

WPROWADZENIE DO ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ

SKRYPT DLA LEKARZY
SPECJALIZUJĄCYCH SIĘ
W ONKOLOGII I HEMATOLOGII DZIECIĘCEJ

Redakcja
Jerzy R. Kowalczyk

Przygotowanie oraz wydruk podręcznika współfinansowane
przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Społecznego

AUTORZY:

Prof. W. Balwierz,
Dr A. Brodzisz,
Dr hab. B. Dembowska-Bagińska
Prof. J. R. Kowalczyk
Prof. M. Krawczuk-Rybak
Dr D. Małyk
Prof. M. Matysiak
Dr K. Paprota
Prof. D. Perek
Dr hab. M. Samardakiewicz
Dr hab. T. Szczepański
Prof. J. Wachowiak
Prof. W. Woźniak

Wydawca

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
01-813 Warszawa,
ul. Marymoncka 99/103
tel. 22 56 93 700
fax 22 56 93 712
www.cmkp.edu.pl

Wydanie I
ISBN - 978-83-932766-7-7

Druk i oprawa

Oficyna Drukarska
Jacek Chmielewski
ul. Sokołowska 12a
01-142 Warszawa
tel. 22 632 83 52



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Spis treści

I. EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW DZIECIĘCYCH	5
<i>J.R. Kowalczyk</i>	
II. ETIOPATOGENEZA	13
<i>J.R. Kowalczyk</i>	
III. BIOLOGIA NOWOTWORÓW DZIECIĘCYCH	21
<i>D. Perek</i>	
IV. GENETYCZNE ASPEKTY NOWOTWORÓW U DZIECI	31
<i>J.R. Kowalczyk</i>	
V. IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY DIAGNOSTYKI NOWOTWORÓW U DZIECI	41
<i>T. Szczepański</i>	
VI. DIAGNOSTYKA KLINICZNA CHOROÓB NOWOTWOROWYCH U DZIECI	51
<i>D. Perek</i>	
VII. PATOLOGIA I SYSTEMY KLASYFIKACYJNE NOWOTWORÓW	65
<i>D. Małydk</i>	
VIII. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA	79
<i>A. Brodzisz</i>	
IX. PODSTAWY CHEMIOTERAPII	87
<i>D. Perek</i>	
X. TERAPIA CELOWANA	99
<i>J.R. Kowalczyk</i>	
XI. CHIRURGIA ONKOLOGICZNA U DZIECI I MŁODZIEŻY	103
<i>W. Woźniak</i>	
XII. RADIOTERAPIA W WIEKU ROZWOJOWYM	113
<i>K. Paprota</i>	
XIII. TRANSPLANTACJE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH U DZIECI	121
<i>J. Wachowiak</i>	
XIV. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE CYTOSTATYKÓW	139
<i>B. Dembowska-Bagińska</i>	
XV. PÓŹNE NASTĘPSTWA LECZENIA NOWOTWORÓW DZIECIĘCYCH	151
<i>M. Krawczuk-Rybak</i>	
XVI. PSYCHOLOGICZNE ASPEKTY CHOROÓB NOWOTWOROWYCH U DZIECI	163
<i>M. Samardakiewicz</i>	
XVII. NIEDOKRWISTOŚCI HEMOLITYCZNE U DZIECI	171
<i>M. Matysiak</i>	
XVIII. STANY NAGŁĄCE W ONKOLOGII DZIECIĘCEJ	185
<i>W. Balwierz, D. Perek</i>	

I. Epidemiologia nowotworów dziecięcych

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Choroba nowotworowa dotyczy głównie osób w wieku dojrzałym i starszym, z tego względu nowotwory u dzieci występują znacznie rzadziej niż u dorosłych i stanowią ok. 1% wszystkich zachorowań. W większości krajów Europy stwierdza się od 110 do 145 nowych zachorowań rocznie na 1mln dzieci, w wieku od 0 do 14. r.ż. W Europie odnotowuje się każdego roku ok. 15 000 nowych przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe wśród dzieci od 0 do 14. r.ż., a wśród młodzieży i młodych dorosłych w wieku 15–24 lata – dodatkowo 20 000 nowych zachorowań. Należy równocześnie zwrócić uwagę na fakt, że porównywanie zachorowalności pomiędzy różnymi krajami jest utrudnione z powodu różnej struktury wiekowej w poszczególnych populacjach, co może wpływać na rozkład zachorowań zależnych od wieku, a tak jest w przypadku chorób nowotworowych. Dlatego też należy posługiwać się współczynnikami standaryzowanymi. Do tego celu określono tzw. standardową populację świata, której poszczególne grupy wiekowe charakteryzują się idealną liczebnością. Standaryzowany współczynnik zachorowalności mówi o tym, jak wyglądałby surowy wskaźnik zachorowalności, czyli liczba nowych zachorowań rocznie dzielona przez liczebność populacji w tym wieku, gdyby dotyczył on standardowej populacji świata. Dzięki temu współczynniki różnych populacji można między sobą obiektywnie porównywać. Współczynniki obserwowane w populacji polskiej najlepiej jest porównywać do standardowej populacji Europy (tab.1).

Tabela 1. Populacja polska a populacja standardowa Europy (2005).

Gr. wiekowa	Polska	Standardowa	
0–4 lata	1 780 631	8%	3 040 000
5–9 lat	1 982 614	7%	2 660 000
10–14 lat	2 425 930	7%	2 660 000
15–17 lat	1 674 930	4,5%	1 710 000
0–17 lat	7 863 799	26,5%	10 109 750

Są takie kraje, w których wskaźnik zachorowalności na nowotwory dziecięce przekracza 150 zachorowań/1 mln dzieci. Do takich krajów należy Nigeria, Brazylia, Nowa Zelandia, Szwecja i Australia. Szczególne zdziwienie mogą budzić 3 ostatnie kraje, w których jest duża dbałość o środowisko, a zachorowalność na nowotwory u osób dorosłych jest stosunkowo niska. Może to wskazywać na różnice w etiologii nowotworów wieku dziecięcego i dorosłego. Najmniejszą zachorowalność na nowotwory dziecięce notuje się natomiast w populacji hinduskiej zamieszkującej na wyspie Fidżi, gdzie współczynnik zachorowalności wynosi ok. 40/1 mln. Ryzyko wystąpienia nowotworu w pierwszych 15 latach życia w większości krajów wynosi od ok. 1 na 588 do 1 na 833 obserwowanych w tym okresie dzieci.

W Polsce jest obecnie ok. 8 mln dzieci i młodzieży w wieku od 0 do ukończenia 17 lat życia i stwierdza się ok. 1100–1200 nowych zachorowań rocznie. Równocześnie od kilku lat obserwuje się współczynnik zachorowalności zbliżony do 140–145 nowych zachorowań na 1 mln dzieci i młodzieży w tym wieku. Ryzyko zachorowania na złośliwy nowotwór w pierwszych 15 latach życia wynosi w Polsce ok. 1 na 625 obserwowanych dzieci.

W związku z coraz lepszymi wynikami leczenia chorób nowotworowych u dzieci następuje kumulacja pacjentów, którzy w przeszłości byli leczeni z powodu nowotworu. Obecnie można oceniać, że w Polsce jest ok. 10 tys. dzieci, które są po leczeniu choroby nowotworowej. Z każdym rokiem będzie tych dzieci przybywało, ponieważ potrafimy wyleczyć większość z nich. Jest to o tyle ważne, że dzieci te, a później dorośli, będą wymagali kompleksowego monitorowania pod kątem ewentualnego nawrotu choroby, a również pod kątem tzw. późnych następstw.

Nowotwory dziecięce wykazują bardzo duże zróżnicowanie typów histologicznych oraz umiejscowienia anatomicznego. Częstość występowania poszczególnych nowotworów jest zdecydowanie inna niż u osób dorosłych. Te nowotwory, które najczęściej występują w wieku dojrzałym – rak płuca, rak gruczołu sutkowego, rak żołądka, rak jelita grubego są rzadkie u dzieci. Natomiast te nowotwory, które są częste u dzieci, jak np. białaczki, wykazują stosunkowo rzadsze występowanie u osób dorosłych.

Wszystkie nowotwory wieku dziecięcego są klasyfikowane według rodzaju tkanki, z jakiej powstały, w przeciwieństwie do wieku dojrzałego, gdzie klasyfikację opiera się na podstawie umiejscowienia narządowego danego nowotworu. Według klasyfikacji nowotworów dziecięcych (International Classification of Childhood Cancer ver. 3 – ICC) nowotwory wieku dziecięcego są dzielone na 12 grup klasyfikacyjnych (tab. 2). W obrębie poszczególnych grup mogą być wyodrębnione ewentualne podtypy.

Tabela 2. Klasyfikacja nowotworów dziecięcych wg ICC.

I. Białaczki
II. Chłoniaki ■ Chłoniaki Hodgkina ■ Chłoniaki nieziarnicze
III. Nowotwory OUN
IV. Nowotwory układu współczulnego
V. Retinoblastoma
VI. Nowotwory nerek
VII. Nowotwory wątroby

VIII. Nowotwory kości ■ Mięsak kościopochodny ■ Mięsak Ewinga
IX. Mięsaki tk. miękkich
X. Nowotwory zarodkowe
XI. Nowotwory nabłonkowe ■ Rak nadnerczy ■ Rak tarczycy ■ Rak jamy nosowo-gardłowej
XII. Inne

Najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego w Polsce są nowotwory układu krwiotwórczego – białaczki. Stanowią one ok. 26% wszystkich nowotworów dziecięcych (Ryc.1). Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) występuje najczęściej i stanowi około 80% wszystkich zachorowań na białaczki w populacji poniżej 18. roku życia. Ostre białaczki nieлимfoblastyczne (ang. *Acute non-lymphoblastic leukemia*; ANLL) występują u 15–20% dzieci chorych na białaczkę, a w wieku niemowlęcym jest najczęściej występującą postacią białaczki.

Zachorowania na ALL są częstsze u rasy białej niż czarnej. Istnieją geograficzne różnice w zachorowalności na ALL. Najwyższą zachorowalność obserwuje się w USA, Australii, Niemczech, Kostaryce (32–44%), podczas gdy w większości krajów europejskich częstość jest średnia (23–29%). Najniższą zachorowalność obserwuje się w Chinach (19,6%), Indiach (11%), Japonii (21%), Nowej Zelandii (12%) i Brazylii (11,4%). Częstość ALL u dzieci w Polsce (około 21% wszystkich nowotworów) jest zbliżona do obserwowanej w większości krajów europejskich.

Występowanie ANLL jest zbliżone w różnych rejonach geograficznych, z wyjątkiem Japonii i niektórych krajów Afryki, w których ANLL jest częstsze niż ALL. Obserwuje się też różnice w klinicznej prezentacji ANLL (w Turcji i kilku obszarach afrykańskich występuje w jej przebiegu *mieloblastoma*).

Na drugim miejscu pod względem częstości są nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, które stanowią ok. 22% wszystkich nowotworów. Trzeba jednak podkreślić, że względna częstość występowania nowotworów ośrodkowego układu nerwowego wykazuje dużą zmienność pomiędzy krajami Europy. W Anglii i Walii stanowią one 16,21%, we Francji 16,85%, w Niemczech 20,0%, a nawet 26,5% na Węgrzech. Trzecim pod względem częstości występowania nowotworem u dzieci są chłoniaki (ok. 15%).

Bardziej obiektywnych informacji dotyczących częstości występowania poszczególnych typów nowotworów w poszczególnych krajach dostarczają standaryzowane współczynniki zachorowalności obliczane na podstawie danych uzyskiwanych z narodowych rejestrów nowotworów dziecięcych. W Polsce taki rejestr działa od 1995 roku. Współczynniki zachorowalności na 1 mln dzieci w Polsce w 2004 roku zostały przedstawione w tabeli 3. Wynika z niej, że standaryzowany współczynnik zachorowalności na białaczki w Polsce wynosił 35,4 /1mln, chłoniaki – 21,2/1mln. Porównując te dane z innymi krajami Europy Zach. można stwierdzić w populacji polskiej nieco niższy współczynnik zachorowalności na białaczki u dzieci, natomiast wyraźnie wyższą zachorowalność na nieziarnicze chłoniaki. Być może ma to związek ze stosunkowo wysokim nosicielstwem mutacji w genie NBS1, które odgrywają rolę w patogenezie zespołu Nijmegen, w którym jedną z cech jest zwiększone ryzyko zachorowań na nowotwory układu chłonnego.

Zachorowalność na nowotwory ośrodkowego układu nerwowego wynosi w Polsce 29,8/1mln. Jest to współczynnik porównywalny do obserwowanych w innych krajach Europy Zachodniej.

W Wielkiej Brytanii i Niemczech wynosi on 27 nowych zachorowań rocznie na 1 mln dzieci, we Francji 28 na 1 mln dzieci, w Stanach Zjednoczonych 31,6/1 mln. W niektórych krajach jest on jednak znacznie wyższy, np. na Węgrzech wynosi 35,2 na 1 mln dzieci oraz w krajach skandynawskich: w Norwegii 34/1 mln, Danii 38,8/1mln, w Finlandii 39,2/1mln i w Szwecji 41,0/na 1 mln.

Tabela 3. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na 1 mln dzieci w Polsce 2004 r.

	PL	EU
Białaczki	35,4	44,0
Chłoniaki	21,2	15,2
Nowotwory CUN	29,8	29,9
Nowotwory ukł. współczulnego	9,3	11,2
Retinoblastoma	3,7	4,1
Nowotwory nerek	7,4	8,8
Nowotwory wątroby	1,3	1,5
Nowotwory kości	6,0	5,5
Mięsaki tk.miękkich	10,6	9,1
Nowotwory zarodkowe	6,3	4,5
Nowotwory nabłonkowe	2,7	4,1
Inne nowotwory	0,4	0,6
Ogółem	134,1	138,5

Różne grupy nowotworów dziecięcych charakteryzują się różną częstością występowania w poszczególnych grupach wiekowych. Występowanie ostrej białaczki limfoblastycznej jest najczęstsze u dzieci w wieku pomiędzy 2. a 5. r.ż. Zachorowalność na ANLL ma 2 szczyty (najwyższy przypada na okres niemowlęstwa). Na najwcześniejsze lata życia przypada szczyt występowania nowotworów embrionalnych. W pierwszym roku życia stwierdza się najwięcej przypadków nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma), siatkówczaka zarodkowego (retinoblastoma), czy wątrobiaka zarodkowego (hepatoblastoma). Natomiast choroba Hodgkina, mięsak kościopochodny, lub mięsak Ewinga najczęściej diagnozowane są w wieku młodzieńczym. Gonadalne nowotwory zarodkowe u chłopców stwierdza się najczęściej we wczesnym dzieciństwie, następnie ich liczba gwałtownie zmniejsza się, aby ponownie wzrosnąć przed 15. r.ż. do końca okresu dojrzewania. U dziewcząt występowanie tych nowotworów jest rzadkie we wczesnym dzieciństwie, a zwiększenie ich częstości obserwuje się w okresie dojrzewania.

Płeć tylko w niewielkim stopniu wpływa na występowanie nowotworów u dzieci. Ogólnie występują one nieco częściej u płci męskiej niż u żeńskiej, w stosunku 4:3. Tak więc różnice te są bardzo niewielkie. Częstość zachorowań na ALL jest nieznacznie wyższa u chłopców niż u dziewczynek. Największa różnica występuje w przypadku chłoniaków, w mniejszym stopniu zaznaczona jest w guzach mózgu i nerwiaku zarodkowym oraz mięsaku kości i tkanek miękkich. Z kolei dziewczynki częściej chorują na nowotwory zarodkowe oraz raka kory nadnerczy i gruczołu tarczowego. Obserwuje się również pewne różnice w częstości występowania poszczególnych typów nowotworów w zależności od rasy. Mięsak Ewinga i nowotwory złośliwe jąder dotyczą głównie

rasy białej, guz Wilmsa występuje rzadziej w Azji niż w Europie i Stanach Zjednoczonych, natomiast częściej u rasy czarnej. Z kolei ostra białaczka limfoblastyczna w USA jest rozpoznawana 2 razy częściej u rasy białej niż u czarnej. Podtypy histologiczne choroby Hodgkina występują z różną częstością w różnych regionach świata, najbardziej agresywne klinicznie podtypy są częste w krajach o gorszych warunkach społeczno-ekonomicznych. Równocześnie pojawiają się doniesienia o nieoczekiwanie dużej zachorowalności na różne nowotwory na stosunkowo niewielkich obszarach. Podejmowane są próby znalezienia przyczyn, które na danym terenie można by wiązać etiologicznie z tymi chorobami.

Przy każdej okazji omawiania epidemiologii nowotworów u dzieci pojawia się pytanie czy na przestrzeni czasu zwiększa się liczba zachorowań.

Obecnie nie ma podstaw do stwierdzenia dużych zmian w liczbie zachorowań w ciągu ostatnich lat. Obserwuje się dość powolny, stały wzrost zachorowań na większość nowotworów, który wynosi średnio ok. 0,8% rocznie. Na przestrzeni ostatnich 30 lat w wielu krajach notowano okresy wzrostu zachorowalności np. na nowotwory OUN, nie był to jednak stały wzrost, lecz raczej skoki obserwowane w końcu lat 70. i w połowie lat 80., po których następowała stabilizacja, a nawet obniżanie się wskaźników. Wzrosty zachorowalności występowały w czasie, gdy powiększały się możliwości badań obrazowych dla nowotworów OUN (tomografia komputerowa w połowie lat 70. i magnetyczny rezonans jądrowy w połowie lat 80.). Od momentu szerokiego zastosowania MRI, zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Niemczech w latach 1985–1997 nie obserwowano dalszego wzrostu współczynnika zachorowalności. Może to więc świadczyć o tym, że wzrost zachorowalności obserwowany w pewnych okresach może być wynikiem lepszej diagnostyki i lepszej zgłaszalności do leczenia nowotworów OUN niż rzeczywistym zwiększeniem liczby zachorowań.

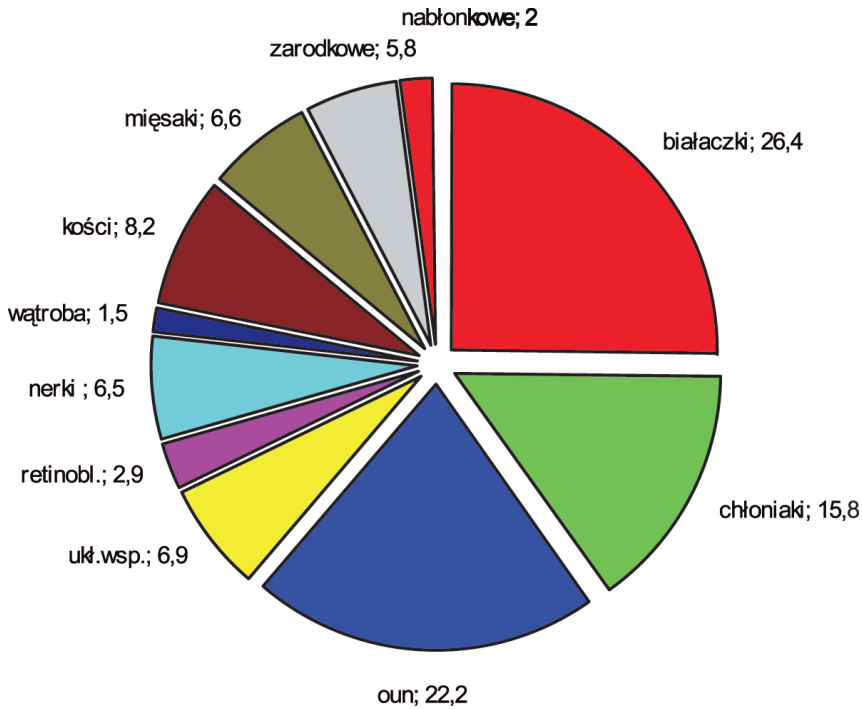
W przypadku nowotworów takich jak białaczki, w których podstawowa diagnostyka oparta jest od kilkudziesięciu lat na tych samych zasadach (ocena cytomorfologiczna szpiku, a badania immunofenotypowe, cytochemiczne, cytogenetyczne i molekularne służą do klasyfikacji podtypów białaczki) w rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Płn. nie obserwuje się wzrostu zachorowań u dzieci (Ryc. 2). Obserwowany wzrost zachorowalności na ostre białaczki u dzieci na pewnych terenach próbuje się wiązać z występowaniem pewnych infekcji wirusowych, lub pewnymi czynnikami środowiskowymi, jak np. zakłady nuklearne czy fabryki chemiczne, jednakże udowodnienie takiego związku jest niezwykle trudne.

Szczególnie silny statystyczny związek wykazano pomiędzy ekspozycją na pestycydy na terenach rolniczych a ryzykiem wystąpienia dziecięcej AML. Ryzyko było szczególnie znacząco zwiększone dla AML rozpoznanej poniżej 6. r.ż. i dla dzieci z morfologią FAB M4 lub M5.

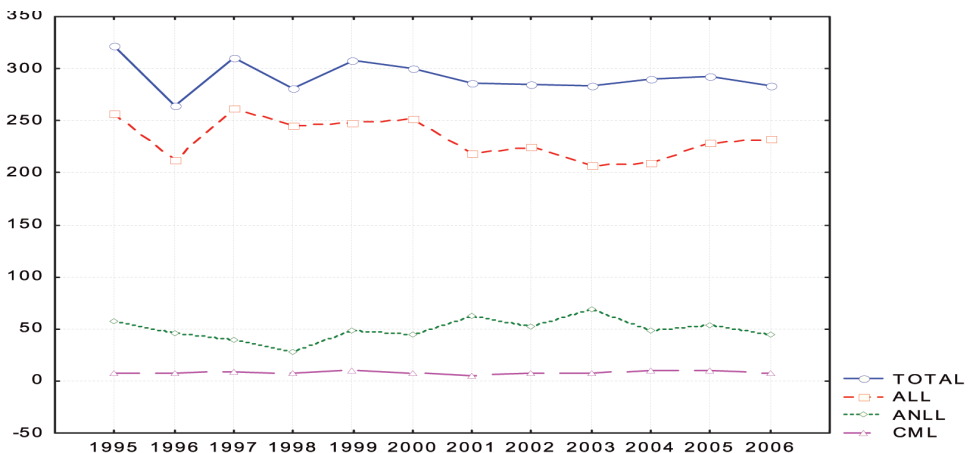
Bibliografia

1. Bogusławska-Jaworska J., Kowalczyk J.R., Ostre białaczki u dzieci. W: Onkologia kliniczna. (Red.: M. Krzakowski), Borgis, Warszawa, 2006.
2. Gurney J.G., Severson R.K., Davis S, Robison L.L: Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, 1995, 75: 2186–95.
3. Gurney J.G., Davis S., Severson R.K. i wsp., Trends in cancer incidence among children in the U.S. *Cancer*, 1996, 78, 532–541.
4. Hrusak O., et al., Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia*, 2002, 16(4): 720–5.
5. Kowalczyk J.R., Dudkiewicz E., Balwier W., Bogusławska-Jaworska J., Rokicka-Milewska R.: Incidence of childhood cancers in Poland in 1995–1999. *Med. Sci. Monit.* 2002, 8, 587–590.
6. Kowalczyk J., Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci. W: Onkologia i Hematologia Dziecięca A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska (red.), PZWL, Warszawa 2008.

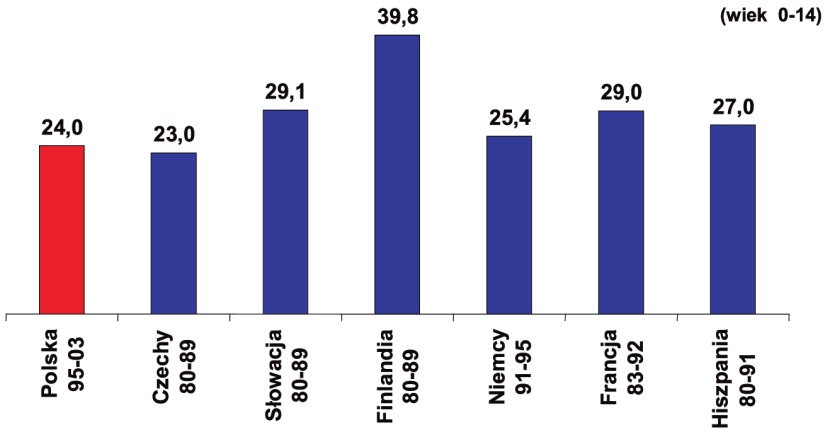
7. Kramarova E., Stiller C.A., The international classification of childhood cancer. Int.J.Cancer, 1996, 68, 759–765.
8. Little J., Epidemiology of childhood cancer, Lyon, France: IARC, 1999.
9. Pizzo P.A., Poplack D.G. (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2006, Lippincott, Williams and Wilkins.
10. Ries LAG., Smith MA., Gurney JG., Linet M., Tamra T., Young JL., Bunin GR. (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999.
11. UK Childhood Cancer Research Group, National Registry of Childhood Tumours. 2004.



Rycina 1. Częstość poszczególnych typów nowotworów u dzieci



Rycina 2. Liczba nowych przypadków białaczek rocznie u dzieci w Polsce



Rycina 3. Porównanie zachorowalności na nowotwory OUN w wybranych krajach Europy

II. Etiopatogeneza chorób nowotworowych u dzieci

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Wśród pytań często zadawanych przez rodziców dzieci, u których rozpoznano nowotwór, jest pytanie o przyczynę choroby nowotworowej. Oczekują przy tym prostej i jednoznacznej odpowiedzi, takiej jak w przypadku anginy, grypy lub zapalenia płuc. Tymczasem nowotwory u człowieka powstają na skutek działania równocześnie bardzo wielu czynników, często współdziałających ze sobą, a czasami wykluczających się, ale w konsekwencji prowadzących do uszkodzeń genomu zdrowej komórki, w wyniku czego dochodzi do zaburzeń jej metabolizmu i proliferacji. Wiadomo, że u osób dorosłych, mimo funkcjonowania w zdrowych komórkach różnych mechanizmów obronnych, w tym reparacyjnych DNA, działanie obecnych w naszym środowisku czynników rakotwórczych prowadzi do kumulacji różnych zmian genetycznych. Tak więc zrozumiałe staje się, że ryzyko wystąpienia transformacji nowotworowej zwiększa się zarówno ze wzrostem ekspozycji na działanie środowiskowych czynników rakotwórczych, jak i z wiekiem. Zachodzi więc pytanie, dlaczego u małych dzieci, a czasami nawet u noworodków, dochodzi do procesu nowotworowego. Można podejrzewać, że mechanizm powstawania nowotworów u dzieci jest nieco inny niż u osób dorosłych.

Od dawna na taką możliwość wskazują obserwacje, że u dzieci występują inne nowotwory niż u dorosłych: te które są częste u osób dorosłych występują niezwykle rzadko u dzieci lub w ogóle nie występują, np. rak płuca, rak jelita grubego, rak sutka, a z kolei te, które są najczęstsze u dzieci (białaczki) są stosunkowo rzadkie u dorosłych. Ponadto, w niektórych krajach o dużej dbałości o środowisko, gdzie obserwuje się stosunkowo niską zachorowalność na nowotwory u osób dorosłych, równocześnie obserwuje się wysokie wskaźniki zachorowalności na nowotwory wieku dziecięcego. Badania epidemiologiczne często wykazują, że zachorowalność, np. na białaczki była wyraźnie wyższa wśród dzieci na terenach rolniczych w porównaniu do terenów uprzemysłowionych, co było w sprzeczności z oczekiwanymi wynikami uzyskiwanymi z badań u dorosłych. W chwili obecnej, dzięki prowadzonym badaniom epidemiologicznym oraz genetycznym u dzieci z różnymi nowotworami możliwe jest częściowe wyjaśnienie etiopatogenezy nowotworów dziecięcych.

Międzynarodowe badania wieloośrodkowe u bliźniąt potwierdzają, że genetyczne czynniki dziedziczne odgrywają niewielką rolę w większości nowotworów dziecięcych. Stwierdzono, że tylko 3 na 197 bliźniąt miało białaczkę, 5 par na 19 – retinoblastoma i 3 pary na 334 – inne

nowotwory. Proporcje te wydają się więc bardzo niskie. Tak więc komponent dziedziczny w większości nowotworów dziecięcych odgrywa stosunkowo niewielką rolę. Trzeba jednak pamiętać, że są nowotwory, w których dziedziczone zaburzenia genowe odgrywają pewną rolę. Zaliczamy do nich: raka kory nadnerczy, glejaka nerwu wzrokowego, retinoblastoma, pheochromocytoma (tabela nr 1).

Tabela 1. Zespoły chorobowe związane ze zwiększoną skłonnością do dziecięcych nowotworów.

■ Xeroderma pigmentosum
■ Albinizm
■ Progeria
■ Wrodzona dyskeratoza
■ Zespoły neurologiczno-skinne (neurofibromatosis)
■ Zespoły chromosomowe (zespół Downa, Klinefeltera)
■ Anemia Fanconiego
■ Ataksja-teleangiectazja
■ Zespoły zaburzeń odporności (agammaglobulinemia)
■ Ostry złożony niedobór odporności
■ Zespoły żółdkowo-jelitowe (polipowatość jelit)
■ Przewlekła choroba zapalna jelit
■ Różne inne zespoły (hemihyperplazja, aniridia sporadyczna, dysgeneza gonad)

Bardzo istotny jest również fakt, że w niektórych zespołach genetycznych, zwłaszcza w zespołach niestabilności chromosomowej, również stwierdza się zwiększone ryzyko występowania różnych nowotworów. Znany jest powszechnie fakt częstszego występowania białaczek u dzieci z trisomią 21 (zespołem Downa), zespołem Klinefeltera, anemią Fanconiego, ataksją teleangiectazją. Niestabilność genomowa może przybierać kilka form:

- 1) kompleksowych zespołów chromosomowych ze zwiększoną skłonnością do rozwoju nowotworów,
- 2) mutacji w kluczowych genach bezpośrednio związanych z rozwojem nowotworu, np. WT1, WT2, w przypadku guza Wilmsa,
- 3) mutacji w genach, które zaburzają reparacje uszkodzeń DNA i generują mutacje i poważne anomalie chromosomowe, np. anemia Fanconiego,
- 4) mutacji w genach bezpośrednio zaangażowanych w naprawę uszkodzeń DNA, np. xeroderma pigmentosum.

Dzieci z zespołem Downa mają 1% ryzyko rozwoju białaczki przed upływem 1 r.ż. Rozkład typów białaczek u tych dzieci jest inny niż u pozostałej grupy pacjentów i 60% dzieci z zespołem Downa ma rozpoznawaną ostrą białaczkę limfoblastyczną, natomiast 40% ma rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej. Zasadniczo rokowanie u dzieci z białaczką z zespołem Downa jest podobne, jak u dzieci bez tego zaburzenia, ale trzeba pamiętać, że często dzieci z zespołem Downa mają inne współistniejące choroby, jak np. wady serca, które mogą być przyczyną problemów w trakcie intensywniej chemioterapii. Niektóre jednak badania wykazują, że dzieci z zespołem Downa

i rozpoznaną AML mają lepsze rokowanie niż dzieci bez tego zespołu i AML. Około 10% dzieci z zespołem Downa wykazuje objawy przejściowego zespołu mieloproliferacyjnego w okresie niemowlęcym, który wymaga nie tylko różnicowania z białaczką wrodzoną, ale również wskazuje na 20–30% ryzyko wystąpienia AML w późniejszym wieku.

W guzie Wilmsa wykryto duże delecje w chromosomie 11p13, co przyczyniło się do izolowania genu WT1. Z mutacjami w genie WT1 związane są różne nieprawidłowości takie, jak aniridia, nieprawidłowości narządów rozrodczych i upośledzenie umysłowe. Około 40% pacjentów z guzem Wilmsa wykazuje komponent genetycznej transmisji rodzinnej. Z guzem Wilmsa związane są również zespoły nadmiernego wzrastania, czego przykładem może być zespół Beckwitha–Wiedemanna i hemihyperplazja (przerost jednej połowy ciała). Zespół Beckwitha–Wiedemanna jest związany z uszkodzeniami chromosomowymi prążka 11p15, gdzie znajduje się gen WT2, a głównymi kandydatami jako geny supresorowe WT2 jest insulinowy czynnik wzrostowy 2 i p57kip2.

Również niektóre schorzenia dziedziczące się w sposób autosomalny dominujący są doskonałym modelem genetycznym powstawania nowotworów. Knudson na podstawie swoich badań nad retinoblastoma po raz pierwszy przedstawił 2-etapową hipotezę karcinogenezy. Według tej hipotezy, pierwsze zaburzenie (uderzenie w genomie) następuje w komórkach rozrodczych jednego z genów RB, co powoduje pewną predyspozycję u rodzącego się dziecka. Przypadkowe drugie uderzenie w drugi, nieuszkodzony jeszcze allel tego samego genu i jego mutacja powoduje, że pacjent ma uszkodzone oba geny RB i w efekcie dochodzi do rozwoju nowotworu we wczesnym okresie życia. Defekt wywołany w okresie zarodkowym w jednym allelu może powodować predyspozycję do wystąpienia nowotworu, albo może doprowadzić do łatwiejszej utraty drugiego allela. W tych przypadkach mamy większe prawdopodobieństwo, niż w innych nowotworach, wystąpienia obustronnego nowotworu lub mnogich guzów, co sprzyjać może powstawaniu wielu nowotworów w ciągu życia pacjenta, w zależności od tkanki, której to ryzyko dotyczy. Przy retinoblastoma uszkodzony gen RB nie tylko zwiększa ryzyko dla pacjenta urodzonego z tą mutacją, lecz także wiąże się z ryzykiem dla dwóch innych grup pacjentów: ze świeżo rozpoznanym sporadycznym retinoblastoma i nosicielami rodzinnymi, u których nie doszło do rozwoju retinoblastoma w okresie dzieciństwa. Mutacje w genie RB wiążą się także ze wzrostem ryzyka wystąpienia mięsaka kościopochodnego i czerniaka złośliwego w ciągu całego życia.

Uszkodzenia genu p53 są najczęściej stwierdzanymi w ludzkich nowotworach i jego dysfunkcja jest odpowiedzialna za rzadki rodzinny zespół Li-Fraumeni. Z zespołem Li-Fraumeni związanych jest szereg nowotworów takich, jak mięsaki, rak piersi, białaczka, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego i rak kory nadnerczy. Badania nad zespołem Li-Fraumeni przyczyniły się do lepszego zrozumienia procesu nowotworowego, ponieważ gen p53 okazał się węzłowym punktem w długim wielostopniowym procesie karcinogenezy dla wielu nowotworów.

Występowanie licznych polipów jelita grubego jest związane z wczesnym rozwojem rodzinnego raka jelita grubego i hepatoblastoma. Stwierdzono, że znaczącą rolę w tym procesie odgrywa gen HPC. Gen ten zaburza szlak sygnałowy β -kateniny.

Jednym z najczęstszych genetycznych zespołów jest neurofibromatoza typu 1, która jest znacząco związana ze skłonnością do występowania nowotworów mózgu i nowotworów osłonek nerwów obwodowych. U dzieci z zespołem neurofibromatozy typ 1 jest zwiększone ryzyko wystąpienia glejaków nerwu wzrokowego, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie oraz glejaków w innych lokalizacjach. Opisywano związek z wystąpieniem białaczek szpikowych.

Ataksja teleangiektazja jest zespołem nadwrażliwości na promieniowanie jonizujące i charakteryzuje się zespołem ataksji mózdkowej i rozszerzeniami naczyń w obrębie skóry i oczu ze zwiększoną skłonnością do nowotworów układu chłonnego.

Anemia Fanconiego jest schorzeniem charakteryzującym się nadwrażliwością na czynniki alkilujące, a u tych pacjentów stwierdza się ponadto wady wrodzone, niewydolność

szpiku i skłonność do wielu nowotworów, głównie do białaczki szpikowej. W przypadku anemii Fanconiego rozpoznano co najmniej 13 genów, które mogą prowadzić do tego zespołu.

Do grupy wystąpienia zwiększonego ryzyka nowotworów u dzieci należą też pacjenci z ostrymi zespołami niedoboru odporności, u których występuje predyspozycja szczególnie do nowotworów układu chłonnego.

W etiologii nowotworów wieku dziecięcego odgrywają rolę również czynniki rakotwórcze znane z indukowania nowotworów u osób dorosłych. Ich działanie natomiast najczęściej dotyczy jednak komórek rozrodczych, czasami na kilka miesięcy przed poczęciem dziecka, zarówno u matki, jak i u ojca. Niekiedy mogą wywoływać efekty działając również w najwcześniejszych okresach rozwoju wewnątrzmacicznego. Czynniki te działają zazwyczaj z mniejszym natężeniem i przy znacznie mniejszej ekspozycji, niż powodujące skutki u osób dorosłych. Zgodnie z hipotezą Knudsena powodują najczęściej pierwszy etap transformacji zdrowych komórek, a więc uszkodzenie genów w pewnych komórkach niektórych tkanek lub narządów, powodując ich przygotowanie na drugi atak, ale nie przyczyniają się w tym momencie do ich przekształcenia nowotworowego. Dopiero kolejny atak czynników rakotwórczych, również w bardzo niewielkich dawkach w późniejszym okresie życia, może spowodować kaskadę zdarzeń prowadzących do transformacji nowotworowej. Jest to stan przypominający nieco sytuację w przypadku nowotworów występujących rodzinnie, ale tutaj ta predyspozycja nie podlega transmisji genetycznej i dotyczy ona tylko tego jednego, przypadkowego członka rodziny.

