, η χειρουργική εκτομή και στη συνέχεια η RT χρησίμευαν ως οι κύριες μέθοδοι θεραπείας. Η επακόλουθη εισαγωγή σχημάτων ΧΜΘ είχε ως αποτέλεσμα συνδυαστικές θεραπείες με μείωση της δόσης RT σε πολλές περιπτώσεις. Η περαιτέρω βελτίωση των σχημάτων ΧΜΘ και οι σημαντικές πρόοδοι στις τεχνικές RT έχουν οδηγήσει σε βελτιώσεις στα αποτελέσματα της νόσου, περιορίζοντας παράλληλα τις καθυστερημένες τοξικότητες, κρίσιμες για τη θεραπεία των παιδικών καρκίνων. Πρόσφατα, οι δραματικές και γρήγορες εξελίξεις στην ιατρική ακριβείας, τις οποίες ορίζουμε εδώ ως πιο ακριβή γονιδιωματικό και μοριακό χαρακτηρισμό μεμονωμένων όγκων, ανάπτυξη στοχευμένων αντικαρκινικών φαρμάκων και βελτιωμένη ακρίβεια και συμμόρφωση της RT, επέτρεψαν θεραπευτικές προσεγγίσεις που μπορεί να είναι καλύτερα προσαρμοσμένες σε κάθε ασθενή (Zhang et al., 2013).

Η RT παρέμεινε βασική και μια από τις πιο αποτελεσματικές αντικαρκινικές θεραπείες. Ωστόσο, αυτές οι εξελίξεις στην ιατρική απαιτούν συνεχή επαναξιολόγηση του ρόλου της RT σε αυτό το εξελισσόμενο τοπίο. Ένας κρίσιμος στόχος στη θεραπεία των παιδιατρικών κακοηθειών είναι η διατήρηση αποτελεσματικού ελέγχου του καρκίνου, ελαχιστοποιώντας όσο το δυνατόν περισσότερο τις όψιμες τοξικότητες. Από τη μία πλευρά, μπορεί να είναι δελεαστικό να προσπαθήσουμε να παραλείψουμε ή να περιορίσουμε τη χρήση της RT για καρκίνους της παιδικής ηλικίας, δεδομένων των πιθανών καθυστερημένων επιπτώσεων σε μια εποχή βελτιώσεων στις στοχευμένες συστηματικές θεραπείες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να είναι κατάλληλο για επιλεγμένους ασθενείς, εφόσον μπορεί να διατηρηθεί ο έλεγχος της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η δυνατότητα της RT να συνεργάζεται με στοχευμένα φάρμακα θα

πρέπει να διερευνηθεί και να αξιοποιηθεί πλήρως μέσω βελτιώσεων στη συμμόρφωση με ρυθμιζόμενη με ένταση ακτινοθεραπεία (IMRT) και θεραπεία πρωτονίων, καλύτερη ακρίβεια με καθοδήγηση εικόνας και μειώσεις της δόσης και των όγκων θεραπείας όπου χρειάζεται, επιτρέποντας μειωμένη τοξικότητα και βελτιωμένη θεραπευτική αναλογία με την RT (Packer et al., 2017).

Η χρήση της RT ήταν ιστορικά μια από τις μεγάλες επιτυχίες στη θεραπεία των παιδιατρικών καρκίνων, ιδιαίτερα σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL), HL, ραβδομυοσάρκωμα, Wilms και σάρκωμα Ewing. Ξεκινώντας τη δεκαετία του 1960, το Ερευνητικό Νοσοκομείο Παίδων St. Jude ήταν πρωτοπόρος σε μερικές από τις πρώτες δοκιμές για την ALL. Αυτές οι δοκιμές «Ολικής θεραπείας» αύξησαν σημαντικά το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης της ALL με τη χρήση αυξημένης κρανιονωτιαίας ακτινοβολίας. Την επόμενη δεκαετία, η National Wilms Tumor Society ξεκίνησε μια σειρά τυχαιοποιημένων μελετών και καθιέρωσε τη χρήση της RT στον όψιμο όγκο του Wilms. Ωστόσο, παρά αυτές τις επιτυχίες, η RT είναι γεμάτη προκλήσεις και ανεπιθύμητες παρενέργειες που είχαν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη χρήση της στη θεραπεία παιδικών καρκίνων τα τελευταία 20 χρόνια (Wolden, et al., 2012).

Αν και η RT είναι κυτταροτοξική έναντι των καρκινικών κυττάρων, έχει επίσης επιβλαβείς επιδράσεις στο φυσιολογικό ιστό. Μία από τις πιο σημαντικές παρενέργειες για παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν RT ήταν η ανεπάρκεια αύξησης και ανάπτυξης. Άλλες καθυστερημένες επιπτώσεις περιλαμβάνουν γαστρεντερική δυσλειτουργία, πνευμονικές και καρδιακές ανωμαλίες, νευρογνωστικά ελλείματα, στειρότητα και δευτερογενείς καρκίνοι. Καθώς οι όψιμες επιδράσεις της RT στον παιδιατρικό καρκίνο έχουν τεκμηριωθεί καλά, έχει γίνει μια συντονισμένη προσπάθεια να περιοριστεί η χρήση της, σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, σε κλινικά σενάρια στα

οποία τα οφέλη είναι καλά τεκμηριωμένα και υπερτερούν των κινδύνων. Ωστόσο, για να διατηρηθεί μια ευνοϊκή θεραπευτική αναλογία, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη βελτιστοποίηση του οφέλους με τη δόση RT και μειώσεις όγκου όπου είναι εφικτό (Gibbs, Tuamokumo, Yock, 2006).

2.2 Μέθοδοι Ακτινοθεραπείας

Η RT είναι μια τεχνικά πολύπλοκη προσπάθεια σε σχέση με το σχεδιασμό και την παροχή θεραπείας. Η διαδικασία έχει εξελιχθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες για να επιτρέψει τον καλύτερο ορισμό των στόχων ακτινοβολίας αξιοποιώντας αποτελεσματικά υψηλής ποιότητας διαγνωστική απεικόνιση και βελτιωμένη παροχή ολοένα και πιο σύμμορφης θεραπείας μέσω σχεδιασμού με τη βοήθεια υπολογιστή και τρόπων θεραπείας σωματιδίων/πρωτονίων. Αυτή η βελτιωμένη συμμόρφωση συμβάλλει σε χαμηλότερα ποσοστά οξέων και όψιμων επιδράσεων από την RT, η οποία συνδέεται με βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής σε αυτόν τον πληθυσμό όπου η μακροπρόθεσμη επιβίωση της νόσου μπορεί να επιτευχθεί εύκολα στο υπόβαθρο των ενεργά αναπτυσσόμενων νευρικών ιστών.

Οι δύο κυρίαρχες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη παιδιατρική ογκολογία ακτινοβολίας είναι η ακτινοβολία φωτονίων και πρωτονίων. Αν και παράγονται με διαφορετικά μέσα, ένα θέμα που δεν εμπίπτει στο πεδίο αυτής της ανασκόπησης, το καθένα παρέχεται από μια δέσμη που προέρχεται έξω από τον ασθενή και εναποθέτει ενέργεια στο κρεβάτι του όγκου του ασθενούς και σε περιοχές με κίνδυνο εξάπλωσης του όγκου. Η ακτινοβολία είτε από φωτόνια είτε από πρωτόνια προκαλεί θραύσματα διπλής αλυσίδας στο DNA που μπορεί να επηρεάσει την κυτταρική διαίρεση και να οδηγήσει σε μιτωτική καταστροφή (Merchant et al., 2009).

2.2.1 Φωτόνια

Τα φωτόνια, που συνήθως αναφέρονται ως ακτίνες X, είναι αφόρτιστες οντότητες με δυαδικότητα κύματος-σωματιδίου. Όταν παράγονται από ένα γραμμικό επιταχυντή, τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία ακτινοβολίας, τα φωτόνια έχουν ένα φάσμα ενεργειών (αν και αναφέρεται η μέγιστη τιμή). Οι γραμμικοί επιταχυντές παρέχουν θεραπεία με ποικίλα μέσα, το καθένα με τα δυνατά και τα αδύνατα σημεία του. Προγραμματίζονται πιο απλές θεραπείες, που σημαίνει ότι οι δέσμες επιλέγονται και τοποθετούνται χειροκίνητα για να καλύψουν τον ιστό στόχο και να υπολογίσουν τη δόση που λαμβάνεται τόσο από το στόχο ακτινοβολίας όσο και από τους κοντινούς ιστούς. Αυτό μπορεί να επαναληφθεί μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή ισορροπία δόσης στον όγκο και στους περιβάλλοντες ιστούς. Τα σχέδια θεραπείας μπορούν να δημιουργηθούν σχετικά γρήγορα, γενικά σε μία έως δύο ημέρες. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται λιγότερο βέλτιστα όταν ο στόχος βρίσκεται κοντά σε υγιή όργανα που δεν μπορούν να ανεχθούν μεγάλη δόση ακτινοβολίας ή όταν ο στόχος έχει ακανόνιστη γεωμετρία, έτσι ώστε η βέλτιστη κάλυψη των κοιλοτήτων ή των κυρτοτήτων έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες δόσεις στους περιβάλλοντες ιστούς (Diller et al., 2009).

Η IMRT επιτρέπει την κάλυψη στόχων ακανόνιστου σχήματος καθορίζοντας εκ των προτέρων τη συνταγογραφούμενη δόση ακτινοβολίας και την κάλυψη καθώς και τα όρια δόσης για φυσιολογικούς ιστούς. Η IMRT επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης της έντασης της δέσμης ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης θεραπείας. Οι στόχοι θεραπείας μεταβιβάζονται σε έναν ηλεκτρονικό αλγόριθμο βελτιστοποίησης που δημιουργεί ένα σχέδιο που βελτιστοποιεί την κατανομή της δόσης ακτινοβολίας σε σχέση με τους στόχους θεραπείας. Το πλεονέκτημα αυτών των προσεγγίσεων είναι η πολύ καλή προσαρμογή της κατανομής της δόσης ακτινοβολίας

δεδομένης της ανατομίας οποιουδήποτε ασθενή χρησιμοποιώντας εξοπλισμό που είναι ευρέως διαθέσιμος. Τα μειονεκτήματα, ωστόσο, είναι ότι ο σχεδιασμός της θεραπείας διαρκεί πολύ περισσότερο (από μία έως δύο εβδομάδες) και ότι εμφανίζεται μια χαμηλή δόση ακτινοβολίας σε μεγαλύτερο όγκο φυσιολογικών ιστών (Vatner et al., 2018).

2.2.2 Πρωτόνια

Τα πρωτόνια που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία ακτινοβολίας παράγονται από ένα κυκλοτρόνιο. Υπάρχουν δύο βασικοί τρόποι με τους οποίους χορηγούνται τα πρωτόνια: η παθητική σκέδαση (PS) και η σάρωση με δέσμη μολυβιού (PBS). Δεδομένων των πλεονεκτημάτων της τεχνολογίας δέσμης μολυβιού, τα νεότερα κέντρα θεραπείας παρέχουν πρωτόνια αποκλειστικά με PBS. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο ολοκληρωμένη δόση, τη δόση που λαμβάνεται από ολόκληρο το σώμα και όχι μόνο τον όγκο στόχο, και έτσι μειώνεται η έκταση των οξέων και καθυστερημένων επιπτώσεων από τη θεραπεία και έχει τη δυνατότητα να μειωθεί ο κίνδυνος δεύτερων νεοπλασμάτων με βάση μελέτες μοντελοποίησης (Chung et al., 2013).