Dzięki szeroko zakrojonym badaniom prowadzonym w Stanach Zjednoczonych coraz lepiej poznajemy te czynniki, które powodują powstanie predyspozycji do nowotworzenia w okresie zarodkowym, co w konsekwencji skutkuje znacznie większą możliwością wystąpienia nowotworu w późniejszym okresie życia dziecka niż u dzieci bez tej predyspozycji. Tabela 2 przedstawia poznane i prawdopodobne czynniki wpływające na zwiększone ryzyko i częstość zachorowań na ostre białaczki.

Tabela 2. Czynniki ryzyka zachorowania na białaczkę poznane i prawdopodobne (*Bogusławska-Jaworska J., Kowalczyk J.R., 2006*).

Stopień udokumentowania czynników ryzyka	ALL	AML
Ogólnie akceptowane	Płeć męska Wiek (2–5 lat) Dobry stan ekonomiczny Rasa (biała i czarna) Ekspozycja na promieniowanie in utero Lecznice napromieniowanie Zespół Downa Neurofibromatoza typ I Zespół Blooma Zespół Schwachmana Ataxia telangiectasia	Rasa hiszpańska Leki alkilujące Inhibitory topoizomerazy II Lecznice napromienianie Zespół Downa Anemia Fanconiego Neurofibromatoza typ I Zespół Blooma Zespół Schwachmanna Rodzinna monosomia 7 Granulocytopenia Kostmanna
Podjęrzane	Wysoka masa urodzeniowa Poronienia u matki w wywiadzie	Spożywanie przez matkę alkoholu w czasie ciąży Ekspozycja rodziców i dziecka na pestycydy Ekspozycja rodziców na rozpuszczalniki

Stopień udokumentowania czynników ryzyka	ALL	AML
Dowody ograniczone	Palenie tytoniu przed ciążą Ekspozycja rodziców na węglowodory Dieta wit. K u noworodków Spożywanie alkoholu przez matkę w czasie ciąży Pole elektryczne i magnetyczne Leczenie chloramfenikolem	Marihuana w czasie ciąży Kontakt z radonem Leczenie chloramfenikolem
Prawdopodobnie bez znaczenia	Ultradźwięki Kontakt z radonem	

W tej chwili wiadomo, że dla ostrej białaczki limfoblastycznej ryzyko jest związane z promieniowaniem jonizującym, rasą (2 razy wyższe u rasy białej), czynnikami genetycznymi (zespół Downa 20 razy większe ryzyko, NF1, zespół Blooma, ataksja-teleangiektazja, histiocytoza komórek Langerhansa), masa urodzeniowa – 4000 g.

Dla ostrej białaczki szpikowej czynnikami ryzyka są: chemioterapia, zwłaszcza z epipodofilotoksynami i czynnikami alkilującymi, a także czynniki genetyczne – zespół Downa, NF1. W przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego – promieniowanie jonizujące terapeutyczne i czynniki genetyczne – NF1 (optic glioma), tuberous sclerosis.

W chłoniakach Hodgkina ryzyko zwiększa wywiad rodzinny w kierunku bliźniąt jednojajowych i rodzeństwo oraz infekcje EBV, a dla chłoniaków nieziarniczych – niedobory odporności i infekcje EBV. Dla mięsaka kościopochodnego czynnikiem ryzyka jest promieniowanie jonizujące, czynniki alkilujące, czynniki genetyczne (zespół Li-Fraumeni, wrodzona retinoblastoma). W mięsaku Ewinga odgrywa rolę rasa – u białych ryzyko jest 9 razy wyższe, dla guza Wilmsa – wady wrodzone (aniridia, zespół WAGR, zespół Beckwitha-Wiedemanna).

Wykryto silne zależności: w retinoblastoma (RB) zawodowe narażenie ojca na metale związane jest ze sporadyczną wrodzoną formą RB, natomiast zatrudnienie jako spawacz albo mechanik było związane ze zwiększonym ryzykiem sporadycznej niewrodzonej postaci retinoblastoma (CCG-E07). Badania Rtg i stosowanie leków przeciwwymiotnych w czasie ciąży były znamienne statystycznie związane ze zwiększonym ryzykiem niewrodzonej RB, stosowanie witamin w czasie pierwszego trimesru – ze zmniejszonym ryzykiem w obu formach nierodzinnej RB (CCG-E07).

Ryzyko glejaka gwiaździkowego związane jest z wywiadem w kierunku drgawek i padaczki u krewnych I i II stopnia. Zależność silniejsza, gdy drgawki u krewnego były w dzieciństwie (CCG-E12).

Stwierdzono ochronny efekt spożywania we wczesnej ciąży warzyw, owoców, folianów, wit. C i preparatów multiwitaminowych na wystąpienie PNET. (CCG-E12).

Sugerowany wcześniej związek pomiędzy paleniem papierosów przez rodziców a ryzykiem rhabdomyosarcoma u potomstwa nie został potwierdzony. Tym niemniej, narażenie na promieniowanie X in utero jest związane ze znaczącym wzrostem ryzyka rhabdomyosarcoma (CCG-E10). Używanie kokainy i marihuany znacząco zwiększa ryzyko tego nowotworu u potomstwa (CCG-E10).

Wykryto silny statystyczny związek pomiędzy ekspozycją na pestycydy a ryzykiem dziecięcej AML. Ryzyko jest szczególnie znacząco zwiększone dla AML rozpoznanej poniżej 6. r.ż.

i dla dzieci z morfologią M4 lub M5 (CCG-E05). Również zawodowa ekspozycja ojca na rozpuszczalniki i produkty ropy naftowej jest związana ze znaczącym wzrostem ryzyka AML (CCG-E05). Przy stosowaniu przez matkę leków zmieniających świadomość (przede wszystkim marihuana) bezpośrednio przed lub w czasie ciąży zwiększa 11 razy ryzyko AML. Dzieci te są znamienne młodsze w momencie rozpoznania i w większości blasty mają morfologię mielomonocytową lub monocytową (CCG-E05). Matczyna konsumpcja alkoholu w czasie ciąży także jest związana ze zwiększonym ryzykiem AML, szczególnie w podgrupie z morfologią M4/M5 (CCG-E05).

Wywiad wskazujący na poronienia znacząco związany jest ze zwiększonym ryzykiem dziecięcej ALL. Ryzyko wzrasta dramatycznie u dzieci diagnozowanych przed 2. r.ż. (CCG-E04).

Dla ojcowskiego zawodu mechanik samochodowy i spawacz znacząco zwiększa się ryzyko wystąpienia u dziecka guza Wilmsa. Największe ryzyko dla zatrudnionych w czasie okresu okołokonceptyjnego. (CCG-E06). To ryzyko dotyczy zresztą dzieci ojców zatrudnionych w zawodach związanych z ekspozycją na rozpuszczalniki. (CCG-E04). Z kolei nie potwierdzono wcześniejszych doniesień o ryzyku guza Wilmsa w związku z zawodową ekspozycją rodziców na węglowodory i ołów. Brak również dowodów na związek pomiędzy wystąpieniem guza Wilmsa i:

- a) matczyną konsumpcją tytoniu, herbaty i kawy w czasie ciąży,
- b) matczynym nadciśnieniem, stosowaniem farb do włosów, lub infekcją pochwową w czasie ciąży,
- c) ekspozycją in utero na egzogenne hormony,
- d) zwiększoną masą urodzeniową. (CCG-E06).

Nie potwierdzono hipotezy, że matczyna ekspozycja na czynniki potencjalnie hepatotoksyczne (alkohol, chlorowane węglowodory, nitrozaminy, wirusy, egzogenne estrogeny) może być związana ze zwiększonym ryzykiem hepatoblastoma. (CCGE02). Natomiast matczyna zawodowa ekspozycja na metale, węglowodory, farby/pigmenty oraz ojcowska zawodowa ekspozycja na metale i produkty ropy naftowej są związane z ryzykiem hepatoblastoma (CCG-E02).

Dokładne badania wirusologiczne z zastosowaniem technik molekularnych w ostatnich latach wskazują na możliwy związek pomiędzy występowaniem np. białaczek u dzieci z ekspozycją kobiet w ciąży na różne typy wirusów w czasie epidemii na danym terenie, nawet, jeśli nie obserwowano żadnych objawów klinicznych infekcji.

Wiele kontrowersji jest związanych z wpływem pola elektromagnetycznego na nowotwory. Wyniki wielu prac mogą sugerować, że pole elektromagnetyczne dużej mocy może potencjalnie mieć wpływ na występowanie białaczek. Tym niemniej, jeśli te wyniki zestawia się razem i porówna, wówczas względne ryzyko wynosi prawdopodobnie nie więcej niż 1,5, a w wielu przypadkach tej korelacji nie można stwierdzić, ponieważ przy obowiązujących przepisach praktycznie, zwłaszcza u dzieci, nie ma możliwości ekspozycji na silne pola elektromagnetyczne.

Bibliografia

1. Bogusławska-Jaworska J., Kowalczyk J.R.: Ostre białaczki u dzieci. W: Onkologia kliniczna. (Red.: M. Krzakowski), Borgis, Warszawa, 2006.
2. Feychting M., Plato N., Nise G., Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 2001; 109: 193–196.
3. Freedman DM., Stewart P., Kleinerman RA., et al. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health.* 2001; 91: 564–567.

4. Infante – Rivard C., Siemiatycki J., Lakhani R., Nadon L., Maternal exposure to occupational solvents and childhood leukemia. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 787–792.
5. Kwan ML., Metayer C., Crouse V., Buffer PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia in offspring. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 27–35.
6. McKinney PA., Fear NT., Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med.* 2003; 60: 901–909.
7. McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood acute leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol.* 2004; 127: 243–263.
8. Meinert R., Schuz J., Kaletsch U., et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 639–646.
9. Merks JH., Caron HN., Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet.* 2005; 134A: 132–143.
10. Mori H., Colman SM., Xiao Z., et al. Chromosome translocations and cover leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 8242–8247.
11. Petridou E., Ntouvelis E., Dessypris N., et al. Maternal diet and acute lymphoblastic leukemia in young children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1935–1939.
12. Robin CS., Holmes AK., Belson MG., et al. Investigating childhood leukemia in Churchill Country Nevada. *Environ Health Perspect.* 2007; 115–157.
13. Robison L. L., Buckley J. D., Bunin G.: Assessment of Environmental and Genetic Factors in the Etiology of Childhood Cancers.: The Childrens Cancer Group Epidemiology Program, *Environm. Health Persp.*, 1995,103, Suppl. 6, 111–116.
14. Ross JA., Blair CK., Olshan AF., et al. Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome: a Children's Oncology Group. *Br J Cancer.* 2004; 91: 1866–1872.
15. Rudant J., Menegaux F., Leverger G., et al. Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer.* 2007; 121: 119–126.
16. Simpson J., Smith A., Ansell P., Roman E. Childhood leukaemia and infectious exposure: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS). *Eur J Cancer.* 2007; 43: 2396–2403.
17. Skinner J., Mee TJ., Blackwell RP., et al. Exposure to power frequency electric fields and the risk of childhood cancer in the UK. *Br J Cancer.* 2002; 87: 1257–1266.
18. Tedeschi R., Bloigu A., Ogmundsdottir HM., et al. Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 134–137.
19. Trivers KE, Mertens AC., Ross JA., et al. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006; 20: 110–118.
20. Zeller B., Gustafsson G., Forestier E., et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol.* 2005; 128: 797–804.

III. Biologia nowotworów dziecięcych

Prof. dr hab. med. Danuta Perek

Wszystkie organizmy żywe składają się z żywych komórek, które stale ulegają podziałowi aby osiągnąć rozwój organizmu lub w celu zastąpienia komórek, które uległy uszkodzeniu lub śmierci. Większość tkanek ludzkich charakteryzuje większa zdolność do podziału i odnowy niż do pozostawania w fazie utraty zdolności wzrostu. Najszybciej odnawia się naskórek skórny i błony śluzowej oraz szpik. Tkanki te posiadają komórki macierzyste, które mają zdolność odnowy komórek własnych tkanek, ale również możliwość podziałów w nieograniczonym kierunku.

Taki proces rozwoju komórek, kształtowanie się tkanek i ich odnowa jest wysoce wyspecjalizowaną funkcją, która odbywa się pod ścisłą kontrolą czynników wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych, odpowiedzialnych za replikację komórek i ich przechodzenie przez poszczególne fazy cyklu komórkowego, dojrzewanie i różnicowanie do wykonywania określonych funkcji czy wreszcie zaprogramowanej śmierci. Wszystkie te czynniki mają wpływ na losy komórki: przeżycie/śmierć, wzrost/zahamowanie wzrostu, różnicowanie/brak różnicowania, nieśmiertelność/zaprogramowana śmierć, angiogeneza/hamowane angiogenezy, spontaniczne przemieszczanie się komórek. Proces ten uzależniony jest od fizjologicznych potrzeb gospodarza i ściśle kontrolowany przez geny DNA zlokalizowane w jądrze komórkowym i czynniki zewnętrzne (sygnały od innych komórek i pozakomórkowego mikrośrodowiska).

Proces karcinogenezy rozpoczyna się wtedy, kiedy kontrola genowa jest nieprawidłowa lub przestaje funkcjonować i w jednej lub więcej komórek następuje pierwsza krytyczna mutacja. Mutacja taka jest nieodwracalna i przy nieprawidłowej kontroli taka zmieniona komórka nie ulega apoptozie i zaczyna się dzielić. Tworzy się klon nieprawidłowych komórek o nowych właściwościach biologicznych: ze zdolnością do autonomicznego podziału i wzrostu, z zaburzonym procesem różnicowania i apoptozy. Komórki takie stanowią zagrożenie dla sąsiednich komórek i całego organizmu. W procesie transformacji nowotworowej obserwowana jest kumulacja licznych zmian informacji genetycznej, a w szczególności nagromadzenie mutacji w genach o podstawowym znaczeniu dla rozwoju nowotworu czyli protoonkogenach, których produkty fizjologiczne stymulują wzrost i genach supresorowych, których produkty w normalnych warunkach hamują wzrost.

W wyniku aktywacji onkogenów oraz inaktywacji genów supresorowych dochodzi do szeregu zaburzeń genetycznych i ujawnienia fenotypu nowotworowego. Aktywację onkogenów poprzez mutacje, translokację czy amplifikację występuje w komórkach dzielących się – pozostających w cyklu komórkowym.

Onkogeny

Onkogeny są zmienionymi, aktywnymi formami protoonkogenów – genów będących składową prawidłowego ludzkiego genomu. Produkty białkowe tych genów to najczęściej czynniki wzrostu, receptory czynników wzrostu, wewnątrzkomórkowe czynniki przekazujące sygnały, czynniki transkrypcyjne oraz białka kontrolujące proces replikacji DNA, które są zaangażowane w podstawowe funkcje komórkowe takie jak podział w cyklu, różnicowanie i apoptoza. Kontrola wzrostu i różnicowania prawidłowych komórek następuje w wyniku reakcji cytokin i czynników wzrostu z ich receptorami na błonie komórkowej. Interakcja ta wyzwala kaskadę wewnątrzkomórkową sygnałów, które prowadzą do aktywacji czy represji różnych genów docelowych. Protoonkogeny pełnią istotną rolę na każdym etapie tej kaskady. Nieprawidłowa aktywacja tych genów może prowadzić do zaburzenia podstawowych funkcji komórek i w efekcie do transformacji nowotworowej. Wśród onkogenów istnieją też geny komórki zaangażowane w proces starzenia się i apoptozę, co prowadzi do większej przeżywalności, kumulacji uszkodzeń genowych i transformacji nowotworowej komórek. Onkogeny mogą być aktywowane poprzez mutacje punktowe DNA (H-RAS, K-RAS, N-RAS), lub w wyniku translokacji chromosomowych –BCR/ABL lub nadekspresji. Nadekspresja onkogenów może wystąpić również w wyniku amplifikacji genomowej np. amplifikacji N MYC w neuroblastoma. Dotychczas poznano ponad 100 różnych protoonkogenów.

Geny supresorowe

Inną grupą genów odgrywających istotną rolę w procesie karcinogenezy są geny supresorowe zwane również antyonkogenami czy strażnikami genomu. Pełnią one funkcje negatywnych czynników kontrolujących przejście komórki do cyklu podziałowego (gatekeepers). Geny supresorowe w przeciwieństwie do onkogenów swój onkogenny potencjał ujawniają dopiero wówczas, gdy obie ich kopie zostaną unieczynnione w wyniku następujących po sobie mutacji, delecji. Komórki pozbawione supresyjnego efektu tych genów mogą ulec niekontrolowanemu namnażaniu – zmienionych fenotypowo komórek, prowadzącym do wzrostu nowotworowego.

Poznanie mechanizmu działania genów supresorowych zawdzięczamy pracom Knudsena nad siatkówczakiem (retinoblastoma), które doprowadziły do hipotezy „dwóch zdarzeń, dwóch uderzeń”. Knudsen twierdził, że do wystąpienia obuoczonej, wrodzonej postaci retinoblastoma konieczne są dwie następujące po sobie mutacje uderzenia genu odpowiedzialnego za rozwój tego nowotworu: pierwsza mutacja dotyczy komórek rozrodczych oocyta lub spermatocyta rodziców i może być odziedziczona lub wystąpić – de novo w komórce rozrodczej zarodka. Mutacja taka jest obecna wówczas we wszystkich komórkach organizmu. W takim przypadku istnieje bardzo duże ryzyko wystąpienia drugiej mutacji w komórce somatycznej w trakcie rozwoju organizmu. Taki model wyjaśnia autosomalny, dominujący charakter dziedziczenia nowotworów. Mutacje nabyte, somatyczne obu alleli genu supresorowego muszą zajść w tej samej komórce somatycznej. Prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest małe.

Ponadto w procesie karcinogenezy istotne są zmiany w genach kodujących białka lub zmieniających ich aktywność. Zaburzenia w genach doprowadzające do rozwoju nowotworu dotyczą parametrów regulujących przeznaczenie nowo powstałych komórek i ich interakcję z mikrośrodowiskiem. Odnosi się to przede wszystkim do regulacji cyklu komórkowego, apoptozy i angiogenezy. Chociaż namnażanie się komórek nowotworowych odbywa się poza kontrolą zewnętrznych i wewnętrznych

czynników regulujących prawidłowość tego procesu, odbywa się to w takim samym mechanizmie jak w przypadku komórek prawidłowych. Uszkodzenie tego mechanizmu prowadzi do śmierci zarówno komórek nowotworowych, jak i zdrowych. Aczkolwiek w przypadku tkanek prawidłowych np. szpiku czy nabłonka przewodu pokarmowego pod wpływem chemioterapii, czy radioterapii, dzięki sprawnej kontroli genowej następuje szybsza odnowa i eliminacja komórek z uszkodzonym DNA.

Cykl komórkowy, czynniki regulujące cykl komórkowy

Każda komórka, w której następuje replikacja materiału genetycznego o tym samym genomie i jej podział, przechodzi przez cztery fazy cyklu. W pierwszej fazie zwanej G1 (gap1) w nowo powstałej komórce przebiegają różne procesy biologiczne przygotowujące ją do syntezy i replikacji DNA, która następuje w fazie S. Po fazie S następuje faza G2 (gap2). W fazie tej następuje sprawdzanie/reperacja odtworzonego materiału genetycznego przed podziałem na dwie komórki potomne. W fazie M zreplikowane DNA jest precyzyjnie segregowane do chromosomów, które następnie układane są na wrzecionie podziałowym z następową segregacją chromatyd do przeciwnych biegunów i podziałem cytoplazmy. Czas trwania poszczególnych faz cyklu jest precyzyjnie regulowany przez wiele czynników. Największe różnice w długości trwania poszczególnych faz cyklu komórkowego dotyczą fazy G₁, w której następuje decydujący moment czy nowo powstałe komórki pozostają w cyklu i dalej się dzielą, czy przechodzą do fazy G0. Zewnątrz czynniki decydujące o wzroście w tym punkcie cyklu komórkowego są najbardziej aktywne.

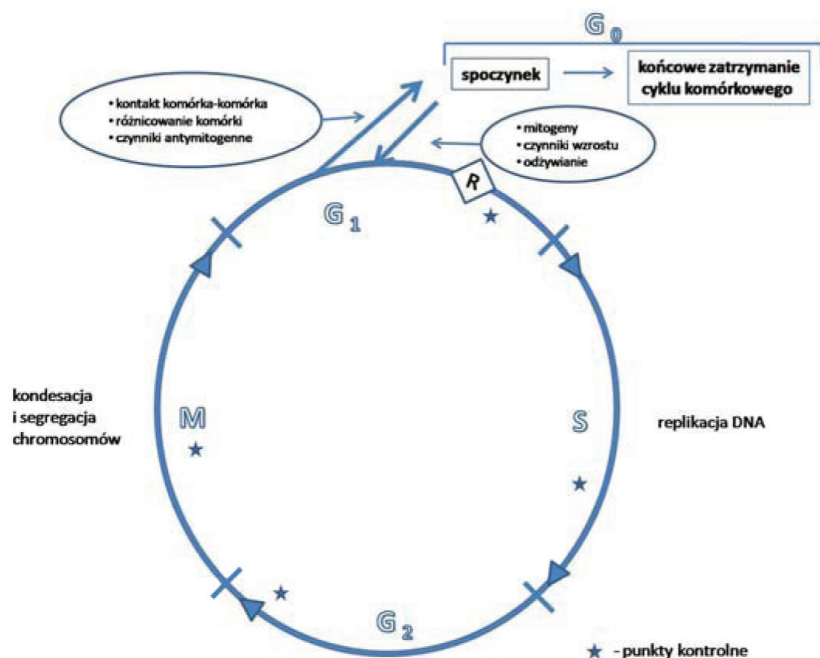
W normalnych warunkach większość komórek przechodzi do fazy różnicowania i pełnienia funkcji specyficznej dla danej tkanki czy narządu. Inne oczekują w fazie G0 na sygnał do podziału. Komórki nowotworowe nie przechodzą do fazy G0 i w niepohamowany sposób ulegają podziałowi. Ponadto, charakterystyczne dla komórek nowotworowych jest skrócenie lub pominięcie faz G1 i G2. Aspekt ten ma istotne znaczenie terapeutyczne, komórki pozostają w fazie G0 nie stanowią celu dla chemioterapii i radioterapii.

W celu zachowania integralności genomu oraz prawidłowej duplikacji i dystrybucji nowo powstałych organelli komórkowych, proces podziału komórki musi być precyzyjnie nadzorowany. Przechodzenie komórek przez poszczególne fazy cyklu komórkowego jest zwalniane lub zatrzymywane w przypadku wykrycia uszkodzeń DNA do czasu jego naprawy w tzw. punktach kontrolnych (checkpoints). Dotyczy to przede wszystkim inicjacji i syntezy DNA oraz mitozy.

Pierwszy punkt kontrolny ma miejsce pod koniec fazy G1, tuż przed wejściem w fazę S. W tym momencie zapada decyzja o podziale komórki. Zbiegają się tu ze sobą wpływy białek – produktów onkogenów i genów supresorowych. Punkt ten, zwany restrykcyjnym, kontrolowany jest przez produkty co najmniej trzech genów p53, p21 i gen zmutowany w zespole ataksji – teleangiektazji ATM. Najistotniejszą komponentą punktu restrykcyjnego G1-S jest białko kodowane przez gen supresorowy – p53, który w przypadku uszkodzenia DNA zatrzymuje podział komórki w fazie G1 poprzez aktywację genów GADD45 i WAF1(p21, CIP1) inhibitora kompleksu CDK/CWKS nie dopuszczając do hyperfosforylacji białka RB. Gen p53 może również spowodować apoptozę komórki z uszkodzonym DNA. Utrata funkcji p53 prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek o zmienionym fenotypie.

Mutację genu p53 spotyka się w szeregu nowotworów oraz w zespole Li Fraumeni, w którym mutacja dotyczy komórek rozrodczych – rodzinne występowanie nowotworów.

Drugi, niezwykle istotny punkt restrykcyjny ma miejsce w fazie G2 przed wejściem w fazę M. Następuje w nim kontrola prawidłowości chromosomów przed podziałem na dwie komórki potomne. Ryc. 1.



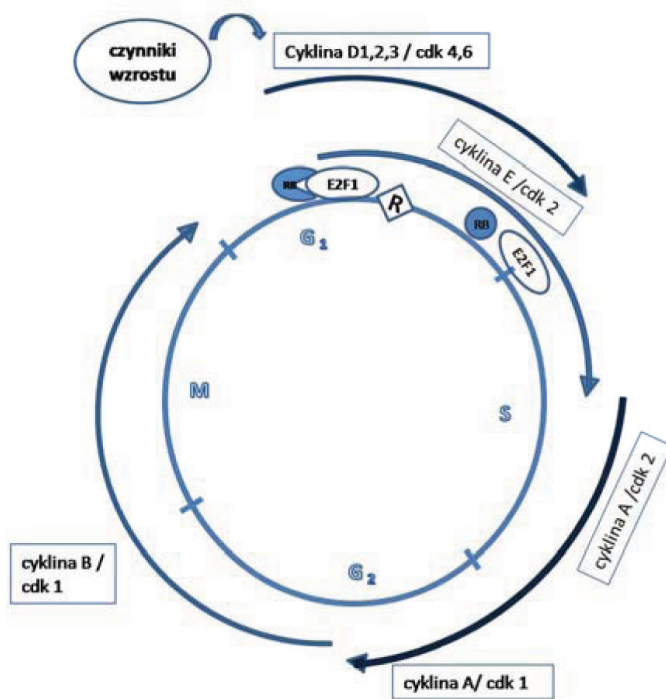
Rycina 1. Cykl komórkowy

Kontrola cyklu komórkowego, w szczególności replikacji DNA i mitozy opiera się na współdziałaniu dwóch klas protein – cyklin (A, B, C, D, E) i kinaz serynowo-treoninowych zwanych kinazami cyklozależnymi (CDKs – cyclin dependent kinases). Zidentyfikowano szereg genów kodujących CDKs.

Cykliny w zależności od momentu pojawienia się w cyklu dzielą się na mitotyczne (A i B) niezbędne do podziału komórki oraz cykliny fazy G₁ (C, D, E), zaangażowane we wczesnych etapach cyklu komórkowego cykliny typu D 1, 2, 3 tworzą kompleksy zwane holoenzymami z kinazami CDK 4 lub CDK 6 i przenoszą resztki fosforanowe cząsteczek ATP na białko RB zwane kieszeniowymi (pocet rodziny). Poddane fosforylacji białko RB uwalnia czynnik transkrypcyjny E2 F1, który powoduje aktywację odpowiednich genów (geny cykliny E i samego E2 F1). Zsyntetyzowana cyklina E tworzy kompleks z CDK2. Następuje hyperfosforylacja i inaktywacja RB, przyrost cykliny E i E2 F1 i przejście z fazy G₁ do S. Proces ten ma charakter nieodwracalny.

Podstawą negatywnej kontroli proliferacji są inhibitory CDKs – białka o właściwościach antyproliferacyjnych. Ich połączenie z CDK (lub dimerem CDK – cykliną) uniemożliwia nabywanie przez te ostatnie aktywności enzymatycznej i w konsekwencji brak kontroli nad cyklinami. Inhibitory CDK dzielą się funkcjonalnie na dwie rodziny. Pierwsza z nich: zawiera białka p16, p15, p18 oraz p19 łączące się wybiórczo z CDK4 i CDK6 (kinazy białka Rb). Do drugiej rodziny należą białka p21, p27, p57 będące inhibitorami kompleksów CDK/cykliny. Szczególną rolę odgrywa białko p21, znane także jako WAF 1 /CIP1 (wild type p53 – activated fragment/ p53 – regulated inhibitor of CDKs). Spełnia ono funkcję wykraczającą poza hamowanie aktywności proliferacyjnej i odgrywa pierwszoplanową rolę w transformacji nowotworowej. Poza hamowaniem większości kompleksów kinaz cyklozależnych – cykliny, działa również hamująco na polimerazę DNA przez interakcje z jego podjednostką PCNA. Transkrypcja genu p21 jest pobudzana przez

p53 po zadziałaniu na komórkę czynnikami genotoksycznymi. Białko to odpowiada za obserwowane po uszkodzeniu DNA zatrzymanie komórki w fazie G1 (gen przeżycia). Antyapoptotyczny i antyonkogenny efekt p21 zależy od aktywności kompleksów CDK/cykliny. Ryc. 2



Rycina 2. Kontrola cyklu komórkowego przez cykliny i kinazy cyklinozależne

Inne białka istotne w przebiegu cyklu komórkowego to jądrowe antygeny proliferacyjne (proliferating cell nuclear antigen – PCNA) i Ki 67. Ich rola w łańcuchu cyklu komórkowego nie jest do końca jasna. Białko Ki 67 jest kodowane przez gen zlokalizowany w chromosomie 10, a jego obecność wykazano we wczesnej fazie G₁, w fazie S oraz M cyklu komórkowego. Miernikiem ilościowym ekspresji Ki 67 jest indeks K67 – pozytywna reakcja na 1000 komórek. (IK67). PCNA należy do grupy cyklin i pełni rolę koenzymu polimerazy delta DNA. Białko to pojawia się w końcowym okresie fazy G₁, osiągając maksymalne stężenie w fazie S z jego spadkiem w fazie G₂ i M.

Geny kodujące białka szlaku – cykliny – cyklinozależne kinazy – białko RB – czynnik transkrypcyjny E2F1, ulegają najczęściej mutacji w przebiegu transformacji nowotworowej.

Apoptoza

Apoptoza (fizjologiczna, zaprogramowana śmierć komórki) jest aktywnym procesem metabolicznym indukowanym przez zespół sygnałów pochodzących od innych komórek, ze środowiska

zewnątrznego bądź z wnętrza danej komórki, prowadzącym do usunięcia z organizmu komórek zbytecznych, szkodliwych, bądź uszkodzonych.

Termin apoptoza pochodzi z języka greckiego i oznacza „opadanie” np. płatków kwiatowych lub liści z drzew. Do współczesnej biologii określenie to zostało wprowadzone w histopatologii na początku lat 70. dla podkreślenia naturalnego, fizjologicznego charakteru tej formy śmierci komórkowej obserwowanej nie tylko w czasie rozwoju embrionalnego, ale również w organizmach dojrzałych. Pierwotnie, w odniesieniu do śmierci/eliminacji komórek zachodzącej w trakcie procesów rozwojowych (embriogeneza, morfogeneza) i wywołanej przez bodźce fizjologiczne będące częścią normalnego rozwoju, stosowano również termin programowanej śmierci komórki – programmed cell death (PCD). Terminy te używane są wymiennie, chociaż nie są równoznaczne. Apoptoza odnosi się do zespołu określonych cech morfologicznych towarzyszących śmierci komórki i nie każda programowana śmierć komórki ma cechy morfologiczne apoptozy. Brak ostatecznego kształtu definicji apoptozy wynika z bardzo dużej liczby czynników i dróg prowadzących do tej formy śmierci. Obecnie termin apoptoza dotyczy zarówno zmian morfologicznych, jak i biochemicznych i molekularnych zachodzących w obumierającej komórce.

Morfologicznie komórka, która ulega apoptozie, oddziela się od pozostałych komórek i obkurcza wskutek utraty wody. Powierzchnia komórki staje się pofałdowana, a fragmenty cytoplazmy oddzielają się, stają się zbite z gęsto upakowanymi organellami. Jednocześnie w jądrze komórkowym następuje kondensacja chromatyny z równoczesnym przemieszczeniem jej pod błonę jądrową. Jest to wynik aktywacji endonukleaz, które tną własny łańcuch DNA na fragmenty. W dalszym etapie dochodzi do fragmentacji jądra komórkowego i powstania tzw. ciałek apoptotycznych. Zachowanie integralności błon stanowi zabezpieczenie przed wystaniem się zawartości komórki na zewnątrz i powstaniem odczynu zapalnego.

Martwica, w odróżnieniu od apoptozy, powstaje w wyniku oddziaływania na komórkę czynników uszkadzających np. fizycznych czy chemicznych prowadzących zawsze do zaburzenia i zniesienia integralności błony komórkowej. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia homeostazy komórkowej (izojonii, izohydrii), pęcznienia komórki i jej organelli. Komórka nekrotyczna zwiększa swoją objętość na skutek biernego transportu jonów, przede wszystkim sodu i wapnia, do jej wnętrza, co pociąga za sobą zwiększony napływ wody. Wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wapnia wpływa hamująco na syntezę ATP i zwiększa aktywność enzymów proteolitycznych, co w efekcie powoduje samotrawienie komórki. Po rozerwaniu błony jądrowej i komórkowej zawartość komórki wypływa na zewnątrz i wywołuje reakcję zapalną.

Molekularny mechanizm apoptozy i jego regulacja

Apoptoza wydaje się być jednym z najważniejszych mechanizmów zmniejszania masy komórkowej w nowotworach. O uruchomieniu programu apoptozy decyduje szereg różnych czynników egzogennych, jak i endogennych. Sygnały do apoptozy komórka otrzymuje najczęściej z zewnątrz, które docierają do komórki przez odpowiednie receptory. Do czynników mających wpływ na apoptozę można zaliczyć: hormony i cytokiny, deficyt czynników wzrostu, czynniki cytotoksyczne i czynniki fizyczne.

Spośród hormonów należy wymienić przede wszystkim hormony tarczycy i glikokortykoidy, niedobór testosteronu i progesteronu. Wśród cytokin wzbudzających apoptozę najlepiej poznana jest rodzina czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor-TNF) i TGF- β 1- transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor). Do czynników cytotoksycznych indukujących apoptozę można zaliczyć perforyny oraz granzymy A i B (serynowe proteazy wydzielane przez limfocyty cytotoksyczne).

Apoptozę wywołuje szereg inhibitorów enzymów: inhibitory topoiizomeraz (etopozyd, mitoxantron), inhibitor kinazy białkowej C (PKC) i inne leki cytotoksyczne stosowane w chemioterapii nowotworów (adriamycyna, metotreksat, cisplatyna). Do czynników cytotoksycznych należą również aktywne formy tlenu (reactive oxygen species-ROS), różnego rodzaju trucizny, np. kadm, czy zakażenia wirusowe. Do czynników fizycznych wzbudzających apoptozę można zaliczyć promieniowanie jonizujące, hipertermię, a także utratę kontaktu pomiędzy komórką a składnikami macierzy pozakomórkowej.

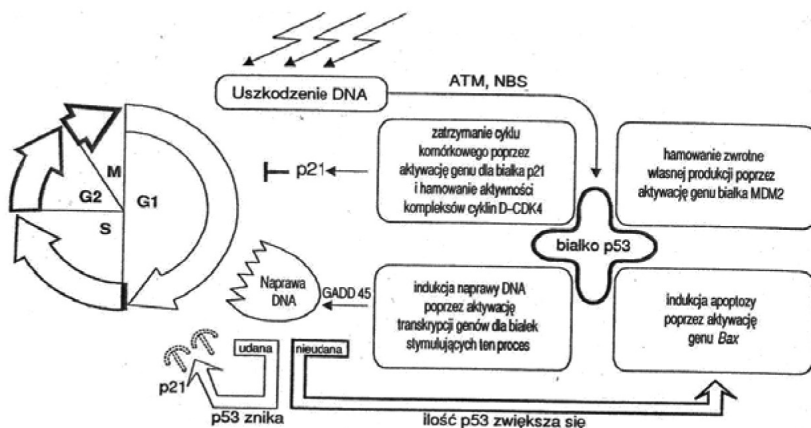
W procesie apoptozy wyróżnia się fazę wzbudzenia – etap decyzyjny, etap wykonawczy i zniszczenia.

Etap decyzyjny

W błonie komórkowej znajdują się specjalne białka receptorowe przekazujące sygnał do apoptozy z zewnątrz komórki przez wiązanie ligandu. Należą one do nadrodziny receptorów TNF, które charakteryzują się obecnością w odcinku cytoplazmatycznym 80-aminokwasowej sekwencji zwanej domeną śmierci – death domain (DD). Sygnał śmierci przekazywany jest za pośrednictwem tzw. białek śmierci wiążących się z cytoplazmatyczną DD receptorów z rodziny TNF. Białkami śmierci w przypadku receptora Fas/Apo1 są FADD/ Mart 1., natomiast dla receptora lTNF- TRADD. Białka śmierci powodują aktywację sfingomielinazy, która katalizuje hydrolizę sfingomieliny (lipid błony komórkowej), prowadząc do wytworzenia ceramidu, który za pomocą zależnej od siebie kinazy CAPK (ceramide activated protein kinase) aktywuje kaskadę kinaz SAPK/JNK (stress activated protein kinase/ Jun N-terminal kinase). To z kolei prowadzi do uruchomienia funkcji kaspaz (cytoplazmatycznych proteaz cysteinowych z rodziny ICE- interleukin-1 beta converting enzym) odpowiedzialnych za indukcję apoptozy. Ważną rolę w aktywacji apoptozy odgrywa perforyna – białko dziurawiące błonę komórkową i umożliwiające wnikanie granzymów i jonów wapnia przez powstałe pory. Etap decyzyjny apoptozy jest powiązany przez różne onkogeny i geny recesywne z regulacją proliferacji komórek i reperacji DNA.