Η χρήση της θεραπείας με πρωτόνια έχει κερδίσει ευρεία αποδοχή στην παιδοογκολογική κοινότητα. Λόγω των φυσικών χαρακτηριστικών της δέσμης πρωτονίων, υπάρχει ένα θεωρητικό πλεονέκτημα για τη χρήση της, λόγω της μείωσης της συνολικής δόσης στους κανονικούς ιστούς σε σύγκριση με τα φωτόνια. Η ικανότητα των πρωτονίων να εξοικονομούν φυσιολογικούς ιστούς πέρα από ένα καθορισμένο βάθος έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη ή καθόλου δόση στα γύρω όργανα. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία προτείνει ότι ο τοπικός έλεγχος με θεραπεία πρωτονίων είναι συγκρίσιμος με τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με IMRT. Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία για παιδιά με όγκους στον εγκέφαλο που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πρωτόνια έδειξε ότι σε

3ετή παρακολούθηση, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πρωτόνια είχαν παρόμοια αποτελέσματα ποιότητας ζωής σε σύγκριση με υγιή παιδιά και καλύτερα από τα παιδιά με χρόνια νόσο (Kuhlthau et al. 2012). Μια ανασκόπηση 19 παιδιών που έλαβαν θεραπεία με πρωτόνια για μυελοβλάστωμα έδειξε ωτοτοξικότητα βαθμού 3 και 4 σε ποσοστό 5% σε παρακολούθηση 1 έτους (Moeller et al., 2011). Σε μια άλλη μελέτη ασθενών με όγκο στον εγκέφαλο, το 47% που έλαβαν πρωτόνια μόνο και το 33% των παιδιών που έλαβαν πρωτόνια σε συνδυασμό με φωτόνια ανέπτυξαν ενδοκρινική δυσλειτουργία (Viswanathan et al. 2011).

2.3 Επιδράσεις ακτινοβολίας

Η χειρουργική επέμβαση, η ΧΜΘ και η RT έχουν συσχετιστεί με διαφορετικές όψιμες τοξικότητες. Η RT έχει υποστηριχθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη όψιμης τοξικότητας από τη θεραπεία. Ενώ η RT μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδεις και ινωτικές αντιδράσεις τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, ορισμένες όψιμες επιπλοκές παρατηρούνται μόνο στα παιδιά επειδή η RT μπορεί να επηρεάσει την αύξηση και την ανάπτυξη φυσιολογικών οργάνων.

Η RT μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες επειδή η ακτινοβολία επηρεάζει τα φυσιολογικά υγιή κύτταρα καθώς και τα καρκινικά κύτταρα. Η εξωτερική RT σχεδιάζεται προσεκτικά για να προσπαθήσει να μειώσει τη βλάβη που προκαλεί η ακτινοβολία στον υγιή ιστό. Οι παρενέργειες που μπορεί να εμφανίσει το παιδί εξαρτώνται από το μέρος του σώματος που θεραπεύεται και τον τύπο της RT που χρησιμοποιείται.

Βραχυπρόθεσμες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται τις ημέρες ή τις εβδομάδες αμέσως μετά την RT. Μερικές από τις πιο κοινές βραχυπρόθεσμες παρενέργειες της εξωτερικής RT περιλαμβάνουν:

Δερματικές αντιδράσεις – η RT μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει μια αντίδραση στο δέρμα όπως ηλιακό έγκαυμα, προκαλώντας το δέρμα να γίνει πιο σκούρο ή να γίνει επώδυνο και να εμφανιστεί φαγούρα.

Κούραση – η θεραπεία μπορεί να κάνει το παιδί να αισθάνεται κουρασμένο για μερικές εβδομάδες ή μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και έμετος – αυτό είναι πιο συχνό εάν η περιοχή θεραπείας βρίσκεται κοντά στο στομάχι ή τον εγκέφαλο.

Τριχόπτωση – οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν απώλεια μαλλιών στην περιοχή που θεραπεύεται. Τα μαλλιά σχεδόν πάντα ξαναβγαίνουν μετά το τέλος της θεραπείας, αλλά μπορεί να έχουν διαφορετική υφή ή χρώμα από αυτό που ήταν πριν.

Μείωση του αριθμού των αιμοσφαιρίων – ανάλογα με την περιοχή που θεραπεύεται, η RT μπορεί μερικές φορές να επηρεάσει τον μυελό των οστών, όπου παράγεται αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένους μώλωπες και αιμορραγία, κίνδυνο λοιμώξεων ή αναιμία.

Οι ακριβείς παρενέργειες που θα παρουσιάσει το παιδί εξαρτώνται από την περιοχή του σώματος που υποβάλλεται σε θεραπεία.

Μακροχρόνιες και «όψιμες» παρενέργειες της ακτινοθεραπείας

Η RT μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει παρενέργειες που μπορεί να διαρκέσουν μήνες μετά τη θεραπεία. Οι «όψιμες» ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μην εμφανιστούν παρά μόνο χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας. Πιθανές μακροπρόθεσμες και όψιμες παρενέργειες περιλαμβάνουν:

Αναπτυξιακά προβλήματα – η θεραπεία του εγκεφάλου μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο ένα παιδί μεγαλώνει και αναπτύσσεται σωματικά και πνευματικά.

Δεύτεροι καρκίνοι – ανάλογα με το που χρησιμοποιείται η RT, υπάρχει πολύ μικρή πιθανότητα να αυξήσει τον κίνδυνο να αναπτύξει ένα παιδί άλλο τύπο καρκίνου αργότερα στη ζωή του.

Κεφάλαιο 3: Δερματίτιδα από ακτινοβολία

3.1 Κλινική Παρουσίαση

Η RT ως θεραπευτική μέθοδος περιλαμβάνει την παροχή μιας δόσης ακτινοβολίας που είναι αρκετά υψηλή για να σκοτώσει τον όγκο, ενώ παράλληλα εξασφαλίζει όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος του υγιούς φυσιολογικού ιστού από τα επακόλουθα της ακτινοβολίας. Η παιδιατρική RT μπορεί να είναι δύσκολη για διάφορους λόγους.

Οι ακτίνες X υψηλής ενέργειας που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη RT παράγουν συμβάντα άμεσου και έμμεσου ιονισμού που όχι μόνο οδηγούν σε τραυματισμό καρκινικών κυττάρων, αλλά θέτουν επίσης κίνδυνο τραυματισμού σε φυσιολογικούς ιστούς. Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε RT λαμβάνουν μικρές, καθημερινές δόσεις ακτινοβολίας. Ο κλινικός στόχος είναι να επιτευχθεί θανάτωση του όγκου μετά από επανειλημμένη έκθεση, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη βλάβη στον υγιή περιβάλλοντα ιστό. Αναπόφευκτα, ωστόσο, ένα μικρό κλάσμα ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων στη βασική στιβάδα του δέρματος τραυματίζεται ή καταστρέφεται, επιταχύνοντας τη μείωση του πληθυσμού των διαφοροποιημένων επιδερμικών κερατινοκυττάρων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απολέπιση - δηλαδή το ξεφλούδισμα και την αποβολή της επιδερμίδας - ανάλογα με τη συνολική δόση ακτινοβολίας που παρέχεται. Η διαταραχή της λειτουργίας του δερματικού φραγμού εγκυμονεί κινδύνους σχηματισμού τραύματος, απώλειας της ανοσοποιητικής λειτουργίας και μόλυνσης (Singh et al., 2016).

Η οξεία φάση της δερματίτιδας από ακτινοβολία συχνά ορίζεται ως οι αλλαγές που παρατηρούνται εντός 90 ημερών μετά την RT. Η ανάπτυξη οξείας δερματίτιδας από ακτινοβολία ακολουθεί προβλέψιμη πορεία. Ενώ υπάρχουν πολλά συστήματα για τη βαθμολόγηση των επιδράσεων του δέρματος από την RT, αυτά που αναφέρονται

πιο συχνά είναι η κλίμακα βαθμολόγησης από το Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (US Department of Health and Human Services, 2019).

Παροδικό, ήπιο ερύθημα μπορεί να εμφανιστεί εντός ωρών από την RT, πιθανόν λόγω της διαστολής των τριχοειδών αγγείων λίγο μετά την έκθεση του ασθενή στην ακτινοβολία. Ωστόσο το ερύθημα που σχετίζεται με την RT τυπικά δεν εμφανίζεται πριν από 2 έως 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Οι θύλακες της τρίχας και οι σμηγματογόνοι αδένες μπορεί να επηρεαστούν νωρίς κατά τη διάρκεια της RT, οδηγώντας σε ξηρό δέρμα και απώλεια μαλλιών. Καθώς αναπτύσσεται το ερύθημα, μπορεί να ακολουθήσει μια αντίδραση που μοιάζει με ηλιακό έγκαυμα, με συσχετισμένο οίδημα, κνησμό, ευαισθησία και αίσθημα καύσου. Η ξηρή απολέπιση, η οποία εκδηλώνεται ως κνησμός και απολέπιση του δέρματος, μπορεί να εμφανιστεί 3 έως 6 εβδομάδες μετά το σχήμα RT, σε αθροιστικές δόσεις άνω των 20Gy. Με αυξανόμενες δόσεις ακτινοβολίας πάνω από 30-40Gy, οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν υγρή απολέπιση - μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από τρυφερό, κόκκινο δέρμα που σχετίζεται με ορώδες εξίδρωμα, αιμορραγική κρούστα και πιθανότητα ανάπτυξης βολβών. Λόγω της διάσπασης του δερματικού φραγμού, αυτό το στάδιο είναι γενικά επώδυνο. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη ευαισθησία σε τραυματισμό από επαφή, ιδιαίτερα σε περιοχές κάμψης επιρρεπείς σε καταπόνηση τριβής (Zenda et al., 2016).

Η οξεία δερματική αντίδραση συνήθως κορυφώνεται σε 1-2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της RT. Καθώς τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα ξαναπληθαίνουν και η ανοσολογική απόκριση αντιστρέφεται, τα συμπτώματα της οξείας δερματίτιδας υποχωρούν στους περισσότερους ασθενείς. Ο χρόνος για την επίλυση οποιασδήποτε απολέπισης, ερυθήματος και οιδήματος είναι συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Δεν είναι ασυνήθιστο να επιμένει η υπολειπόμενη μεταφλεγμονώδης

υπερμελάγχρωση, αλλά αυτή συνήθως εξασθενεί τους επόμενους μήνες μετά τη θεραπεία (Miller et al., 2011).

Η χρόνια δερματίτιδα ακτινοβολίας τυπικά ορίζεται ως αλλαγές που συμβαίνουν περισσότερες από 90 ημέρες μετά από μια πορεία με RT. Οι χρόνιες δερματικές αλλαγές μπορεί να προκύψουν από ανώμαλες ή απορρυθμισμένες αλλοιώσεις στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (Zenda et al., 2016). Μπορεί να υπάρξει παρατεταμένη απώλεια ορισμένων δομών του δέρματος όπως οι σμηγματογόνοι αδένες, τα τριχοθυλάκια και τα νύχια, καθώς και αλλαγές στην υφή του δέρματος. αναπτύσσουν σκλήρυνση και πάχυνση του χορίου. Η τελαγγειεκτασία μπορεί να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα της διαστολής των αιμοφόρων αγγείων, ενώ η βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποξία των ιστών, προδιαθέτοντας τον ασθενή για ανάπτυξη δερματικών ελκών και/ή χρόνιων πληγών. Η επαγόμενη από την ακτινοβολία ίνωση είναι ένα δυνητικά σοβαρό επακόλουθο της RT που μπορεί να προκαλέσει λεμφοίδημα, συστολή δέρματος, επίμονη υπερμελάγχρωση και ακινησία των αρθρώσεων (Zenda et al., 2016).

3.2 Παράγοντες κινδύνου

Δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας δερματίτιδας από ακτινοβολία. Γενικά, το 95% των ασθενών που υποβάλλονται σε RT αναπτύσσουν κάποια μορφή δερματικής τοξικότητας. Δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της εμφάνισης οξείας δερματικής αντίδρασης και της περαιτέρω ανάπτυξης χρόνιας δερματίτιδας από ακτινοβολία (Collette et al., 2008).

Τόσο η πιθανότητα εμφάνισης δερματίτιδας από ακτινοβολία όσο και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δερματίτιδας από

ακτινοβολία μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες – άμεσα εξαρτώμενες από την ακτινοβολία και μη εξαρτώμενες από την ακτινοβολία.

Οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο δερματίτιδας από ακτινοβολία εξαρτάται από την RT και περιλαμβάνουν:

Την εγγύτητα του στόχου ακτινοβολίας στο δέρμα.

Την ενέργεια της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας.

Τη δόση ακτινοβολίας και το πρόγραμμα κλασματοποίησης της θεραπείας.

Το μέγεθος της επιφάνειας του δέρματος που εκτίθεται στην ακτινοβολία.

Την παρουσία ή απουσία ραδιοευσθητοποιητικής ταυτόχρονης ΧΜΘ (Barnett et al., 2012).

Υπάρχουν επίσης αρκετοί παράγοντες που δεν συνδέονται άμεσα με τον τρόπο RT, οι οποίοι περιλαμβάνουν:

Ταυτόχρονη ΧΜΘ: ορισμένοι παράγοντες μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο όψιμων δερματικών επιπλοκών, αλλά δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση. Τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής που συγκρίνει τη διαδοχική έναντι της ταυτόχρονης ΧΜΘ σε ασθενείς με ακτινοβολημένο καρκίνο δείχνουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο ίνωσης που προκαλείται από ακτινοβολία στην ομάδα ταυτόχρονης ΧΜΘ (Cuttino et al., 2011).

Ταυτόχρονη στοχευμένη θεραπεία: οι βιολογικές ή/και στοχευμένες θεραπείες είναι μια νέα προσέγγιση σε πολλές κακοήθειες. Συχνά συνδυάζονται με RT. Πρόσφατα δημοσιευμένη αναφορά δείχνει ότι αυτός ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε

αυξημένη τοξικότητα στη θεραπεία, που εκδηλώνεται ως σοβαρές δερματικές επιπλοκές (Donovan et al., 2007).

Διαταραχές του συνδετικού ιστού: υπάρχει σύνδεση μεταξύ της υψηλότερης συχνότητας τοξικότητας του δέρματος μετά την ακτινοβολία και διαταραχών του συνδετικού ιστού. Η ανασκόπηση οκτώ μελετών παρατήρησης που περιλάμβαναν 404 ασθενείς με νόσους του συνδετικού ιστού που υποβλήθηκαν σε RT έδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με όψιμες επιπλοκές που προκαλούνται από την ακτινοβολία σε φυσιολογικούς ιστούς (ίνωση, οστεονέκρωση και κατάγματα οστών) (Cuttino et al., 2011).

Έτσι, σημαντική δερματίτιδα από ακτινοβολία παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για σάρκωμα και καρκίνους του δέρματος, του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, καθώς η περιοχή στόχος της θεραπείας είναι συχνά κοντά στο δέρμα, με περιορισμένη ικανότητα εξασφάλισης του δέρματος από υψηλότερες δόσεις έκθεσης σε ακτινοβολία. Ορισμένοι ειδικοί για τον ασθενή παράγοντες μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της δερματίτιδας από ακτινοβολία. Αυτοί περιλαμβάνουν τον υποσιτισμό, κάπνισμα, υπερβολικές πτυχές δέρματος, αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, υποκείμενη αγγειακή νόσο ή νόσο του συνδετικού ιστού και γενετικούς παράγοντες, όπως κληρονομικές ελλείψεις επιδιόρθωσης του DNA (π.χ., όπως φαίνεται στην αναιμία Fanconi και στα σύνδρομα αταξίας-τελαγγειεκτασίας) (Freedman et al., 2009).

3.3 Πρόληψη ακτινικής δερματίτιδας

Οι πρόοδοι στην τεχνολογία παροχής ακτινοβολίας, όπως η ρυθμιζόμενη από την ένταση θεραπεία ακτινοβολίας, μπορούν να βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση της τοξικότητας του δέρματος που προκαλείται από την ακτινοβολία σε ορισμένους τύπους

όγκων, όπως ο καρκίνος του μαστού. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα προοπτικά τυχαιοποιημένα δεδομένα για τη χρήση φαρμακολογικών ή υποστηρικτικών παραγόντων φροντίδας, τοπικών ή μη, για την πρόληψη και τη θεραπεία της δερματίτιδας από ακτινοβολία. Γενικά, τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα σε σχέση με την κλινική αξία των τοπικών παραγόντων και των επιδέσμων τραυμάτων στο να βοηθήσουν τους ασθενείς να αποφύγουν ή να μειώσουν τις επιπτώσεις της δερματίτιδας από ακτινοβολία. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να καθιερωθούν ισχυρές κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής βασισμένες σε ενδείξεις στην προσέγγιση της βέλτιστης φροντίδας του δέρματος για ασθενείς που λαμβάνουν RT. (Miller et al., 2011).

Πολλές μικρές μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση τοπικών θεραπειών, είτε ως προληπτικών παραγόντων είτε για τη διαχείριση των δερματικών αντιδράσεων καθώς εμφανίζονται. Συνήθως συνιστάται στους ασθενείς να χρησιμοποιούν μαλακτικό δέρματος ή ενυδατική κρέμα κατά τη διάρκεια της RT - ένα από τα πιο κοινά είναι μια υδατική κρέμα που χρησιμοποιείται τόσο ως προφύλαξη όσο και για τη θεραπεία του ερυθρήματος και της ξηρής απολέπισης. Ορισμένα κέντρα έχουν χρησιμοποιήσει επίσης αλόη βέρα, αν και αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η χρήση της δεν έχει κανένα όφελος (Freedman et al., 2009; Kole et al., 2017). Υπάρχουν λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες τοπικών παραγόντων για δερματίτιδα από ακτινοβολία. Ωστόσο, η δοκιμή φάσης III RTOG συνέκρινε την τροχαμίνη, έναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παράγοντα, με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα για γυναίκες που υποβάλλονται σε RT μαστού. Αν και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο μέσο μέγιστο βαθμό δερματίτιδας από ακτινοβολία, τα αποτελέσματα συγχέονταν από το γεγονός ότι το 85% των ασθενών στο σκέλος της καλύτερης υποστηρικτικής

φροντίδας χρησιμοποίησαν αλόη βέρα, Aquaphor ή άλλο τοπικό παράγοντα (Laetsch et al., 2011).

Άλλα θέματα ενδιαφέροντος περιλαμβάνουν ενώσεις με βάση το υαλουρονικό οξύ, σουκραλαφάτη ή καλέντουλα - αλλά και πάλι, τα δεδομένα είναι περιορισμένα ή αντικρουόμενα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα ή το πρόσθετο όφελος αυτών των παραγόντων σε σύγκριση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή έχουν ενδιαφέρον για τη φροντίδα της δερματίτιδας από ακτινοβολία, λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Περιορισμένα δεδομένα από προοπτικές τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υποδεικνύουν ότι η προφυλακτική εφαρμογή ενός στεροειδούς μέσης ισχύος, της φουροϊκής μομεταζόνης, είχε ως αποτέλεσμα λιγότερο ερύθημα και βελτίωση στα αναφερόμενα από τον ασθενή αποτελέσματα άνεσης και κνησμού (Miller et al., 2011).

Γενικά, η προφυλακτική εφαρμογή ενός τοπικού στεροειδούς ευνοείται για ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο δερματίτιδας από ακτινοβολία και τοπικά στεροειδή χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία οξέων περιπτώσεων. Επιπλέον, υπάρχει κάποιο ενδιαφέρον για τη χρήση τοπικών αντιοξειδωτικών ή στοματικών ενζύμων για την πρόληψη της δερματίτιδας από ακτινοβολία, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει υποστηριχθεί σαφές όφελος (Kim et al., 2013; Dyer et al., 2016).

3.4 Νοσηλευτική διαχείριση ακτινικής δερματίτιδας

Αξιολόγηση

Η διαχείριση της ακτινικής δερματίτιδας στα παιδιά με καρκίνο πρέπει να βασίζεται στην αποτελεσματική αξιολόγησή της με τη χρήση των κριτηρίων του Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (US Department of Health and

Human Services, 2019). Πιο συγκεκριμένα σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια η ακτινική δερματίτιδα διακρίνεται ως εξής:

Οξείες Δερματικές Αντιδράσεις

Βαθμός 1

Η αντιμετώπιση βασίζεται κυρίως στη σοβαρότητα του κατεστραμμένου δέρματος. Οι ασθενείς με δερματίτιδα ακτινοβολίας βαθμού 1 αντιμετωπίζονται με μη ειδική θεραπεία παρόμοια με τα προαναφερθέντα γενικά μέτρα πρόληψης. Η ξηρή απολέπιση μπορεί να αντιμετωπιστεί με υδρόφιλες ενυδατικές κρέμες, ενώ ο κνησμός και ο ερεθισμός μπορούν να αντιμετωπιστούν με στεροειδή χαμηλής έως μέσης ισχύος (Terrazzino et al., 2012).



Εικόνα 1: Δερματίτιδα ακτινοβολίας βαθμού 1. Πηγή: https://www.pagni.gr/mycode/pdf/aktinoth_metaktiniki_dermatitida.PDF

Βαθμός 2 και 3

Με πιο σοβαρές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν υγρή απολέπιση (βαθμοί 2 και 3), η θεραπεία θα πρέπει να στοχεύει στην πρόληψη της δευτερογενούς μόλυνσης και στην επίδεση των περιοχών με υγρή απολέπιση. Οι επίδεσμοι χρησιμοποιούνται σε υγρή απολέπιση για τη διατήρηση ενός υγρού περιβάλλοντος πάνω από το αποεπιθηλωμένο δέρμα, το οποίο επιτρέπει υψηλότερο ρυθμό επούλωσης πληγών. Μια ποικιλία

επιδέσμων έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία αυτών των βλαβών, αλλά τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα είναι ασαφή. Δύο τύποι επιδέσμων που χρησιμοποιούνται συνήθως στην υγρή απολέπιση είναι οι υδρογέλης και οι υδροκολλοειδείς επίδεσμοι. Οι επίδεσμοι υδρογέλης δεν προσκολλώνται στις πληγές και επιτρέπουν τον εύκολο καθαρισμό και την επανεφαρμογή. Οι υδροκολλοειδείς επίδεσμοι είναι απορροφητικοί, αυτοκολλούμενοι και μπορούν να μείνουν στη θέση τους για αρκετές ημέρες για να απλοποιήσουν τη φροντίδα του τραύματος. Αυτοί οι επίδεσμοι έχουν φανεί ότι επιταχύνουν την επούλωση των πληγών και βελτιώνουν την άνεση του ασθενούς, αλλά δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα RCT υψηλής ισχύος που να συγκρίνουν αυτές τις θεραπείες.