Proces apoptozy zostaje włączony w sytuacji, gdy komórki nie nadążają z naprawą uszkodzonego DNA, przez co stają się nieprzydatne bądź niebezpieczne dla całego organizmu z powodu potencjalnej mutacji genomu, co może prowadzić do niekontrolowanej proliferacji.

Kluczowym genem regulującym apoptozę jest gen p53. Gen ten koduje jądrową fosforo-fosfoproteinę, biorącą udział w regulacji proliferacji komórkowej. Spektrum powiązań funkcjonalnych p53 przedstawiono na Ryc. 3.



Rycina 3. Rola białka p53 w kontroli proliferacji i apoptozy

Funkcja supresyjna białka p53 wiąże się raczej z działaniem proapoptotycznym niż indukcją blokady cyklu komórkowego. Jeżeli komórka nie nadąży z reperacją DNA p53 może włączyć program śmierci za pośrednictwem białek z rodziny bcl 2/bax, z którymi pozostaje we wzajemnie zwrotnych zależnościach. Mutacje w genie p53 skutkują utratą naturalnych możliwości indukcji apoptozy komórek nowotworowych. Szczególną rolę w regulacji apoptozy pełnią też geny rodziny bcl-2. Niektóre z nich kodują białka promujące apoptozę – bax, bad, bcl-xs, bak, bid), a także o działaniu antyapoptotycznym (bcl, bcl-xl, bcl-w, brag 1 i inne). Występują one jako integralne składowe błon siatki śródplazmatycznej jądrowej oraz mitochondrialnej. Tworząc homo (bax-bax, bcl-2-bcl-2) i heterodimery (bax –bcl-2) decydują o przeżyciu (przewaga homodimerów bcl-2), lub o śmierci komórki (przewaga bax). Antyapoptotyczne działanie bcl-2 polega na hamowaniu uwalniania czynnika indukującego apoptozę AIF (apoptotic inducing factor) i cytochromu c z mitochondriów.

Istnieją również szlaki sygnalizacyjne apoptozy, niezależne od białka p53 rozpoczynające się w błonie komórkowej i prowadzące do uruchomienia ekspresji genów (protoonkogenów) takich jak c-fos, c-jun, oraz c-myc, których produkty łączą się z przedstawicielami rodziny Jun, tworząc funkcjonalny kompleks transkrypcyjny AP-1, co w efekcie prowadzi do uruchomienia kaskady kaspaz.

Etap wykonawczy

W tej fazie dochodzi do ostatecznego włączenia programu śmierci poprzez uruchomienie genów, których białkowe produkty biorą bezpośredni udział w samounicestwieniu komórki. Centralnym punktem skupiającym różne sygnały apoptotyczne są cysteinowe proteazy z rodziny ICE (interleukin 1 beta converting enzyme) zwane kaspazami, rozszczepiające łańcuchy polipeptydowe za resztą asparaginową. Główną rolę w szlaku apoptozy odgrywają kaspazy -3, 6, 7 i 8. W apoptozie bierze też udział kathepsyna B i kalpaina – neutralna proteaza zależna od Ca. Aktywacja kaspaz odbywa się w obecności czynników indukujących apoptozę (apoptotic protease activating factor). Dotychczas poznano trzy takie czynniki Apf-1, Apaf-2 i Aapaf-3). Czynniki Apaf-2 został zidentyfikowany jako cytochrom c. W fazie wykonawczej apoptozy dochodzi do zaburzenia potencjału transbłonowego w mitochondriach i zwiększenia przepuszczalności błon mitochondrialnych. Prowadzi to do uwolnienia z mitochondriów czynnika wywołującego apoptozę (AIF- apoptosis inducing factor) nienależącego do grupy proteaz z rodziny ICE.

Zasadniczą rolę w regulacji kaskady proteolitycznej kaspaz odgrywają białka z rodziny bcl-2. Mogą one hamować apoptozę poprzez bezpośrednie oddziaływanie z Paf-1i kaspazami. Substratami kaspaz są liczne białka jądrowe i cytoplazmatyczne.

Faza zniszczenia

W fazie tej dochodzi do fragmentacji DNA, rozbicia cytoszkieletu, formowania ciałek apoptotycznych oraz fagocytozy. Proteazy, które podlegały aktywacji w fazie wykonawczej (kaspazy, kalpaina, kathepsyna) w fazie wykonawczej prowadzą do rozszczepienia szeregu białek jądrowych i cytoplazmatycznych. Prowadzi to do proteolizy topoiizomeraz stabilizujących strukturę chromatyny oraz laminin (białek strukturalnych błon jądrowych), konsekwencją jest proces powstawania ciałek apoptotycznych.

Angiogeneza

Podstawowym warunkiem wzrostu ogniska pierwotnego nowotworu i wzrostu przerzutów jest angiogeneza. Dlatego klony komórek nowotworowych wielkości 1mm posiadają zdolność

tworzenia kapilarnych naczyń krwionośnych. Żeby powstało nowe naczynie krwionośne, komórki nowotworowe muszą najpierw zatrzymać krążące komórki endotelialne w określonym miejscu. Najistotniejszą rolę, w tym momencie, w procesie angiogenezy odgrywa VEGF (vascular endothelial growth factor), który ją indukuje. Bierze on również udział w produkcji i aktywacji innych czynników biorących udział w angiogenezie. Ponadto angiogeneza połączona ze wzrostem nowotworu, indukowana przez VEGF nie wymaga, jak normalne rozwijające się naczynia, innych czynników wzrostu do rozwoju. Wynika to z tego, że VEGF indukuje powstawanie białek takich jak fibrynogen, który wychodzi poza naczynia tworząc „galaretkę” wokół komórek nowotworowych, która zawiera VEGF i jest zdolna indukować powstawanie nowych naczyń. Czynnikiem wspomagającym ten proces jest trombospodyna 1 (TSP-1). Ważna rola naczyniowego czynnika wzrostu polega również na tym, że zapobiega on apoptozie komórek endotelialnych.

Komórki nowotworowe mogą wydzielać peptydy angiogenne poprzez produkcję proteaz rozpuszczających/przebijających macierz pozakomórkową. Wydzielają poza tym cytokiny o właściwościach angiogennych i czynniki wzrostu (VEGF, PDGFR, FGF).

Unaczynienie nowotworu mierzone gęstością mikronaczyń jest wykładnikiem zdolności jego przerzutowania. Łączy się to z ekspresją wyżej wymienionych genów i ich receptorów w surowicy krwi i w guzie. Retrospektywne badania wykazały ponadto, że bogate unaczynienie guza, badane RM, wiąże się ze złą prognozą. Te biologiczne argumenty doprowadziły do wprowadzenia środków antyangiogennych do leczenia nowotworów.

Żeby powstał przerzut, komórki nowotworowe muszą opuścić ognisko pierwotne i dostać się do układu krwionośnego czy limfatycznego przez lub pomiędzy komórkami endotelium. Po przejściu do naczynia, aby osiągnąć narząd docelowy muszą przetrwać gwałtowny przepływ krwi/limfy, niszczące procesy immunologiczne i programowaną śmierć komórki spowodowaną utratą kontaktu komórka–komórka.

Jeżeli komórka przetrwa i dotrze do docelowego narządu opuszcza krążenie i lub proliferuje w obrębie naczynia tworząc nowe naczynia krwionośne i tworzy masę możliwą do wykrycia w badaniach obrazowych. Zatrzymanie komórki w naczyniu może nastąpić za pomocą Laminie V binding, przez integriny i być spowodowane jej rozmiarem. Utworzenie przerzutu wymaga aktywacji czynników wzrostu i angiogenezy i współpracy z macierzą pozakomórkową (ECM). Istotną rolę w tym procesie pełnią metaloproteiny macierzy (matrix metalloproteinases – MMP), cynkozależne enzymy proteolityczne – kolagenazy, gelatynazy, stromolizyny, matrylizyny i błonowe MMP. Obecność ich stwierdzono w nowotworach dziecięcych takich jak: neuroblastoma, astrocytoma i osteosarcoma. W ich ekspresji upatruje się głównych mechanizmów inwazji, patologicznej angiogenezy i swoistej „obrony” przed apoptozą w złośliwych nowotworach. Aktywność MMP jest regulowana na poziomie genomu przez swoiste inhibitory zwane TIMP (tissues inhibitors of metalloproteinases). Rozkład ECM przez ekspresję MMP promuje naciekanie nowotworu i zapobiega apoptozie. TIMP zapobiega inwazji nowotworu, hamuje apoptozę. Wynika to prawdopodobnie z tego, że MMP wywołują enzymatyczną eliminację receptorów grupy TNF, zapobiegając uszkodzeniu kaskady sygnalizacji.

Przerzuty mogą powstawać w tym samym narządzie lub w odległych narządach i tkankach nie tylko z ogniska pierwotnego, ale również z pierwszych ognisk przerzutowych. Do wyjaśnienia zjawiska przerzutowania zostały włączone obecnie modele matematyczne, bioinformatyczne, skriningi genetyczne, badania fizyczne i fizykochemiczne. W normalnych warunkach leukocyty, makrofagi i komórki pnia wydzielają cytokiny angiogenne i posiadają zdolność przechodzenia barier naczyniowych jak również okresową zdolność do przylegania do ścian naczyń, mogą przetrwać utratę kontaktu komórka–komórka i naciekać inne tkanki. Dowodzi to, że geny kontrolujące wszystkie te zjawiska nie są specyficzne tylko dla nowotworów.

Wzrastający poziom zrozumienia biologicznych procesów komórkowych i ich zaangażowania w rozwój nowotworu w połączeniu z rozwojem osiągnięć technologicznych doprowadziło do projektowania cząsteczek skierowanych przeciw specyficznym białkom lub genom istotnym dla przeżycia, wzrostu i rozprzestrzeniania się zmienionych nowotworowo komórek – terapia celowana. Celami dla takiej terapii są czynniki angiogentyczne, zmutowane geny lub białka ulegające nadekspresji w komórkach nowotworowych, które mogą być zróżnicowane i specyficznym namierzone. Znakomitym celem są czynniki wzrostu i ich receptory, jak też białka będące składnikami szlaków sygnałowych zależnych od receptorów dla czynników wzrostu. Większość terapii została opracowana tak, aby blokować cel bezpośrednio. Część z nich jest używana do dostarczania cytotoksycznych związków do komórek nowotworowych, część stosowana z chemioterapią. Pogłębianie wiedzy na temat kluczowych procesów rozwoju, wzrostu i wytwarzania przerzutów przez nowotwory pozwala na znajdowanie nowych leków dla terapii celowanej.

IV. Genetyczne aspekty chorób nowotworowych u dzieci

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Analiza cytogenetyczna i molekularna stanowi obecnie jedną z podstawowych metod diagnostycznych w nowotworach u dzieci. Wyniki uzyskiwane w trakcie tych badań mają znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i rokownicze, przede wszystkim w nowotworach układu krwiotwórczego i chłonnego, ale coraz częściej również w nowotworach litych. Tradycyjne badanie kariotypu pozwala na ogólny przegląd całego genomu przy bardzo niewielkiej rozdzielczości. Generalnie komórki krwi obwodowej (limfocyty) lub komórki szpiku są hodowane, następnie zatrzymywane metodami chemicznymi w metafazie, a otrzymane płytki metafazalne zawierające chromosomy są barwione odpowiednimi technikami pozwalającymi na uzyskanie charakterystycznego wzoru każdego chromosomu. Rutynowe metody prążkowe umożliwiają uzyskanie ok. 400–500 prążków, co odpowiada ok. 5–10 Mb DNA, a przy metodzie prążków wysokiej rozdzielczości można uzyskać ok. 850–1000 prążków, a więc ok. 3 Mb DNA. Są to metody pracochłonne i czasochłonne. Wymagają pozyskania świeżego materiału i uzyskania namnażania komórek w hodowli. W związku z tym efektywność tej metody sięga 70% możliwości uzyskania metafaz z chromosomami nadającymi się do interpretacji. Metodą prążków G lub Q można rozpoznać tylko duże rearanżacje chromosomowe oraz zaburzenia ilościowe chromosomów.

Do wykrycia małych delecji, amplifikacji oraz niektórych translokacji muszą być stosowane metody dające znacznie większą rozdzielczość. Na dokładniejszą analizę pozwalają takie metody jak FISH (Fluorescence In Situ Hybridization, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ), CGH (Comparative Genomic Hybridization, porównawcza hybrydyzacja genomowa) oraz metody molekularne z zastosowaniem techniki PCR.

Aberracje cytogenetyczne w nowotworach dziecięcych mogą mieć charakter prosty, powodując wyłącznie utratę lub przemieszczenie materiału w obrębie pojedynczego chromosomu. Niekiedy mogą być jednak niezwykle skomplikowane, kompleksowe, w wyniku czego kariotyp wykazuje liczne nieprawidłowe chromosomy. Nieprawidłowości kompleksowe zawierające 10 lub więcej klonalnych zaburzeń występują najczęściej w wysoce złośliwych nowotworach dziecięcych, np. w mięsaku kościopochodnym. Ale równocześnie wysoce złośliwe nowotwory, takie jak mięsak Ewinga albo mięsak maziówkowy, mają zazwyczaj proste zaburzenia chromosomowe.

Najczęściej spotykane aberracje chromosomowe w nowotworach dziecięcych to amplifikacje, translokacje i delecje fragmentów chromosomów zawierających odpowiednie geny. Amplifikacje

najczęściej spotykamy w nerwiaku zarodkowym współczulnym (neuroblastoma). Dość często występują również w niektórych podtypach mięsaka prążkowanokomórkowego, mięsaka kościopochodnego i w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego, a także w białaczkach. W białaczkach segmenty DNA zawierające różne amplifikowane onkogeny mogą być translokowane do różnych regionów genomu. To zjawisko nosi nazwę segmentalnej skaczącej translokacji (segmental jumping translocation). Uważa się, że delecje zazwyczaj obejmują loci różnych nowotworowych genów supresorowych. Niektóre delecje mogą mieć znaczenie rokownicze. Translokacje chromosomowe są szczególnie częste w białaczkach, chłoniakach i mięsakach, w których najczęściej dochodzi do powstawania hybryd wskutek fuzji regulatorowych lub kodujących sekwencji w genach w pobliżu miejsc złamań chromosomów uczestniczących w rearanżacji. Translokacje są spowodowane złamaniami obu nici DNA, co znacznie częściej zdarza się w komórkach nowotworowych niż w prawidłowych, ze względu na niestabilność genetyczną stwierdzaną w wielu nowotworach.

Coraz więcej obecnie dostępnych danych wskazuje, że w nowotworach dziecięcych występuje stosunkowo ograniczona liczba różnych translokacji, które odgrywają rolę onkogeną w danym typie rozrostu. Wiele takich translokacji, powtarzających się w różnych nowotworach, ma zastosowanie kliniczne jako biomarkery diagnostyczne (tabela 1, 3, 4) albo do identyfikacji celów terapeutycznych specyficznych dla danego nowotworu. Translokacje chromosomowe występujące w białaczkach i chłoniakach często obejmują rearanżacje w obrębie czynników transkrypcyjnych co wpływa na program prawidłowego różnicowania komórkowych linii mieloidalnych lub limfoidalnych. Do tych czynników transkrypcyjnych zaliczamy AML1, CBFβ, ETO, MLL. Również w wielu nowotworach, zwłaszcza dotyczących tkanki miękkiej, stwierdza się zaburzenia dotyczące onkogenów transkrypcyjnych czynników, takich jak: EWS-FLI1 (gen fuzyjny w mięsaku Ewinga) lub WT1 w guzie Wilmsa.

W wielu nowotworach translokacje chromosomowe powodują wytwarzanie genów fuzyjnych białek kinaz tyrozynowych. Najbardziej znanym przykładem jest chromosom Filadelfia będący wynikiem wzajemnej translokacji między chromosomem 9 i 22, co powoduje rearanżacje genu ABL z chromosomu 9 i genu BCR z chromosomu 22. W wyniku tego powstaje gen fuzyjny produkujący białko o charakterze kinazy tyrozynowej, które powoduje aktywację szlaków sygnałowych, co z kolei zaburza regulację cyklu komórkowego. Fuzyjne onkogeny kinazowe spowodowane translokacjami spotykane są też w wielu innych nowotworach tkanek miękkich, między innymi w fibrosarcoma (TEL-NTRK3) czy w anaplastycznym chłoniaku wielkomórkowym, gdzie spotyka się geny fuzyjne NPM-ALK.

Prowadzone badania na dużych grupach pacjentów być może pozwolą na wykrycie w innych nowotworach również podobnych mechanizmów dysregulacji cyklu komórkowego.

W wielu nowotworach dziecięcych, zwłaszcza w chłoniakach, translokacje powodują przeniesienie protoonkogenu do aktywnych transkrypcyjnie loci, np. w okolicy locus immunoglobulin w przypadku chłoniaków T-komórkowych lub w okolicy locus TCR w chłoniakach i białaczkach T-komórkowych. Powoduje to uaktywnienie funkcji niezmiennionych protoonkogenów i ich aktywność transkrypcyjną, która w normalnych warunkach nie powinna mieć miejsca.

Rozpoznanie aberracji chromosomowych w białaczkach u dzieci ma znaczenie zarówno diagnostyczne, jak i rokownicze. W ostrej białaczce limfoblastycznej wynik badania cytogenetycznego jest ważnym elementem stratyfikacji do odpowiednich grup ryzyka. Znaczenie mają tutaj zarówno aberracje o charakterze liczbowym oraz rearanżacje strukturalne. Wśród zaburzeń liczbowych znaczenie ma hiperdiploidalność powyżej 50 chromosomów w komórce blastycznej, która jest stwierdzana w 20–25% przypadków z ALL B-prekursorową (pre-B-ALL), rzadko natomiast w białaczce T-komórkowej (T-ALL). Hiperdiploidalność zazwyczaj związana jest z innymi czynnikami rokowniczo korzystnymi, jak wiek lub niska wstępna leukocytoza. Również trisomie dotyczące chromosomu 4, 10, 17, 18 dodatkowo zwiększają szanse na wyleczenie.

Hypodiploidalność, a więc liczba chromosomów poniżej 45 w komórce blastycznej jest natomiast zazwyczaj związana z niekorzystnym rokowaniem.

W ostrej białaczce limfoblastycznej szczególne znaczenie mają translokacje chromosomowe. Najczęstszą nieprawidłowością u dzieci z ALL jest translokacja t(12;21) (p13;q22). W wyniku tej translokacji dochodzi do rearanżacji genów TEL i AML1. Rearanżację tę stwierdza się u ok. 25% dzieci z białaczką B-prekursorową i większość z tych dzieci jest stratyfikowana do grup o korzystnym rokowaniu, wykazujących wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu powyżej 90%.

Translokacja t(1;19) (q23;p13) powodująca powstanie genu fuzyjnego E2A-PBX1 również występuje w białaczce pre-B-komórkowej i pacjenci ci zazwyczaj wymagają bardziej intensywnej chemioterapii w celu uzyskania dobrych wskaźników przeżycia. U ok. 3–5% dzieci z ALL stwierdza się obecność chromosomu Filadelfia w wyniku translokacji t(9;22) i rearanżacji genów ABL-BCR.

U ok. 5–10% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną stwierdza się rearanżację genu MLL, który w 3–5% może być przemieszczony do genu AF4 w ramach translokacji t(4;11) (q21;q23). W wielu przypadkach gen ten jest translokowany do innych chromosomowych loci, których do chwili obecnej zidentyfikowano ponad 40.

Efekt kliniczny wszystkich tych rearanżacji jest podobny i wskazuje na bardzo wysokie ryzyko nawrotu choroby. U tych chorych często stwierdza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego i słabą reakcję na leczenie. Dzieci z tą rearanżacją kwalifikowane są częściej do grup wysokiego ryzyka.

Podobne zależności pomiędzy różnymi rearanżacjami genetycznymi a rokowaniem, są wykorzystywane również do stratyfikacji pacjentów w ostrej białaczce szpikowej. W ostatnio opracowanej klasyfikacji WHO chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego analizę cytogenetyczną uznaje się jako podstawowy element w ich diagnostyce, a nieprawidłowości cytogenetyczne są składową definicji różnych podtypów tych schorzeń. Przykładem mogą być translokacje t(8;21), t(15;17), inwersja (16) lub nieprawidłowości w obrębie 11q23, które stanowią podstawę rozpoznawania specyficznych podtypów ostrej białaczki szpikowej. W obecności translokacji t(8;21), inwersji iv(16) lub t(15;17) białaczka jest rozpoznawana niezależnie od odsetka blastów w szpiku.

Zespoły mielodysplastyczne i schorzenia mieloproliferacyjne stanowią u dzieci stosunkowo małą grupę poniżej 10% wszystkich rozrostów hematologicznych. Tym niemniej ze względu na charakter schorzeń, a przede wszystkim ze względu na wskazania do jak najszybszej transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych jako jedynej metody skutecznego leczenia, analiza cytogenetyczna ma tutaj ogromne znaczenie, przede wszystkim diagnostyczne. Szczególnie ważne jest stwierdzenie obecności monosomii 7 albo delecji del(7q) występujących u ok. 40% chorych, rzadziej stwierdza się zespół 5q-. Nawet izolowana obecność del(5q), bez innych, dodatkowych kryteriów, stanowi podstawę rozpoznania odpowiedniego podtypu zespołu mielodysplastycznego. Ze względu na konieczność uzyskania możliwie szybkiego i wiarygodnego wyniku badania cytogenetycznego, najczęściej w tych przypadkach stosuje się technikę FISH w komórkach interfazalnych. Trzeba również pamiętać, że w przypadku zespołu mielodysplastycznego nieprawidłowości cytogenetyczne często są związane z ekspozycją zawodową lub środowiskową. Powodują one najczęściej zmiany w obrębie przęka 11q23.

Obecność specyficznych aberracji chromosomowych wpływa także na możliwość określenia grup pacjentów, którzy stratyfikowani są do odpowiednich dla nich typów terapii. Program leczenia dostosowany do biologii komórki nowotworowej, określonej m.in. rearanżacjami genetycznymi, pozwala na uzyskanie najlepszego możliwego efektu terapeutycznego, przy równoczesnym zmniejszeniu ryzyka toksyczności związanych z leczeniem.

Analiza cytogenetyczna ma duże znaczenie rokownicze w białaczkach, ale coraz częściej jest także stosowana do monitorowania przebiegu choroby. W szczególności dotyczy to wyboru

i rodzaju terapii poremisyjnej, np. u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z rokowniczo korzystnymi aberracjami chromosomowymi, jak t(8;21) lub inv(16) pacjenci mogą być leczeni za pomocą samej chemioterapii w okresie po uzyskaniu remisji, bez konieczności przeprowadzenia transplantacji komórek krwiotwórczych, z dużymi szansami na wyleczenie. Odwrotnie, w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym sama chemioterapia nie daje szansy na długie czasy przeżycia i w tych przypadkach najczęściej proponuje się transplantację komórek krwiotwórczych, chociaż i ta metoda niesie za sobą określone ryzyko.

Techniki molekularne są obecnie coraz częściej wykorzystywane do oceny tzw. minimalnej choroby resztkowej (*Minimal Residual Disease*, MRD). Techniki te pozwalają na wykrywanie śladowych komórek blastycznych, które przetrwały przez okres leczenia i w niewielkich ilościach znajdują się wśród zdrowych komórek szpiku. Szereg badań wskazuje, że obecność choroby resztkowej wiąże się z gorszym rokowaniem i większą szansą na nawrót choroby w porównaniu do pacjentów, u których nie stwierdza się choroby resztkowej.

Wyniki leczenia pacjentów z nieprawidłowościami chromosomowymi niekorzystnymi rokowniczo są zdecydowanie lepsze po przeprowadzeniu transplantacji komórek krwiotwórczych w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Szczególnie jest to wyraźne w przypadku pacjentów z CML z chromosomem Philadelphia, nawet w erze imatinibu stosowanego w tak zwanej terapii celowanej. Stwierdzenie w blastach białaczkowych obecności rearanżacji BCR-ABL, MLL lub hypodiploidalności u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną kwalifikuje je we wszystkich obecnie stosowanych programach terapeutycznych do grupy wysokiego ryzyka i tym samym wymusza stosowanie najbardziej agresywnego leczenia, z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych wyłącznie.

Biorąc to wszystko pod uwagę, naturalne staje się dążenie do zwiększenia czułości i specyficzności technik badania rearanżacji genetycznych, co często jednak generuje ogromne koszty. W wielu pracach podjęto więc próby porównania czułości i specyficzności cytogenetyki molekularnej i technik molekularnych w wykrywaniu nieprawidłowości chromosomowych i rearanżacji genetycznych w porównaniu do konwencjonalnej analizy cytogenetycznej. Okazuje się, że klasyczna cytogenetyka nawet w dobie znacznego postępu genetyki molekularnej i technik molekularnych może być w dalszym ciągu przydatna i wyniki mogą być w niektórych przypadkach porównywalne. Dotyczy to wykrywania m.in. translokacji t(8;21), inv(16). Trzeba też pamiętać, że nieprawidłowość 11q23 nie zawsze jest związana z rearanżacją genu MLL, a gen ten może podlegać rearanżacji również przy braku chromosomowej nieprawidłowości 11q23. Tak więc w diagnostyce i monitorowaniu pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego najlepiej jest zaproponować równoległe wykonywanie badań z użyciem techniki cytogenetyki klasycznej, cytogenetyki molekularnej, a w niektórych przypadkach również innych technik molekularnych.

Wykrycie specyficznych nieprawidłowości genetycznych za pomocą klasycznej cytogenetyki i cytogenetyki molekularnej lub na poziomie molekularnym przyczyniło się również w znacznej mierze do rozwoju tak zwanych specyficznych terapii celowanych w rozrostach hematologicznych.

Tabela 1. Aberracje chromosomowe w ALL u dzieci i ich wykrywalność na poziomie DNA i mRNA.

Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość występowania
Precursor-B-ALL		
t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL-AML1</i>	~30%

Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość występowania
Precursor-B-ALL		
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	5–8%
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	5–8%
rearanżacje 11q23	translokacje do <i>MLL</i>	5–6%
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	3–5%
OGÓŁEM:		40–45%
T-ALL		
delecja <i>TAL1</i>	<i>SIL-TAL1</i>	10–25%
rearanżacje 11q23	translokacje do <i>MLL</i>	5–8%
t(11;14)(p13;q11)	<i>RHOM2-TCRD</i>	3–7%
t(8;14)(q24;q11)	<i>c-MYC-TCRA/D</i>	2–4%
t(11;14)(p15;q11)	<i>RHOM1-TCRD</i>	1%
t(1;14)(p34;q11)	<i>TAL1-TCRD</i>	1–3%
t(10;14)(q24;q11)	<i>HOX11-TCRD</i>	1–3%
OGÓŁEM:		30–35%

Tabela 2. Aberracje chromosomowe w ostrej białaczce szpikowej.

Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	15%
inv(16)(p13q22)	CBF β -MYH11	15%
t(15;17)(q21;q21)	PML-RAR	< 10%
t(11;17)(q23;q21)	PLZF-RAR	<1%
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	<1%
t(9;11)(p21;q23)	MLL-AF9	10%
t(3;21)(q26;q22)	AML1-EAP	<1%

Tabela 3. Zaburzenia chromosomowe w pozostałych chorobach układu krwiotwórczego i chłonnego u dzieci.

Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość
CML		
t(9;22)	(q34;q11)	<i>AML1-EAP</i> 95%
Chłoniak olbrzymiokomórkowy		
t(2;5)	(p23;q35)	<i>NPM-ALK</i> 50%

Tabela 4. Typowe zaburzenia genetyczne w nowotworach tkanek miękkich i kości.

Histopatologia		Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość (%)
Alveolar soft part sarcoma		t(X;17)(p11;q25)	Fuzja ASPL-TFE3	>90
Aneurysmal bone cyst (pozakostna)		Rearanżacje 16q22 i 17p13	Geny fuzyjne USP6	>50
Angiomatoid fibrous histiocytoma		t(12;16)(q13;p11)	Fuzja FUS-ATF1	10
			Fuzja EWS-GREB1	80
Chondromyxoid fibroma		Delecja 6q		>75
Chondrosarcoma				
	Kostna	kompleksowe*		>75
	Pozakostna mieszany	t(9;22)(q22;q12)	Fuzja EWS-NR4A3	>75
		t(9;17)(q22;q11)	Fuzja TAF2N-NR4A3	<10
		t(9;15)(q22;q21)	Fuzja TCF12-NR4A3	<10
Mięsak-czerniak jasnokomórkowy tkanek miękkich		t(12;22)(q13;q12)	Fuzja EWS-ATF1	>75
Dermatofibrosarcoma protuberans		Chromosomy pierścieniowe 17 and 22	Fuzja COL1A1-PDGFB	>75
		t(17;22)(q21;q13)	Fuzja COL1A1-PDGFB	10
Desmoplastic small round cell tumor		t(11;22)(p13;q12)	Fuzja EWS-WT1	>75
Endometrial stromal tumor		t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-JJAZ1	30
Ewing's sarcoma		t(11;22)(q24;q12)	Fuzja EWS-FLI1	>80
		t(21;22)(q12;q12)	Fuzja EWS-ERG	5-10
		t(2;22)(q33;q12)	Fuzja EWS-FEV	<5

Histopatologia		Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość (%)
		t(7;22)(p22;q12)	Fuzja EWS-ETV1	<5
		t(17;22)(q12;q12)	Fuzja EWS-E1AF	<5
		t(16;21)(p11;q12)	Fuzja FUS-ERG	<5
		t(2;16)(q33;p11)	Fuzja FUS-FEV	<5
		inv(22)(q12q12)	Fuzja EWS-ZSG	<5
Fibromatosis (desmoid)		Trisomies 8 and 20		30
		Deletion of 5q	inaktywacja APC	10
			mutacja Beta-catenin	70
Fibromyxoid sarcoma, low-grade		t(7;16)(q33;p11)	Fuzja FUS-BBF2H7	50
Fibrosarcoma, niemowlęca		t(12;15)(p13;q26)	Fuzja TEL-NTRK3	>75
		Trisomie 8, 11, 17, i 20		>75
Gastrointestinal stromal tumor		Monosomie 14 i 22		>75
		Delecje 1p		>25
			mutacje KIT lub PDG-FRA	>90
Giant cell tumor				
	Kość	assocjacje telome-ryczne		>50
	Tenosynovial	Trisomie 5 i 7		>25
		t(1;2)(p13;q35)	Fuzja CSF1-COL6A3	25
Hibernoma		Rearanżacje 11q13		>50
Inflammatory myofibroblastic tumor		rearanżacje 2p23	Geny fuzyjne ALK	50
Leiomyoma				
	Macica	t(12;14)(q15;q24) lub delecja 7q	Rearanżacje MGIC	40
	Pozamaciczna	Delecja 1p		?
Leiomyosarcoma		Delecja 1p		>50
Lipoblastoma		Rearanżacje 8q12 lub polysomia 8	onkogeny PLAG1	>80
Lipoma				

Histopatologia		Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość (%)
	typowa	rearanżacje 12q15	rearanżacje <i>HMGIC</i>	60
	Spindle cell lub pleomorficzna	Delecja 13q lub 16q		>75
	Chondroid	t(11;16)(q13;p12-13)		?
Liposarcoma				
	Dobrze zróżnicowany	Chromosom pierścieniowy 12		>75
	Mieszany, okrągłokomórkowy	t(12;16)(q13;p11)	Fuzja <i>FUS-CHOP</i>	>75
		t(12;22)(q13;q12)	Fuzja <i>EWS-CHOP</i>	<5
	Pleomorficzny	kompleksowe*		90
Malignant fibrous histiocyteoma				
	Myxoid	Chromosom pierścieniowy 12		?
	High-grade	kompleksowy*		>90
Myxofibrosarcoma		(patrz „Malignant fibrous histiocyteoma”)		
Malignant peripheral nerve sheath tumor		(patrz „Schwannoma”)		
Mesothelioma		Delecja 1p	Inaktywacja ? <i>BCL10</i>	>50
		Delecja 9p	Inaktywacja <i>p15</i> , <i>p16</i> , i <i>p19</i>	>75
		Delecja 22q	inaktywacja <i>NF2</i>	>50
		Delecje 3p i 6q		>50
Neuroblastoma				
	Dobre rokowanie	Hyperdiploidalność, bez delecji 1p		40
	Złe rokowanie	delecja 1p		40
		Double-minute chromosomes	amplifikacja <i>N-myc</i>	>25
Osteochondroma		Delecja 8q	Inaktywacja <i>EXT1</i>	>25
Osteosarcoma				
	Low-grade	Chromosomy pierścieniowe		>50

Histopatologia		Aberracja chromosomowa	Rearanżacja genowa	Częstość (%)
	High-grade	kompleksowe*	Inaktywacja Rb i p53	>80
Pericytoma		t(7;12)(p22;q13-15)	Fuzja <i>GLI-ACTB</i>	?
Pigmented villonodular synovitis		(patrz „Giant cell tumor: Tenosynovial”)		
Primitive neuroectodermal tumor		(patrz „Ewing’s sarcoma”)		
Rhabdoid tumor		Delecja 22q	inaktywacja <i>INI1</i>	>90
Rhabdomyosarcoma				
	Alveolar	t(2;13)(q35;q14)	Fuzja <i>PAX3-FKHR</i>	60
		t(1;13)(p36;q14), double minutes	Fuzja <i>PAX7-FKHR</i>	10-20
	Embryonal	Trisomie 2q, 8 i 20		>75
			utrata heterozygotyczności w 11p15	>75
Schwannoma	Łagodny	Deletion of 22q	inaktywacja <i>NF2</i>	>80
	Złośliwy, low-grade	żadne		
	Złośliwy, high-grade	kompleksowe*		>90
Synovial sarcoma				
	Monophasic	t(X;18)(p11;q11)	Fuzja <i>SYT-SSX1</i> lub <i>SYT-SSX2</i>	>90
	Biphasic	t(X;18)(p11;q11)	Fuzja <i>SYT-SSX1</i>	>90

*Obecność złożonych liczbowych lub strukturalnych aberracji chromosomowych.

Bibliografia

1. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. <http://atlasgeneticsoncology.org>.
2. Baldus CD., Mrozek K., Marcucci G., Bloomfield CD.,: Clinical outcome of de novo acute myeloid leukaemia patients with normal cytogenetics is affected by molecular genetic alterations: a concise review. *Brit J Haematol*, 2007, 137, 387–400.
3. Frohling S., Dohner H.: Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J Med*. 2008, 359, 722–734.
4. Greaves MF, Wiemels J.: Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *NatNachman JB, Heerema NA, Sather H, et al*: Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110:1112–1115.
5. Haeflrich C., Rieder H., Lillington DM., et al. on behalf of the European Leukemia Net-Workpackage Cytogenetics,: Proposals for standardized protocols for cytogenetic analyses of acute leukemias, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, chronic myeloproliferative disorders, and myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer* 2007, 46, 494–499.

6. Hilden JM., Dinndorf PA., Meerbaum SO., et al: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108:441–451.
7. Lones MA., Sanger WG., Le Beau MM., et al: Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents: a report from Children's Cancer Group Study CCG-E08. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:169–178.
8. Meyer C., Schneider B., Jakob S., et al: The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006; 20:777–784.
9. Oliveira AM, Fletcher JA: Translocation Breakpoints in Cancer. *Encyclopedia of the Human Genome*. London, Nature Publishing, 2002.
10. Ried T.: Interphase cytogenetics and its role in molecular diagnostics of solid tumors. *Am J Pathol* 1998; 152:325–327.
11. Shaffer LG., Tommerup N.: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN 2005. Karger, Basel.
12. Yeoh EJ., Ross ME., Shurtleff SA., et al: Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1:133–143. *Rev Cancer* 2003; 3:639–649.
13. Zelent A., Greaves M., Enver T: Role of the TEL-AML1 fusion gene in the molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Oncogene* 2004; 23:4275–4283.