Εικόνα 2: Δερματίτιδα ακτινοβολίας βαθμού 2 και 3. Πηγή: https://www.pagni.gr/mycode/pdf/aktinoth_metaktiniki_dermatitida.PDF

Βαθμός 4

Σε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε RT (βαθμός 4), υπάρχει σημαντική δερματική νέκρωση πλήρους πάχους και εξέλκωση. Η θεραπεία απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση και διακοπή της RT. Επιπλέον, μπορεί να ενδείκνυται η χειρουργική απομάκρυνση νεκρωτικών ιστών και η χρήση δερματικών μοσχευμάτων πλήρους πάχους ή πτερυγίων μίσχου. Αυτές οι υψηλού βαθμού δερματικές αντιδράσεις τοξικότητας του δέρματος μπορούν να οδηγήσουν σε καθυστερημένες επακόλουθες αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης και των μη επουλωτικών ελκών, τα οποία

έχουν πιθανότητα κακοήθους μετασχηματισμού. Επιπλέον, κύματα φλεγμονής μπορεί να εμφανιστούν με εγκαύματα ακτινοβολίας που οδηγούν στην ανάγκη για διαδοχικές χειρουργικές εκτομές, ανακατασκευή.

Χρόνιες Δερματικές Αντιδράσεις

Σε αντίθεση με την πλειονότητα των περιπτώσεων οξέων δερματικών αντιδράσεων στην RT, η χρόνια δερματίτιδα από ακτινοβολία και η επαγόμενη από ακτινοβολία ίνωση είναι απίθανο να επιδιορθωθούν μόνοι τους. Όπως και στην οξεία δερματίτιδα ακτινοβολίας, η φροντίδα των ελκών και των πληγών που προκύπτουν από χρόνια δερματίτιδα από ακτινοβολία ακολουθεί τις γενικές οδηγίες φροντίδας του τραύματος. Οι επίδεσμοι τραυμάτων προστατεύουν το τραυματισμένο δέρμα από περιβαλλοντικές βλάβες και μολύνσεις και επίσης χρησιμεύουν στον περιορισμό των εκκρίσεων του τραύματος (Roy et al., 2001).

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις

Αν και η RT μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία ή τον έλεγχο του καρκίνου και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, έχει επίσης παρενέργειες. Οι παρενέργειες της RT μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής και την καθημερινή λειτουργία του ασθενούς. Οι σοβαρές παρενέργειες μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερήσεις στη θεραπεία, επηρεάζοντας δυνητικά την έκβαση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν RT διατρέχουν κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων στην περιοχή του σώματος που θεραπεύεται. Άλλες παρενέργειες της RT είναι συγκεκριμένες για το μέρος του σώματος που αντιμετωπίζεται. Οι νοσηλευτές σε όλα τα περιβάλλοντα είναι απαραίτητοι για να βοηθήσουν τους ασθενείς να διαχειριστούν τις παρενέργειες της θεραπείας και να διατηρήσουν την ποιότητα ζωής τους. Οι

νοσηλευτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση, την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των ασθενών για αυτό το σύμπτωμα. Η νοσηλευτική φροντίδα του ασθενούς που λαμβάνει RT περιλαμβάνει παρακολούθηση και εκπαίδευση των οικογενειών για πιθανές παρενέργειες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συνίστανται σε ναυτία, έμετο, διάρροια, κόπωση, τριχόπτωση, δερματικές αλλαγές συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος ή υπερμελάγχρωσης, βλεννογονίτιδα, ξηροστομία και πιθανή καταστολή των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Οι νοσηλευτές πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς να διατηρούν το δέρμα καθαρό και στεγνό χωρίς τη χρήση λοσιόν και να ενθαρρύνουν την καλή στοματική υγιεινή. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να παρακολουθούν την πλήρη αιματολογική εξέταση του ασθενούς και να αξιολογούν για μειούμενες τιμές (Terrazzino et al., 2012).

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης της ακτινικής δερματίτιδας σε νοσηλευόμενα παιδιά με καρκίνο, υπό RT.

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία

Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε από 01-01-2002 έως 15-02-2022, με αναζήτηση άρθρων με τη χρήση λέξεων κλειδιών: “radiotherapy, radiology, toxicity, dermatitis, radiodermatitis, actinodermatitis, dermatologic complications, pediatric patients, children, cancer” σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, CINAHL, Web of Science Collection, και Scopus) καθώς και συνώνυμα και συνδυασμός των όρων.

Χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία PICOTS (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Timing, Setting) σαν αξιολογικό κριτήριο για την εισαγωγή των άρθρων στη μελέτη. Τα κριτήρια εισαγωγής ενός άρθρου στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Table 1: Κριτήρια επιλογής άρθρων

PICOTS Question: Ποια είναι η συχνότητα εμφάνισης ραδιοδερματίτιδας σε παιδιά με καρκίνο που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία;

Population: Παιδιά, έφηβοι ή νεαροί ενήλικες (<23 ετών) με καρκίνο (όλοι οι τύποι) που υποβάλλονται σε RT (όλες οι μέθοδοι)

Intervention: Χωρίς παρέμβαση

Comparator: Χωρίς σύγκριση ή σύγκριση με τη μέθοδο RT method ή τη ΧΜΘ

Outcomes: Ποσοτικά δεδομένα για τη συχνότητα εμφάνισης ραδιοδερματίτιδας σε παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο υπό RT.

Timing: Κατά την εφαρμογή της RT.

Setting: Νοσηλευόμενοι ασθενείς.

Κριτήρια επιλογής	Κριτήρια αποκλεισμού
Μελέτες σε παιδιά, εφήβους ή νεαρούς ενήλικες (<23 ετών) με καρκίνο (όλοι οι	Μελέτες περιπτώσεων, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, επιστολές,

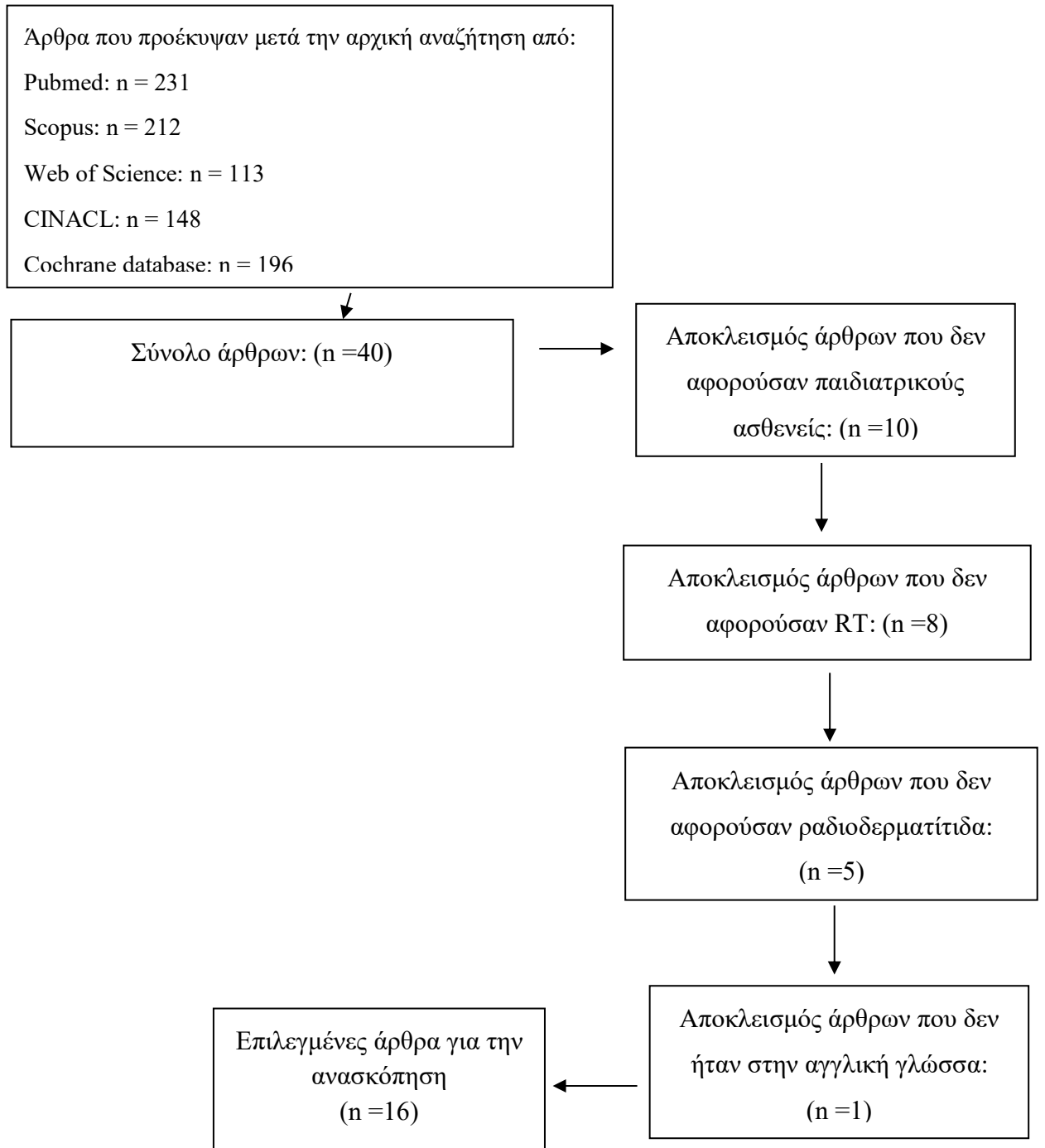
<p>τύποι) που υποβάλλονται σε RT (όλες οι μέθοδοι). Δημοσιευμένα άρθρα από 2002-2022. Μελέτες που αναφέρουν τουλάχιστον ένα αποτέλεσμα. Ποσοτικές μελέτες, προοπτικές μελέτες ή μελέτες παρατήρησης.</p>	<p>σχόλια, κριτικές ή γκρίζα βιβλιογραφία που περιλαμβάνει περιλήψεις και δεν έχει αξιολογηθεί από ομοτίμους. Μελέτες χωρίς δειγματοληπτικές πληροφορίες για παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Άρθρα που δεν δημοσιεύονται στην αγγλική γλώσσα.</p>
---	--

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας επιλογής των άρθρων αναφέρονται σύμφωνα με τις οδηγίες Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (Liberati et al., 2009). Εξετάστηκε ο κάθε τίτλος και περίληψη ως προς την καταλληλότητα και στη συνέχεια εξετάστηκαν διεξοδικά τα προεπιλεγμένα κείμενα των άρθρων.