V. Immunologiczne podstawy diagnostyki nowotworów u dzieci

Prof. dr hab. med. Tomasz Szczepański

Wprowadzenie do rutynowej diagnostyki przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko konkretnym antygenom na powierzchni komórek i wewnątrzkomórkowych zrewolucjonizowało diagnostykę nowotworów. Immunodiagnostyka pozwala na potwierdzenie i uściślenie rozpoznania histopatologicznego lub cytologicznego poprzez identyfikację linii komórkowej, z której wywodzi się dany nowotwór. W przypadkach biopłatów o cytomorfologii budzącej wątpliwości, immunodiagnostyka jest badaniem rozstrzygającym o ostatecznym rozpoznaniu. W analizie immunologicznej skrawków tkankowych mrożonych lub utrwalonych formaliną z bloczków parafinowych reakcję przeciwciał z antygenami obrazuje się najczęściej metodami immunoenzymatycznymi lub immunohistochemicznymi, co zostało szerzej opisane w rozdziale 7. dotyczącym patologii i systemów kwalifikacyjnych nowotworów. Niniejszy rozdział poświęcony jest przede wszystkim immunodiagnostyce nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego u dzieci, która obecnie opiera się głównie na technice cytometrii przepływowej.

Technika cytometrii przepływowej

Cytometria przepływowa to technika analizy komórek w płynnej próbce, umożliwiająca rozróżnienie populacji komórek, głównie pod względem składu antygenowego (fenotypu) przy wykorzystaniu zjawiska fluorescencji oraz rozdział oparty na różnej charakterystyce morfologicznej (wielkość, ziarnistość komórek), na podstawie zjawiska rozpraszania światła. Większość przeciwciał monoklonalnych swoistych dla antygenów leukocytarnych została uporządkowana w grupy CD (ang. cluster of differentiation). Każda grupa CD skupia przeciwciała monoklonalne reagujące z identycznymi molekułami komórkowymi. Współcześnie najszerzej rozpowszechnione są aparaty mierzące jednocześnie 2 parametry rozproszenia i 3–6 różnych rodzajów fluorescencji (5–8 parametrów) [1]. Do oceny immunofenotypu przy wstępnym rozpoznaniu nowotworów układu krwiotwórczego wykonuje się pomiary średnio 5–10 tysięcy komórek. Ilość danych uzyskanych podczas każdego z pomiarów cytometrycznych jest bardzo duża i do ich analizy konieczne jest zastosowanie nowoczesnych programów komputerowych.

Coraz bardziej popularne stają się aparaty mierzące 8–10 rodzajów fluorescencji (10–12 parametrów jednocześnie), a w wysoce wyspecjalizowanych laboratoriach diagnostyczno-badawczych na świecie używane są cytometry mające możliwość zbierania informacji o 15–18 rodzajach fluorescencji jednocześnie [2].

Techniką cytometrii przepływowej może być badany każdy płynny materiał biologiczny, tj. krew obwodowa lub szpik kostny pobrane na antykoagulant, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyny z jam ciała, popłuczyny pęcherzykowo-oskrzelikowe (BAL). Ponadto możliwa jest ocena komórek tkanek stałych, takich jak węzeł chłonny czy fragment guza, po uprzedniej homogenizacji tkanki i uzyskaniu zawiesiny pojedynczych komórek.

Immunofenotypizacja przy rozpoznaniu nowotworów układu krwiotwórczego

Immunofenotypizacja metodą cytometrii przepływowej odgrywa zasadniczą rolę w ustaleniu precyzyjnego rozpoznania nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego wg obowiązującej klasyfikacji WHO [3]. Poprzez porównanie immunofenotypu komórek nowotworowych ze schematem różnicowania się prawidłowych komórek hematopoetycznych można precyzyjnie określić szereg i stadium różnicowania komórek krwiotwórczych, które uległy transformacji nowotworowej [4]. Rycina 1 przedstawia schemat prawidłowego różnicowania się komórek limfoidalnych określony na podstawie ekspresji poszczególnych antygenów CD [4,5]. Immunofenotyp białaczek i niezziarnicznych chłoniaków złośliwych odpowiada ściśle określonym stadium różnicowania się komórek prekursorowych limfocytów i dojrzałych limfocytów [6].

Immunofenotypizacja ostrych białaczek

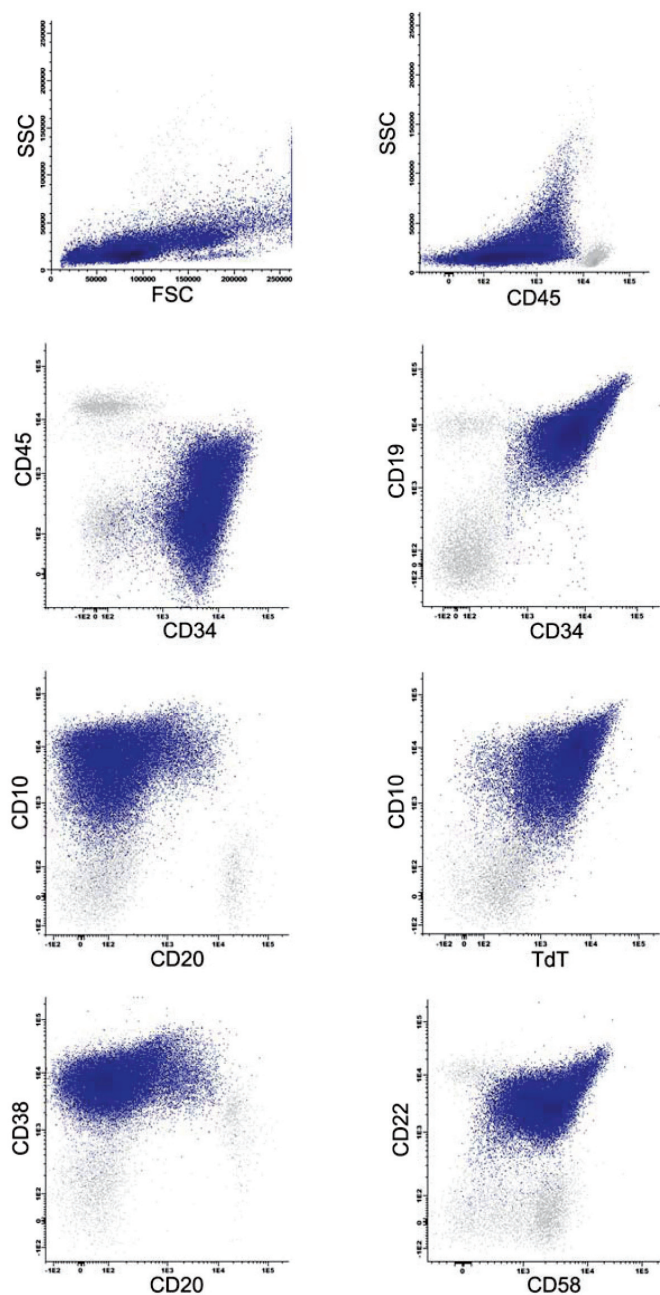
Na podstawie immunofenotypizacji powstała immunologiczna klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), która rozróżnia dwa podstawowe typy ALL, tj. ALL z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL; 80-85% przypadków) i ALL z komórek prekursorowych limfocytów T (T-ALL; 15-20% przypadków).

Według Europejskiej Grupy ds. Immunologicznej Charakteryzacji Białaczek (EGIL), BCP-ALL (CD22+ i /lub CD19+ i/lub CD79a+) można podzielić na 3 grupy (B-I do B-III w zależności od ekspresji powierzchniowych immunoglobulin, cytoplazmatycznych łańcuchów ciężkich μ oraz antygeny CD10 (Tabela I i Rycina 2) [7]. Cechą charakterystyczną tej grupy jest ekspresja antygeny terminalnej transferazy dezoksynukleotydowej (TdT).

Dla linii T-komórkowej swoista jest cytoplazmatyczna bądź powierzchniowa ekspresja antygeny CD3. Na podstawie ekspresji pozostałych markerów definiujących linię komórkową i dodatkowych, EGIL wyróżniła 5 podtypów T-ALL (Tabela II) [7].

Tabela 1. Immunologiczna klasyfikacja BCP-ALL wg EGIL [7].

Typ białaczki	CD 10	cyIg μ	sIg i/lub cyIg κ lub cyIg λ
B-I (pro-B) ALL	-	-	-
B-II (common) ALL	+	-	-
B-III (pre-B) ALL	+	+	-



Rycina 2. Obraz analizy cytometrycznej ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL). Większość komórek szpiku kostnego stanowią komórki prekursorowe limfocytów B, wykazujące pośrednią ekspresję CD45 oraz ekspresję antygenów CD19+/CD22+/CD10+/CD34+/TdT+ (zaznaczone kolorem granatowym). Blasty nie wykazują ekspresji powierzchniowego CD20 i cytoplazmatycznego IgM, ten typ BCP-ALL sklasyfikowano jako common-ALL. Pozostałe komórki w badanym materiale (zaznaczone na szaro) to prawidłowe limfocyty B i T. Praktycznie nie ma w badanej próbce komórek układu granulocytarnego.

Tabela 2. Immunologiczna klasyfikacja T-ALL wg EGIL [7].

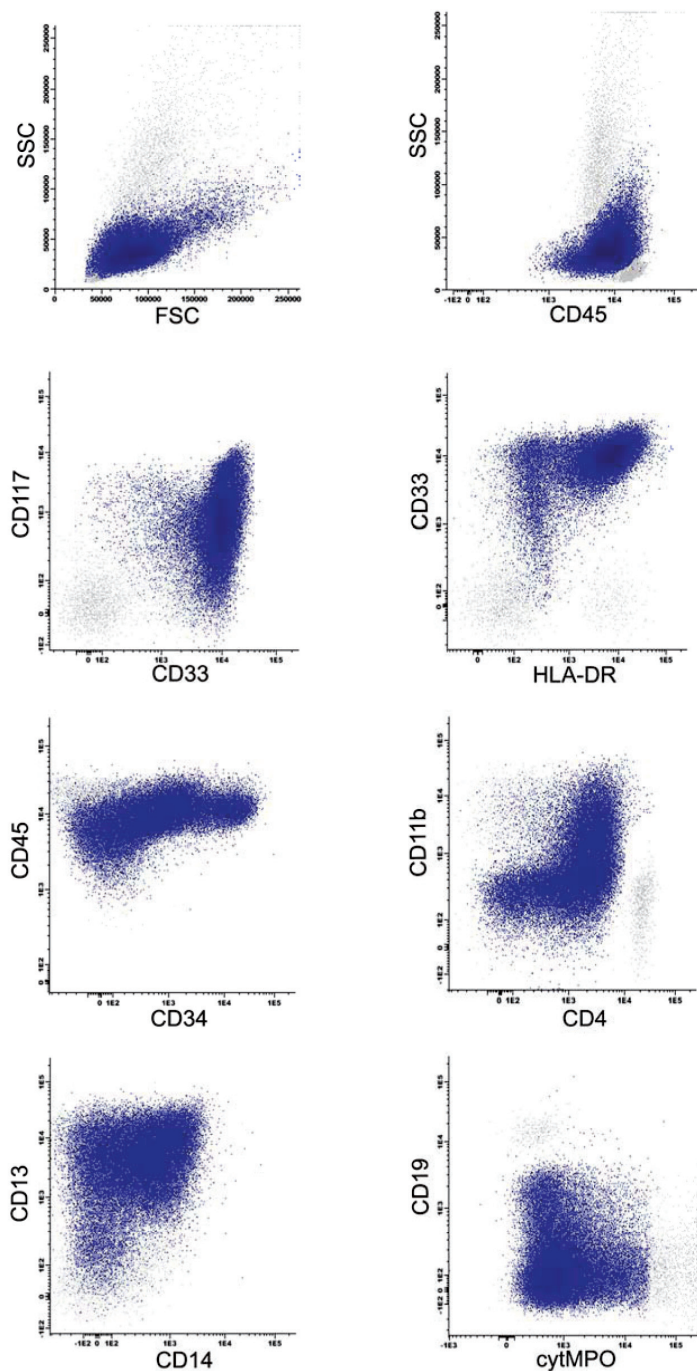
Typ białaczki	CD7	CD2	CD5	CD8	CD1a	TcR $\alpha\beta$	TcR $\gamma\delta$
T-I (pro-T) ALL	+	-	-	-	-	-	-
T-II (pre-T) ALL	+	+	+	+	-	-	-
T-III (cortical-T) ALL	+	+	+	+	+	-	-
T-IVa (α/β + mature-T) ALL	+	+	+	+	-	+	-
T-IVb (γ/δ + mature-T) ALL	+	+	+	+	-	-	+

W ostrej białczce szpikowej (AML) badanie immunofenotypowe potwierdza mieloidalne pochodzenie blastów na podstawie ekspresji antygenów mieloidalnych CD13, CD33, CD15, CD117 i/lub mieloperoksydazy (Rycina 3) i jest niezbędne do rozpoznania podtypów AML-M0, M6 (erytroleukemia wykazująca ekspresję glikoforyny A i CD71) i M7 (ostra białaczka megakarioblastyczna wykazująca ekspresję antygenów płytkowych CD41, CD42 i/lub CD61).

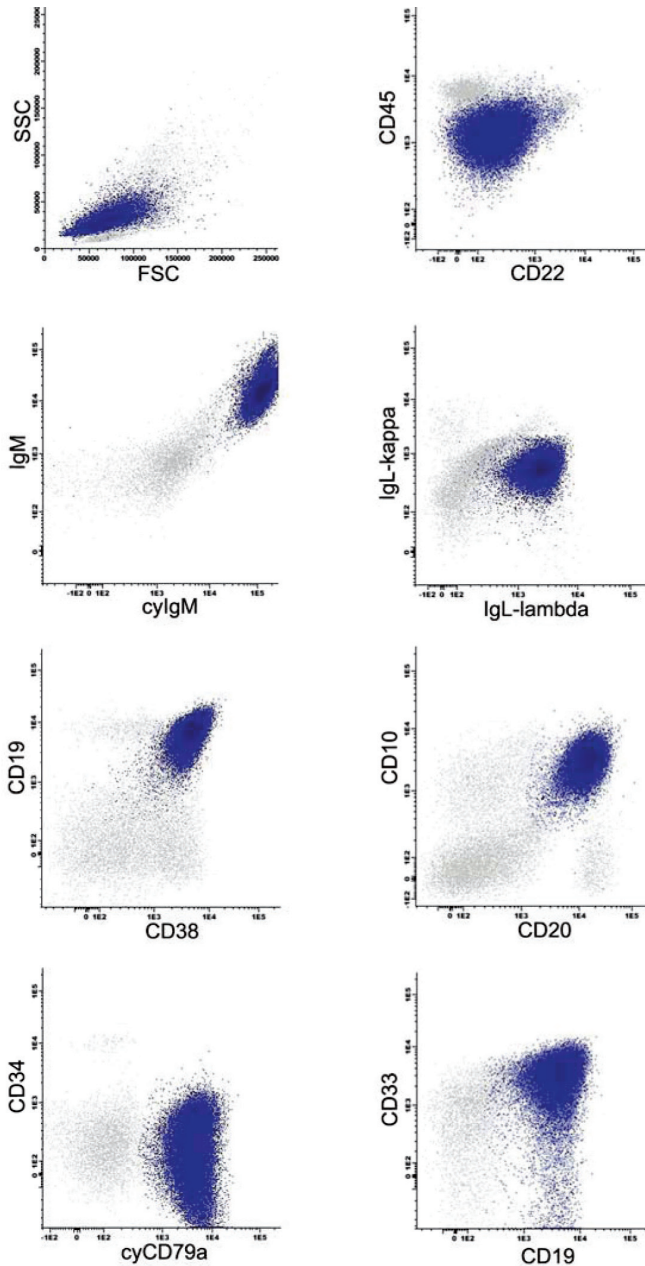
Immunofenotypizacja nieziarniczych chłoniaków złośliwych

U dzieci spektrum nieziarniczych chłoniaków złośliwych (NHL) jest znacznie ograniczone [8]. Ponad 90% wszystkich rozpoznań NHL stanowią cztery typy histopatologiczne, głównie o niskim stopniu zróżnicowania i wysokiej agresywności:

- **Chłoniak/Białaczka Burkitta** (NHL z drobnych komórek z niewręzionym jądrem) – wywodzi się z dojrzałych limfocytów B. W badaniu histopatologicznym/cytologicznym dominują komórki o morfologii limfoblasta L3. Immunofenotyp chłoniaka Burkitta odpowiada dojrzałym limfocytom B, tj. CD19⁺/CD21⁺/CD22⁺/CD20⁺/TdT⁺ (Rycina 4), zawsze wykazują ekspresję immunoglobulin powierzchniowych z restrykcją łańcucha lekkiego (wyłącznie albo Igk, albo Igλ) często są CD10⁺. Postać białaczkową chłoniaka Burkitta do niedawna określano mianem B-ALL, obecnie preferowany jest termin białaczka Burkitta.
- **Chłoniak limfoblastyczny** – jest rozrostem złośliwym głównie komórek prekursorowych limfocytów T (85-90%), znacznie rzadziej komórek prekursorowych limfocytów B (10-15%).
 - W NHL limfoblastycznym z komórek prekursorowych limfocytów T zlokalizowanym odpowiedniku T-ALL, dominują komórki o morfologii L1 bądź L2 i immunofenotypie komórek prekursorowych limfocytów T, tj. z reguły CyCD3⁺/TdT⁺/CD7⁺, często CD2⁺, CD5⁺, CD3⁺, CD4⁺ i/lub CD8⁺.
 - W NHL limfoblastycznym z komórek prekursorowych limfocytów B, zlokalizowanym odpowiedniku precursor-B-ALL w nacieku nowotworowym stwierdza się limfoblasty o morfologii L1 bądź L2 i immunofenotypie komórek prekursorowych limfocytów B, tj. z reguły CD19⁺/TdT⁺/CD22⁺/CD10⁺, często CD20⁺, CyIgM⁺, bez ekspresji immunoglobulin powierzchniowych.
- **Rozlany chłoniak wielkokomórkowy B-komórkowy** – immunofenotyp odpowiada dojrzałym limfocytom B, tj. CD19⁺/CD21⁺/CD22⁺/CD20⁺/TdT⁺, wykazującym ekspresję immunoglobulin powierzchniowych z restrykcją łańcucha lekkiego.
- **Anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy** (ang. anaplastic large cell lymphoma; ALCL) zalicza się do grupy NHL T-komórkowych, choć na komórkach w tym typie chłoniaka stwierdza się pojedyncze antygeny T-komórkowe lub nie stwierdza się ich wcale (tzw. typ



Rycina 3. Obraz analizy cytometrycznej ostrej białaczki szpikowej (AML). Większość komórek szpiku kostnego stanowią blasty CD45+, wykazujące ekspresję antygenów mieloidalnych CD13, CD33, CD117 i cytoplazmatycznej mieloperoksydazy (zaznaczone na granatowo). Większość komórek wykazuje nieprawidłową koekspresję antygeny T-komórkowego CD4.



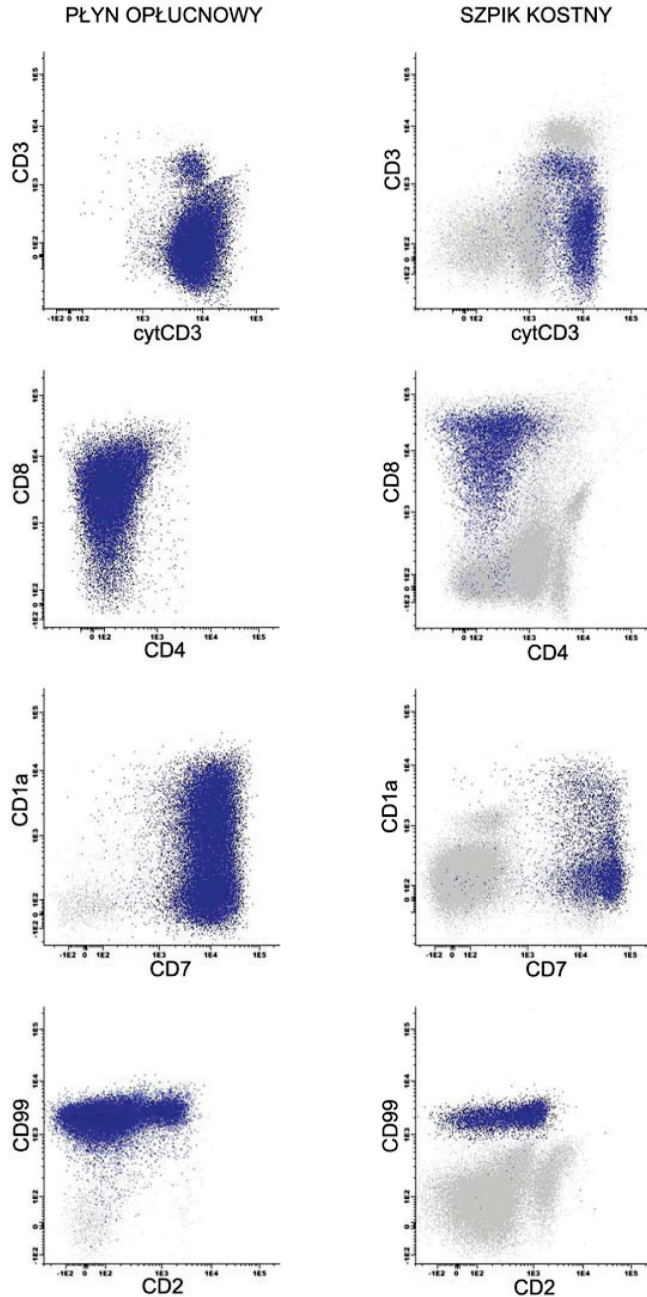
Rycina 4. Obraz analizy cytometrycznej niezziarniczego chłoniaka B-komórkowego. Ponad 70% komórek badanego węzła chłonnego stanowią dojrzałe limfocyty B CD19+/CD20+/CD22+ (zaznaczone na granatowo). Praktycznie wszystkie limfocyty B mają na swojej powierzchni łańcuchy lekkie Igλ, co potwierdza klonalny charakter procesu rozrostowego. Wysoka ekspresja powierzchniowego IgM i koekspresja CD10 są typowe dla chłoniaka Burkitta, co potwierdzono w badaniu histopatologicznym. Pozostałe komórki w badanym materiale (zaznaczone na szaro) to prawidłowe limfocyty T.

„null”). Większość ALCL jest CD4+/CD8-, z innych antygenów T-komórkowych najczęściej stwierdza się CD2, rzadziej CD3 i CD7, a najrzadziej CD5. Dla ALCL charakterystyczna jest ekspresja antygenu CD30. Ponadto ALCL charakteryzuje się w badaniu immunohistochemicznym nieprawidłową ekspresją białka ALK, co związane jest z typową dla ALCL translokacją t(2;5) prowadzącą do fuzji genów *NPM-ALK*.

W NHL immunofenotypizacja metodą cytometrii przepływowej może również zostać wykorzystana do oceny zajęcia szpiku kostnego przez proces nowotworowy (Rycina 5). Jest to szczególnie istotne w przypadku NHL o minimalnym stopniu rozsiewu, gdzie odsetek komórek nowotworowych w szpiku kostnym oceniany metodami morfologicznymi nie przekracza 5%. U pacjentów z NHL limfoblastycznym stwierdzenie metodami immunologicznymi powyżej 1% komórek białaczkowych w szpiku kostnym przy rozpoznaniu koreluje ze znacznie wyższym ryzykiem niepowodzenia leczenia [9].

Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej za pomocą wieloparametrycznej cytometrii przepływowej

Wieloparametryczna immunofenotypizacja metodą cytometrii przepływowej pozwala na bardziej czułe monitorowanie skuteczności leczenia poprzez oznaczanie tzw. minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease, MRD) [10]. Jest to możliwe, ponieważ komórki białaczkowe w ALL wykazują ilościowe i jakościowe różnice ekspresji antygenów w porównaniu do prawidłowych komórek prekursorowych limfocytów. Obrazowo komórki białaczkowe zajmują tzw. puste przestrzenie pomiędzy prawidłowymi różnicującymi się prekursorami limfocytów [4,11]. Czułość wykrywania MRD za pomocą 3–4-kolorowej cytometrii przepływowej waha się w przedziale 10^{-3} do 10^{-4} , tj. jedna komórka białaczkowa na 1000 do 10000 komórek prawidłowych. Pozwala to przede wszystkim na identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka [12, 13]. Ostatnio opublikowane badania włoskiej grupy AEIOP wskazują, że szczególnie istotna jest ocena MRD po dwóch tygodniach leczenia [14]. Jeśli w szpiku kostnym w tym punkcie czasowym stwierdza się ponad 10% blastów, ryzyko wznowy sięga 50%. Natomiast przy poziomie MRD $<0,1\%$ ryzyko wznowy wynosi poniżej 10%. Ponieważ obserwowano zmiany immunofenotypu pomiędzy rozpoznaniem a wznową ALL, zaleca się monitorowanie co najmniej dwóch kombinacji 3–4 antygenów [15]. Obecnie do wykrywania MRD stosuje się 6–8-kolorowe cytometry, co pozwala zarówno na czulsze monitorowanie, jak i uniknięcie wyników fałszywie ujemnych związanych z ewolucją immunofenotypu. Monitorowanie MRD metodą cytometrii przepływowej, a zwłaszcza jego wielośrodkowa standaryzacja są technicznie trudne. W związku z tym ważne jest stworzenie sieci wysokospecjalistycznych pracowni MRD, w których będzie możliwe dokonanie pomiaru MRD w ciągu 24 godzin od pobrania szpiku kostnego.



Rycina 5. Obraz analizy cytometrycznej chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL). Większość komórek płynu opłucnowego stanowią blasty wykazujące ekspresję antygenów T-komórkowych cytoplazmatyczneCD3+/CD8 +/CD7+/CD1a częściowo + (zaznaczone na granatowo). Ponadto komórki wykazują nieprawidłową ekspresję antygeny CD99. Jest to najczęściej występujący podtyp T-LBL (common thymocytic T-LBL). Komórki o podobnym fenotypie występują w szpiku kostnym (18%), co świadczy o jego zajęciu (stopień kliniczny IV T-LBL).

Bibliografia

1. Bigos M., Baumgarth N., Jager GC., et al. Nine color eleven parameter immunophenotyping using three laser flow cytometry. *Cytometry* 1999; 36: 36–45.
2. Wood B. 9-color and 10-color flow cytometry in the clinical laboratory. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 680–690.
3. Swerdlow SH., Campo E., Harris NL., et al, ed. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
4. Szczepanski T., van der Velden VH., van Dongen JJM. Flow-cytometric immunophenotyping of normal and malignant lymphocytes. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 775–796.
5. Van Dongen JJM., Adriaansen HJ., Hooijkaas H. Immunophenotyping of leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas. Immunological markers and their CD codes. *Neth J Med* 1988; 33: 298–314.
6. Van Dongen JJM, Szczepanski T, Adriaansen HJ. Immunobiology of leukemia. [In:] Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, ed. *Leukemia*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002: pp. 85–129.
7. Bene MC., Castoldi G., Knapp W., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.
8. Cairo MS., Raetz E., Lim MS., Davenport V., Perkins SL. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 753–769.
9. Coustan-Smith E., Sandlund JT., Perkins SL., et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3533–3539.
10. Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 2007; 21: 622–626.
11. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 100–106.
12. Coustan-Smith E., Behm FG., Sanchez J., et al. Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1998; 351: 550–554.
13. Dworzak MN., Froschl G., Printz D., et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1952–1958.
14. Basso G., Veltroni M., Valsecchi MG., et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5168–5174.
15. Van Wering ER., Beishuizen A., Roeffen ET., et al. Immunophenotypic changes between diagnosis and relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 1523–1533.

VI. Diagnostyka kliniczna chorób nowotworowych u dzieci

Prof. dr hab. med. Danuta Perek

Choroba nowotworowa u dzieci rozwija się bardzo szybko i od chwili wystąpienia pierwszych, niespecyficznych objawów do pojawienia się objawów alarmujących mija krótki okres, zwykle około 4 tygodni. Zależy to od rodzaju nowotworu. Ze względu na taki przebieg choroby nowotworowej u dzieci w postępowaniu diagnostycznym liczy się każdy dzień. Późne wykrycie choroby nowotworowej i opóźnienie rozpoznania oznacza gorsze wyniki leczenia, czasami stwarza zagrożenie życia. Zawsze w przypadku „dziwnych” objawów u dziecka takie rozpoznanie należy wziąć pod uwagę i w pierwszym rzędzie starać się wykluczyć lub potwierdzić chorobę nowotworową i w zależności od obrazu klinicznego przeprowadzać dalszą diagnostykę.

Diagnostykę choroby nowotworowej, podobnie jak innych chorób, rozpoczyna się od wywiadu i badania przedmiotowego. W wywiadzie należy zwrócić uwagę na występowanie wśród członków rodziny nowotworów (zespół Li Fraumeni) i innych chorób genetycznie uwarunkowanych. Zwiększoną częstość zachorowania na nowotwory stwierdza się w zespole Downa, anemii Fanconiego, zespole Shwachmana (neutropenia, niewydolność wewnątrzwydzielnicza trzustki), agammaglobulinemii Burtona, zespole ataksja-teleangiektazja (ataksja mózdzkowa, telangiektazje naczyń, zaburzenia odporności), w ciężkim, złożonym niedoborze odporności (SCID), zespole Wiskotta-Aldricha (egzema, trombocytopenia, nawracające infekcje), zespole Blooma (niski wzrost, niedobory immunologiczne, skłonność do cukrzycy) i zespole Rubinsteina-Taybiego (dysmorfia twarzy, szeroki kciuk, hallux, opóźnienie psychomotoryczne, objawy oczne), nerofibronatozie i chorobach autoimmunologicznych (Tabela 1).

Tabela 1. Choroby wrodzone predysponujące do występowania nowotworów.

Fakomatozy	
■ Neurofibromatoza	guzy mózgu, białaczka, mięsaki tkanek miękkich
■ Stwardnienie guzowate	guzy mózgu, serca
■ Zespół Gorlina (<i>nevroid basal cell carcinoma syndrome</i>)	medulloblastoma, raki podstawne skóry

Zaburzenia odporności immunologicznej	
■ Agammaglobulinemia	białaczka, chłoniaki
■ Złożony zespół niedoborów odporności	białaczka, chłoniaki
■ Zespół Wiskott-Aldrich	białaczka, chłoniaki
■ Zespół zmiennej odpowiedzi immunologicznej	białaczka, chłoniaki, guzy mózgu
■ Niedobór IgA	chłoniaki, nowotwory przewodu pokarmowego
Zespoły związane z niestabilnością chromosomów	
■ Xeroderma pigmentosum	raki skóry, czerniak
■ Ataksja - teleangiektazja	nowotwory oun, układu pokarmowego, jajników
■ Zespół Blooma	ostra białaczka, nowotwory przewodu pokarmowego
■ Anemia Fanconiego	ostra białaczka, guzy wątroby
■ Nijmegen Breakage Syndrom (NBS)	białaczka, chłoniaki, medulloblastoma

Poza czynnikami genetycznymi istnieją niektóre czynniki środowiskowe podwyższające ryzyko występowania nowotworu. Należą do nich przede wszystkim promieniowanie jonizujące (diagnostyczne, terapeutyczne – napromienianie z powodu innych nowotworów), leczenie immunosupresyjne.

Objawy choroby nowotworowej

Wczesne objawy choroby nowotworowej u dzieci są niespecyficzne. Mogą to być nawracające infekcje z tendencją do uogólniania. Podwyższona ciepłota ciała bez uchwytnej przyczyny, osłabienie, drażliwość czy zmiana usposobienia dziecka. W niektórych chorobach nowotworowych u starszych dzieci wolniej rozwijających się może wystąpić utrata masy ciała. (HD). W ziarnicy może wystąpić ponadto osłabienie, łatwiejsze męczenie się i senność. Mogą wystąpić inne zaburzenia jak anemia autoimmunologiczna, immunotrombocytopenia i zespół nerczycowy. W przebiegu neuroblastoma może wystąpić szereg rzadko występujących objawów towarzyszących (Tabela 2).

Tabela 2. Rzadko występujące objawy towarzyszące rozwojowi neuroblastoma.

■ Objawy niezwiązane bezpośrednio z rozwojem nowotworu – przewlekła biegunka – opsoklonie, mioklonie – zatrzymanie w rozwoju psychoruchowym – Cog – okrągłe erytrocyty – wrodzone wady serca – zespół Cushinga ■ Objawy związane bezpośrednio z rozwojem guza – zespół Hornera
--

- zespół żyły głównej górnej
- wodogłowie
- nacieczenie opon mózgowo-rdzeniowych
- ślepotą
- guzki podskórne
- miastenia gravis
- różnobarwne źrenice (heterochronia iridis)
- leucomoid reaction

Ponadto rozwój HD związany jest z zaburzoną odpowiedzią odporności komórkowej, obserwuje się w jej przebiegu w związku z tym częstsze występowanie infekcji wirusowych (półpasiec) i grzybiczych (kryptokokoza, histoplazmoza, kandydoza). W NHL i białaczkach występuje zwiększona skłonność do infekcji bakteryjnych.

Do specyficznych, alarmujących objawów choroby nowotworowej u dzieci można zaliczyć: narastające powiększenie węzłów chłonnych, pancytopenię, narastające bóle głowy z towarzyszącymi porannymi wymiotami, pojawienie się w jakiegokolwiek okolicy ciała guzka i szybkie jego powiększanie się, pojawienie się nagle zezu u małego dziecka lub nieprzezierny źrenicy, pogrubienie lub opadanie powieki, wylewy okularowe, asymetrię twarzy, powiększenie obwodu brzucha, wysuwanie się mas groniastych ze szpary sromowej, wreszcie bóle kostne (trudności w chodzeniu, utykanie, zaniki mięśniowe) z towarzyszącym uwypukleniem kości.

Nowotwory u dzieci mogą się rozwijać i ujawniać w różnej lokalizacji i pod postacią różnych objawów w zależności od rodzaju nowotworu i okolicy ciała (Tabela 3).

Tabela 3. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe sugerujące nowotwór u dzieci.

Objaw	Nowotwór
zez, biała plama w oku	retinoblastoma
przewlekłe bóle głowy i wymioty	guz mózgu
przewlekły „wyciek” z ucha, „polip”	rhabdomyosarcoma
powiększenie węzłów chłonnych szyi niereagujące na leczenie antybiotykami	choroba Hodgkina nieziarniczy chłoniak
obrzęk szyi i twarzy, zasinienie twarzy	nieziarniczy chłoniak śródpiersia
guz w jamie brzusznej	guz Wilmsa, neuroblastoma, guz wątroby, chłoniak, białaczka
bladość, osłabienie	białaczka, chłoniak
nawracające gorączki, bóle kończyn	białaczka, mięsak Ewinga
bóle kości	osteosarcoma, mięsak Ewinga, neuroblastoma, białaczka, rhabdomyosarcoma
krwawienie z pochwy, wysuwanie się mas groniastych	rhabdomyosarcoma, guz germinalny

Objaw	Nowotwór
utykanie	osteosarcoma, inne guzy kości, przerzuty do kości
utrata masy ciała	choroba Hodgkina, mięsak Ewinga

Powiększenie węzłów chłonnych

Powiększenie węzłów chłonnych jest częstym objawem zarówno nienowotworowych, jak i nowotworowych zmian występujących często u dzieci. Za nieprawidłowe uważa się węzły większe niż 10 mm w największym wymiarze z wyjątkiem węzłów chłonnych zausznych i nadobojczykowych, w których powiększenie do 5 mm uważa się za nieprawidłowe. Z kolei węzły chłonne pachwinowe dopiero powiększone do 15 mm uważa się za nieprawidłowe. W przypadku powiększenia węzłów chłonnych w pierwszym rzędzie musimy ustalić, czy mamy do czynienia z procesem zlokalizowanym czy uogólnionym. I tak ostra białaczka limfoblastyczna i białaczka mielocytarna przebiegać może z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych. Powiększenie węzłów chłonnych w przebiegu choroby Hodgkina, nieziarniczych chłoniaków złośliwych i nuroblastoma jest połączone najczęściej z obecnością masy w jamie brzusznej bądź w śródpiersiu lub zmianami w krwi obwodowej, dlatego konieczne jest wykonanie USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, morfologii krwi z rozmazem ewentualnie punkcji i trepano-biopsji szpiku.

Większy problem diagnostyczny sprawia lokalne powiększenie węzłów chłonnych. Najczęściej występuje powiększenie węzłów chłonnych w okolicy głowy i szyi.

Najczęstszą przyczyną nagłego powiększenia węzłów chłonnych w tej okolicy są infekcje bakteryjne – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolizujący*. Innymi przyczynami mogą być mycobakterie, toxoplazmoza, oraz wirusy (EBV, CMV i ludzki wirus niedoboru odporności HIV.)

Węzły chłonne związane z procesem rozrostowym zwykle są twarde ciastowate, mają tendencję do łączenia się w pakiety i stałą tendencję do powiększania. Najczęstszymi nowotworami, w przebiegu których występują powiększone węzły chłonne w okolicy szyi, są chłoniaki. Rzadziej powiększenie węzłów chłonnych w tej okolicy towarzyszy mięsakowi tkanek miękkich czy innemu nowotworowi litemu rozwijającemu się w obrębie głowy i szyi.

Postępowanie diagnostyczne

W limfadenopatii, towarzyszącej infekcjom bakteryjnym przeprowadza się badanie krwi, pobiera materiał na posiew i podaje antybiotyk pokrywający spektrum bakterii Gram+ Gram- i beztlenowców w przypadku próchnicy. Przy braku reakcji na antybiotyk lub w przypadku przewlekłego narastającego powiększenia węzłów chłonnych powinno się wykonać biopsję – wycięcie węzła.

W przypadku powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia i/lub zmian w krwi obwodowej konieczne jest wykonanie punkcji i trepanobiopsji szpiku, jeżeli wyniki badań nie przemawiają za infekcją bakteryjną, wirusową lub grzybiczą.

Biopsję węzłów wykonuje się w przypadku;

utrzymującego się powiększenia węzłów chłonnych przez 2–3 tygodnie,

węzły nie zmniejszyły się po 5–6 tygodniach lub nie wróciły do normy po 10–12 tygodniach.

W szczególności jeżeli towarzyszy im gorączka o nieustalonej przyczynie, utrata masy ciała lub hepatosplenomegalia.

(węzły chłonne nadobojczykowe i szyjne dolne powinny być badane wcześniej).

3. w przypadku jakichkolwiek towarzyszących zmian w śródpiersiu.

Do badania pobiera się najtwardszy, największy węzeł.

Materiał z węzłów powinien być pobrany na:

- badanie bakteryjne tlenowce, beztlenowce, grzyby *Histoplasma*, *Cryptococcus*
- badanie patomorfologiczne.

Połowa węzła powinna być wysłana na badanie cytogenetyczne i markery powierzchniowe (immunocytochemia).

Część powinna być zamrożona do ewentualnych, koniecznych dodatkowych badań.

Zmiany w morfologii krwi

Pancytopenia

Anemia, leukopenia i trombocytopenia, każde z osobna lub wszystkie razem występują w ostrej białaczce limfoblastycznej i szpikowej. Pancytopenia, najczęściej w przebiegu białaczki rzadziej w guzach litych – chłoniakach, neuroblastoma, mięsakiach tkanek miękkich, mięsaku Ewinga, związana jest z zamianą zdrowych prekursorów komórek krwi przez nowotwór. Anemia może być również związana z innym nowotworem jako chorobą przewlekłą. Wynika to z gorszej reutilizacji żelaza i obniżonym wydzielaniem erytropoetyny. Anemia może być też związana z:

- krwawieniem z nosa, z przewodu pokarmowego,
- krwawienie związane z anemią i trombocytopenią,
- z zabiegami operacyjnymi – w guzie Wilmsa, neuroblastoma,
- częstym pobieraniem krwi do badań u najmłodszych dzieci.

Anemia hemolityczna, autoimmunologiczna może towarzyszyć chłoniakom.

Leukopenia rzadko towarzyszy innym zmianom nowotworowym, poza szpikowym procesem rozrostowym. Podobnie jest z trombocytopenią. Poza trombocytopenią idiopatyczną towarzyszącą chorobie Hodgkina i DIC towarzyszącą rozsianym postaciom rhabdomyosarcoma i neuroblastoma.

Podwyższoną liczbę krwinek białych powyżej 100 000 w chorobie nowotworowej spotyka się wyłącznie w ostrych i przewlekłych białaczkach. Podwyższoną liczbę krwinek białych nie związaną z chorobą nowotworową stwierdza się przede wszystkim w przebiegu zakażeń bakteryjnych (wartości wyższe niż 50 000 mm³ krwinek białych) stwierdza się w przebiegu sepsy (*Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae*, *meningococcus* i *salmonella*). Podwyższoną liczbę limfocytów stwierdza się w przebiegu odry, ospy wietrznej, w zakażeniu wirusem cytomegalii (CMV) i krztuścu. Podwyższoną liczbę krwinek białych > 100 000 można stwierdzić u wcześniaków, których matka w czasie ciąży przyjmowała kortykosteroidy. Eozynofilia 20 000 do 100 000 występuje w przebiegu robaczycy, periarteritis nodosa, zespole hypereozynofilii i w alergii. Choroby nowotworowe, którym może towarzyszyć eozynofilia to choroba Hodgkina i białaczki limfocytowe.

W przypadku stwierdzenia zmian we krwi obwodowej należy przede wszystkim wykluczyć infekcje. Żeby wykluczyć lub potwierdzić rozpoznanie choroby nowotworowej, konieczne jest badanie szpiku. Wskazania do badania szpiku (punkcja, trepanobiopsja):

- obecność blastów we krwi obwodowej,
- znamienne obniżenie liczby komórek więcej niż jednej linii,

- połączenie zmian we krwi obwodowej z lymphadanopatią lub hepatospenomegalią o nie-wyjaśnionej przyczynie,
- brak objawów infekcji, która mogłaby być przyczyną zmian we krwi obwodowej.

Bóle kostne

Bóle kostne związane są najczęściej z pierwotnymi nowotworami kości, rzadziej z przerzutami występującymi w przebiegu innych nowotworów. Bóle kostne w przebiegu pierwotnych nowotworów kości (mięsak Ewinga, mięsak kościopochodny), są w około 80% przypadków pierwszym objawem choroby. Charakterystyczne dla bólu towarzyszącego rozwojowi pierwotnego nowotworu kości jest to, że pojawia się on, po czym może ustąpić na jakiś czas, by pojawić się ponownie z większym nasileniem i większą częstotliwością. Czasami między pierwszym incydem bólu a rozpoznaniem mija od 5–6 do 12 miesięcy. U młodszych dzieci w przebiegu białaczki czy przerzutów do kości w przebiegu neuroblastoma, kiedy bóle lokalizowane są w okolicy przynasad kości długich, rozpoznawane jest młodzieńcze zapalenie stawów. U takich dzieci obecność anemii czy/lub leukopenii oraz obecność ognisk osteolitycznych w kościach wskazują na konieczność wykonania badania szpiku czy poszukiwania ogniska pierwotnego (klatka piersiowa, jama brzuszna). Bóle kostne jako jeden z pierwszych objawów występują w około 27–33% dzieci z białaczką.

U pacjenta z bólem kończyny połączonym z obrzękiem/guzem w tej okolicy konieczne jest wykonanie zdjęcia radiologicznego. Jeżeli badanie nie wykazuje zmian, należy je powtórzyć za 2–3 tygodnie. Mimo że badania obrazowe w złośliwych procesach rozrostowych są specyficzne, w każdym przypadku pierwotnego procesu rozrostowego do ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie histopatologiczne.

Krwawienie

Krwawienie jest rzadko występującym pierwszym objawem choroby nowotworowej. Najczęściej jest ono objawem trombocytopenii związanej z zajęciem szpiku przez proces nowotworowy. W okresie diagnozowania białaczki może być ono też związane z zaburzeniem funkcji płytek spowodowanym stosowaniem niesterydowych leków przeciwzapalnych z powodu bólów kostnych i/lub gorączki. Ponadto wysokie dawki penicyliny i karbenicyliny mogą zwiększyć ryzyko krwawienia w przebiegu tej choroby.

Krwawienie z nosa może być też jednym z pierwszych objawów rozwoju złośliwego lub łagodnego nowotworu w obrębie nosogardła – rhabdomyosarcoma, angiofibroma. Podobnie krwawienie z dróg moczowo-płciowych może wystąpić w przebiegu rhabdomyosarcoma u dziecka z ogniskiem pierwotnym zlokalizowanym w pochwie, macicy i pęcherzu moczowym oraz w guzie Wilmsa.

Objawy choroby nowotworowej w zależności od lokalizacji

Nowotwory okolicy głowy i szyi

Najczęstszymi nowotworami złośliwymi rozwijającymi się w obrębie głowy i szyi u dzieci są nowotwory mózgu, nowotwory wywodzące się z komórek układu chłonnego, czyli ziarniczy

chłoniak (Hodgkin's lymphoma), nieziarnicze chłoniaki złośliwe – (NHL), oraz mięsaki tkanek miękkich (MTM). Rzadziej występującymi nowotworami w tej okolicy jest retinoblastoma i neuroblastoma – ognisko pierwotne rozwija się wówczas ze zwojów układu współczulnego okolicy szyi. Bardzo rzadko w obrębie głowy i szyi mogą rozwinąć się pierwotne nowotwory złośliwe kości – mięsak kościopochodny (osteosarcoma) i mięsak Ewinga. U noworodków i młodych niemowląt w obrębie głowy i szyi mogą lokalizować się nowotwory rozwijające się z pierwotnych komórek płciowych, najczęściej są to dojrzałe potworniaki.

W okolicy tej u dzieci i młodzieży mogą rozwinąć się również raki ślinianki, tarczycy i szczególnie typ nowotworu – nosopharyngeal carcinoma określany również jako lymphoepithelioma.

Okolica głowy i szyi może być również miejscem występowania przerzutów innych nowotworów drogą naczyń krwionośnych (kości sklepienia czaszki, oczodół, szczęki – neuroblastoma), czy objawem dużego zaawansowania procesów układowych (białaczki i NHL). W okolicy tej można stwierdzić również szereg objawów charakterystycznych dla histiocytozy z komórek Langerhansa. Należy pamiętać, że u dziecka z jakimkolwiek guzkiem, który pojawił się i ulega stałemu powiększeniu oraz jakąkolwiek asymetrią twarzy czy szyi, lekarz musi brać pod uwagę proces rozrostowy.

Nowotwory mózgu

Nowotwory mózgu są najczęściej spotykanymi guzami litymi występującymi u dzieci. Nowotworom mózgu u dzieci towarzyszą najczęściej objawy wynikające ze wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (narastające wymioty, najczęściej po wstaniu z łóżka i narastające, poranne bóle głowy). Jako pierwszy objaw może wystąpić również uogólniony napad padaczkowy. Ponadto mogą to być objawy ogniskowe wynikające z lokalizacji nowotworu i uszkodzenia wskutek tego określonej okolicy mózgu (m.in.: pojawienie się ogniskowych napadów padaczkowych, zaburzenia pola i ostrości widzenia, porażenia nerwów czaszkowych, niedowład kończyn, zaburzenia mowy, utrata koordynacji ruchowej, zaburzenia zachowania).

Rozpoznanie nowotworu mózgu u dzieci nastręcza duże problemy. Problemy dotyczące trudności diagnostycznych u pacjentów z guzem mózgu znane są lekarzom na całym świecie. Według danych z piśmiennictwa u 80% dzieci z białaczką i 84% z guzem Wilmsa rozpoznanie udaje się ustalić w okresie krótszym niż 1 miesiąc, podczas gdy tylko 37% nowotworów mózgu zostaje rozpoznanych w tak krótkim czasie.

Objawy kliniczne rozwijającego się nowotworu mózgu zależą od wieku, lokalizacji ogniska pierwotnego i jego złośliwości.

Noworodek i niemowlę:

Duża zdolność kompensacji objętości wewnątrzczaszkowej; uwypuklanie się ciemienia, rozejście szwów kostnych, poszerzanie obwodu głowy – wodogłowie;

Podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe – prężenia, wymioty, ulewanie;

Objaw „zachodzącego słońca”;

Objawy niecharakterystyczne, identyczne mogą towarzyszyć wodogłowiowi pokrwotocznemu i neuroinfekcji wrodzonej i nabytej;

Zahamowanie rozwoju psychoruchowego, a zwłaszcza utrata zdobytych już umiejętności.

Dzieci przedszkolne i szkolne:

Dziecko przedszkolne może nieprecyzyjnie określać dolegliwości;

Przewaga zmian podnamiotowych;

Zmiana charakteru pisma lub pogorszenie się poziomu graficznego rysunku, rezygnacja z jazdy na rowerze, rolkach (zaburzenia równowagi);

Przybliżanie kartki, książki, zbliżanie się do ekranu telewizora (zaburzenia widzenia, ostrości widzenia);

Zmiany w zachowaniu mogące imitować fobię szkolną lub nieprzystosowanie społeczne.

Nastolatki:

Typowe objawy związane z lokalizacją nowotworu;

Przewaga zmian nadnamiotowych;

Bywa dyssmulacja objawów;

Bywa niechęć do diagnostyki, negowanie choroby.

Objawy guza mózgu u dzieci w zależności od częstości występowania u 177 pacjentów leczonych w IPCZD.

50,5% – Silne, narastające bóle głowy, zwłaszcza poranne, ustępujące po wymiotach;

47,6% – Wymioty – poranne zwykle niepoprzedzone nudnościami;

23,2% – Zaburzenia równowagi;

25% – Zaburzenia dotyczące nerwów czaszkowych, zaburzenia widzenia, zaburzenia ostrości obrazu, ubytków w polu widzenia, podwójne widzenie, zez, oczopląs, zaburzenie słuchu, smaku, zaburzenia mimiki twarzy, zespół pniowy (zaburzenia połykania, odrzuktuszania, zaburzenia prawidłowej artykulacji), nieprawidłowe, przymusowe ustawienie głowy ze sztywnością karku;

11,6% – Niedowład kończyn;

Zaburzenia mikcji i defekacji

12,2% – Zaburzenia świadomości;

8,7% – Drgawki, pojawienie się napadów padaczkowych, najczęściej o charakterze ogniskowym, wtórnie uogólnionym;

7,5% – Zaburzenia endokrynologiczne – zaburzenia hormonalne (objawiające się najczęściej zaburzeniami wzrostu oraz dojrzewania płciowego), poliuria, polidypsja.

Zaburzenia zachowania

Do ustalenia rozpoznania guza mózgu konieczne jest wykonanie TK i/RM.

Objawy wskazujące na konieczność wykonania tomografii komputerowej u dzieci z bólami głowy:

- Objawy neurologiczne, związane z nerwami czaszkowymi;
- Zaburzenia widzenia;
- Utrzymujące się, narastające wymioty lub wymioty poprzedzone narastającymi bólami głowy;
- Narastanie częstości i ciężkości bólów głowy;
- Nawracające poranne bóle głowy lub bóle nocne powodujące wybudzanie dziecka ze snu.
- Moczówka prosta;
- Neurofibromatoza;
- Dziecko po leczeniu przeciwbiałaczkowym, w którego skład wchodziła radioterapia na OUN.

Drugim co do częstości występowania nowotworem rozwijającym się w okolicy głowy i szyi są chłoniaki. W (80%) przypadków HD rozpoczyna się powiększeniem węzłów chłonnych szyi. W układzie limfatycznym choroba szerzy się w sposób anatomiczny. Dlatego w przypadku przewlekłej lymphadenopatii szyjnej czy nawracających infekcjach górnych dróg oddechowych konieczne jest wykonywanie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej w celu potwierdzenia lub wykluczenia zmian w śródpiersiu. Powiększenie węzłów chłonnych szyi może być bowiem wtórne dla procesu

rozrostowego, który rozpoczął się w śródpiersiu. Utrzymywanie się powiększenia pakietu węzłów, mimo leczenia przeciwzapalnego wskazuje na konieczność pobrania w całości największego z nich do badania patomorfologicznego i dostarczenie go natychmiast, w stanie niezmienionym, do patomorfologa. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) jest przeciwwskazana (jest niediagnostyczna).

Powiększone węzły chłonne w początkowej fazie są zwykle niezbyt duże, twarde, niebolesne przy ucisku, bez odczynów zapalnych. W miarę trwania choroby zwiększa się ich liczba i wielkość oraz tendencja do przerastania i łączenia się w pakiety.

Rozwojowi HD mogą towarzyszyć objawy ogólne pod postacią zwiększenia ciepłoty ciała powyżej 38 st. C. bez uchwytniej przyczyny poty nocne, ubytek masy ciała powyżej 10% w okresie ostatnich 6 miesięcy. Może wystąpić również osłabienie, łatwiejsze męczenie się i senność. W przebiegu choroby mogą wystąpić inne zaburzenia jak anemia autoimmunologiczna, immunotrombocytopenia i zespół nerczycowy. Ponieważ choroba związana jest z zaburzoną odpowiedzią odporności komórkowej, w jej przebiegu obserwuje się częstsze występowanie infekcji wirusowych (półpasiec) i grzybiczych (kryptokokoza, histopłazmoza i kandydoza).

Chorobę Hodgkina należy różnicować przede wszystkim z zakażeniami ostrymi i przewlekłymi: bakteryjnymi, wirusowymi, pasożytniczymi i grzybiczymi. Należy brać również pod uwagę ziarniniaka przewlekłego i histiocytozę z komórek Langerhansa – LCH oraz chłoniaki nieziarnicze i białaczkę.

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe

U dzieci występują wyłącznie chłoniaki o wysokiej złośliwości i bardzo szybkim, ostrym przebiegu (frakcja proliferująca może stanowić niemal 100% guza i może podwoić się w ciągu kilkunastu godzin). Powoduje to możliwość szybkiego uogólnienia się choroby i przejścia w białaczkę (masywne zajęcie szpiku) i zajęcia narządów pozalimfatycznych. Gwałtownemu wzrostowi nowotworu towarzyszy masywna martwica, a rozpadające się komórki nowotworowe mogą być przyczyną zespołu lizy guza.

W około 13% przypadków choroba rozpoczyna się w okolicy głowy i szyi. Obserwuje się wówczas powiększenie węzłów chłonnych szyi, które ulegają gwałtownej progresji, czasami obrzęk ślinianek i porażenie nerwów czaszkowych. W przypadku zajęcia układu chłonnego pierścienia Waldeyera może wystąpić jednostronne powiększenie migdałka, któremu prawie zawsze towarzyszy powiększenie węzła chłonnego okolicy kąta żuchwy. Jeżeli wykluczmy ropień pozamigdałkowy, obraz taki jest patognomoniczny dla NHL. W przypadku zajęcia nosogardła może wystąpić zatkanie nosa z niedosłuchem, wyciek śluzowy z nosa i zaburzenia w oddychaniu. Szybkiemu szerzeniu miejscowemu procesu chorobowego towarzyszy gwałtowne powiększanie się regionalnych węzłów chłonnych mylone czasem z zapaleniem ślinianek. Zmiany w obrębie głowy i szyi w przebiegu NHL mogą być jednym z objawów uogólnionego procesu z punktem wyjścia w innej okolicy.

Inne umiejscowienia pierwotne obejmują oczodół, tarczycę i kości twarzoczaszki.

Z badań dodatkowych pomocnych w pierwszej fazie rozpoznawania bardzo przydatne jest badanie USC jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej. O rozpoznaniu decyduje badanie patomorfologiczne.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM)

Najczęstszym nowotworem tkanek miękkich u dzieci jest mięsak prążkowanokomórkowy (rhabdomyosarcoma – RMS), który stanowi połowę wszystkich MTM.

Najczęściej pierwszym objawem klinicznym jest stwierdzenie guza, który bardzo rzadko może być bolesny (szybki rozwój, naciekanie nerwów).

W lokalizacji w obrębie głowy i szyi MTM wyróżnia się tzw. lokalizację okołooponową, i inną (nieokołooponową). Do lokalizacji okołooponowej zalicza się umiejscowienie ogniska pierwotnego w uchu środkowym, jamie nosowo-gardłowej, zatokach przynosowych i dole skrzydłowo-podniebiennym. Umiejscowienie ogniska pierwotnego w tych okolicach wiąże się z gorszym rokowaniem ze względu na możliwość szybkiego szerzenia się procesu nowotworowego na podstawę czaszki do ośrodkowego układu nerwowego. Bywa tak, że dziecko z RMS ucha środkowego operowane jest z powodu guza mózgu, a dopiero po operacji uwidacznia się część guza rosnąca na zewnątrz, a wynik badania patomorfologicznego pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania.

Inne lokalizacje w obrębie głowy i szyi (nieokołooponowe) obejmują głównie oczodół, okolicę skroniową i okolicę czołową.

Przy umiejscowieniu ogniska pierwotnego w oczodole najczęstszym objawem jest opadanie powieki górnej, pogrubienie powieki dolnej i wytrzeszcz/przemieszczenie gałki ocznej oraz zaburzenia widzenia. RMS okolicy oczodołowej należy różnicować z naczyniakami pozagałkowymi, retinoblastoma i przerzutami neuroblastoma.

Gdy guz rozwija się w uchu środkowym, najczęstszym objawem jest obrzęk, któremu towarzyszą objawy obwodowego zajęcia nerwu twarzowego, słuchowego i innych nerwów czaszkowych oraz objawy guza wewnątrzczaszkowego po stronie zajętej. Do częstych objawów należy również przewlekły wyciek z ucha lub masa guza widoczna w przewodzie słuchowym zewnętrznym przypominająca polip.

Ognisko pierwotne umiejscowione w jamie nosowo-gardłowej może powodować zatkanie nosa, oddychanie przez usta, krwawienie z nosa i trudności w przełykaniu. Podobnie jak przy umiejscowieniu w obrębie ucha, również w tej lokalizacji następuje szybkie rozprzestrzenianie się nowotworu w kierunku podstawy czaszki. Miejscowe szerzenie się nowotworu do wnętrza czaszki może powodować porażenie nerwów czaszkowych, ślepotę oraz objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego z bólami głowy i wymiotami.

Retinoblastoma

Nowotwór złośliwy rozwijający się z pierwotnych komórek siatkówki (niezróżnicowana zarodkowa retina). Dotyczy głównie najmłodszych dzieci, jest po neuroblastoma najczęstszym nowotworem rozpoznawanym u dzieci do 3. miesiąca życia. Może mieć różny charakter wzrostu z różną frakcją proliferacyjną. Nowotwór może rozwijać się jedno- lub wielogniskowo i występować w postaci jedno- lub obuocznej. Obuoczna postać rozpoznawana jest w około 20–30% przypadków. W tej postaci choroby objawy występują jednocześnie lub zmiany w jednym oku mogą wyprzedzać o kilka miesięcy pojawienie się ich również w drugim oku.

Objawy kliniczne zależą od wielkości guza i jego umiejscowienia. Najczęściej spotykanym objawem jest leucocoria jednej lub obu gałek ocznych. Leukocoria objawia się brakiem normalnego, czerwonego odbłasku z dna oka „koci” odbłask.

Leukocoria jest obecna, gdy duży guz, obejmuje niemal całą siatkówkę i jest widoczny przez źrenicę. Jeżeli wystąpi krwawienie z naczyń guza, źrenica może być czarna zamiast białego refleksu widocznego normalnie. Drugim częstym objawem jest zez u dziecka, u którego wcześniej nie obserwowano tego objawu. Występuje on najczęściej w przypadku zajęcia plamki przez guz i wynika z utraty centralnego widzenia. Rzadko występującym objawem retinoblastoma jest cheterochromia tęczówki. Spowodowana jest ona rozwojem naczyń guza w obrębie tęczówki (neovascularyzacja). Powierzchnowy rozwój naczyń guza na tęczówce może objawiać się guzkami tęczówki. Objaw ten jest spowodowany najprawdopodobniej rozległą martwicą guza i wydzielaniem przez guz czynników angiogenezy. Krwawienie z guzków tęczówki może być przyczyną krwaka przedniej komory oka. W przypadku wystąpienia krwaka gałki ocznej bez urazu, zawsze musimy brać pod uwagę obecność retinoblastoma. Czasami występuje zaczerwienienie i bolesność gałki ocznej spowodowane wtórną infekcją czy

zapaleniem jagodówki. Wewnątrzgałkowy guz bez obecności wyżej wymienionych objawów nie daje dolegliwości bólowych, dopóki nie wystąpi penetracja guza poza gałkę oczną. Do ustalenia rozpoznania konieczne jest badanie okulistyczne wykonane w znieczuleniu ogólnym po rozszerzeniu źrenicy.

Zwojak zarodkowy współczulny (neuroblastoma)

Zwojak zarodkowy współczulny (neuroblastoma), najczęstszy guz lity zlokalizowany poza OUN. Ognisko pierwotne nowotworu może rozwinąć się wszędzie tam, gdzie obecne są komórki struny grzbietowej z okresu płodowego tworzące łańcuch komórek układu współczulnego – od tylnej jamy czaszki poprzez szyję, śródpiersie, okolice zaotrzewnową do miednicy oraz w rdzeniu nadnercza. Najczęstszą lokalizacją (około 65–70%) jest jama brzuszna i śródpiersie (15%). Guz w okolicy szyi może powodować zespół Hornera i powiększenie regionalnych węzłów chłonnych. W przebiegu neuroblastoma, w okolicy głowy i szyi częściej niż ognisko pierwotne występują przerzuty tego nowotworu. Najczęstszym miejscem przerzutów w tej lokalizacji są kości sklepienia czaszki i kości twarzoczaszki, głównie oczodoł i szczęką. Przerzuty do kości sklepienia czaszki objawiają się pod postacią uwypuklenia/guzka w okolicy zajętej, w okolicy oczodołu – wytrzeszczem gałek ocznych i bardzo charakterystycznymi dla tej choroby wylewami okularowymi.

Lymphoepitelioma, nosopharyngeal carcinoma

Nowotwór stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów dziecięcych, ale aż około 20% nowotworów zlokalizowanych w okolicy głowy i szyi.

Objawy kliniczne polegają na pojawieniu się bezbolesnej masy w górnej części szyi lub powiększonych węzłów chłonnych. Rozwój nowotworu może powodować zaburzenia słuchu, surowicze zapalenie ucha, krwawienie z nosa i zaburzenia połykania. Nacieczenie nerwu XII i nerwu VI może powodować zaburzenia mowy i podwójne widzenie. Rozpoznanie ustala się zwykle po około 5 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów.

Nowotwór może dawać przerzuty do płuc, kości, szpiku i do narządów mięsnych. Drogą naczyń chłonnych szerzy się do węzłów chłonnych regionalnych i węzłów śródpiersia. Nowotworowi może towarzyszyć zespół niepożądanego wydzielania hormonu antydiuretycznego – syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), objawiający się zatrzymaniem wody i znacznym spadkiem stężenia sodu oraz dermatomyositis.

Rak tarczycy

Raki tarczycy stanowią mniej niż 1% wszystkich nowotworów występujących u dzieci poniżej 15. roku życia. Stanowią one równocześnie około 7% nowotworów występujących w okolicy głowy i szyi w tej grupie wiekowej. Badaniem klinicznym stwierdza się pogrubienie szyi z obecnością guzków w tarczycy i powiększeniem lub bez węzłów chłonnych. U pacjentów tych stwierdza się prawidłową czynność tarczycy, rzadko występują objawy nadczynności. Rozpoznanie ustala się na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłową BAC.

Histiocytoza z komórek Langerhans'a (Langerhan's Cell Histiocytosis-LCH)

Nazwa odnosi się do heterogennej grupy chorób charakteryzujących się nadmiernym rozrostem histiocytoz. Uważa się, że proces chorobowy spowodowany jest stymulacją immunologiczną komórek Langerhansa prezentujących antygen dla limfocytów T i B. Występuje bardzo rzadko – 2 przypadki na 1 mln. Średnia wieku w chwili rozpoznania wynosi 3 lata.

Dużo objawów klinicznych towarzyszących tej chorobie występuje w okolicy głowy i szyi. Należy do nich miękkie uwypuklenie odpowiadające ostro konturowanemu ubytkowi w badaniu radiologicznym kości (najczęściej czołowej, ciemieniowej, kości oczodołu), „ciemieniucha” trudna do usunięcia, utrzymująca się czasami od wieku niemowlęcego, wysypka grudkowa na owłosionej skórze głowy i na skroniach (może być również zajęta okolica międzyłopatkowa, okolica łędźwiowa, pachwiny, okolica mostka), przewlekły wyciek z ucha niereagujący na leczenie antybiotykami, brak gojenia się zębodołów po ekstrakcji zęba, nacieczenie, bolesność dźiąseł z następowym rozchwianiem i wypadaniem przedwcześnie wyrżniętych zębów mlecznych lub stałych, jedno- lub obustronny wytrzeszcz gałek ocznych i powiększenie węzłów chłonných szyjnych. Objawom tym może towarzyszyć moczówka prosta oraz zmiany w innych narządach i tkankach.

Masa w śródpierśiu

W obrębie klatki piersiowej, głównie w śródpierśiu, u dzieci można stwierdzić szereg zmian łagodnych i złośliwych. Lokalizacje zmian – śródpierśie przednie, środkowe i tylne jest kluczowe w ukierunkowaniu diagnostyki. W śródpierśiu przednim u niemowląt można stwierdzić w części górnej powiększoną grasicę, u starszych dzieci nowotwory wywodzące się z grasicy i naczylniki limfatyczne. W śródpierśiu środkowym spośród nowotworów złośliwych najczęściej lokalizują się HD i NHL – zaś w śródpierśiu tylnym nowotwory złośliwe wywodzące się z elementów nerwowych; układu współczulnego – neuroblastoma, ganglioneuroma i neurofibroma/neurofibrosarcoma, oraz nowotwory wywodzące się z kości kręgosłupa – Ewing’s Sarcoma, NHL. W śródpierśiu przednim, środkowym i tylnym mogą rozwijać się też guzy łagodne – torbiele branchogenne, naczylniki limfatyczne, potworniaki i przepuklina oponowa. Guz zlokalizowany w części środkowej i dolnej w klatce piersiowej wykrywany jest najczęściej przypadkowo przy wykonywaniu zdjęcia radiologicznego, np. w przypadku podejrzenia zapalenia płuc, ponieważ nie daje żadnych objawów. Guz śródpierśia górnego zwłaszcza u młodszych dzieci może być przyczyną wystąpienia objawów zespołu żyły głównej górnej (zasinienie, obrzęk twarzy i szyi wypływanie pod ciśnieniem krwi przy nakłuciu żył kończyn górnych) czy górnego śródpierśia związany z uciskiem krtani. Do wyżej wymienionych objawów dołącza się kaszel i trudności w oddychaniu. Przy zajęciu śródpierśia stwierdza się najczęściej również zmiany węzłów chłonných nadobojczykowych.

W RTG klatki piersiowej poza masą w śródpierśiu, która w przypadku chłoniaka daje obraz guza w przeciwieństwie do „kominowatego” poszerzenia śródpierśia w przebiegu HD, można stwierdzić płyn w opłucnej i w osierdziu. Płyn w opłucnej może być związany z jej nacieczeniem, lub uciskiem na układ naczyniowy. Wysięk w osierdziu może być przyczyną tamponady serca.

Guzy rozwijające się ze zwojów przykręgosłupowych mogą wnikać do kanału kręgowego, powodując ucisk rdzenia. Ucisk rdzenia może być przyczyną zaburzeń w oddawaniu moczu i stolca, niedowładów czy porażeń kończyn oraz przyczyną bólów, przymusowego ułożenia ciała, i przeczulicy.

W ustaleniu rozpoznania pomocne są badania obrazowe, głównie tomografia komputerowa, a decydującym elementem rozpoznania jest badanie histopatologiczne materiału pobranego ze zmiany drogą torakoskopii lub torakotomii.

Guz jamy brzusznej i miednicy

Guz/opór stwierdzony w jamie brzusznej i miednicy podczas badania jest najczęściej objawem rozwijającej się choroby nowotworowej. Chociaż może to być zmiana łagodna lub pseudotumor, takie jak: aorta brzuszna, przepełniony pęcherz, wodobrzusze, zdwojenie przewodu pokarmowego lub masy kałowe.

Wiek rozpoznania ma tutaj kluczowe znaczenie. U noworodków i młodych niemowląt nowotworowe zmiany w jamie brzusznej to najczęściej neuroblastoma lub guz Wilmsa, znacznie rzadziej hepatoblastoma. U starszych dzieci może to być wtórne zajęcie wątroby i śledziony w przebiegu białaczki lub zmiany w przebiegu chłoniaków.

W wywiadzie należy zwrócić uwagę na ewentualne objawy brzuszne i czas ich trwania (zaburzenia w odżywianiu, oddawanie stolca, wzdęcia). Ponieważ większość zmian dotyczy nerek lub okolicy okołonerkowej, istotne są też wszelkie objawy związane z układem moczowym – obecność zakażeń dróg moczowych.

Pierwszym krokiem diagnostycznym jest dokładne badanie przedmiotowe. Żeby można je było prawidłowo przeprowadzić, dziecko powinno mieć maksymalnie zwiotczone powłoki jamy brzusznej. Można to uzyskać podając dziecku coś do ssania lub do picia. Należy pamiętać, że u dzieci w normalnych warunkach wyczuwa się prawidłowe struktury jamy brzusznej. W tym masy kałowe czy przepełniony pęcherz. Jeżeli nie jesteśmy pewni z czym mamy do czynienia, należy wykonać enemę i/lub opróżnić pęcherz i wykonać badanie ponownie. Przy zalegających masach kałowych pomocne jest badanie palcem przez odbyt i wywiad (popuszczanie stolca „brudzenie bielizny”). Badanie palcem przez odbyt jest również konieczne w przypadku nowotworów miednicy – rhabdomyosarcoma pochwy, macicy, gruczołu krokowego i pęcherza moczowego oraz guzy okolicy krzyżowo-guzicznej rozwijające się do okolicy przedkrzyżowej.

Najczęściej w jamie brzusznej występuje guz Wilmsa. Przy oglądaniu dziecka z guzem Wilmsa stwierdza się zatarcie talii po stronie guza – uwypuklenie okolicy lędźwiowej. Przy palpacji stwierdza się wyraźny gładki opór sięgający często od łuku żebrowego do talerza biodrowego przekraczający linię środkową ciała. Nie należy uciskać guza w czasie badania, ponieważ może ulec pęknięciu. Z tego samego powodu dziecko z guzem Wilmsa nie powinno być badane przez studentów. Guzowi Wilmsa mogą towarzyszyć wady rozwojowe, najczęściej układu moczowo-płciowego.

Ognisko pierwotne neuroblastoma zlokalizowane w jamie brzusznej objawia się niechęcią do jedzenia, wymiotami, bólami brzucha. Badaniem przedmiotowym można wyczuć głęboko umiejscowiony, twardy nieregularny guz (zwoje) lub guz w podżebrzu spychający nerkę (nadnercze). Czasami guz można wykryć badaniem ultrasonograficznym jamy brzusznej wykonywanym z innych wskazań. W przypadkach choroby wykrywanej w ten sposób, ognisko pierwotne jest zwykle mniej zaawansowane. U najmłodszych dzieci częściej może wystąpić krwawienie do guza. Objawia się ono gwałtownym jego powiększeniem i bledością powłok oraz spadkiem ciśnienia krwi i anemią. W jamie brzusznej u noworodków i niemowląt do 6. miesiąca życia można stwierdzić olbrzymią wątrobę, która w badaniu USG jest usiana drobnymi guzkami – przerzutami neuroblastoma (wątroba koronkowa). Dotyczy to dzieci z IV S stopniem zaawansowania choroby. W przypadkach takich konieczne jest różnicowanie z naczyńniakowatością wątroby. Pierwotny guz wątroby w tym wieku – hepatoblastoma rozwija się najczęściej w postaci jednoogniskowej.

W przebiegu NHL w 35% przypadków choroba rozpoczyna się zajęciem różnych grup węzłów chłonnych jamy brzusznej. Punktem wyjścia tego nowotworu może być również ściana jelita. Niezależnie od lokalizacji rozwojowi chłoniaków towarzyszyć mogą bóle jamy brzusznej, wymioty, objawy podniedrożności i niedrożności mechanicznej. Badaniem palpacyjnym stwierdza się nieregularny opór. W USG jamy brzusznej można stwierdzić powiększenie poszczególnych grup węzłów chłonnych, zajęcie śledziony, wątroby i nerek.

Guz jajnika może objawiać się pełnością w jamie brzusznej i powiększeniem obwodu brzucha bez dolegliwości bólowych. Dotyczy to najczęściej łagodnych nowotworów. W nowotworach złośliwych wcześniej występują bóle brzucha i wymioty, spowodowane najczęściej skręcaniem się jajowodu. Badaniem palpacyjnym stwierdza się guz nad spojeniem najczęściej w linii środkowej.

Po stwierdzeniu oporu w jamie brzusznej i miednicy przeprowadza się badania obrazowe – USG jamy brzusznej oraz TK przed i po podaniu kontrastu. W zależności od wyników tych badań planuje się dalsze badanie w zależności od rodzaju nowotworu, jeżeli podejrzewamy neuroblastoma – zbiórka dobową moczu w celu określenia stężenia katecholamin i metabolitów. Badanie krwi na obecność biomarkerów (AFP, B-HCG, CEA) w przypadku podejrzenia nowotworów germalinalnych. Badanie szpiku w przypadku podejrzenia chłoniaka czy neuroblastoma.

VII. Patologia i systemy kwalifikacyjne nowotworów

Dr med. Jadwiga Małdyk

Nowotwory występujące u dzieci to różnorodna grupa rozrostów charakteryzujących się niskim zróżnicowaniem i podobieństwem do tkanek i komórek płodowych. Najczęściej są pochodzenia neuroektodermalnego lub mesenchymalnego, w przeciwieństwie do dorosłych, u których dominują guzy pochodzenia nabłonkowego. Niektóre z nich rozpoznawane są głównie u dzieci, jak siatkówczak, inne występują zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, ale różnią się lokalizacją i wariantami histologicznymi.