Μετά από αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων και εφαρμογή των φίλτρων αναζήτησης άρθρων της τελευταίας δεκαετίας, προέκυψαν 40 άρθρα. Από αυτά, μετά από αξιολόγηση του τίτλου, της περίληψης ή/και του κειμένου των άρθρων, επιλέχθηκαν 16 άρθρα για ένταξη στη μελέτη (Διάγραμμα 1).

Τα δεδομένα απομονώθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν από κάθε μελέτη: συγγραφείς, έτος δημοσίευσης και χώρα, μεθοδολογία, σκοπός, ηλικία συμμετεχόντων, δείγμα, ομάδα ελέγχου, κριτήρια επιλογής δείγματος, εργαλεία και αποτελέσματα αξιολόγησης της ραδιοδερματίτιδας.

Διάγραμμα 1: Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων



Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

Από τα 16 άρθρα που εντάχθηκαν στη μελέτη 2 άρθρα δημοσιεύθηκαν το 2021, 2 άρθρα το 2020, 2 άρθρα το 2018, 2 άρθρα 2017, 2 άρθρα το 2016, 1 άρθρο το 2015, 1 άρθρο το 2013, 2 άρθρα το 2009 και 2 άρθρα το 2002.

Οι 5 μελέτες προέρχονταν από την Γερμανία (Salfelder et al., 2020; Häußler et al., 2018; Pixberg et al., 2016; Sterzing et al., 2009; Doyen et al., 2021), 7 από τις ΗΠΑ (Song et al., 2017; Kim et al., 2016; Krasin et al., 2009; Chang et al., 2002; Suneja et al., 2013; Breen et al., 2021; Laack et al., 2018), 1 από τη Βραζιλία (Lucas et al., 2017), 1 από την Ιαπωνία (Sasaki et al., 2002), 1 από την Ολλανδία (Cox et al., 2015) και 1 από το Ηνωμένο Βασίλειο (Gaito et al., 2021) (Πίνακας 2).

Οι 15 μελέτες έδειξαν ότι η εφαρμογή RT σε νοσηλευόμενα παιδιά με καρκίνο μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση διαφορετικού βαθμού βαρύτητας ακτινικής δερματίτιδας (Häußler et al., 2018; Song et al., 2017; Lucas et al., 2017; Kim et al., 2016; Pixberg et al., 2016; Krasin et al., 2009; Sterzing et al., 2009; Chang et al., 2002; Sasaki et al., 2002; Suneja et al., 2013; Cox et al., 2015; Breen et al., 2021; Gaito et al., 2021; Doyen et al., 2021).

Συγκεκριμένα 3 μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς μετά από RT εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 1 (Salfelder et al., 2020; Sterzing et al., 2009; Suneja et al., 2013), 3 μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς μετά από RT εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 2 (Gaito et al., 2021; Häußler et al., 2018; Cox et al., 2015), 6 μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς μετά από RT εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 3 (Song et al., 2017; Lucas et al., 2017; Kim et al., 2016; Chang et al., 2002; Doyen et al., 2021; Suneja et al., 2013), 3 μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς μετά από RT εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 4 (Sasaki et al., 2002; Pixberg et al., 2016; Häußler et al., 2018).

2016; Krasin et al., 2009). Τέλος, 1 μελέτη έδειξε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην τοξικότητα του δέρματος (Laack et al., 2018) (Πίνακας 2).

Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα από 16 μελέτες σε 2,818 ασθενείς <23 ετών έδειξαν:

Η μελέτη των Salfelder et al. είχε σκοπό τη διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης δερματικής τοξικότητας και την έκβαση της RT πολλαπλών στόχων (mtRT). Το δείγμα αφορούσε 38 παιδιά που διαγνώστηκαν με σάρκωμα από το 2008-2017. Τα αποτελέσματα έδειξαν δύο ασθενείς που υπέφεραν από οξεία ραδιοδερματίτιδα βαθμού 3 μετά από mtRT. Οι πιο συχνές δερματικές τοξικότητες βαθμού 1 και 2 κατά τη διάρκεια της mtRT ήταν κόπωση (72%), δερματίτιδα (56%) και ναυτία/έμετος (50%) (Salfelder et al., 2020).

Οι Häußler et al. πραγματοποίησαν 20ετή αναδρομική μελέτη με σκοπό την αξιολόγηση των ραβδομυοσαρκωμάτων (RMS) της κεφαλής και του τραχήλου σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με την κλινική εικόνα, τη θεραπεία και την επιβίωση. Συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς (17 αγόρια, 11 κορίτσια). Τα δεδομένα ελήφθησαν από διαγράμματα ασθενών με RMS κεφαλής και τραχήλου που διαγνώστηκαν μεταξύ 1996-2016. Αναλύθηκαν η κλινική πορεία, οι τρόποι θεραπείας και οι παρενέργειες. Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη ΧΜΘ και την RT περιλάμβαναν ουδετεροπενία, βλεννογονίτιδα, ναυτία και έμετο, δερματίτιδα βαθμού 2 (Häußler et al., 2018).

Οι Song et al. στη μελέτη τους ανέλυσαν την επίδραση της RT σε ασθενείς με αρθρικό σάρκωμα. Στη μελέτη εξετάστηκαν αναδρομικά τα ιατρικά αρχεία 103 ασθενών (5-72 ετών) που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, με/χωρίς RT, από Αύγουστο 1982 - Ιούλιο 2013. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 6 ασθενείς παρουσίασαν

επιπλοκές τραύματος βαθμού 3. Τρεις από αυτούς έλαβαν επικουρική RT και 3 όχι. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιπλοκών του τραύματος βαθμού 3 σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική RT ή σε αυτούς που δεν έλαβαν. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική RT, η δερματίτιδα από ακτινοβολία ήταν συνήθως αυτοπεριοριζόμενη χωρίς θεραπεία (Song et al., 2017).

Οι Lucas et al. στη μελέτη τους είχαν σκοπό τη διερεύνηση της συμβολής της RT στην οξεία και όψιμη δερματική τοξικότητα σε ασθενείς με σάρκωμα θωρακικού τοιχώματος. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 23 παιδιά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RT και εξετάστηκαν για να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ της δόσης ακτινοβολίας, των κλινικών παραγόντων και του κινδύνου καθυστερημένων επιπλοκών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι οξεία τοξικότητα περιορίστηκε κυρίως στη δερματίτιδα από ακτινοβολία, με 6 ασθενείς (26,1%) να εμφανίζουν δερματίτιδα ακτινοβολίας βαθμού 3. Η όψιμη δερματική τοξικότητα περιορίστηκε κυρίως στη δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμού 3 (13 ασθενείς, 56,5%) (Lucas et al., 2017).

Οι Kim et al. αξιολόγησαν την επίδραση της μετεγχειρητικής RT σε ασθενείς με σάρκωμα, την επιβίωση και τις επιπλοκές. Τα κλινικά δεδομένα ελήφθησαν με αναδρομική μελέτη των αρχείων 17 ασθενών από Αύγουστο 2008 - Νοέμβριο 2015. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο ένας ασθενής παρουσίασε δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμού 3 και δεν υπήρξε σημαντική επιπλοκή του τραύματος (Kim et al., 2016).

Η μελέτη των Pixberg et al. διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του μέγιστου βαθμού τοξικότητας του δέρματος, της δόσης ακτινοβολίας & των κλινικών μεταβλητών σε 1500 παιδιά & εφήβους που λάμβαναν RT για σαρκώματα οστών & μαλακών ιστών, και συμμετείχαν σε προοπτική μελέτη σε Γερμανία (2001-2016) και Σουηδία (2008-

2016). Η ταξινόμηση της δερματικής τοξικότητας βασίστηκε στα κριτήρια του Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC). Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλού βαθμού οξεία τοξικότητα μετά την RT παιδιών και εφήβων που εμφανίζεται σε ένα μέτριο ποσοστό ασθενών (18,9%) με τη δερματίτιδα να εμφανίζεται στο 7,6% (Pixberg et al, 2016).

Οι Krasin et al. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του μέγιστου βαθμού τοξικότητας του δέρματος, της δόσης ακτινοβολίας & των κλινικών μεταβλητών σε παιδιά & εφήβους που λάμβαναν RT για σαρκώματα οστών & μαλακών ιστών. Πραγματοποίησαν προοπτική μελέτη μεταξύ Ιανουαρίου 2003 - Ιουλίου 2006. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα CTCAE criteria ver 2.0. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του αυξημένου βαθμού δερματικής τοξικότητας 4 μεταξύ της δόσης ($P<0,01$), της έκτασης του δέρματος που υποβλήθηκε σε θεραπεία $>4000\text{cGy}$ ($P=0,03$), της bolus χορήγησης ($P<0,01$), της καυκάσιας φυλής ($P<0,01$) & του πόνου ($P<0,01$) (Krasin et al., 2009).

Οι Sterzing et al. (2009) αξιολόγησαν τη χρήση IMRT σε 18 από τα 31 παιδιά & εφήβους με καρκίνο, από το 1999-2008. Πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη στην οποία η δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE criteria ver 2.0. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι οξείες παρενέργειες της RT ήταν ερύθημα δέρματος χαμηλού βαθμού (CTCAE βαθμού 1-2) σε έναν ασθενή (Sterzing et al., 2009).

Οι Chang et al. προσδιόρισαν τη συχνότητα εμφάνισης οξείας δερματικής τοξικότητας και τη διακοπή της θεραπείας που σχετίζεται με την κρανιοωτιαία ακτινοβολία ηλεκτρονίων (ERT) και φωτονίων (PRT) σε παιδιά που λάμβαναν ή όχι

ΧΜΘ. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε ηλεκτρονική αναζήτηση της βάσης δεδομένων RT στο Κέντρο Καρκίνου MD Anderson του Πανεπιστημίου του Τέξας. Εντοπίστηκαν συνολικά 79 ασθενείς <18 ετών από τον Οκτώβριο του 1980 έως τον Μάρτιο του 2000. Η οξεία δερματική τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα CTCAE criteria ver 4.0. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν δερματίτιδα βαθμού 0-1 είτε ελάμβαναν ΧΜΘ είτε όχι (Chang et al., 2002).

Οι Sasaki et al. αποσαφήνισαν τα χαρακτηριστικά του όγκου και αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της RT σε ασθενείς με αγγειοσάρκωμα. Στη μελέτη εντάχθηκαν 30 ασθενείς με αγγειοσάρκωμα (20 άνδρες και 10 γυναίκες, εύρος ηλικίας 4-89 ετών, διάμεσος 66) που έλαβαν RT από το 1986 έως το 1999. Πραγματοποιήθηκε μονομεταβλητή ανάλυση και ανάλυση επιβίωσης με μεθόδους Kaplan-Meier. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλής δόσης RT κατέστειλε την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ($P = 0,006$) ενώ 2 ασθενείς εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 4 (RTOG Grade 4) (Sasaki et al., 2002).