Statystycznie najczęstsze u dzieci są nowotwory z układu krwiotwórczego: białaczki i chłoniaki. Rozpoznaje się je w ok. 40% przypadków. Drugą dużą grupę stanowią nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (ok. 24%). Na kolejnych pozycjach są:

zwojak zarodkowy/*neuroblastoma* (7–8%), guz Wilmsa (7–8%), mięsak prążkowano-komórkowy/*rhabdomyosarcoma* (4–8%) i guzy kości (5%). Podstawą ich rozpoznania jest badanie histopatologiczne. Niestety większość tych nowotworów to proliferacje z komórek niedojrzałych, morfologicznie wyglądających podobnie, co określane jest wspólnym terminem guzów drobno-okrągłokomórkowych. To podobieństwo morfologiczne sprawia, że samo badanie histopatologiczne może być niewystarczające do postawienia rozpoznania. Jako uzupełniające stosowane są badania immunohistochemiczne z użyciem panelu przeciwciał i techniki biologii molekularnej.

Obraz morfologiczny i profil antygenowy (immunofenotyp) stanowią podstawę klasyfikacji histopatologicznych. Od kwalifikacji do określonej grupy zależy dalsze postępowanie z pacjentem i rokowanie.

Białaczki

Białaczki to proliferacje nowotworowe komórek z układu krwiotwórczego zasiedlających szpik. Mogą dotyczyć form młodych lub postaci dojrzałych i stąd podział na rozrosty ostre lub przewlekłe. U dzieci występują przede wszystkim białaczki ostre. Przeważają ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) z prekursorów limfocytów T i B. Rzadziej rozpoznawane są ostre białaczki szpikowe (AML). Najrzadziej przewlekłe białaczki, z czego głównie spotykana jest przewlekła białaczka granulocytarna (2–5%).

Przewlekła białaczka z dojrzałych limfocytów (CLL) u dzieci nie występuje.

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie badań laboratoryjnych, badania rozmazów szpiku i krwi obwodowej oraz oceny immunofenotypu komórek nowotworowych przy użyciu cytometru przepływowego. Badanie histopatologiczne nie należy do standardów diagnostycznych białaczek, stąd te choroby zostały w tym rozdziale pominięte.

Chłoniaki

Chłoniaki, podobnie jak białaczki limfoidalne, są rozrostami z dojrzałych lub niedojrzałych limfocytów B, T lub komórek NK (natura killer) będących na różnych szczeblach zróżnicowania. W przeciwieństwie jednak do białaczek choroba zaczyna się poza szpikiem, często w węzłach chłonnych. Do rozpoznania większości chłoniaków wystarczy obraz morfologiczny i immunofenotyp komórek nowotworowych. W obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO 2008), przy określaniu poszczególnych jednostek wykorzystuje się również dane kliniczne, genetyczne i molekularne. Punktem odniesienia jest prawidłowy rozwój limfocytów i ich miejsce w układzie immunologicznym. Oddzielnie klasyfikowane są rozrosty z limfocytów B i T. Natomiast z komórek NK i limfocytów T są prezentowane razem ze względu na wspólną genezę komórek, ich podobieństwa immunofenotypowe i funkcjonalne.

W niektórych jednostkach różnice między chłoniakiem a białaczką są raczej natury klinicznej, a nie morfologicznej czy immunologicznej, stąd przy tych chorobach są używane nazwy alternatywne: *chłoniak/białaczka*.

Ogólny podział chłoniaków zakłada wyodrębnienie grupy rozrostów z komórek prekursorowych (limfoblastycznych) i rozrostów z limfocytów dojrzałych, tzw. obwodowych.

W grupie proliferacji z komórek prekursorowych linii B wyodrębniono jednostki z powtarzalnymi aberracjami chromosomowymi ze względu na różnice w przebiegu klinicznym, odmienny fenotyp i rokowanie.

Chłoniaki z dojrzałych limfocytów stanowią różnorodną grupę proliferacji o odmiennej morfologii, biologii i wrażliwości na leczenie. Część z tych chorób występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, a ich rozpoznanie ustala się na podstawie tych samych kryteriów diagnostycznych. Okazało się jednak, że niektóre z tych chorób u dzieci mają inny przebieg kliniczny i muszą być leczone inaczej, a czasami nie wymagają w ogóle leczenia cytostatykami. Z tego powodu w klasyfikacji przy niektórych chłoniakach wyodrębniono warianty pediatryczne.

Częstość występowania poszczególnych chłoniaków u dzieci jest też inna niż u dorosłych.

Do najczęściej rozpoznawanych chłoniaków u dzieci należą:

- chłoniak Burkitta (dzieci 40%, dorośli ok. 0,8%),
- chłoniaki z komórek prekursorowych (dzieci 35%, dorośli ok. 2%),
- chłoniak z dużych komórek anaplastycznych (dzieci 15%, dorośli 2,4%),
- chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (dzieci 8%, dorośli ponad 30%).

Chłoniak Burkitta

Chłoniak Burkitta jest proliferacją z dojrzałych limfocytów B średniej wielkości, morfologicznie przypominających komórki ośrodków rozmnażania i naciekających tkanki monotonną populacją z charakterystycznym obrazem „gwiazdzystego nieba”.

Występuje u dzieci i młodych dorosłych jako postać endemiczna, sporadyczna i w zespołach niedomogi immunologicznej.

Wariant endemiczny spotykany jest w Afryce Środkowej i Nowej Gwinei, związany jest z zakażeniem wirusem Epstein-Barr i najczęściej rozwija się w obrębie żuchwy.

Wariant sporadyczny rozpoznawany jest głównie jako guz w jamie brzusznej, naciekający ścianę przewodu pokarmowego, przede wszystkim okolicę krętniczo-kątniczą.

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu morfologicznego, profilu antygenowego i potwierdzonej badaniami molekularnymi translokacji z udziałem genu MYC.

Wymaga różnicowania przede wszystkim z chłoniakami z komórek prekursorowych i chłoniakiem z dużych limfocytów B /DLBCL/.

Chłoniaki z komórek prekursorowych

Jest to grupa proliferacji z niedojrzałych komórek limfoidalnych (limfoblastów) pochodzenia B- lub T-komórkowego. Naciekają węzły chłonne lub tkanki jednorodną populacją komórek małych lub średnich, z jądrem otoczonym skąpym rąbkim cytoplazmy cechujących się wysoką aktywnością proliferacyjną i obecnością w jądrze enzymu końcowej deoxynukleotydylotransferazy (Tdt). Na podstawie cech morfologicznych nie można określić przynależności do szeregu T lub B. Niezbędne jest wykonanie badań immunohistochemicznych. Przy ich użyciu wykrywa się antygeny występujące w czasie dojrzewania prawidłowych limfocytów. Komórki nowotworowe wykazujące cechy niedojrzałości mogą jednak odbiegać od pierwowzorów i wykazywać ekspresję markerów nietypowych, stąd konieczność stosowania szerokiego panelu przeciwciał z uwzględnieniem markerów myeloidalnych.

W grupie białaczek limfoblastycznych, najczęstsze u dzieci są białaczki z niedojrzałych limfocytów B. W przypadku chłoniaków proporcje są odwrócone – 80–90% chłoniaków prekursorowych to proliferacje z limfoblastów T. Rozpoznawane są głównie u chłopców, często powyżej 10 r.ż., zwykle manifestują się guzem w śródpierziu przednim. Szybko dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i zajęcia szpiku.

Chłoniaki z komórek prekursorowych B stanowią ok.10% w grupie rozrostów limfoblastycznych. Rozpoznawane są u dzieci młodszych, głównie z lokalizacją w obrębie głowy i szyi.

Chłoniaki prekursorowe u dzieci odznaczają się bardzo agresywnym przebiegiem i poważnym rokowaniem, aczkolwiek na podstawie fenotypu i genotypu daje się wyróżnić przypadki o lepszym i gorszym rokowaniu.

Chłoniak z dużych komórek anaplastycznych /ALCL/

ALK – pozytywny

Jest to proliferacja z dojrzałych limfocytów T, manifestującą się często powiększeniem węzłów chłonnych lub zmianami skórными. Występuje w każdym przedziale wiekowym, ale głównie u starszych dzieci i młodych dorosłych.

W obrazie morfologicznym węzłów chłonnych charakterystyczne jest zajęcie zatok przez komórki nowotworowe przypominające komórki raka, co może być przyczyną błędnych rozpoznań. Najczęściej komórki są duże i mają charakterystyczne podkowiaste jądro, położone ekscentrycznie. Zdarzają się jednak przypadki o nietypowej morfologii np. z małymi komórkami nowotworowymi (wariant z małych komórek) lub z licznymi reaktywnymi histiocytami i/lub limfocytami (wariant limfohistiocytarny). Wyodrębnienie tych wariantów histologicznych ma znaczenie prognostyczne i wiąże się z gorszym rokowaniem.

Podstawą rozpoznania ALCL jest wykrycie w komórkach nowotworowych antygeny CD 30, translokacji z udziałem genu ALK (najczęściej t(2;5)(p23;q35)) oraz ekspresji białka ALK (Anapla-

stic Lymphoma Kinase). Dla przypadków spełniających wszystkie kryteria z wyjątkiem translokacji i ekspresji ALK wyodrębniono wariant **ALCL, ALK**. Przypadki ALK negatywne rokują gorzej.

Chłoniak ALCL wymaga różnicowania z chłoniakiem ALCL pierwotnie skórny i innymi chłoniakami T- i B-komórkowymi o morfologii anaplastycznej i z ekspresją CD 30, w tym również z chłoniakiem Hodgkina.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B/Diffuse Large B-cell Lymphoma DLBCL/

Jest to niejednorodna grupa rozrostów z dojrzałych limfocytów B, podzielona na szereg wariantów morfologicznych i podgrupy różniące się cechami molekularnymi oraz fenotypowymi. Niektóre z nich zostały nawet wydzielone jako samodzielne jednostki. Stosowane podziały mają jednak bardziej znaczenie prognostyczne niż terapeutyczne. Pod względem rokowniczym wyodrębnia się proliferacje z immunofenotypem limfocytów B z ośrodków rozmnażania – **immunofenotyp GCB** – lepsze rokowanie i z immunofenotypem tzw. aktywowanych limfocytów B – **immunofenotyp ABC** – gorsze rokowanie.

Chłoniaki DLBCL, podobnie jak przypadki ALCL, częściej występują u dzieci starszych. Natomiast odwrotnie niż w innych chłoniakach, więcej przypadków rozpoznaje się u dziewczynek. Lokalizacja zmian może być węzłowa lub pozawęzłowa, ale często w chwili rozpoznania zmiany są już uogólnione. Dynamika procesu jest duża, a rokowanie uzależnione od wartości indeksu prognostycznego (International Prognostic Index, IPI) tworzonego na podstawie parametrów klinicznych.

Klasyfikacja chłoniaków złośliwych wg WHO (2008)

Rozrosty z limfoidalnych komórek prekursorowych

Białaczki/chłoniaki z limfoblastów B

Białaczki/chłoniaki z limfoblastów B bez zmian charakterystycznych

Białaczki/chłoniaki z limfoblastów B z powtarzającymi się aberracjami chromosomowymi

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z t(v;11q23); rearanżacja MLL

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z t(12;21)(p13;q22);TEL-AML1

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z hyperdiploidią

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z hypodiploidią

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z t(5;14)(q31;q32);IL-3IGH

Białaczka/chłoniak z limfoblastów B

z t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1

/TCF3-PBX1/

Białaczki/chłoniaki z limfoblastów T

Rozrosty z dojrzałych limfocytów B

Przewlekła białaczka limfocytarna/chłoniak z małych limfocytów

Białaczka prolimfocytarna z komórek B

Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej

Białaczka włosianokomórkowa
 Chłoniak limfoplazmocytowy
 Choroby łańcuchów ciężkich
 Szpiczak plazmocytowy
 szpiczak kości
 Pozakostny szpiczak
 Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej systemu MALT
 Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej występujący u dzieci
 Chłoniak grudkowy
Chłoniaki grudkowe występujące u dzieci
 Pierwotny skórny chłoniak grudkowy
 Chłoniak płaszczka
 Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) bez zmian charakterystycznych
 Chłoniak z komórek B z licznymi limfocytami T i/ lub histiocytami
 Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego
 Pierwotnie skórny chłoniak DLBCL, typu leg
EBV dodatni DLBCL u ludzi starszych
 DLBCL towarzyszący przewlekłym infekcjom
 Ziarniniakowatość limfoidalna
 Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych kk B
 Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych kk B
 ALK pozytywny chłoniak z dużych kk B
 Chłoniak plazmablastyczny
 Chłoniak z dużych kk B powstający w wieloogniskowej chorobie Castlemana towarzyszącej HHV-8
 Pierwotny chłoniak wysiękowy
 Chłoniak Burkitta
 Chłoniak B – komórkowy niesklasyfikowany z obrazem pośrednim między DLBCL a chłoniakiem Burkitta
 Chłoniak B – komórkowy niesklasyfikowany z obrazem pośrednim między DLBCL a klasyczną postacią ziarnicy złośliwej
Rozrosty z dojrzałych limfocytów T i komórek NK
 Białaczka prolimfocytarna z komórek T
 Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T
 Agresywna białaczka z komórek NK
 EBV-pozytywne T – komórkowe choroby limfoproliferacyjne występujące u dzieci
 Chłoniak podobny do opryszczki ospówkowej
 Białaczka/chłoniak z komórek T dorosłych
 Pozawęzłowe chłoniaki z kk T/NK typu nosowego
 Chłoniak T – komórkowy towarzyszący enteropatii
 Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T – komórkowy
 Chłoniak T – komórkowy podobny do zapalenia podskórnej tkanki tłuszczowej
 Ziarniniak grzybiasty
 Zespół Sezary'ego
 Pierwotnie skórne zmiany limfoproliferacyjne z komórek T CD 30+
 Lymphomatoid papulosis
 Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Pierwotnie skórny chłoniak z limfocytów T gamma–delta
 Chłoniak z obwodowych limfocytów T, nieokreślony
 Angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T
 Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek /ALCL/, ALK+
 ALCL, ALK-

Chłoniak Hodgkina

Do grupy chłoniaków włączono ziarnicę złośliwą jako chłoniaka Hodgkina, nazywanego też chłoniakiem ziarnicznym lub chorobą Hodgkina. Na podstawie badań ostatnich lat stwierdzono, że komórka nowotworowa w tej chorobie wywodzi się z limfocyty B, a w patogenecie choroby ma udział wirus Epstein-Barr /EBV/.

Chłoniak Hodgkina stanowi 30% wszystkich chłoniaków. Występuje w każdym przedziale wiekowym, ale szczyt zachorowań obserwuje się między 15–35 r.ż. i ok. 50 r.ż. Manifestuje się głównie powiększeniem węzłów chłonnych, zwłaszcza szyjnych i/ lub zmianami w śródpiersiu przednim. Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie badania histopatologicznego i stwierdzenia obecności dużych komórek nowotworowych nazywanych komórkami Hodgkina (jednójądrowe) i komórkami Reed-Sternberga (wielojądrowe). Ze względu na wygląd komórek nowotworowych, ich immunofenotyp oraz skład komórek otoczenia, czyli tzw. *tła* wyodrębniono dwie kategorie tej choroby o odmiennym przebiegu klinicznym i rokowaniu:

- typ guzkowy z dominacją limfocytów (rokujący bardzo dobrze),
- typ klasyczny (ze zmiennym rokowaniem).

Typ guzkowy rozpoznaje się na podstawie obecności komórek nowotworowych nazywanych komórkami *popcorn*, które wykazują obecność markerów limfocytów B, a brak charakterystycznych dla tej choroby markerów: CD 15 i CD 30. Głównie komórki *tła* to małe limfocyty. Nie stwierdza się występowania granulocytów kwasochłonnych i komórek plazmatycznych.

W typie klasycznym komórki nowotworowe są duże, przypominają komórki zakażone wirusami i wykazują obecność antygenów CD15 i CD 30 oraz antygenów wirusa EBV, zwłaszcza LMP, a brak antygeny LCA. Typ klasyczny podzielono na cztery podtypy różniące się ilością komórek nowotworowych, składem *tła* i wyglądem podścieliska.

Klasyfikacja chłoniaka Hodgkina/ WHO 2008

- chłoniak Hodgkina guzkowy z dominacją limfocytów
(*nodular-lymphocyte predominant, Hodgkin lymphoma, NLPHL*)
- klasyczny chłoniak Hodgkina
(*classical Hodgkin lymphoma, cHL*)
 - typ ze stwardnieniem guzkowym (*nodular sclerosis, NS*)
 - typ bogaty w limfocyty (*lymphocyte-rich*)
 - typ mieszanokomórkowy (*mixed cellularity, MC*)
 - typ z zanikiem limfocytów (*lymphocyte depleted, LD*)

Zwojak zarodkowy/Neuroblastoma

Jest to rozrost nowotwory z niedojrzałych komórek zwojowych (neuroblastów). W życiu płodowym komórki te wędrują wzdłuż osi nerwowej i zasiedlają zwoje współczulne, rdzeń nerwowy i inne narządy układu współczulnego.

Rozmieszczenie tych komórek koreluje z pierwotną lokalizacją choroby.

Guz najczęściej rozwija się w jamie brzusznej, przede wszystkim w rdzeniu nadnercza (40%).

Inne częste lokalizacje to: zwoje współczulne przykręgosłupowe (25%), miednica (5%), okolica szyjna. (3%). Wielkość guza, jego lokalizacja i wiek pacjenta stanowią ważne czynniki prognostyczne. Pacjenci mający więcej niż 18 miesięcy, u których stwierdzono przerzuty, rokują źle. Nowotwór szerzy się przez ciągłość i drogą przerzutów. Przerzuty daje do: węzłów chłonnych, wątroby, kości, skóry, szpiku, płuc i mózgu.

Obraz histologiczny uzależniony jest od stopnia dojrzałości komórki.

W przypadkach nisko zróżnicowanych komórki guza są małe, okrągłe, barwiące się na niebiesko. Wykazują podobieństwo do limfocytów, co może sprawiać trudności diagnostyczne przy ocenie zmian w szpiku czy w węzłach chłonnych. W ok. 50% przypadków stwierdza się obecność rozetek Homera-Wrighta, utworzonych przez wianuszek komórek nowotworowych otaczających substancję nazywaną neuropilem (*pol. pilsń nerwowa*).

W celu uściślenia rozpoznania wykonuje się badania immunohistochemiczne. Komórki nowotworowe wykazują dodatnią reakcję z synaptofizyną, chromograniną, NSE (neuron specyficzna enolaza), a ujemną z wimentyną i CD 99. W guzach, w których obok nisko zróżnicowanych neuroblastów obecne są komórki wykazujące cechy dojrzewania i dojrzałe komórki zwojowe wśród neuropilu, komórek Schwanna i włóknistgo zrębu, nowotwór nazywany jest ganglioneuroblastoma. Stanowi formę przejściową do łagodnej proliferacji, jaką jest ganglioneuroma, guz złożony tylko z dojrzałych komórek zwojowych, bez udziału neuroblastów.

Neuroblastoma jest jednym z nielicznych nowotworów złośliwych, które ulegają spontanicznej regresji, przechodząc od postaci niezróżnicowanej do łagodnej, dobrze zróżnicowanej. Na podstawie obrazu histologicznego powstało kilka klasyfikacji, z których największe znaczenie praktyczne ma klasyfikacja Shimady i wsp. (1984) uwzględniająca następujące kryteria:

- charakter podścieliska; guzy bogato- lub ubogopodścieliskowe

- odsetek komórek różnicujących się w kierunku komórek zwojowych; typ niedojrzały zawiera < 5% komórek neuroblastów dojrzewających

indeks proliferacyjny (mitosis-karyorrhexis index; MKI) oznacza liczbę komórek dzielących się i apoptotycznych na 5000 komórek nowotworowych.

- guzkowy charakter rozrostu

- wiek pacjenta; poniżej 18 miesięcy, od 18 mies. do 5 lat, powyżej 5 lat

Na podstawie tych parametrów pacjenci klasyfikowani są na dwie grupy:

Grupa z korzystną histologią

- pacjenci w każdym wieku z guzami bogatymi w podścielisko, bez zmian guzkowych

- pacjenci poniżej 18 mies. z guzami ubogopodścieliskowymi, z MKI, 200/5000 i z obecnością dojrzewających neuroblastów

- pacjenci młodszy niż 60 mies. z guzami ubogopodścieliskowymi, z MKI 100/5000 i z dobrze zróżnicowanymi komórkami nowotworowymi

Grupa z niekorzystną histologią

- pacjenci w każdym wieku z guzami bogatopodścieliskowymi i zmianami guzkowymi

- pacjenci w każdym wieku z guzami ubogopodścieliskowymi; z obecnością neuroblastów i z MKI > 200/5000

- pacjenci starsi niż 18 mies. z guzami ubogopodścieliskowymi, z dojrzewającymi neuroblastami i z MKI 100-200/5000

- pacjenci starsi niż 60 mies. ze zmianami o ubogim podścielisku, z dojrzewającymi neuroblastami i MKI < 100/5000

Klasyfikacja Shimady została zmodyfikowana w 1999 r i uzupełniona o nowe parametry w wyniku czego powstała:

Międzynarodowa Klasyfikacja Neuroblastoma (1999)

Stopień	Wiek	Amplifikacja MYCN	Typ wg Shimady	Ploidia DNA	Rokowanie
1	0-21	+/-	każdy	każda	dobrze
2A/2B	<1	+/-	każdy	każda	dobrze
	>1-21	-	każdy	-	dobrze
	>1-21	+	korzystny	-	złe
	>1-21	+	niekorzystny	-	złe
3	<1	-	każdy	każda	średnie
	<1	+	każdy	każda	złe
	>1-21	-	korzystny	-	średnie
	>1-21	-	niekorzystny	-	złe
	>1-21	+	złe	-	złe
4	<1	-	każdy	każda	średnie
	<1	+	każdy	każda	złe
	>1-21	+/-	każdy	-	złe
4S	<1	-	korzystny	>1	dobrze
	<1	-	każdy	=1	średnie
	<1	-	niekorzystny	każda	średnie
	<1	+	każdy	każda	złe

Guz Wilmsa (nerczak zarodkowy) nephroblastoma

Jest najczęściej spotykanym nowotworem nerek u dzieci, zwłaszcza między 2. a 5. r.ż.

Niekiedy ujawnia się w okresie niemowlęcym, rzadko jest guzem wrodzonym.

Rośnie w biegunie jednej z nerek osiągając znaczne rozmiary. W 10% przypadków występuje w obu nerkach jednocześnie. Wykazano związek wystąpienia choroby z mutacjami genów WT1 i WT 2 zlokalizowanych na chromosomie 11. Wywodzi się z elementów płodowych nerki. W jego

utkaniu spotyka się elementy nabłonkowe, komórki zrębu i niezróżnicowaną tkankę płodową nazywaną blastemą nerkową. W części guzów występują wszystkie trzy składniki, w części tylko jeden. Wcześniej sądzono, że zmiany histologiczne mogą mieć związek z rokowaniem i odpowiedzią na terapię. Nie znalazło to jednak potwierdzenia statystycznego. Jedyną cechą histologiczną, która okazała się mieć wartość prognostyczną jest anaplazja, manifestująca się obecnością bardzo dużych jąder, ich hyperchromazją (nadbarwliwością) i obecnością wielobiegunowych figur podziału. Obecność zmian anaplastycznych zwiększa ryzyko oporności na leczenie, ale nie zwiększa agresywności guza. Jeśli anaplazja występuje ogniskowo, to nie musi to oznaczać gorszego rokowania, natomiast rozlany charakter zmian zawsze wiąże się z gorszym rokowaniem. Zmiany anaplastyczne nie mają znaczenia prognostycznego w nowotworach o I stopniu zaawansowania klinicznego. Patolodzy z grupy europejskiej (SIOP) wyróżniają trzy grupy ryzyka na podstawie budowy histologicznej guza:

Niskiego stopnia złośliwość o korzystnej budowie histologicznej

– mają przewagę składniki nabłonkowe

Pośredniego stopnia złośliwości o tzw. standardowej/typowej budowie histologicznej – mają mało zróżnicowany nabłonek

i przewagę podścieliska

Wysokiego stopnia złośliwości o niekorzystnej budowie histologicznej

– charakteryzują się obecnością komórek

anaplastycznych, mięsakowatego podścieliska

i przewagą blastemy nerkowej

Klasyfikacja guzów nerek (wg SIOP – Sztokholm 1994 r.)

Nerczaki o niskim stopniu złośliwości (budowa korzystna)

Nerczak torbielowaty częściowo zróżnicowany

Nerczak ze strukturami włókniako-gruczołakopodobnymi

Nerczak typ nabłonkowy wysoko zróżnicowany

Nerczak mezoblastyczny

Nerczaki o pośrednim stopniu zróżnicowania i pośredniej złośliwości (typ standardowy)

Nerczak nabłonkowy niskozróżnicowany

Nerczak z regularną lub nieregularną blastemą

Nerczak z przewagą podścieliska

Nerczaki o wysokim stopniu złośliwości (niekorzystna budowa histologiczna)

Nerczaki z anaplazją

Nerczaki z mięsakowatym podścieliskiem

Guzy z utkaniem przypominającym mięsaka jasnokomórkowego

Nerczaki niemożliwe do sklasyfikowania (ze względu na zastosowane leczenie przedoperacyjne)

Guzy z całkowitą martwicą

Guzy, w których część charakterystycznych składników uległa martwicy

Mięsak prążkowano-komórkowy/Rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma (rms) jest nowotworem złośliwym nawiązującym do różnych etapów myogenezy. Komórki nowotworowe wykazują cechy komórek mięśni szkieletowych na różnych etapach ich zróżnicowania i dojrzałości. Jest to pod względem histologicznym różnorodna grupa rozrostów, występujących zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Inna jest jednak lokalizacja zmian w obu tych grupach wiekowych i inne są typy histologiczne dla nich charakterystyczne. W około połowie przypadków występujących u dzieci, guz rozwija się

w obrębie otworów naturalnych głowy: w nosogardle, oczodołach, w przewodach słuchowych zewnętrznych. Inna częsta lokalizacja rms u dzieci to jama brzuszna, zwłaszcza przestrzeń zaotrzewnowa.

W obrazie histologicznym różnice wynikają głównie ze stopnia dojrzałości komórki nowotworowej. W przypadkach dziecięcych, najczęściej rozrosty są z nisko zróżnicowanych komórek, morfologicznie mogących przypominać inne guzy drobnookrągłokomórkowe, co jest przyczyną częstych pomyłek diagnostycznych. Związek z myogenezą udaje się dopiero wykazać przy użyciu badań immunohistochemicznych, jeśli w komórkach nowotworowych stwierdzi się obecność białek charakterystycznych dla myogenezy, takich jak: desmina, myogenina (Myf 4) czy MyoD1. Wykazanie mięśniowego różnicowania jest kluczowe dla rozpoznania rms i pozwala na wdrożenie właściwego protokołu terapeutycznego.

Ocena rokowania jest bardziej skomplikowana i uzależniona od wielu parametrów kliniczno-patologicznych uwzględniających klasyfikację histopatologiczną, ocenę stopnia zaawansowania przed zabiegiem chirurgicznym i ocenę grupy klinicznej po zabiegu chirurgicznym.

W ocenie histopatologicznej wyodrębnia się typy morfologiczne:

- Typ zarodkowy (embryonal)
- Podtyp groniasty (*botryoid*)
- Podtyp wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell*)
- Typ pęcherzykowy (alveolar)
- Typ pleomorficzny (pleomorphic)

U dzieci najczęściej rozpoznaje się dwa typy: zarodkowy i pęcherzykowy.

Zróżnicowanie i określenie właściwego podtypu ma dla klinicysty istotne znaczenie, gdyż typ zarodkowy ma mniej agresywny przebieg kliniczny i lepsze rokowanie, zwłaszcza jego postać wrzecionowatokomórkowa. Szanse na przeżycie, u dzieci z rms, wahają się między 20% – dla postaci pęcherzykowej (z przerzutami) do 95% – dla typu zarodkowego (przy zmianie ograniczonej).

Obecnie zalecana klasyfikacja rms dzieli guzy na podstawie obrazu histopatologicznego, na trzy grupy:

Międzynarodowa klasyfikacja mięsaka prążkowano-komórkowego (International Rhabdomyosarcoma Pathologic Classification)

I Grupa o pomyślnym rokowaniu (Favorable Prognosis)

- a. Typ groniasty (*botryoid*)
- b. Podtyp wrzecionowatokomórkowy (*spindle cell*)

II Grupa o niepewnym rokowaniu (Intermediate Prognosis)

- a. Typ zarodkowy (embryonal)
- b. Typ pleomorficzny (pleomorphic)

III Grupa o złym/niepomyślnym rokowaniu (Poor Prognosis)

- a. Typ pęcherzykowy (alveolar)
- b. Typ nie zróżnicowany (undifferentiated)

Wg Asmar et al. *Cancer* 1994; 74:2579–2588

Wykrycie w ostatnich latach aberracji chromosomowych charakterystycznych dla podtypów rms jak np. utrata heterozygotyczności na krótkim ramieniu chromosomu 11 spotykana w typie zarodkowym czy obecność translokacji (2;13) w typie pęcherzykowym, zwróciła uwagę

na nowe możliwości diagnostyczne. W opracowaniu pozostają klasyfikacje oparte na badaniach molekularnych.

Primitywny guz neuroektodermalny (PNET)

Mięsak Ewinga

PNET jest guzem wywodzącym się z cewy nerwowej. Najczęściej występuje u dzieci poniżej 10 r.ż. i rokuje źle. Przeżywalność jest rzędu 40%. Został tak nazwany, gdyż komórki guza, pomimo że wywodzą się z neuroektodermi nie dojrzewają ani nie różnicują się w kierunku normalnych neuronów i mają prymitywny wygląd.

PNET razem z mięsakiem Ewinga jest obecnie uważany za jedną jednostkę chorobową (rodzina guzów mięsaka Ewinga). Zmiany te charakteryzują się wspólnymi właściwościami histologicznymi, immunohistochemicznymi i molekularnymi.

Mięsak Ewinga jest szóstym w kolejności spośród najczęstszych nowotworów złośliwych kości. Może być również pierwotnym guzem tkanek miękkich i jest wtedy określany jako mięsak Ewinga pozaszkieletowy. Mięsak Ewinga występuje głównie u młodych ludzi. Ok. 90% przypadków ujawnia się w wieku poniżej 20 lat, przeciętnie ok. 13. r.ż. z wyraźną przewagą płci męskiej. Typowym umiejscowieniem nowotworu są kości długie podudzi, kość ramienna, miednica, żebro. Klinicznie może przedstawiać się jako miejscowa, bolesna masa z zespołem objawów, które mogą sugerować zapalenie szpiku i kości.

W obrazie histologicznym PNET i mięsak Ewinga złożone są z populacji komórek drobnych, okrągłych, barwiących się na niebiesko hematoksyliną.

Badania immunohistochemiczne wykazują, że prawie wszystkie guzy z grupy Ewinga cechuje dodatnia reakcja dla CD 99 w błonie komórkowej i obecność wimentyny w cytoplazmie. Niestety dodatni wynik dla CD 99 (glikoproteiny kodowanej przez gen *Mic 2*) nie jest specyficzny tylko dla rodziny guzów Ewinga i muszą być zastosowane dodatkowe markery. Aby np. rozpoznać guz jako PNET, musi być stwierdzony więcej niż jeden objaw różnicowania nerwowego, tj. rozety Homera-Wrighta w mikroskopie świetlnym lub dodatnia reakcja immunologiczna dla dwóch markerów nerwowych: NSE, synaptofizyny, neurofilamentu, S-100, CD 57.

Wszystkie guzy z rodziny Ewinga charakteryzują się powtarzającymi się translokacjami chromosomalnymi obejmującymi chromosomy 11 i 22 /85% (lub chromosomy 21 i 22 /15%). W około 20% przypadków mięsaka Ewinga stwierdza się inaktywację genu *p16*. Różnicowanie guzów rodziny Ewinga jest trudne, stąd obecnie sięga się do metod biologii molekularnej w celu ich zdiagnozowania i określenia czynników prognostycznych.

Mięsak kościopochodny (osteosarcoma)

Jest najczęstszym nowotworem kości, występującym u dzieci. Jest guzem wielopostaciowym, który charakteryzuje się tworzeniem osteoidu lub tkanki kostnej bezpośrednio z mięsakowego podścieliska mezenchymalnego, bez pośrednictwa chrząstki. Średnia wieku występowania pierwotnych, centralnych mięsaków kości wynosi 14 lat. Najczęstsze umiejscowienie dotyczy stawu kolanowego (75%).

Powszechnie stosowane są dwie klasyfikacje mięsaków kościopochodnych. Starsza uwzględnia stopień zróżnicowania histologicznego guza tj. G I – dobre zróżnicowanie, G II – pośrednie i G III – złe. Druga uwzględnia szczegóły struktury histologicznej utkania nowotworowego. W za-

leżności od przeważających struktur rozróżnia się typy: osteoblastyczny, chondrosarkomatyczny, fibrocytarny, fibrohistiocytarny, drobnokomórkowy, anaplastyczny i mieszany. Poszczególne pola tego samego guza mogą ujawniać odmienną strukturę, dopiero ocena całościowa wielu wycinków stanowi o zaszerzegowaniu kwalifikacyjnym guza. Obserwacje kliniczne wykazały, że najkorzystniejszą postacią mięsaka kościopochodnego jest GI postać klasyczna. Natomiast najczęściej występującą postacią jest GII też z grupy klasycznej.

Trudną diagnostycznie postacią mięsaka kościopochodnego jest postać drobnokomórkowa. Ten typ najczęściej jest mylony z mięsakiem Ewinga

Siatkówczak/retinoblastoma

Siatkówczak jest najczęstszym wewnątrzgałkowym nowotworem złośliwym oka u dzieci. Większość przypadków jest rozpoznawanych u dzieci do 2. r.ż. Ok. 90% guzów rozwija się w obrębie jednej gałki ocznej i tylko 10% występuje obustronnie i powstaje na podłożu zaburzeń genetycznych jak delecja czy inaktywacja genu Rb, występującego na długim ramieniu chromosomu 13.

Nowotwór wywodzi się z komórek siatkówki oka i ich prekursorów (retinoblastów). Histologicznie jest złożony z drobnych, okrągłych komórek wykazujących tendencję do układania się w formacje rozetkowe (rozety Flexner-Wintersteiner). Przypadki z licznymi rozetkami w utkanie należą do kategorii z korzystną histologią. Nie ma konsensusu odnośnie histopatologicznych czynników prognostycznych.

Uważa się, że źle rokuja:

- odległe zajęcie nerwu wzrokowego,
- masywne nacieczenie naczyńówki,
- rozrost pozatwardówkowy,
- ogniskowe zajęcie naczyńówki,
- zajęcie tęczówki,
- masywna martwica guza.

Bibliografia

1. Asmar L., Gehan EA., Newton WA. et al.: Agreement amount and within Groups of Pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related childhood sarcomas. *Cancer* 1994, 74, 2579–2588.
2. Beckwith JB.: National Wilms Tumor Study:an update for pathologists. *Current Practice in Pediatric Pathology* 1998, 79–84.
3. Collin RD., Swerdlow SH.: *Pediatric Hematopathology*. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, 2001.
4. Davicioni E., Anderson MJ., Fickenstein FG. et al.: Molecular classification of Rhabdomyosarcoma-Genotypic and Phenotypic Determinants of Diagnosis. *Am.J.Pathol.* 2009, 174, 550–564.
5. Douglas A., Weeks MD.: Diagnosis of small round cell tumors in children. *West. J. Med.* 1988, 149,595–560.
6. Dura WT.; I Konferencja z cyklu: Rola diagnostyki mikroskopowej w pediatrii; Wybrane problemy diagnostyki mikroskopowej w onkologii pediatrycznej. Instytut Matki i Dziecka. Warszawa 2000.
7. Gorczyca W., Emmons FN.: *Atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology*. Genzyme Genetics New York, 2008.
8. Greenspan A., Jundt G., Remagen W.: *Diagnostyka różnicowa w onkologii ortopedycznej*.Warszawa, 2008.
9. Joshi V: Peripheral neuroblastic tumors; Pathologic classification based on recommendations of International Neuroblastoma Pathology Committee/ modification of Shimada classification/ *Ped. Dev. Pathol.* 2000, 3, 184–199.
10. Liebhart M.: Problemy diagnostyki histopatologicznej guzów kości okresu dziecięcego-młodzieżowego. 35–38. *Guzi kości u dzieci, diagnostyka i leczenie.* (red). Stoba K., Czaderna P., Lublin, 1997.
11. Qualman SJ, Coffin ChM., Newton WA. et al.:Intergroup Rhabdomosarcoma Study. Update for Pathologists. *Ped. Dev. Pathol.* 1998, 1, 555–567.

12. Pappo A.: Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas. Springer. Berlin, Heidelberg, New York, 2006.
13. Perlman EJ.: Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologists. *Ped. Dev. Pathol.* 2005, 8, 320–338.
14. Schofield D., Cotren RS.; *Disease of infancy and childhood: Robins Pathologic Basis of Disease.* 1999, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
15. Sebire NJ., Vujanic GN.: Paediatric renal tumours: recent developments, new entities and pathological features. *Histopathology* 2009, 54, 516–528.
16. Swerdlow SH., Campo E., Harris NL. et al.: *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon, 2008.
17. Taylor CR., Cote RJ.: *Immunomicroscopy. A diagnosis tool for the surgical pathology.* Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006.
18. Vujanic GM., Sansted B., Harms D. et al.: Revised International Society of Paediatric Oncology/SIOP/working classification of renal tumors of childhood. *Med. Ped. Oncol.* 2002, 38, 9–82.
19. Wijnaendts LCD., van der Linden JC., Unnik AJM et al.: Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma. *Hum. Pathol.* 1994, 25, 900–907.

VIII. Diagnostyka obrazowa

Dr med. Agnieszka Brodzisz

Choroby nowotworowe u dzieci stanowią drugą po urazach, wypadkach i zatruciach przyczynę zgonów. Postawienie prawidłowej diagnozy, zwłaszcza we wczesnym stadium rozwoju choroby nowotworowej u dzieci, jest trudne. Różnorodność i niespecyficzność występujących objawów klinicznych, które mogą naśladować inne, częściej występujące schorzenia wieku dziecięcego bardzo często znacznie wydłużają proces diagnostyczny. Podstawą diagnostyki zawsze pozostaje dobrze zebrany wywiad oraz badanie przedmiotowe pacjenta. Od uzyskanych informacji o stanie klinicznym pacjenta zależy, jaką metodę diagnostyki obrazowej wybierzemy. Postęp techniczny, jaki dokonuje się w diagnostyce radiologicznej, możliwości wizualizacji i oceny zmian pozwalają na wczesne wykrywanie chorób nowotworowych. Nie ma jednej skutecznej metody obrazowej, która odpowiedziałaby nam na wszystkie pytania dotyczące stwierdzonej zmiany. Diagnostyka obrazowa opiera się na kompleksowości wykonywanych badań, które wzajemnie się uzupełniają. Współczesna diagnostyka obrazowa (radiologiczna) dysponuje szeregiem badań, które są wykorzystywane w rozpoznawaniu oraz monitorowaniu efektów leczenia pacjentów z chorobą nowotworową także u dzieci. Należą do nich:

- klasyczne zdjęcia radiologiczne (RTG) i radiologiczne badania kontrastowe,
- ultrasonografia (USG),
- tomografia komputerowa (TK),
- magnetyczny rezonans jądrowy (MR),
- pozytronowa tomografia emisyjna (PET) i PET- CT oraz SPECT.

Szeroka gama badań obrazowych służy do stwierdzenia obecności zmiany patologicznej, podjęcia próby oceny czy zmiana jest łagodna czy złośliwa, a także do monitorowania efektów leczenia i oceny po jego zakończeniu. Wybierając odpowiednią metodę diagnostyki obrazowej należy kierować się korzyściami, jakie dana metoda jest nam w stanie wnieść w proces diagnostyczny.

W tabeli 1. przedstawiono najczęściej występujące objawy kliniczne, w przypadku których można podejrzewać chorobę nowotworową oraz radiologiczną metodę obrazową stosowaną w jej diagnostyce [4].

Tabela 1. Objawy kliniczne sugerujące zmianę nowotworową i stosowana metoda obrazowa.

Objawy	Podejrzanie nowotworu	Metoda obrazowa
przewlekły wyciek z ucha, nawracające zapalenie uszu	Rhabdomyosarcoma, Langerhans cell histiocytosis	MR, TK głowy i piramid kości skroniowej

Objawy	Podejrzenie nowotworu	Metoda obrazowa
przewlekłe zaczerwienienie i bolesność gałki ocznej, zez	Retinoblastoma	USG, MR oczodołów, MR głowy
wytrzeszcz gałki ocznej, krwawk okularowy, zwężenie szpary powiekowej	Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, Leukemia, Lymphoma, Retinoblastoma	USG, MR oczodołów, MR głowy
poranne bóle głowy, wymioty, zaburzenia równowagi	Guz mózgu	MR, TK głowy
obrzęk, zgrubienie, guz okolicy szyi nieodpowiadający na antybiotykoterapię	NHL, Hodgkin Lymphoma, Leukemia, Rhabdomyosarcoma	USG szyi, jamy brzusznej, miednicy męskiej RTG, TK kłp TK szyi, kłp, jamy brzusznej, miednicy męskiej
guz brzucha, „duży brzuch”	Nephroblastoma, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, Lymphoma, Tumor germinale	USG, TK, MR jamy brzusznej i miednicy męskiej RTG, TK kłp
krwawienie z dróg rodnych	Rhabdomyosarcoma, Yolk sac tumor	USG, TK jamy brzusznej i miednicy męskiej RTG, TK kłp
obrzęk w okolicy kości lub stawu, bóle kostne, utykanie	Osteosarcoma, Ewing sarcoma PNET, Leukemia	RTG kości USG, MR stawu TK kości, scyntygrafia RTG, TK kłp
osłabienie, niechęć do nauki i zabawy, bledność powłok skóry	Leukemia, Lymphoma	RTG kłp, kości USG, TK jamy brzusznej i miednicy, USG, TK szyi scyntygrafia
chudnięcie	Hodgkin Lymphoma, zaawansowane stadia pozostałych nowotworów	RTG kłp USG, MR, TK w zależności od lokalizacji zmiany
niebolesne zgrubienie, obrzęk tkanek miękkich	Rhabdomyosarcoma	RTG, USG zmienionej okolicy RTG kłp USG jamy brzusznej i miednicy męskiej MR, TK w zależności od lokalizacji zmiany

W badaniu obrazowym niezależnie od stosowanej metody zawsze należy ocenić następujące cechy zmiany:

- 1) lokalizację
- 2) wielkość (pomiar w trzech przekrojach, ewentualnie objętość zmiany)
- 3) kształt i obrisy
- 4) stosunek do struktur i narządów otaczających: odgraniczenie, modelowanie, przemieszczenie, uciśnięcie, naciekanie
- 5) unaczynienie (obecność naczynia doprowadzającego, wzmocnienie kontrastowe, różnicowanie od struktur otaczających)
- 6) strukturę: cechy makroskopowe – płynowa, tkanka twarda, mieszaną, obecność torebki oraz zmiany wsteczne – martwica, krwawienie do guza, zapnienia
- 7) ocena ognisk przerzutowych

Radiologia klasyczna (RTG)

Klasyczne zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej (rtg klp) i kości wykonane w projekcji a-p i bocznej jest nadal stosowaną metodą (jako badanie wstępne) w podejrzeniu zmian nowotworowych zlokalizowanych w obrębie śródpiersia, płuc, opłucnej oraz kości. Dobrze wykonane i zinterpretowane zdjęcie (pamiętając o odrębnościach anatomicznych i fizjologicznych u dzieci) oraz przygotowanie pacjenta do zdjęcia (np. oczyszczenie pętli jelitowych do oceny kręgosłupa w odcinku lędźwiowo-krzyżowym i stawów krzyżowo-biodrowych) pozwala na podjęcie decyzji o zastosowaniu dalszej metody diagnostycznej.

Podział anatomiczny śródpiersia (przednie, środkowe i tylne) oraz znajomość częstości i rodzaju występowania zmian nowotworowych w jego obrębie umożliwia wstępną ich ocenę [1]. Najczęstszymi nowotworami złośliwymi występującymi w obrębie śródpiersia przedniego i środkowego są zmiany wychodzące z układu chłonnego (chłoniaki i ziarnica). Powiększenie węzłów chłonnych daje typowy obraz na zdjęciu rtg klp w postaci policyklicznego poszerzenia obu wnęk płucnych, a w przypadku zajęcia węzłów przytchawiczych obraz tzw. komina. Zmiany występujące w obrębie śródpiersia tylnego to najczęściej guzy pochodzenia neurogennego – zwojaki zarodkowe, nowotwory neuroektodermalne, mięsaki Ewinga, mięsaki z mięśni poprzecznie prążkowanych. Guzy te powodują często zmiany w kościach, dlatego ważna jest także ocena żeber, obojczyków oraz trzonów kręgowych.

Guzy śródpiersia rosną powoli i początkowo nie dają żadnych objawów klinicznych lub objawy są niespecyficzne (np. maska zapalna w przypadku mięsaków Ewinga), przez co wydłuża się proces diagnostyczny i terapeutyczny (ryc. 1).

Nowotwory złośliwe w obrębie mięszu płucnego u dzieci to przede wszystkim zmiany przerzutowe. RTG klp jest nadal pierwszym badaniem kontrolnym u tych pacjentów, należy jednak pamiętać, że małe ogniska mogą być niewidoczne.

Bóle kostne i stawowe, obrzęk stawu czy części miękkich powinny być wskazaniem do wykonania zdjęcia radiologicznego oraz badania USG przed podjęciem decyzji o leczeniu czy rehabilitacji. Często zdarza się, że zdjęcie kości wykonane jest po doznanym urazie, kiedy dochodzi już do złamania patologicznego kości zajętej przez proces nowotworowy.

Klasyczne radiologiczne badania kontrastowe (pasaż przewodu pokarmowego, wlew doodbytniczy, urografia) w dobie rozwoju USG, TK i MR straciły na wartości.

W zasadzie wykonuje się jedynie skopię klatki piersiowej z podaniem kontrastu do założonego cewnika centralnego w przypadku podejrzenia jego niedrożności.

Ultrasonografia (USG)

Szeroki dostęp do badań USG oraz możliwości, jakie ta metoda stwarza, powoduje, że to badanie powinno być pierwszym badaniem w algorytmie diagnostycznym u pacjentów ze zmianami w obrębie szyi, jamy brzusznej i miednicy, moszny oraz części miękkich i stawów. Jest to jedyne nieinwazyjne i niebolesne badanie obrazowe, które może być wielokrotnie powtarzane, co szczególnie jest korzystne przy ocenie monitorowania efektów leczenia. Badanie USG pozwala ocenić nie tylko wielkość, echogeniczność, echostrukturę i unaczynienie prawidłowych narządów, ale także zmian patologicznych (guzów pierwotnych, zmian przerzutowych i obecność wznowy procesu nowotworowego, powiększonych węzłów chłonnych, obecność płynu, perystaltykę jelit).

Diagnostyka ultrasonograficzna u dzieci powinna odpowiedzieć nam na pytanie, czy stwierdzona zmiana jest podejrzana o proces złośliwy, czy też mamy do czynienia z wadą wrodzoną lub procesem zapalnym, co ułatwi nam podjąć dalsze odpowiednie kroki diagnostyczne [6]. Na podstawie obrazu USG określamy charakter morfologiczny zmiany – tkankowa, płynowa, czy mieszana, czy są zwapnienia i jak jest unaczyniona, czy modeluje lub nacieka sąsiadujące struktury. Klasyczny obraz USG jest obrazem dwuwymiarowym i przestrzenna ocena zwłaszcza dużych zmian jest trudna. Nowoczesne opcje 3D/4D umożliwiają uzyskanie obrazu 2D w trzech prostopadłych płaszczyznach (dodatkowa płaszczyzna przebiega równolegle do powierzchni głowicy tzw. płaszczyzna C lub obraz z lotu ptaka). Opcja ta charakteryzuje się dużą czułością w uwidocznieniu nieregularnych, policyklicznych obrysów zmiany, a także ułatwia ocenę jej położenia w stosunku do otaczających narządów.

Badanie USG jest dobrą metodą do oceny węzłów chłonnych zlokalizowanych na szyi, w jamie brzusznej, w dołach pachowych i pachwinowych. Tylko na podstawie USG nie możemy ocenić charakteru powiększonego węzła chłonnego, chociaż istnieją pewne cechy przemawiające za jego charakterem łagodnym lub złośliwym. Do takich cech należy jego wielkość, kształt i echostruktura, w mniejszym stopniu unaczynienie. Każdy węzeł chłonny o kształcie zbliżonym do okrągłego/owalnego, o zmienionej echostrukturze (bezechowy, niskoechogeniczny, mieszany) zawsze budzi podejrzenie o charakter złośliwy pierwotny lub przerzutowy. Ponadto w badaniu USG (lepiej niż w TK) możemy ocenić ilość i budowę węzłów, czy tworzą pakiety i czy istnieje odczyn okołowęzłowy.

Ultrasonografia jest pierwszym i w zasadzie jedynym badaniem, które wykonuje się u dzieci z powikłaniami po chemioterapii lub przeszczepie. Bardzo dobrze obrazuje obecność takich powikłań jak zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki, obecność ropni grzybiczych w wątrobie i śledzionie oraz typhlitis (ryc. 2).

Tomografia komputerowa (TK)

Tomografia komputerowa jest z reguły drugim badaniem diagnostycznym u pacjentów ze stwierdzonymi zmianami guzowymi w obrębie klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej oraz w kościach i pierwszym badaniem u dzieci z podejrzeniem guza w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pierwsze TK badanie powinno być wykonane przed i po dożylnym podaniu kontrastu w celu dokładnej oceny rozległości procesu nowotworowego oraz stopnia wzmocnienia części tkankowej guza (ryc. 3). Badania kontrolne w trakcie chemioterapii oraz po jej zakończeniu z reguły wykonuje się tylko po dożylnym podaniu kontrastu. W zależności od położenia zmiany (jama brzuszna/miednica mała) oraz u dzieci, które nie wymagają

sedacji, podawany jest kontrast do żołądka i/lub wlewka doodbytnicza. Ocena wykonanych sekwencji zawsze powinna być w oknach odpowiednio płucnym/śródpiersiowym, tkankowym i kostnym. Zapewnia to dokładną ocenę samej struktury zmiany, położenia w stosunku do narządów sąsiadujących i zmian w tych narządach. TK jest badaniem, które wykorzystuje do obrazowania całego ludzkiego ciała promieniowanie rentgenowskie (dokładnie osłabienie promieniowania rtg w poszczególnych tkankach), a więc nie pozostaje obojętna zwłaszcza dla dzieci [2]. Zaletą tomografów wielorzędowych jest uzyskanie obrazu o wysokiej rozdzielczości przestrzennej przy krótszym czasie badania pacjenta i zredukowaniu dawki promieniowania X oraz mniejsza liczba artefaktów. Stosowanie cienkich warstw przekrojów (1 mm i poniżej) pozwala uzyskać wysokiej jakości rekonstrukcje trójwymiarowe, wielopłaszczyznowe czy objętościowe obrazów po wykonanym badaniu. W badaniu tomograficznym oceniamy strukturę guza (płynowa, tkankowa, krwawienie, zwapnienia) oraz stopień wzmocnienia zmiany po podaniu środka kontrastowego poprzez pomiar jej gęstości (w jednostkach Hounsfielda). TK bardzo dobrze obrazuje kości i zmiany kostne np. ubytki osteolityczne, nawarstwienia okostnowe. Minusem TK jest złe obrazowanie tylnego dołu czaszki z powodu zniekształcenia obrazu przez artefakty kostne.

Wzbogacenie tomografu o perfuzję TK, czyli ocenę przepływu krwi w naczyniach włosowatych w badanym obszarze umożliwia ocenę rewaskularyzacji zmian rozrostowych i monitorowanie efektów zastosowanej chemioterapii. W okresie remisji w badaniach kontrolnych pozwala na ocenę łoża po usuniętym guzie i różnicowanie pomiędzy martwicą po zastosowanej radioterapii, a rewaskularyzacją w przypadku wznowy procesu nowotworowego.

Pacjent do badania KT musi być min. 6 godz. na czczo z uwagi na konieczność podania dożylnego środka kontrastowego w każdym przypadku stwierdzenia nieprawidłowej masy. Nie ma przeciwwskazań do wykonania badania KT, natomiast są bezwzględne przeciwwskazania do stosowania jodowych środków cieniujących, tj.: wole toksyczne tarczycy i ostre krwawienie śródmózgowe. U dzieci zwłaszcza do 2. r.ż. oraz z niewydolnością wątroby i nerek należy stosować niejonowe środki kontrastowe. Podczas badania pacjent musi leżeć nieruchomo i współpracować z personelem, gdyż każdy jego ruch powoduje powstawanie artefaktów w obrazie i utrudnia jego interpretację. Małe i niespokojne dzieci wymagają podania leków uspokajających lub znieczulenia ogólnego.

Techniki magnetycznego rezonansu jądrowego (MR)

Badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego jest badaniem bezpiecznym, ponieważ wykorzystuje do obrazowania ludzkiego ciała pole magnetyczne i fale o częstotliwości radiowej oraz zdolność atomów wodoru będących w ludzkim organizmie do pochłaniania i emisji energii zawartej w tych falach. Dzięki wysokiej rozdzielczości badanie MR jest najlepszą metodą obrazowania zmian w obrębie OUN, zwłaszcza mózdzku, mostu i rdzenia przedłużonego z uwagi na brak artefaktów kostnych z tylnego dołu czaszki, a także kanału kręgowego i stawów. Wykonanie badania w trzech płaszczyznach (czołowa, strzałkowa i poprzeczna) umożliwia dokładną ocenę struktury guzów mózgu, ich wielkość, lokalizację, granice, rozległość otaczającego obrzęku, stopień wzmocnienia kontrastowego.

Badanie MR zwłaszcza guzów mózgu służy już nie tylko do uwidocznienia zmiany, ale dzięki nowoczesnym technikom pozwala uzyskać istotne informacje o samym guzie, jak i otaczających go strukturach [5]. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego – MRS (pojedynczego woksela lub z przesunięciem chemicznym – CSI) umożliwia ocenę zawartości metabolitów

w zmianie, określenie stopnia złośliwości guzów, odróżnienie nowotworów od ropni czy martwicy popromiennej. Podobnie obrazowanie dyfuzyjne MR (DWI) pozwala na zróżnicowanie nowotworu od ropnia, obrzęku cytotoksycznego od naczyniopochodnego. Z kolei obrazowanie perfuzyjne (DSC MR) określa względny mózgowy przepływ krwi i pozwala ocenić angiogenezę w guzie, co z kolei przekłada się na ocenę zaawansowania zmiany i służy monitorowaniu odpowiedzi guza na leczenie. Także wprowadzenie nowoczesnych technik MR umożliwia indywidualne planowanie radioterapii, wybranie odpowiedniego (ukierunkowanego) miejsca wykonania biopsji guza oraz służy monitorowaniu efektów terapii.

Bardzo ważna jest także przedoperacyjna ocena guza, jego lokalizacja i sąsiedztwo (naciekanie) struktur sąsiadujących, w tym ocenę przebiegu włókien nerwowych w stosunku do guza. Służy temu kolejna technika obrazowania, tzw. obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), czyli MR z oceną przebiegu włókien nerwowych [8]. Jest to metoda, która pozwala na nieinwazyjny wgląd w anatomię szlaków istoty białej, a technika 3D-DTI pozwala na mapowanie przebiegu włókien nerwowych w obrazie trójwymiarowym (traktografia). Zastosowanie tych technik ułatwia nie tylko dokładną ocenę położenia guza, ale także pozwala na odróżnienie tkanki nowotworowej od udaru niedokrwiennego mózgu, służy ocenie łoża pooperacyjnej u pacjentów po radioterapii dla różnicowania wznowy guza od martwicy popromiennej.

Pacjent do badania rezonansu magnetycznego nie wymaga specjalnego przygotowania. Stosowane środki kontrastowe oparte są na pierwiastkach ziem rzadkich, które mają właściwości paramagnetyczne, nie zawierają więc związków jodu, który powoduje reakcje alergiczne. Podobnie jak w przypadku badania TK u małych i niespokojnych dzieci wymagana jest sedacja. W przypadku badań MR, zwłaszcza gdy są systemy zamknięte i nie ma dostępu do pacjenta, monitorowanie jego jest trudne.

Pozytronowa tomografia emisyjna (PET) i PET- CT, SPECT

Pozytronowa tomografia emisyjna jest to technika posługująca się izotopami radioaktywnymi emitującymi pozytrony, dzięki temu uzyskuje się obraz intensywności promieniowania w badanym obszarze lub narządzie po podaniu odpowiedniego znacznika. Obraz przedstawiony jest jako kolorowa „mapa”, w której poszczególnym barwom podporządkowane są stężenia znacznika [7]. Pozwala to na obrazowanie funkcjonalne, czyli pokazuje zmiany biochemiczne w danym narządzie zanim ujawnią się zmiany morfologiczne. Wykonywana jest do wykrycia i różnicowania wczesnych zmian ogniskowych, oceny tzw. strefy niepewnej oraz do zróżnicowania wznowy procesu nowotworowego od blizny pooperacyjnej i zmian popromiennych. W ostatnich czasach PET wykorzystywany jest szczególnie do oceny chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych.

Zaletą badania jest możliwość odróżnienia guzów żywych i martwicy oraz ocena tzw. tkanki rezydualnej i zwłóknienia w masach resztkowych po zakończonym leczeniu [3].

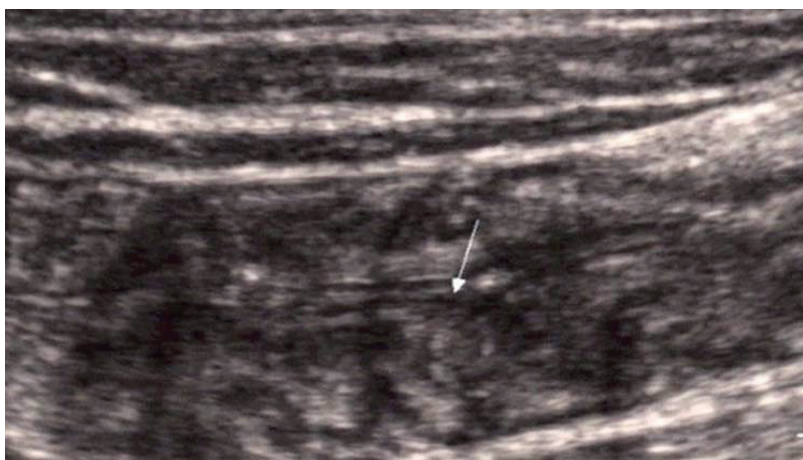
Modyfikacją badania PET jest tzw. PET/CT, czyli nakładanie się obrazów uzyskanych dwiema technikami odzwierciedlające funkcję i metabolizm na obraz morfologiczny.

SPECT, czyli tomografia emisyjna pojedynczego fotonu, wykorzystuje się radioizotopy emitujące kwanty promieniowania gamma (technet -99m). Do diagnostyki guzów mózgu wykorzystuje się znaczniki onkofilne, które gromadzą się tylko w nowotworach złośliwych, a nie gromadzą się w nowotworach łagodnych i obszarach martwicy popromiennej. Metoda ta jest wykorzystywana m.in. do oceny chłoniaków, nowotworów jajnika, kości, jelita grubego, tarczycy. Nie jest wykorzystywana w ocenie guzów tylnego dołu i podstawy czaszki oraz zlokalizowanych

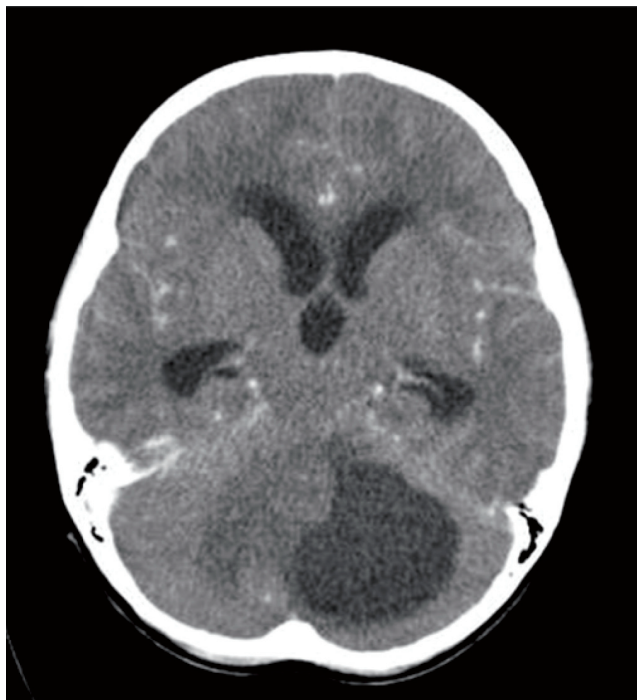
w okolicy szyszynki i splotów naczyniówkowych z uwagi na fizjologiczne gromadzenie się znacznika w obrębie tych struktur lub w ich pobliżu [8].



Rycina 1. RTG kłp – zacinienie w polu dolnym płuca lewego z odczynem opłucnowym rozpoznane jako zapalenie płuc; rozpoznanie końcowe mięsak Ewinga



Rycina 2. Typhlitis – USG jelit – pogrubiała ściana jelita grubego z zaciśniętym światłem (strzałka)



Rycina 3. TK głowy po dożylnym podaniu kontrastu – guz lito-płynowy tylnego dołu czaszki, poszerzony układ komorowy; rozpoznanie końcowe Medulloblastoma

Bibliografia

1. Brant W.E., Helims C.A.: Podstawy diagnostyki radiologicznej; T IV, cz. XI; Warszawa, 2008.
2. Brant W.E., Helims C.A.: Podstawy diagnostyki radiologicznej; T I, cz. II; Warszawa, 2008.
3. Juweid M.E. (et al.): Wykorzystanie pozytonowej tomografii emisyjnej w ocenie odpowiedzi na leczenie chłoniaków: stanowisko Subcommittee of International Harmonization Project In Lymphoma: Journal of Clinical Oncology, październik 2007, T 5, nr 5, s. 371–378.
4. Kompendium onkologii dziecięcej dla studentów VI roku wydziału lekarskiego AM pod redakcją: dr hab. med. Maryny Krawczuk-Rybak; Wydanie III poprawione (wersja elektroniczna) Białystok 2004.
5. Lemont M., Canizares-Perez A.C., Van der Stappe A., Kampouridis S.: Postępy w obrazowaniu nowotworów mózgu metodą rezonansu magnetycznego: Onkologia po dyplomie, 2008, T 5, nr 1, s. 85–91.
6. Marciński A.: Ultrasonografia pediatryczna, T1,2, Warszawa 1994.
7. Walecki J., Neuroradiologia, „UN-O” Sp. z o.o., Warszawa 2000.
8. Walecki J., Jurkiewicz E., Diagnostyka obrazowa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego, Polski Przegląd Neurologiczny, 2007, tom 3, nr 3, 115–171.

IX. Podstawy chemioterapii

Prof. dr hab. med. Danuta Perek

Wyleczenie chorego z nowotworem polega na całkowitym, trwałym usunięciu wszystkich komórek nowotworowych z organizmu pacjenta. W niskich stadiach zaawansowania i w nowotworach o niskiej aktywności mitotycznej efekt taki można uzyskać poprzez chirurgiczne usunięcie tkanki nowotworowej. W stadiach zaawansowanych u pacjentów dorosłych i niemal we wszystkich nowotworach występujących u dzieci, wyleczenie nowotworu złośliwego stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu chemioterapii.

Termin chemioterapii został wprowadzony przez Erlicha na początku XX wieku w odniesieniu do specyficznych, toksycznych substancji chemicznych mających za zadanie zniszczenie parazytów (malaria), a następnie bakterii chorobotwórczych.

Podstawą do wprowadzenia chemioterapii nowotworów stały się doświadczenia z gazem bojowym (iperyt azotowy) w okresie I i II wojny światowej i obserwacji, że powoduje on hypoplazję szpiku i układu limfatycznego. Dzięki tym obserwacjom po raz pierwszy zastosowano w 1943 r. chlorowodorek chlormetyny u pacjentów z chorobą Hodgkina. Ze względu na tajemnicę związaną z tymi doświadczeniami, wyniki zostały opublikowane dopiero w 1946 roku. W początkowym okresie cytostatyki stosowane były jak antybiotyki w sposób ciągły. Uzyskiwany efekt terapeutyczny połączony był z ciężkimi powikłaniami, co zmuszało do przerywania leczenia i w krótkim czasie doprowadzało do nawrotu choroby. Obserwacje te dały asumpt do poszukiwania nowych środków cytotoksycznych i badań klinicznych prowadzących do ustalenia dawkowania, sposobu i czasu podawania środków cytotoksycznych.

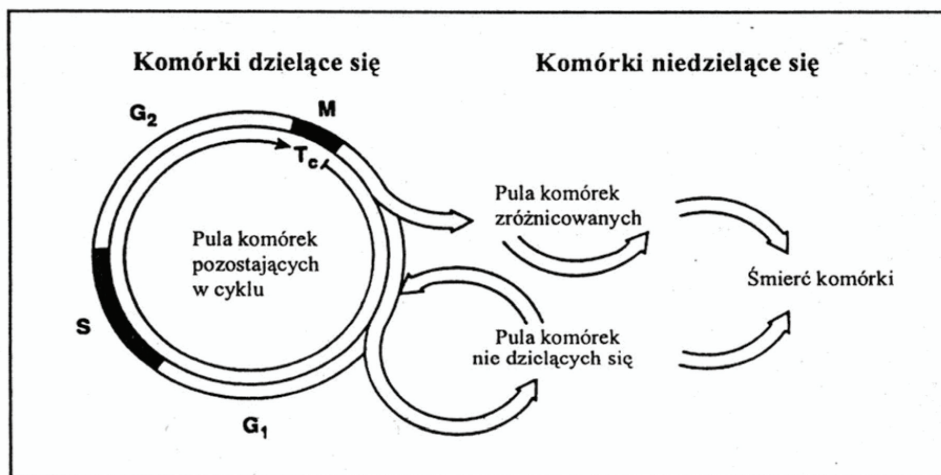
Dalszy rozwój chemioterapii był wynikiem szczęścia, doświadczenia, badań klinicznych i błędów. Badania wpływu kwasu foliowego na wzrost bakterii doprowadziły do wykrycia antymetabolitów. W 1948 r. w NEJM została opublikowana praca Farbera o skuteczności antagonisty kwasu foliowego – metotreksatu w ALL. W latach pięćdziesiątych zostały wykryte i wprowadzone do leczenia nowotworów nowe cytostatyki z grupy środków alkilujących i antymetabolitów (chlorambucil, cyklofosamid, 6-merkaptopuryna, 5-fluorouracyl). Pojawiło się też w tym okresie szereg prac donoszących o skuteczności tych leków w różnych rodzajach nowotworów. W 1954 r. ze szczepów *Streptomyces* uzyskano aktynomycynę C i D. W latach 60. zostały wykryte i wprowadzone do leczenia przeciwnowotworowego alkaloidy barwinka i antracykliny. W latach 70. obserwacja, że prąd przechodzący przez płytkę platynową hamuje wzrost bakterii, doprowadziła do wykrycia cisplatyny i jej pochodnych. Należy podkreślić, że doświadczenia kliniczne ze stosowaniem cytostatyków znacznie wyprzedzały

badania naukowe, które następnie wyjaśniały teoretyczne podstawy stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Podstawy teoretyczne chemioterapii

W przeciwieństwie do chemioterapii przeciwbakteryjnej, w chemioterapii przeciwnowotworowej mamy do czynienia z lekami, które mają zniszczyć komórki w minimalnym stopniu różniące się od komórek zdrowych. Dlatego w chemioterapii nowotworów wykorzystuje się przede wszystkim różnice w kinetyce komórek prawidłowych i komórek nowotworowych, i zdolności ich odnowy. W kinetyce komórkowej najważniejsza jest proliferacja, czyli przejście komórki od mitozy do apoptozy – cykl komórkowy i zmiana masy guza w trakcie wzrastania – podwojenie.

W 1960 Mendelsohn jako pierwszy wprowadził pojęcie frakcji wzrostowej nowotworu i wysunął hipotezę, że nowotwór, podobnie jak tkanki prawidłowe, może składać się z frakcji komórek przypominającej komórki pnia i frakcji komórek ulegających podziałowi – frakcja proliferująca – wzrostowa. Uważał on, że nowotwór jest bardziej wrażliwy na chemioterapię niż tkanki prawidłowe ze względu na znacznie większą frakcję wzrostową, która jest celem dla chemioterapii i radioterapii. Postulował też, że zniszczenie komórek pnia nowotworu powoduje całkowite wyleczenie, podobnie jak zniszczenie komórek pnia układu krwiotwórczego niszczy układ hematologiczny (Ryc.1).



Rycina 1. Skład komórkowy nowotworu

Pod koniec lat 70. w wyniku prac prowadzonych in vitro na liniach komórkowych mysiej białaczki L 1210 Skipper przedstawił pierwszą charakterystykę wzrostu guza i sformułował tezy, które określane są jako prawa Skippera. 1.) Komórki nowotworowe mnożą się w sposób ciągły. 2.) Czas podwojenia proliferujących komórek jest stały – jest to wzrost logarytmiczny, wykładniczy, na wykresie odzwierciedlać go będzie linia prosta. 3.) Śmierć gospodarza (myszy) następuje po osiągnięciu przez guz masy krytycznej w stosunku do masy gospodarza. 4.) Cytostatyki powoduje śmierć określonego procenta komórek niezależnie od masy wyjściowej guza „log-kill”, im większy guz, tym więcej razy należy podać lek. Prawa Skippera ilustrują sytuację, w której 100% komórek ulega podziałowi. Nie ma komórek, które znajdują się w fazie spoczynkowej. Obecnie prawa

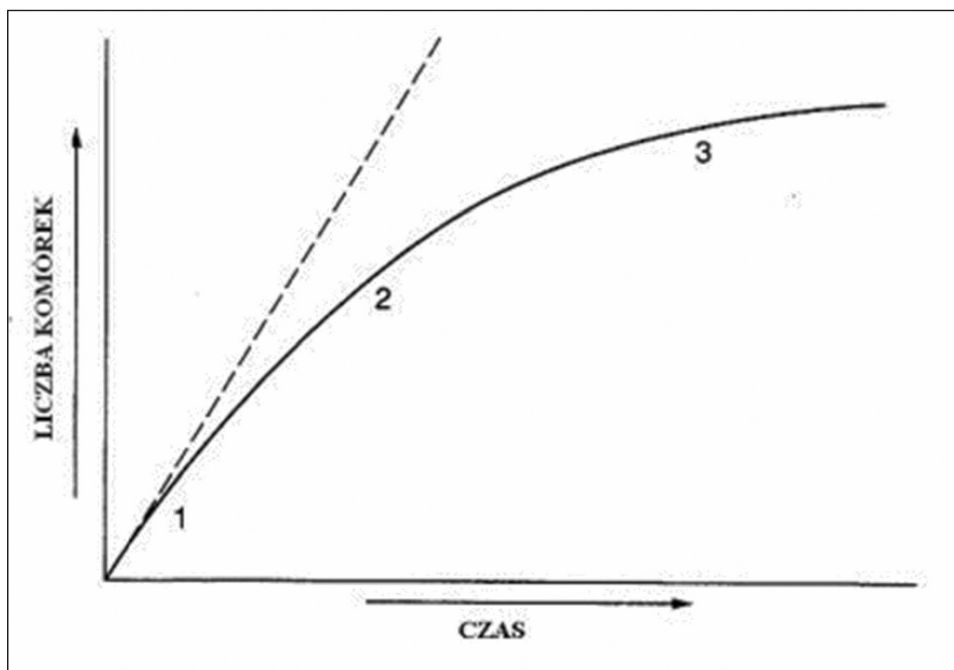
Skippera można odnieść do szybko rosnących nowotworów u dzieci – białaczka limfoblastyczna, NHL nowotwory germinalne i ich przerzuty.

Większość nowotworów rozwijających się w organizmie żywym zgodnie z hipotezą Mendel-sona składa się z heterogennej frakcji komórek proliferujących, komórek pozostających w fazie spoczynku, oraz komórek ulegających martwicy. Przy takim składzie komórkowym nowotworu, dynamika jego wzrostu będzie zależała od:

- wielkości frakcji wzrostowej,
- długości cyklu komórkowego – czas podwojenia komórek
- wskaźnika ubytku komórkowego – odsetek komórek ulegających utracie.

Wymienione wyżej czynniki mają wpływ na czas podwojenia masy guza.

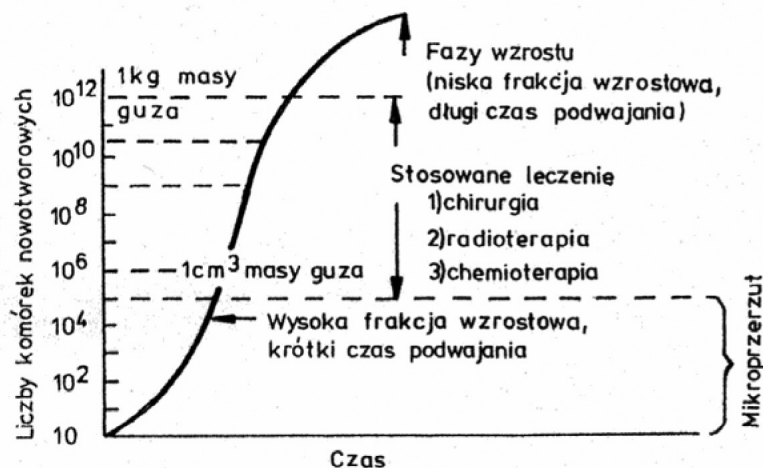
W 1968 r. Tannock i wsp. opisali rozwój nowotworu litego w organizmach żywych jako wynik namnażania komórek i ich ubywania w wyniku martwicy i spowolnienia cyklu wynikającego z niedostatecznego utlenowania, oraz przechodzenia komórek do fazy spoczynkowej niewrażliwej na chemioterapię. Do zilustrowania tego zjawiska zaadaptowali matematyczny model Gompertza i przedstawili funkcję liczby nowo pojawiających się komórek w populacji i ubywanie komórek z tej populacji w postaci krzywej gompertzjańskiej (Ryc. 2).