Οι Suneja et al. διερεύνησαν την οξεία δερματική τοξικότητα σε παιδιά με κακοήθειες του ΚΝΣ που έλαβαν RT. Πραγματοποίησαν αναδρομική μελέτη 48 παιδιών με κακοήθεις όγκους του ΚΝΣ που υποβλήθηκαν σε θεραπεία από το 2010 έως το 2012. Η βαθμολογία της δερματικής τοξικότητας έγινε με τα κριτήρια CTCAE ver 4.0. Τα αποτελέσματα έδειξαν η οξεία δερματική τοξικότητα ήταν χαμηλού βαθμού και αντιμετωπίσιμη. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες οξείες τοξικότητες ήταν η κόπωση, η αλωπεκία και η δερματίτιδα βαθμού 3. Οι λιγότερο συχνές ήταν η αϋπνία και ο έμετος (Suneja et al., 2013).

Οι Cox et al. προσδιόρισαν την οξεία δερματική τοξικότητα σε παιδιά με μυελοβλάστωμα που υποβάλλονται σε IMRT. Συμμετείχαν 15 ασθενείς από 3–21 ετών που ελάμβαναν εβδομαδιαία ενδοφλέβια βινκριστίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 73% των ασθενών ανέπτυξε ερύθημα του κρανιακού δέρματος (βαθμού 2) με ξηρή απολέπιση (40%) ή υγρή απολέπιση περιορισμένη στις δερματικές πτυχές του αυτιού (33%) (Cox et al., 2015).

Οι Breen et al. διερεύνησαν τους παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη οξείας δερματικής τοξικότητας σε παιδιά που λαμβάνουν PT. Συμπεριλήφθηκαν 422 παιδιά που υποβλήθηκαν σε PT από το 2016 - 2017 σε 7 ιδρύματα. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών ασθενών και θεραπείας με την ανάπτυξη οξείας δερματικής τοξικότητας αξιολογήθηκαν με πολυμεταβλητή ανάλυση. Οι ασθενείς που έλαβαν 49-55Gy είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τοξικότητα δέρματος (OR: 2,18; 95% CI, 1,06-4,44; P = 0,033) από εκείνους που έλαβαν <49Gy (Breen et al., 2021).

Οι Gaito et al. αξιολόγησαν και συνέκριναν την οξεία και όψιμη δερματική τοξικότητα που προκαλείται σε ασθενείς από την RT με X-rays (XRT) και από την proton beam RT (PBT). Μελετήθηκαν 79 παιδιά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με XRT ή PBT και ταυτόχρονη ΧΜΘ. Η οξεία και όψιμη τοξικότητα από τη RT βαθμολογήθηκε με τα κριτήρια του RTOG. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 48,4% (15/31) των ασθενών είχαν οξεία τοξικότητα βαθμού 2-3 και το 29,0% (9/31) των ασθενών είχαν τοξικότητα βαθμού 1-2 (Gaito et al., 2021).

Οι Doyen et al. διερεύνησαν την πρόιμη δερματική τοξικότητα σε ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με παλμική θεραπεία πρωτονίων υψηλής δόσης (PT). Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη σε 127 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία PT με υψηλή δόση (10Gy/sec), από τον Σεπτέμβριο του 2016 έως τον Απρίλιο 2020.

Παρατηρήθηκε μέγιστη οξεία δερματική τοξικότητα βαθμού ≥ 2 σε 49 (38,6%) ασθενείς, εκ των οποίων 8 (6,3%) παρουσίασαν τοξικότητα 3^{ου} βαθμού. Δεν παρατηρήθηκε οξεία δερματική τοξικότητα βαθμού 4 ή 5 (Doyen et al., 2021).

Οι Laack et al. στη προοπτική συγκριτική μελέτη τους προσδιόρισαν τους παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη οξείας δερματικής τοξικότητας σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε PT δέσμης & εστιακή PT. Συμπεριλήφθηκαν 422 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PT από την 1η Ιανουαρίου 2016 έως τις 30 Ιουνίου 2017. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην τοξικότητα του δέρματος (72%, $P = 0,56$) μεταξύ των παιδιών που υποβλήθηκαν σε PT δέσμης & εστιακή PT (Laack et al., 2018).

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφείς/έτος	Σκοπός	Δείγμα	Μεθοδολογία	Βασικά ευρήματα
Salfelder et al. (2020)	Η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης τοξικότητας & της έκβασης της mtRT	38 παιδιά με σάρκωμα	Αναδρομική μελέτη από 2008-2017. Η τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE ver 4.03	Δύο ασθενείς με σαρκώματα Ewing στην περιοχή του κορμού υπέφεραν από οξεία ραδιοδερματίτιδα βαθμού 3 μετά από RT. Οι πιο συχνές τοξικότητες βαθμού 1 και 2 κατά τη διάρκεια της RT ήταν κόπωση (72%), δερματίτιδα (56%) & ναυτία & έμετος (50%).

Häußler et al. (2018)	Η αξιολόγηση των RMS κεφαλής & τραχήλου σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με την κλινική εικόνα, τη θεραπεία & την επιβίωση.	28 παιδιά (17 αγόρια, 11 κορίτσια)	Αναδρομική μελέτη 20ετίας μεταξύ 1996-2016. Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier	Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τη ΧΜΘ & την RT περιλάμβαναν ουδετεροπενία, βλεννογονίτιδα, ναυτία & έμετο & δερματίτιδα βαθμού 2.
Song et al. (2017)	Η επίδραση της RT σε ασθενείς με αρθρικό σάρκωμα	103 ασθενείς (5-72 ετών), από αυτούς οι 31 (30%) <25 ετών, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, με/χωρίς RT	Αναδρομική συγκριτική μελέτη αρχείων ασθενών, από Αύγουστο 1982 - Ιούλιο 2013. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE ver 4.0	6 ασθενείς παρουσίασαν επιπλοκές τραύματος βαθμού 3. Τρεις από αυτούς έλαβαν επικουρική RT & 3 όχι. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιπλοκών του τραύματος βαθμού 3 σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική RT ή σε αυτούς που δεν έλαβαν (P = 0,175). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επικουρική RT, η δερματίτιδα από ακτινοβολία ήταν συνήθως αυτοπεριοριζόμενη χωρίς θεραπεία.
Lucas et al. (2017)	Η διερεύνηση της συμβολής της RT στην οξεία και όψιμη δερματική τοξικότητα σε ασθενείς με σάρκωμα θωρακικού τοιχώματος	23 παιδιά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RT	Προοπτική μελέτη που χρησιμοποίησε τα κριτήρια CTCAE ver 2.0	Η οξεία τοξικότητα περιορίστηκε κυρίως στη δερματίτιδα από ακτινοβολία, με 6 ασθενείς (26,1%) να εμφανίζουν

				δερματίτιδα ακτινοβολίας βαθμού 3. Οι όψιμες τοξικότητες περιορίστηκαν κυρίως στη δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμού 3 (13 ασθενείς, 56,5%).
Kim et al. (2016)	Η αξιολόγηση της επίδρασης της μετεγχειρητικής RT σε ασθενείς με σάρκωμα, την επιβίωση και τις επιπλοκές της.	17 ασθενείς (12-78 ετών)	Αναδρομική μελέτη από 2008-2015. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE v. 4.03.	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο ένας ασθενής παρουσίασε δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμού 3 & δεν υπήρξε σημαντική επιπλοκή του τραύματος.
Pixberg et al. (2016)	Η διερεύνηση της συχνότητας και των λόγων ανάπτυξης υψηλού βαθμού οξείας τοξικότητας από την RT	1359 παιδιά & έφηβοι	Προοπτική μελέτη σε Γερμανία (2001-2016) & Σουηδία (2008-2016). Η ταξινόμηση της τοξικότητας βασίστηκε στα κριτήρια RTOG/EORTC scores for acute & late toxicities	Υψηλού βαθμού οξεία τοξικότητα μετά την RT σε παιδιά & εφήβους εμφανίζεται σε ένα μέτριο ποσοστό ασθενών (18,9%) με τη δερματίτιδα να εμφανίζεται στο 7,6% των ασθενών.
Krasin et al. (2009)	Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του μέγιστου βαθμού τοξικότητας του δέρματος, της δόσης ακτινοβολίας & των κλινικών μεταβλητών σε παιδιά & εφήβους που λάμβαναν RT για σαρκώματα οστών & μαλακών ιστών.	82 παιδιά & έφηβοι	Προοπτική μελέτη μεταξύ 2003-2006. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE ver 2.0.	Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του αυξημένου βαθμού δερματικής τοξικότητας 4 μεταξύ της δόσης (P<0,01), της έκτασης του δέρματος που υποβλήθηκε σε θεραπεία >4000cGy

					(P=0,03), της bolus χορήγησης (P<0,01), της Καυκάσιας φυλής (P<0,01) & του πόνου (P<0,01).
Sterzing et al. (2009)	Η αξιολόγηση της χρήσης IMRT σε 18 από τα 31 παιδιά & εφήβους με καρκίνο	18 παιδιά & έφηβοι με μέση ηλικία 14,2 έτη	Αναδρομική μελέτη (1999-2008). Η δερματίτιδα από IMRT βαθμολογήθηκε με τα κριτήρια CTCAE ver 2.0	Οι οξείες παρενέργειες της IMRT ήταν ερύθημα δέρματος χαμηλού βαθμού (CTCAE βαθμού 1-2) σε έναν ασθενή.	
Chang et al. (2002)	Ο προσδιορισμός της συχνότητας εμφάνισης οξείας δερματικής τοξικότητας & η διακοπή της ERT & της PRT σε παιδιά που λάμβαναν ή όχι ΧΜΘ.	79 ασθενείς ≤18 ετών	Αναδρομική μελέτη 20ετίας. Η δερματική τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE ver 4.0.	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν δερματίτιδα βαθμού 0-1 είτε ελάμβαναν ΧΜΘ είτε όχι.	
Sasaki et al. (2002)	Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της RT για το αγγειοσάρκωμα.	30 ασθενείς (4-89 ετών) με αγγειοσάρκωμα (20 άνδρες και 10 γυναίκες) που έλαβαν RT	Αναδρομική μελέτη από το 1986-1999 με μονομεταβλητή ανάλυση & ανάλυση επιβίωσης με μέθοδο Kaplan-Meier. Η δερματική τοξικότητα βαθμολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RTOG.	Η χορήγηση υψηλής δόσης RT κατέστειλε την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (P = 0,006) ενώ δύο ασθενείς εμφάνισαν ακτινική δερματίτιδα βαθμού 4 (RTOG Grade 4)	
Suneja et al. (2013)	Η διερεύνηση της οξείας δερματικής τοξικότητας σε παιδιά με κακοήθειες του ΚΝΣ που έλαβαν PRT	48 παιδιά που υποβλήθηκαν σε PRT	Αναδρομική μελέτη από το 2010-2012. Οι βαθμολογίες καταγράφηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE ver 4.0	Οι οξείες τοξικότητες ήταν χαμηλού βαθμού & αντιμετωπίσιμες. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες οξείες τοξικότητες ήταν η κόπωση, η αλωπεκία & η	

				δερματίτιδα βαθμού 3. Το 73 % των ασθενών ανέπτυξε ελαφρύ ερύθημα του κρανιακού δέρματος με ξηρή απολέπιση (40%) ή υγρή απολέπιση περιορισμένη στις δερματικές πτυχές του αυτιού (33%). Οι ασθενείς που έλαβαν 49-55Gy είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν τοξικότητα δέρματος (OR: 2,18; 95% CI, 1,06-4,44; P = 0,033) από εκείνους που έλαβαν <49Gy. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 48,4% (15/31) των ασθενών είχαν οξεία τοξικότητα βαθμού 2-3 & το 29,0% (9/31) των ασθενών είχαν τοξικότητα βαθμού 1-2. Παρατηρήθηκε μέγιστη οξεία δερματική τοξικότητα βαθμού ≥ 2 σε 49 (38,6%) ασθενείς, εκ των οποίων 8 (6,3%) παρουσίασαν τοξικότητα 3 ^{ου}
Cox et al. (2015)	Η διερεύνηση της οξείας δερματικής τοξικότητας σε παιδιά με μυελοβλάστωμα που υποβάλλονται σε IMRT	15 ασθενείς με μυελοβλάστωμα (4-16 ετών)	Προοπτική μελέτη	
Breen et al. (2021)	Η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη οξείας δερματικής τοξικότητας σε παιδιά που λάμβαναν PRT.	422 παιδιά που υποβλήθηκαν σε PRT	Συγχρονική συγκριτική μελέτη από το 2016-2017, πολυμεταβλητής ανάλυσης.	
Gaito et al. (2021)	Η διερεύνηση της οξείας & όψιμης δερματικής τοξικότητας που προκαλείται από την XRT ή την PBT σε ασθενείς	79 παιδιά	Αναδρομική μελέτη που χρησιμοποίησε το σύστημα βαθμολόγησης RTOG	
Doyen et al. (2021)	Η διερεύνηση της πρώιμης δερματικής τοξικότητας ασθενών που ακτινοβολήθηκαν σε υψηλής δόσης PRT	127 ασθενείς (μέση ηλικία 55 (1,6-89)) που έλαβαν PRT υψηλής δόσης (10Gy/sec)	Αναδρομική μελέτη από 2016-2020	

Laack et al. (2018)	Ο προσδιορισμός των παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη οξείας τοξικότητας σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε PRT δέσμης & εστιακή PRT	422 ασθενείς	Προοπτική συγκριτική μελέτη από το 2016-2017	βαθμού. Δεν παρατηρήθηκε οξεία τοξικότητα βαθμού 4 ή 5. Δεν υπήρχε διαφορά στην τοξικότητα του δέρματος (72%, P = 0,56) μεταξύ των παιδιών που υποβλήθηκαν σε PRT δέσμης & εστιακή PRT.
------------------------	---	--------------	--	--

RT: radiation therapy, mtRT: multitarget RT, RMS: rhabdomyosarcoma, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer, IMRT: intensity-modulated radiation therapy, ERT: electron radiation therapy, PRT: photon radiation therapy, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, PRT: proton radiation therapy, XRT: radiotherapy with X-rays, PBT: proton beam therapy, CHT: chemotherapy, ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα.

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό να μελετηθεί μέσα από τη βιβλιογραφία ο βαθμός τοξικότητας των ακτινοθεραπειών στα παιδιά με διάφορες παθήσεις καρκίνου και ειδικότερα να μελετηθεί η επίδραση της RT στο δέρμα. Μέχρι στιγμής, μελέτες έχουν δείξει τα αποτελέσματα της RT σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο (Jang et al., 2009; Lee, et al., 2009). Δεν είναι πολλές οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε ο έλεγχος του παιδιατρικού καρκίνου μέσα από την RT και οι οξείες τοξικότητες που σχετίζονται με την πολυτροπική θεραπεία, με ιδιαίτερη έμφαση στη δερματική τοξικότητα. Αναλύθηκαν 16 άρθρα μέσα από τα οποία διαπιστώθηκε ότι η τοξικότητα του δέρματος που σχετίζεται με οξεία και όψιμη RT στους ασθενείς είναι μέτρια (Lucas et al., 2017). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η τοξικότητα του δέρματος από την RT εμφανίζεται σε διάφορους βαθμούς. Οι δερματικές επιπτώσεις της RT ποικίλλουν σημαντικά ως προς τη σοβαρότητα, την πορεία και την πρόγνωση. Συνήθης είναι η οξεία τοξικότητα του δέρματος από την RT που περιλαμβάνει ερύθημα και πόνο και συμβαίνει εντός 90 ημερών όπως παρατηρήθηκε στις μελέτες που αναλύθηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με άλλες μελέτες (Hymes et al., 2006; Salvo et al., 2010).

Στη συνέχεια, σε 6 μελέτες οι οξείες παρενέργειες της RT αποτελούν ερύθημα δέρματος χαμηλού βαθμού (CTCAE βαθμού 1-2). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη μελέτη των Fogliata et al. που έχουν συγκρίνει διαφορετικές τεχνικές ακτινοβολίας για επιλεγμένους παιδιατρικούς ασθενείς και έχουν δηλώσει ότι η βασική τοξικότητα των ακτινοβολιών είναι η δερματίτιδα (Fogliata et al., 2009). Προηγούμενες μελέτες των επιπτώσεων της ακτινοβολίας στο μετεγχειρητικό περιβάλλον ανέφεραν λιγότερο σοβαρές τοξικότητες. Στη συνέχεια παρατηρήθηκε ότι

από τις 16 μελέτες, στις 9, μεγάλο μέρος των ασθενών παρουσίαζε ερύθημα δέρματος βαθμού 3 και 4. Ακόμη και με τις σύγχρονες τεχνικές RT, το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών θα εμφανίσουν μια μέτρια έως σοβαρή οξεία δερματική αντίδραση σε εκτεθειμένες περιοχές. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με αυτό άλλης μελέτης (Wolff, Johnson, Saavedra, 2013).

Περίπου το 50% των παιδιατρικών ασθενών με καρκίνο λαμβάνουν RT ως μέρος της ογκολογικής τους διαχείρισης (Paulino, 2002). Σε αυτούς τους ασθενείς, η εξισορρόπηση της πιθανότητας πρόωμης και όψιμης τοξικότητας έναντι του ελέγχου του όγκου είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η ακτινοβολία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας ποικιλίας κακοήθων παθήσεων και για την αναστολή της μεταστατικής νόσου. Ωστόσο, η ανάπτυξη δερματικών αλλαγών που προκαλούνται από την ακτινοβολία είναι μια σημαντική αρνητική επίδραση της RT. Οι δερματικές αντιδράσεις στην ακτινοβολία είναι σε μεγάλο βαθμό συνάρτηση της τεχνικής, της συνολικής δόσης, του όγκου και των παραλλαγών της θεραπείας. Ενώ η πρόοδος στην τεχνολογία και οι αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα έχουν μειώσει το βάρος των δερματικών αντιδράσεων, όπως παρατηρήθηκε και από την ανασκόπηση των άρθρων, η δερματίτιδα από ακτινοβολία παραμένει μια αρνητική επίδραση της RT.

Περιορισμοί μελέτης

Σχετικά με τους περιορισμούς της μελέτης θα μπορούσε να αναφερθεί ότι χρειάζεται περισσότερη μελέτη κυρίως κλινικών μελετών για να διεξαχθούν περαιτέρω συμπεράσματα. Επίσης, στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν άρθρα γραμμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα και σε επιλεγμένες βάσεις δεδομένων.

Κεφάλαιο 7: Συμπεράσματα

Η θεραπεία του καρκίνου σε παιδιά έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή καθώς οι επιζώντες δύνανται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με τη θεραπεία. Η τρέχουσα πρόκληση είναι η προσαρμογή της θεραπείας για την αποφυγή όσο το δυνατόν περισσότερων παρενεργειών. Επειδή η ακτινοβολία είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στις καθυστερημένες επιδράσεις στα παιδιά (συμπεριλαμβανομένων ανωμαλιών ανάπτυξης, νευρογνωστικών ελαττωμάτων, ενδοκρινοπαθειών, καρδιαγγειακών επιδράσεων, λεμφοιδήματος και δευτερογενών κακοήθων νεοπλασμάτων), έχει γίνει μια ευρεία αξιολόγηση της μείωσης της έντασης της ακτινοβολίας τις τελευταίες δύο δεκαετίες για αρκετούς όγκους.

Η δερματίτιδα από ακτινοβολία μπορεί να αναπτυχθεί χρόνια μετά την RT. Οι εκδηλώσεις της, μπορεί να βλάψουν σοβαρά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Εξαρτάται από τη δόση, τον ακτινοβολούμενο όγκο και άλλους παράγοντες, όπως συννοσηρότητες και μεμονωμένες προδιαθέσεις. Η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής RT, δόσης και κλασματοποίησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο δερματίτιδας που προκαλείται από την ακτινοβολία. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα έναντι του κύριου στόχου της ακτινοβολήσης. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι θεραπείας που μπορούν να προσεγγιστούν για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της χρόνιας δερματίτιδας από ακτινοβολία, αλλά δεν βασίζονται σε ισχυρά επιστημονικά στοιχεία, επομένως η αξία τους είναι περιορισμένη. Οι τρέχουσες πρόοδοι στη βελτίωση των δερματικών αντιδράσεων αφορούν κυρίως τις τεχνολογικές προόδους της παροχής ολοένα και πιο στοχευμένων, ομογενοποιημένων ακτινοθεραπειών με χρήση κλασματοποιημένων προγραμμάτων. Το μέλλον θα συνδυάσει αυτές τις εξελίξεις με στοχευμένες θεραπείες για τη βελτίωση της τοξικότητας τους στο δέρμα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η δερματίτιδα από ακτινοβολία καλύπτει ένα ευρύτερο φάσμα συμπτωμάτων και εκδηλώσεων τοξικότητας του δέρματος μετά την ακτινοβολία. Η ραγδαία ανάπτυξη της ακτινολογίας τα τελευταία χρόνια προκάλεσε σημαντική βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης της ακτινικής δερματίτιδας σε νοσηλευόμενα παιδιά με καρκίνο, υπό ακτινοθεραπεία.

Μέθοδος: Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που πραγματοποιήθηκε από 20-10-2021 έως 15-02-2022, με αναζήτηση άρθρων με τη χρήση λέξεων κλειδιών: “radiotherapy, radiology, toxicity, dermatitis, radiodermatitis, actinodermatitis, dermatologic complications, pediatric patients, children, cancer” σε διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων (MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, CINAHL, Web of Science Collection, και Scopus). Χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία PICOTS (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Timing, Setting) σαν αξιολογικό κριτήριο για την εισαγωγή των άρθρων στη μελέτη. Μετά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων προέκυψαν 16 άρθρα.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα 16 μελετών σε 2,818 ασθενείς <23 ετών δείχνουν ότι η δερματική τοξικότητα μετά από ακτινοθεραπεία παρουσιάζεται σε διάφορους βαθμούς. Οι δερματικές επιπτώσεις της ποικίλλουν σημαντικά ως προς τη σοβαρότητα, την πορεία και την πρόγνωση.

Λέξεις-κλειδιά: ακτινοθεραπεία, παιδιατρικοί ασθενείς, δερματίτιδα, καρκίνος

Radiodermatitis in children with cancer

Gamvroula Anastasia

Abstract

Introduction: Radiation dermatitis covers a wider range of symptoms and manifestations of skin toxicity after radiation. The rapid development of radiology in recent years has led to a significant improvement in the effectiveness of cancer treatment.

Aim: The purpose of this study is to study through the literature the degree of toxicity of radiotherapy to children with various cancers and in particular to study the effect of radiotherapy on the skin.

Method: Systematic review of the literature conducted from 01-01-2002 to 15-02-2022, searching for articles using keywords: “radiotherapy, radiology, toxicity, dermatitis, radiodermatitis, actinodermatitis, dermatologic complications, pediatric patients, children, cancer” in international bibliographic databases (MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, CINAHL, Web of Science Collection, and Scopus). The PICOTS process (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Timing, Setting) was used as an evaluation criterion for the insertion of articles in the study. After searching the databases 16 articles included in this study.

Results: The results of 16 studies in 2,818 patients <23 years old, indicated that the derma toxicities after radiotherapy are presented in varying degrees. Its skin effects vary considerably in severity, course and prognosis.

Keywords: radiotherapy, pediatric patients, dermatitis, cancer

Βιβλιογραφία

Barnett GC, Wilkinson JS, Moody AM, Wilson CB, Twyman N, Wishart GC, ... & Coles CE. (2012). Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radiotherapy for early breast cancer: interim results at 2 years. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82(2), 715-723.

Breen WG, Paulino AC, Hartsell WF, Mangona VS, Perkins SM, Indelicato DJ, ... & Laack NN. (2022). Factors Associated With Acute Toxicity in Pediatric Patients Treated With Proton Radiation Therapy: A Report From the Pediatric Proton Consortium Registry. *Practical Radiation Oncology*, 12(2), 155-162.

Chang EL, Allen P, Wu C, Ater J, Kuttesch J, Maor MH. (2002). Acute toxicity and treatment interruption related to electron and photon craniospinal irradiation in pediatric patients treated at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15;52(4), 1008-16.

Chung CS, Yock TI, Nelson K, Xu Y, Keating NL, Tarbell NJ. (2013). Incidence of second malignancies among patients treated with proton versus photon radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 87:46.

Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, ... & Bartelink H. (2008). Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer—A study based on the EORTC trial 22881–10882 ‘boost versus no boost’. *European Journal of Cancer*, 44(17), 2587-2599.

Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, Schieving JH, van Lindert EJ, Kaanders JH, & Janssens GO. (2015). Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-

modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: A prospective analysis. *Radiation Oncology*, 10(1), 1-9.

Cuttino LW, Heffernan J, Vera R, Rosu M, Ramakrishnan VR, Arthur DW. (2011). Association between maximal skin dose and breast brachytherapy outcome: a proposal for more rigorous dosimetric constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 81(3), e173–e177.

Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, Leisenring WM, Meacham LR, Mertens AC, Mulrooney DA, Oeffinger KC, Packer RJ, Robison LL, Sklar CA. (2009). Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: A review of published findings. *J. Clin. Oncol*, 27, 2339–2355.

Donovan E, Bleakley N, Denholm E, Evans P, Gothard L, Hanson J, Peckittb C, Reise S, Rossd G, Sharp G, Symonds-Tayler R, Tait D, & Yarnold J. (2007). Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 82(3), 254-264.

Doyen J, Sunyach M-P, Almairac F, Bourg V, Naghavi AO, Duhil de Bénaze G, Claren A, Padovani L, Benezery K, Noël G, Hannoun-Levi J-M, Guedea F, Giralt J, Vidal M, Baudin G, Opitz L, Claude L & Bondiau P-Y (2021). Early Toxicities After High Dose Rate Proton Therapy in Cancer Treatments. *Front. Oncol.* 10:613089.

Dyer BA, Hodges MG, Mayadev JS. (2016). Radiation-induced morphea: an under-recognized complication of breast irradiation. *Clin Breast Cancer*, 16, e141-e143.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer*, 144, 1941–1953.

Ferrari A, Miceli R, Rey A, Oberlin O, Orbach D, Brennan B, ... & Spunt SL. (2011). Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: results of a pooled analysis from United States and European groups. *European Journal of Cancer*, 47(5), 724-731.

Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Wyttenbach R, ... & Cozzi L. (2009). On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiation Oncology*, 4(1), 1-19.

Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CCM, & Anderson PR. (2009). Breast intensity-modulated radiation therapy reduces time spent with acute dermatitis for women of all breast sizes during radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 74(3), 689-694.

Gaito S, Abravan A, Richardson J, Lowe M, Indelicato DJ, Burnet N, Smith E. (2021). Skin Toxicity Profile of Photon Radiotherapy versus Proton Beam Therapy in Paediatric and Young Adult Patients with Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 33(8):507-516.

Gibbs IC, Tuamokumo N, Yock TI. (2006). Role of radiation therapy in pediatric cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 20, 455–470.

Häußler SM, Stromberger C, Olze H, Seifert G, Knopke S, Böttcher A. (2018). Head and neck rhabdomyosarcoma in children: a 20-year retrospective study at a tertiary referral center. *J Cancer Res Clin Oncol*, 144(2), 371-379.

Hymes SR, Strom EA, Fife C. (2006). Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 54(1), 28–46.

Jang JW, Kay CS, You CR, Kim CW, Bae SH, Choi JY, ... & Choi IB. (2009). Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 74(2), 412-418.

Kim JH, Kolozsvary AJ, Jenrow KA, Brown SL. (2013). Mechanisms of radiation-induced skin injury and implications for future clinical trials. *Int J Radiat Biol*, 89, 311-318.

Kim YJ, Song SY, Choi W, Je HU, Ahn JH, Chung HW, Lee JS. (2016). Postoperative Radiotherapy After Limb-sparing Surgery for Soft-tissue Sarcomas of the Distal Extremities. *Anticancer Res*, 36(9), 4825-31.

Kole AJ, Kole L, Moran MS. (2017). Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 9, 313-323.

Krasin MJ, Hoth KA, Hua C, Gray JM, Wu S, Xiong X. (2009). Incidence and correlates of radiation dermatitis in children and adolescents receiving radiation therapy for the treatment of paediatric sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 21(10), 781-5.

Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, Morales DR, Delahaye J, Hill KS, ... & Yock TI. (2012). Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(17), 2079-2086.

Laack NN, Harmsen WS, Paulino AC, Hartsell WF, Mangona VS, Perkins SM, ... & Yock TI. (2018). Factors Associated with Acute Toxicity in Pediatric Patients treated with Proton Radiation Therapy: A Report of the Pediatric Proton Consortium Registry. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 102(3), e470-e471.

Laetsch B, Hofer T, Lombriser N, Lautenschlager S. (2011). Irradiation-induced morphea: x-rays as triggers of autoimmunity. *Dermatology*, 223, 9-12.

Lee IJ, Seong J, Lee CG, Kim YB, Keum KC, Suh CO, ... & Cho J. (2009). Early clinical experience and outcome of helical tomotherapy for multiple metastatic lesions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 73(5), 1517-1524.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 2009;62(10):e1-e34.

Lucas Jr JT, Fernandez-Pineda I, Tinkle CL, Bishop MW, Kaste SC, Heda R, Davidoff AM, & Krasin MJ. (2017). Late toxicity and outcomes following radiation therapy for chest wall sarcomas in pediatric patients. *Practical radiation oncology*, 7(6), 411–417.

Matloub Y, Bostrom BC, Hunger SP, Stork LC, Angiolillo A, Sather H, ... & Gaynon PS. (2011). Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 118(2), 243-251.

Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. (2009). Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J. Clin. Oncol*, 27, 3691–3697.

Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, ... & Martenson JA. (2011). Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North

Central Cancer Treatment Group N06C4. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(5), 1460-1466.

Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, ... & Mahajan A. (2011). Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiation Oncology*, 6(1), 1-7.

Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, Hosing C, Ahmed S, Popat U, Shpall EJ, Qazilbash M, Gulbis A, Anderlini P, Shah N, Bashir Q, Alousi A, Oki Y, Fanale M, Dabaja B, Pinnix C, ... Andersson BS. (2016). Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. *Cancer*, 122(17), 2680–2688.

Packer RJ, Pfister S, Bouffet E, Avery R, Bandopadhyay P, Bornhorst M, ... & Kieran M. (2017). Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro-oncology*, 19(6), 750-761.

Paulino AC. (2002). Skwarchuk M. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of children. *Med Dosim*, 27, 115–120.

Pixberg C, Koch R, Eich HT, Martinsson U, Kristensen I, Matuschek C, Kortmann RD, Pohl F, Elsayad K, Christiansen H, Willich N, Lindh J, Steinmann D. (2016). Acute Toxicity Grade 3 and 4 After Irradiation in Children and Adolescents: Results From the IPPARCA Collaboration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 94(4), 792-9.

Ramirez M, Ravichandran S, Ronald L, Pabon-Ramos WM, Smith TP, Kim CY, Ronald J. (2019). Recognition and management of dermatologic complications from interventional radiology procedures. *Diagn Interv Imaging*, 100(11), 659-670.

Roy I, Fortin A, Laroche M. (2001). The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol*, 58(3), 333–339.

Salfelder MA, Kessel KA, Thiel U, Burdach S, Kampf S, Combs SE. (2020). Prospective evaluation of multitarget treatment of pediatric patients with helical intensity-modulated radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 196(12), 1103-1115.

Salvo N, Barnes E, Van Draanen J, Stacey E, Mitera G, Breen D, ... & De Angelis C. (2010). Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology*, 17(4), 94-112.

Sasaki R, Soejima T, Kishi K, Imajo Y, Hirota S, Kamikonya N, Murakami M, Kawabe T, Ejima Y, Matsumoto A, Sugimura K. (2002). Angiosarcoma treated with radiotherapy: impact of tumor type and size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15;52(4):1032-40.

Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. (2016). Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*, 17, 277-92.

Song S, Park J, Kim HJ, Kim IH, Han I, Kim HS, Kim S. (2017). Effects of Adjuvant Radiotherapy in Patients With Synovial Sarcoma. *Am J Clin Oncol*, 40(3), 306-311.

Sterzing F., Stoiber EM, Nill S, Bauer H, Huber P, Debus J, & Münter MW. (2009). Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents- a single institution's experience and a review of the literature. *Radiation oncology (London, England)*, 4, 37.

Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. (2013). Acute toxicity of proton beam radiation for pediatric central nervous system malignancies. *Pediatr Blood Cancer*, 60(9),1431-6.

Terrazzino S, La Mattina P, Masini L, Caltavuturo T, Gambaro G, Canonico PL, ... & Krenkli M. (2012). Common variants of eNOS and XRCC1 genes may predict acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiotherapy and Oncology*, 103(2), 199-205.

Travis LB, Ng AK, Allan JM, Pui CH, Kennedy AR, Xu XG, ... & Boice Jr JD. (2012). Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(5), 357-370.

US Department of Health and Human Services. (2019). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. 2017. Im Internet (Stand: 05.10. 2020): https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, ... & Yock TI. (2018). Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 36(28), 2854.

Viswanathan V, Pradhan KR, Eugster EA. (2011). Pituitary hormone dysfunction after proton beam radiation therapy in children with brain tumors. *Endocr Pract*, 17, 891–896.

Wolden SL, Chen L, Kelly KM, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, ... & Nachman J. (2012). Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3174.

Wolff K, Johnson R, Saavedra A. (2013). *Skin reactions to ionizing radiation. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*. New York: McGraw-Hill.

Zenda S, Ota Y, Tachibana H, Ogawa H, Ishii S, Hashiguchi C, ... & Uchitomi Y. (2016). A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *Journal of radiation research*, 57(3), 301-306.

Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, ... & Ellison DW. (2013). Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nature genetics*, 45(6), 602-612.