Rycina 2. Krzywa wzrostu guza wg Skeepera i Gompertza

Na podstawie danych eksperymentalnych stwierdzono, że w miarę przyrostu masy guza zwalnia się jego dynamika wzrostu (zmniejsza się frakcja komórek ulegających podziałowi, wydłuża się czas podwojenia masy). Mały guzek ma dużą frakcję wzrostu prawdopodobnie dlatego, że jego odżywienie i utlenowanie w tym okresie jest maksymalne. Jednakże w tym okresie liczba komórek jest niewielka, stąd niewielki przyrost masy mimo dużej frakcji proliferującej. Część środkowa krzywej Gompertza odpowiada największemu wzrostowi guza. Wynika to z dużej liczby komórek, jak i dużej frakcji proliferującej. Stan taki utrzymuje się mniej więcej do uzyskania

1/3 maksymalnej masy guza. W końcowej fazie, mimo że liczba komórek jest duża, zmniejsza się frakcja wzrostowa, ponieważ duża liczba komórek jest w anoksji i największa liczba komórek ulega martwicy. Zmniejszenie masy guza (cytoredukcja) poprawia ukrwienie i przejście komórek do frakcji proliferującej – zwiększa wrażliwość na chemioterapię (Ryc.3).



Rycina 3. Wzrost nowotworu w organizmach żywych

Największa szansa na wyleczenie nowotworu za pomocą chemioterapii dotyczy pierwszej fazy krzywej wzrostu Gompertza. Niestety, w praktyce klinicznej nie mamy możliwości leczenia nowotworu w tej fazie, ponieważ odnosi się ona do nowotworów niemożliwych do wykrycia. Praktycznie możemy leczyć guzy średniej wielkości, których wzrost odzwierciedla środkowy fragment krzywej Gompertza. Niemniej jednak obserwacje, że w małych guzach, którymi są pozostałości mikroskopowe ogniska pierwotnego lub mikroprzerzuty, dzięki wysokiej frakcji wzrostowej, można uzyskać najlepszy efekt terapeutyczny, stanowi podstawę do stosowania chemioterapii adjuwantowej.

Dlaczego nie można skutecznie wyleczyć chemioterapią nowotworu po całkowitym usunięciu ogniska pierwotnego?

W 1979 r. Goldie i Coldman zaprezentowali matematyczny model prawdopodobieństwa wyleczenia nowotworu za pomocą chemioterapii. Wynika z niego, że prawdopodobieństwo wyleczenia jest wypadkową wrażliwości nowotworu na chemioterapię, liczby spontanicznych mutacji i masy nowotworu w momencie rozpoczęcia leczenia. Teoria Goldiego i Goldmana głosiła, że w momencie rozpoznania większość nowotworów ma klonów oporne na cytostatyki. Masa guza zawierająca liczbę komórek 10^5 nie ma klonów opornych, a 10^7 ma 1 klon oporny na chemioterapię. Przyrost komórek o 2 log powoduje przejście z nowotworu chemioopornego w nowotwór chemiooporny. Większa frakcja proliferująca, częstsze przechodzenie komórek proliferujących przez fazę S zwiększa szansę na wytworzenie opornych klonów. Oporne na chemioterapię klonów łatwo powstają w związku z dużą niestabilnością genetyczną komórek nowotworowych, w których często dochodzi do mutacji, delecji i amplifikacji genów oraz trans-

lokacji i rearanżacji chromosomów. Oporne na chemioterapię klony mnożą się do momentu włączenia nowego leku, na który są wrażliwe. Taki mechanizm powstawania oporności tłumaczy, że chemioterapia wielolekowa jest teoretycznie bardziej skuteczna niż monolekowa, nawet przy małej masie guza. Im wcześniej i więcej cytostatyków się zastosuje, tym jest większa szansa na zniszczenie większej liczby komórek. Optymalne byłoby stosowanie tak dużo cytostatyków jak to jest możliwe w najwcześniejszym okresie leczenia i z możliwie najkrótszymi przerwami, koniecznymi do odnowy komórek prawidłowych. Należy podkreślić, że nie wykazano oporności na chemioterapię prawidłowych komórek ulegających intensywnej odnowie, co różni je od komórek nowotworowych. Model ten wykazuje ponadto niekorzystny wpływ odsunięcia w czasie i wydłużanie przerw pomiędzy poszczególnymi cyklami chemioterapii.

O oporności na chemioterapię decyduje szereg czynników, często jest ona spowodowana interakcją kilku mechanizmów. Wśród mechanizmów oporności na chemioterapię można wyróżnić czynniki komórkowe i biochemiczne (upośledzone gromadzenie leków w komórkach, ograniczenie ich aktywacji wewnątrzkomórkowej lub zwiększenie dezaktywacji, nasilenie procesów naprawy uszkodzeń wywołanych przez leki). Większość mechanizmów komórkowych i biochemicznych jest następstwem zmian ekspresji genów. Istnieje również grupa mechanizmów anatomicznych (naturalne bariery w ustroju).

Zaburzenie transportu leku przez błonę komórkową

Niektóre cytostatyki dostają się do wnętrza komórki drogą biernej dyfuzji, inne wymagają odpowiednich ułatwień przy przechodzeniu przez błonę komórkową. Jeżeli lek przeciwnowotworowy ma budowę chemiczną podobną do prawidłowych produktów przemian chemicznych w komórce, może zostać wykorzystany naturalny system transportu substratu do komórki. Transport ten dokonuje się poprzez przyczepianie leku do odpowiednich receptorów białkowych na powierzchni komórki. Połączenie lek – receptor zostaje przez błonę komórkową dostarczone do jej wnętrza i lek zostaje oddany do wewnętrznego środowiska komórki. Jeżeli różnice chemiczne pomiędzy prawidłowymi związkami chemicznymi a cytostatykami transportowanymi do komórki są zbyt duże lub liczba receptorów błony komórkowej zmniejszy się, aktywny transport leku znacznie się obniża. Mechanizm taki występuje w przebiegu leczenia metotreksatem i nitrogranulogenem.

Obecnie uważa się, że w oporności na cytostatyki większą rolę odgrywa mechanizm usuwania ich z komórki. Obniża się w ten sposób wewnątrzkomórkowe stężenie cytostatyku niepozwalające na uszkodzenie komórki.

Oporność na wiele cytostatyków

Powtarzane ekspozycje komórek nowotworu na działanie jednego leku prowadzi do powstania oporności krzyżowej na inne leki tej samej grupy. Ten rodzaj oporności określa się opornością na wiele leków (multidrug resistance-MDR). Odpowiedzialne za nią jest białko nazywane glikoproteiną P-170 kodowane przez gen określany jako *mdr-1*. Białko to powszechnie występuje w przyrodzie i jest odpowiedzialne za usuwanie substancji toksycznych z wnętrza komórki. W komórkach prawidłowych występuje ono jednak w mniejszym stężeniu niż w komórkach nowotworowych. Zwiększone stężenie P-170 wynika z nadekspresji genu *mdr-1*. Pierwotna nadekspresja *mdr-1* wiąże się z opornością na chemioterapię i niemożnością uzyskania u chorych dłuższych remisji oraz krótszym ich przeżyciem. Mechanizm ten odpowiedzialny jest głównie również za oporność nabytą. Spośród obecnie stosowanych cytostatyków w chemioterapii nowotworów najbardziej podatne na rozwinięcie oporności w tym mechanizmie są antracykliny, taksony i alkaloidy Vinca.

Wzrost wewnątrzkomórkowej detoksykacji leków

Układ transferazy glutationu –S (GST) składa się z wielu izoenzymów charakteryzujących się zdolnością przyłączania się glutationu do różnych substancji. Takie połączenie zmniejsza znacznie toksyczność zwłaszcza leków alkilujących. Wykazano korelację pomiędzy układem GST a ekspresją genu kodującego białko P-170. Może to sugerować, że geny te mogą być w części układem koordynującym zabezpieczenie komórki przed różnymi czynnikami toksycznymi.

Zwiększenie możliwości naprawczych

Wiele cytostatyków działa poprzez bezpośrednie uszkodzanie DNA lub przez niszczenie strukturalnej integralności DNA. Komórki dysponują złożonymi mechanizmami umożliwiającymi naprawę segmentów DNA (działanie środków alkilujących), jak i całych łańcuchów. Istnieje wiele dowodów na istnienie enzymów wpływających na naprawy po uszkodzeniach wywołanych środkami alkilującymi. Istotnym zjawiskiem dla rozwinięcia się oporności na środki alkilujące jest właściwość dokonywania naprawy zalkalizowanej guaniny dzięki specyficznej alkiltransferazie (AGT). W szeregu badaniach udowodniono, że wzrost stężenia AGT wiąże się ze zwiększoną opornością nowotworów na pochodne nitrozomocznika.

Zmniejszenie wewnątrzkomórkowej aktywności

Wiele cytostatyków, głównie analogi puryn i pirymidyn, staje się cytotoksycznymi dopiero po przemianie w odpowiedni nukleotyd lub nukleozyd. Transport takich form przez błonę komórkową nie jest możliwy, dlatego też muszą one powstawać wewnątrzkomórkowo w obecności enzymów odpowiedzialnych za ten proces. Obniżenie stężenia tych enzymów powoduje, że uszkodzenia komórek nie są śmiertelne. Jest to najczęstszy mechanizm oporności na takie cytostatyki jak merkaptopuryna, fluorouracyl, tioguanina i arabinozyd cytozyny. Ten rodzaj oporności nie daje się przełamać zwiększeniem stężenia cytostatyku w przestrzeni międzykomórkowej ani wewnątrz komórki.

Kliniczne podstawy chemioterapii nowotworów

Cytostatyki charakteryzują się najniższym indeksem terapeutycznym, dlatego mogą spowodować powikłania zagrażające życiu przy stosowaniu terapeutycznych dawek. Komórkami prawidłowymi najbardziej podatnymi na działanie cytostatyków są szybko dzielące się komórki szpiku oraz nabłonek przewodu pokarmowego i mieszków włosowych.

Chociaż wydłużanie czasu pomiędzy cyklami czy obniżanie dawek grozi nawrotem choroby, nie można bezkrytycznie realizować programu leczenia, nie biorąc pod uwagę stanu pacjenta. Z drugiej strony należy pamiętać, że zmniejszenie dawki cytostatyku cyklospecyficznego – działającego na komórki ulegające podziałowi o 20% zmniejsza efekt terapeutyczny o 50%. W związku z tym lekarz musi umieć balansować pomiędzy tymi dwiema ewentualnościami. Żeby posługiwać się tymi lekami pediatra onkolog musi posiadać głęboką wiedzę odnośnie mechanizmów działania leku, jego farmakokinetyki (absorpcja, dystrybucja, metabolizm i wydalanie leku), interakcji z innymi lekami oraz mechanizmów oporności.

Na podstawie obserwacji klinicznych bardzo szybko po wprowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej zrezygnowano z chemioterapii monolekowej na korzyść polichemioterapii.

Stało się to dużo wcześniej, niż poznano mechanizmy oporności na cytostatyki. Chemioterapia wielolekowa zmniejsza maksymalną liczbę komórek po zastosowaniu maksymalnych dawek cytostatyków tolerowanych przez gospodarza. Daje większą szansę na zniszczenie komórek pierwotnie opornych na chemioterapię. Zapobiega lub wydłuża powstawanie nowych linii komórkowych opornych na chemioterapię. W planowaniu chemioterapii wielolekowej przeciwnowotworowej powinny być przestrzegane poniższe zasady:

- Każdy z leków zastosowanych w programie wielolekowym powinien mieć udokumentowaną skuteczność w leczeniu określonego nowotworu w badaniach klinicznych II fazy (największą wartość posiadają leki, dzięki którym w terapii jednolekowej uzyskano całkowitą remisję,
- Zastosowane leki powinny być użyte w optymalnych dawkach, w połączeniu zapewniającym działanie synergistyczne oraz mieć różny mechanizm działania i punkt uchwytu działania w cyklu komórkowym,
- Część cytostatyków działa na komórki dzielące się, niezależnie od fazy podziału komórki. Są to tak zwane cytostatyki cyklozależne. Zwiększenie ich dawki powoduje lepszy efekt terapeutyczny. Przykładem są środki alkilujące.
- Cytostatyki fazowo zależne działają w określonej fazie cyklu podziałowego komórki. Klasycznym przykładem cytostatyków fazowo zależnych są antymetabolity i alkaloidy Vinca. Podwyższenie dawki tej grupy leków nie podwyższa ich skuteczności. Natomiast wydłużenie stężenia terapeutycznego może spowodować, że wyższa liczba komórek może przejść przez określoną fazę cyklu i ulec uszkodzeniu. Ryc. 4

Leki powinny odznaczać się różną toksycznością, tak aby w leczeniu wielolekowym mogły być stosowane w bezpiecznej, maksymalnej dawce. Nie powinno się stosować równocześnie cytostatyków, których działania niepożądane w stosunku do zdrowych tkanek są podobne i mogą się nakładać. Stosowane równocześnie leki powinny charakteryzować się różnym mechanizmem powstawania na nie oporności komórek nowotworowych.

Chemioterapia może być stosowana jako jedyna metoda leczenia nowotworu lub jako element kompleksowego leczenia. Chemioterapia jako jedyna metoda leczenia stosowana jest w przypadkach, w których nie ma możliwości kontrolowania przebiegu choroby za pomocą zabiegu operacyjnego czy radioterapii. Klasycznym przykładem rozsianego procesu nowotworowego od początku choroby jest białaczka. W momencie włączania leczenia mogą to być również rozsiane nieziarnicze chłoniaki złośliwe i chłoniak ziarniczny (H D).

W przypadkach tzw. nowotworów litych chemioterapia stanowi jedną z metod leczenia skojarzonego i może być stosowana na różnym jego etapie. Po usunięciu ogniska pierwotnego jako uzupełnienie leczenia – chemioterapia adjuwantowa, jako leczenie wstępne przy dużym zaawansowaniu miejscowym lub obecnych przerzutach – chemioterapia neoadjuwantowa, przedoperacyjna, indukcyjna. Ponadto w wysoce wrażliwych na chemioterapię nowotworach dziecięcych istotną rolę odgrywa chemioterapia paliatywna. Pozwala ona w przypadkach, w których całkowite wyleczenie nie jest możliwe, przedłużyć życie o wiele miesięcy czy lat.

Chemioterapia adjuwantowa

Jako leczenie adjuwantowe (uzupełniające), chemioterapię stosuje się w niższych stadiach zaawansowania nowotworu po zabiegu operacyjnym lub radioterapii przy minimalnej pozostałości guza (brak widocznej masy). Celem stosowania chemioterapii adjuwantowej jest zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego i/lub zniszczenie odległych mikroprzerzutów niemożliwych do wykrycia dostępnymi metodami diagnostycznymi w chwili ustalania rozpoznania. Zgodnie z krzywą Gompertza mała liczba komórek nowotworowych charakte-

ryzuje się większą aktywnością podziałową i większą wrażliwością na chemioterapię. Również zgodnie z tą zasadą chemioterapię powinno się rozpocząć możliwie jak najszybciej po usunięciu nowotworu. Chemioterapia adjuwantowa pozwala na znaczną poprawę przeżyć bez choroby (disease free survival DFS i przeżyć całkowitych (overall survival OS) niemal we wszystkich rodzajach nowotworów. Ma ona szczególne znaczenie u dzieci w leczeniu złośliwych nowotworów mózgu.

Chemioterapia neoadjuwantowa

W większości nowotworów litych u dzieci, poza nowotworami ośrodkowego układu nerwowego, chemioterapia stosowana jest na początku leczenia skojarzonego – chemioterapia neoadjuwantowa (indukcyjna). Leczenie takie ma na celu zmniejszenie stadium zaawansowania choroby (ustąpienie odległych makro- i mikroprzerzutów, zmniejszenie ogniska pierwotnego i ustąpienie nacieków nowotworowych z sąsiednich narządów). Umożliwia to przeprowadzenie radykalnego tzw. odroczonego zabiegu operacyjnego bez okaleczenia. Zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii w mierzalnej chorobie nowotworowej pozwala ponadto na sprawdzenie in vivo skuteczności stosowanych programów terapeutycznych, które przy braku reakcji na leczenie możemy modyfikować.

Leki przeciwnowotworowe

Środki alkilujące i analogi platyny

Od czasu pierwszych badań z iperytem azotowym, we wczesnych latach 40. ubiegłego wieku związki alkilujące odgrywały podstawową rolę w leczeniu nowotworów.

W ostatnich latach badania mechanizmów regulujących wzrost komórek i ich naturalną śmierć – apoptozę na poziomie molekularnym dostarczyły znacznie więcej danych o różnicach pomiędzy komórkami prawidłowymi i nowotworowymi. Normalne komórki w przypadku uszkodzenia DNA zostają zablokowane w fazie G1 cyklu komórkowego i nie dzielą się.

Komórki nowotworowe w odróżnieniu od komórek prawidłowych charakteryzuje niepohamowany wzrost. Przyrost liczby komórek jest większy niż ich ubytek, podczas gdy w warunkach prawidłowych liczba odnawianych komórek jest równa lub mniejsza niż ich przyrost.

Środki alkilujące mają cechy prototypowych leków cytostatycznych działających na nowotwór i prawie na każdy narząd wewnętrzny. Ich wspólną cechą charakterystyczną jest znaczna poprawa odpowiedzi na leczenie przy eskalacji dawek powyżej standardowych. Wykazują ostre działanie toksyczne na szpik kostny, nabłonek przewodu pokarmowego i komórki mieszków włosowych. Wykazują również toksyczność w stosunku do płuc, serca i centralnego układu nerwowego. Jako odległe następstwo leczenia, zwłaszcza po zastosowaniu ablacyjnych dawek na szpik, może wystąpić mielodysplazja i białaczka.

Miejscem docelowym działania środków alkilujących jest DNA. Leki alkilujące są cytostatykami cyklo-specyficznymi, wykazującymi działanie cytotoksyczne, mutagenne i karcinogenne.

Wyróżnia się trzy grupy tych leków: pierwszą, do której należy chlormetyna (nitrogranulogen), cyklofosfamid, ifosfamid i chlorambucil, drugą, do której należy prokarbazyna, dakarbazyna (DTIC), temozolomid, busulfan i inne, oraz analogi platyny, które nie są ściśle środkami alkilującymi. Mechanizm działania pierwszej grupy środków alkilujących polega na spontanicznym tworzeniu niestabilnego produktu pośredniego i przeniesienie ich grupy etylowej do nukleofilo-

wych (elektroujemnych) miejsc w DNA i innych makromolekułach. Większość z nich zawierają dwie grupy etylowe i mogą tworzyć wiązania krzyżowe z łańcuchem DNA (sieciowanie pomiędzy łańcuchami DNA i wewnątrzniowe), które jest trudne do naprawy. Druga grupa wymaga bardziej złożonej aktywacji enzymatycznej albo chemicznej do metylacji DNA w pozycji 0-6 guaniny lub N-7 adeniny. Analogi platyny dołączają aktywny kompleks platyny do nukleofilowych miejsc w DNA, podobnie jak klasyczne leki alkilujące dołączają grupy etylowe i metylowe. W pełnej aktywacji mogą tworzyć wiązania krzyżowe. Oporność nowotworu na działanie tej grupy cytostatyków wiąże się z możliwościami reperacji uszkodzonego DNA i ich inaktywacji przez transferazę glutationową.

Antymetaboliety

Wiele z pierwszych środków przeciwnowotworowych tej grupy zaprojektowano jako analogi zasad lub nukleotydów biorących udział w syntezie DNA. Działają na komórki w fazie S. Największą skuteczność wykazują w szybko rosnących nowotworach dziecięcych. Szczególna forma tych analogów została określona przez zdolność komórek do wychwytu i uaktywniania samych zasad jak i pochodnych rybozy albo deoksyrybozy. W ten sposób 5-FU okazał się skuteczny jako analog uracylu, 6 merkaptopuryna jako analog hipoksantyny, czyli prekursor obu zasad adeniny i guaniny. W przypadku cytozyny działanie przeciwnowotworowe wykazują jej (deoksy) rybozylowane analogi. Z wyjątkiem fluorouracylu podwyższenie dawki antymetabolitów nie zwiększa efektu terapeutycznego.

Do tej grupy cytostyków należą fluoropirymidyny (5-FU, arabinozyd cytozyny, gemcytabina, hydroksymocznik, antagoniści puryn – 6-MP, 6-TG, nelarabina, kłofarabina), antagonistą kwasu foliowego – metotreksat, taksany i ich pochodne.

Leki antymitotyczne

Cyklo zależne działają w fazie M. Alkaloidy vinca – leki uzyskiwane z wyciągu z barwinka różyczkowego to przede wszystkim winkrystyna i winblastyna, oraz nowe pochodne winorelbina i windezyna.

Leki tej grupy wiążą się we wspólnym miejscu z beta-tubuliną – zapobiegają dimeryzacji podjednostek alfa- i beta-tubuliny, i powstawaniu mikrotubul. Następuje blokada komórki w fazie mitozy z powodu braku wrzeciona podziałowego, które jest niezbędne do rozdzielenia chromosomów. Oprócz działania na mikrotubule alkaloidy vinca podobnie do taksonów i innych leków antymitotycznych mają silne działanie antyangiogenne.

Taksany

Taksany uważane są za jedną z najsilniej działających grup związków przeciwnowotworowych. Dotychczas udowodniono działanie kliniczne paklitakselu i docetakselu. Taksany są stabilizatorami mikrotubul. Wiążą się one z wewnętrzną powierzchnią łańcucha podjednostki beta-tubuliny i ulepszają połączenie mikrotubul. W przeciwieństwie do alkaloidów vinca, które zapobiegają powstawaniu mikrotubul, taksany zmniejszają przedział czasowy i zmniejszają dynamiczną równowagę pomiędzy dimerami tubuliny a polimerami mikrotubul na korzyść polimeryzacji. Taksany nie tylko zatrzymują postęp mitozy, ale także zmieniają szlaki sygnalizacyjne i inicjują apoptozę. Taksany blokują antyapoptotyczne działanie rodziny genu BCL-2 i wpływają na aktywację genu p53 z następowym zahamowaniem mitozy, tworzeniem wielojąderkowych komórek oraz śmierci komórki.

Inhibitory topoizomerazy

Do tej grupy cytostatyków zalicza się obecnie kamptotecyny (topotekan i irynotekan), antracykliny (dwa pierwotne leki – daunorubicyna i doksorubicyna oraz dwie półsyntetyczne pochodne – idarubicyna i epirubicyna) oraz etopozyd.

Kamptotecyna i jej analogi wywierają działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie enzymu jądrowego – topoizomerazy I, zmniejszającego napięcie torsyjne dwuniciowego DNA podczas replikacji i transkrypcji.

Antracykliny

Antracykliny wstawiają się między łańcuchy DNA, co powoduje hamowanie jego syntezy. Poza tym działaniem antracykliny posiadają inne, ważne cechy. Mogą one ulegać reakcji utleniania/redukcji w obecności jonów żelaza (Fe^{2+}) tworząc wolne rodniki tlenowe i/lub lipidowe. Ostatnio wykazano, że leki te wiążą się z topoizomerazą II i ją hamują. Topoizomeraza II jest enzymem, który powoduje rozwinięcie łańcucha DNA niezbędne do jego syntezy i naprawy.

Etopozyd, tenipozyd

W warunkach fizjologicznych mechanizm enzymatycznej aktywności topoizomerazy II rozpoczyna się od rozdzielenia nici DNA za pośrednictwem hydrolizy ATP i przyłączenia grupy tyrozylowej enzymu do końca 5' przerwane łańcucha. Rozdzielenie dwuniciowego DNA pozwala na fragmentację uwolnionego („rozwinętego”) łańcucha DNA, tym samym inicjując rozplątanie i zmniejszanie napięć torsyjnych DNA. Po „nacięciu” łańcucha DNA enzym ponownie łączy końce 3' i 5' ze sobą odtwarzając ciągłość DNA.

Etopozyd oraz tenipozyd wiążą się z kompleksem DNA – enzym (topoizomeraza II) hamując działanie scalające enzymu utrwalając „przecięcia” łańcucha DNA. Większość fragmentów DNA jest jednoniciowa, ale około 5% dwuniciowa. Te dwuniciowe pęknięcia wymagają naprawy za pomocą p53. Zostaje zatrzymany cykl komórkowy, a następnie przy dużej ilości uszkodzeń sygnał do apoptozy.

Cały czas trwają poszukiwania nowych, skuteczniejszych, bardziej specyficznych cytostatyków. Poszukiwanie skutecznych leków przeciwnowotworowych odbywa się w różnych miejscach: w National Cancer Institute – NCI, w koncernach farmaceutycznych i wielu laboratoriach świata. Nowe leki ukierunkowane są na działanie w różnych punktach uchwytu. Niektóre z nich są całkowicie nowymi substancjami, inne są udoskonaloną formą znanych już cytostatyków, ale mają np. wyższą skuteczność, a mniejszą toksyczność. Wiele substancji czynnych izolowanych jest z naturalnych źródeł. Tylko w NCI co roku badanych jest około 10 000 nowych substancji o potencjalnym działaniu przeciwnowotworowym. Znacznie więcej w innych ośrodkach na świecie. Niewiele z nich znajduje ostatecznie zastosowanie w praktyce klinicznej. Każdy lek, który jest badany w NCI i w pozostałych ośrodkach, musi przejść określony cykl badań przed wprowadzeniem do leczenia. Skuteczność badanej substancji sprawdza się najpierw *in vitro* na liniach komórkowych różnych nowotworów występujących u ludzi (ponad 60). Następnym etapem jest badanie skuteczności tej samej substancji na nowotworach ludzkich wszczepionych zwierzętom. Na zwierzętach sprawdza się też wstępnie toksyczność i farmakokinetykę leku.

Po badaniach na zwierzętach nowe leki oceniane są w doświadczeniach klinicznych I, II i III fazy wg National Cancer Institute drug development program.

I faza ma za zadanie określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD), ocenę toksyczności i farmakokinetyki leku. Do badania włącza się 15–30 pacjentów z opornym na leczenie lub

nawrotowym nowotworem. II faza ma za zadanie określenie skuteczności leku w poszczególnych rodzajach nowotworów i zbadanie występowania objawów niepożądanych, przy użyciu dawek leku nieco niższych niż MTD określona w I fazie badań. Skuteczność leku ocenia się na podstawie obiektywnego badania pozwalającego na ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie mierzalnej choroby (całkowite lub częściowe ustąpienie zmiany, stabilizacja, progresja) lub wyników badań laboratoryjnych. Przy mniejszej wrażliwości/skuteczności leku określa się czas do wystąpienia progresji, albo długość przeżycia bez progresji (time to progression, progression free-survival PFS). Faza III – po określeniu skuteczności danego leku w określonym typie nowotworu, wprowadza się go do leczenia pierwszej linii u nowo zdiagnozowanych pacjentów i porównuje jego skuteczność z chemioterapią standardową (dotychczas stosowaną) w dużych randomizowanych badaniach klinicznych, z równoczesnym porównywaniem skutków niepożądanych w obu ramionach. Można również stosować porównanie z placebo i wreszcie grupą nieotrzymującą żadnego leczenia. Chociaż do leczenia systemowego nowotworów wprowadza się coraz więcej tzw. leków celowanych (środki biologiczne), cytostatyki stosowane w różnych połączeniach będą jeszcze długo podstawą leczenia rozsianej choroby nowotworowej.

X. Terapia celowana

Prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

Terapia celowana to farmakologiczne, immunologiczne (odpornościowe) i genetyczne oddziaływanie na swoiste cele (targets) cząsteczkowe (molekularne), które odgrywają zasadniczą rolę w:

- Powstaniu danego nowotworu
- Przeżyciu danego nowotworu
- Rozwoju danego nowotworu
- Rozprzestrzenianiu się danego nowotworu

Cechuje ją wysoka swoistość i skuteczność, a równocześnie mała toksyczność.

Wykrycie specyficznych nieprawidłowości genetycznych za pomocą klasycznej cytogenetyki i cytogenetyki molekularnej lub na poziomie molekularnym przyczyniło się w znacznej mierze do rozwoju tak zwanych specyficznych terapii celowanych w rozrostach hematologicznych. Daje to wielką nadzieję na znaczny postęp w wynikach leczenia tych schorzeń. Przykładem jest mesyłate imatinib jako specyficzny inhibitor kinazy tyrozynowej powstającej w wyniku fuzji genów BCR-ABL, której aktywność jest stwierdzana u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową i ALL-Ph positive. Innym przykładem jest zastosowanie kwasu retinowego w leczeniu APL z t(15;17), podczas gdy APL z t(11;17) (q23;q21) jest oporna na ten typ leczenia.

Rozważając możliwości zastosowania terapii celowanej w nowotworach wieku dziecięcego należy wziąć pod uwagę szereg czynników, w tym cechy biologiczne komórek nowotworowych, takie jak:

- Angiogeneza
- Apoptoza
- Czynniki adhezji komórek
- Receptory wewnątrzkomórkowe
- Przerzuty nowotworowe
- Mobilność komórek
- Przetwarzanie sygnałów komórkowych
- Telomeraza
- Czynniki transkrypcyjne

Aby możliwe było wprowadzenie terapii celowanej w specyficznym nowotworze, konieczne jest spełnienie następujących warunków:

- Musi być zidentyfikowany cel cząsteczkowy w komórce (target)

- Częsteczka jest obecna wyłącznie w komórkach nowotworowych (lub w komórkach je wspomagających), ale nie występuje w komórkach zdrowych
- Musi być zidentyfikowana częsteczka neutralizująca dany cel
- Konieczne jest zapewnienie możliwości zbadania zachowania się częsteczki w czasie leczenia

Zablokowanie lub zniszczenie celu skutkuje zazwyczaj zahamowaniem wzrostu komórki nowotworowej lub zahamowaniem rozprzestrzeniania się nowotworu.

Do terapii celowanej w poszczególnych nowotworach można dojść kilkoma drogami. Czasami pomaga w tym przypadek przy wnikliwym analizowaniu przyczyn skuteczności terapeutycznej innej metody leczenia. Przykładem może być zastosowanie kwasu tranretinowego w APL. Stwierdzono, że powoduje on dojrzewanie komórek białaczkowych do neutrofilów, co prowadzi do remisji hematologicznej. Dopiero wnikliwe badania molekularne pozwoliły stwierdzić, że obecna w APL translokacja t(15;17) powoduje rearanżację genu komórkowego odpowiednika kwasu retinowego i zaburzenie jego produkcji.

Wprowadzenie imatinibu do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest przykładem pierwszej próby skonstruowania małej molekuly chemicznej do celowanego zablokowania produktu aktywowanego onkogenu BCR-ABL mającego charakter kinazy tyrozynowej. Już w pierwszych badaniach fazy I i II wykazano jego wysoką skuteczność u leczonych pacjentów. Potwierdzono to w dalszych badaniach i lek został bardzo szybko zarejestrowany. Obecnie jest on standardem w leczeniu pierwszej linii CML u dorosłych, jak również u dzieci przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Dalsze obserwacje na dużych grupach pacjentów wykazały jednak, że imatinib jest skuteczny tylko wówczas, gdy jest stale podawany pacjentowi, nie powoduje jednak całkowitego wyleczenia choroby. Ponadto u części pacjentów zaobserwowano pojawianie się oporności na lek lub też pierwotną opornością u niektórych pacjentów. Jest to związane z występowaniem wielu mutacji w onkogenie, co powoduje zmiany samej częsteczki kinazy tyrozynowej. Udało się jednak stworzyć drugą generację inhibitorów BCR-ABL, blokujących również zmutowane częsteczki kinazy. Należą do nich nilotinib i dasatinib.

Aktywność imatinibu przeciwko produktom PDGFR lub KIT pozwoliła również na postęp w leczeniu chorób charakteryzujących się specyficznymi zaburzeniami genetycznymi prowadzącymi do aktywacji tych receptorów. Należą do nich dermatofibrosarcoma, w którym większość pacjentów ma translokacje pomiędzy chromosomami 17 a 22, powodujące fuzję genu liganda PDGFB. Powoduje to aktywację receptora, a równocześnie wrażliwość na imatinib. Podobny efekt obserwowano u pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES) i nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Skuteczność imatinibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej przyczyniła się do błyskawicznego rozwoju innych małych molekuł będących inhibitorami kinaz. Szczególne nadzieje wiązano z możliwościami blokowania szlaków sygnałowych nowotworów nabłonkowych, gdyż udało się w znacznej mierze przeanalizować szlak sygnałowy receptora nabłonkowego czynnika wzrostowego (EGFR). Wydaje się on istotny dla rozwoju i proliferacji wielu nowotworów. Odkryto również molekuly, które blokują EGFR, a mianowicie gefitinib (Iressa) i erlotinib (Tarceva). Okazały się one jednak mało skuteczne w większości nowotworów litych z wyjątkiem niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLS). W tym nowotworze leki te są aktualnie rekomendowane jako kolejne linie terapii.

Coraz większą rolę w terapii celowanej zaczynają odgrywać przeciwciała monoklonalne. Wraz z postępem w technologii rekombinacji DNA stało się możliwe tworzenie chimerycznych i humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Ta technologia pozwala na przyłączanie fragmentów zmiennych przeciwciał (mysich, humanizowanych lub ludzkich) zaangażowanych w rozpoznawanie antygenów do ludzkich fragmentów stałych przeciwciał. Takie rekombinowane przeciw-

ciała z ludzkim fragmentem FC są znacznie mniej immunogenne u ludzi niż mysie przeciwciała monoklonalne i równocześnie mają zdolność aktywowania immunologicznych mechanizmów efektorowych. Tak więc rekombinowane przeciwciała monoklonalne wykazują aktywność przeciwnowotworową na drodze dwóch mechanizmów: specyficzności epitopowej ukierunkowanej na fragment wiążący antygen (Fab) oraz pobudzania efektorów immunologicznych poprzez region Fc. Ponadto, przeciwciała mogą być związane z różnymi cząsteczkami chemicznymi, które wykazują aktywność przeciwnowotworową. Przykładem może być gemtuzumab ozogamicin, w którym przeciwciała monoklonalne anti-CD33 jest związane z antybiotykiem przeciwnowotworowym calicheamicin.

Terapie oparte na przeciwciałach mają szereg korzystnych cech w porównaniu do leczenia celowanego za pomocą małych molekuł:

- Wysoki stopień specyficzności (zmniejszenie niekorzystnych efektów poza docelowym miejscem działania);
- Produkcja jest łatwiejsza, ponieważ wielkość molekuly jest podobna dla wszystkich przeciwciał;
- Właściwości farmakokinetyczne są podobne dla różnych przeciwciał;
- Spektrum miejsc docelowych działania terapii opartej na przeciwciałach różni się od celów możliwych do wykorzystania przez małe molekuly.

W postępowaniu klinicznym wprowadzono szereg terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych. Szczególnie skuteczny okazał się rituximab (Mabtera) – przeciwciało anti-CD20 w leczeniu chłoniaków i białaczek z komórek B oraz gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) – przeciwciało anti-CD33 w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. W niektórych nowotworach skuteczność wykazuje przeciwciało wiążące VEGF-A – bevacizumab (Avastin), co uniemożliwia aktywność receptora VEGF.

W niektórych nowotworach typowych dla wieku dziecięcego również podejmowane są próby terapii celowanej. Obiecujące wydają się doniesienia o próbach blokowania kinazy tyrozynowej FLT-3, której aktywność w wielu przypadkach ALL z rearanzacją genu MLL oraz w AML jest zwiększona. Z kolei w neuroblastoma podejmowane są próby zastosowania przeciwciała monoklonalnego przeciw dwu-sialoganglozydowi, GD2, markerowi wykazującemu zwiększoną ekspresję w komórkach neuroblastoma. W mięsaku Ewinga, w którym stwierdza się zwiększoną ekspresję VEGF podejmowane są próby zastosowania przeciwciała monoklonalnego bevacizumab.

Bibliografia

1. Moghrabi A., Levy DE., Asselin B., et al: Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109:896–904.
2. Chauvenet AR., Martin PL., Devidas M., et al: Anti-metabolite therapy for lesser risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood: a report from Children's Oncology Group Study P9201. *Blood* 2007; 110:1105–1111.
3. Chen ZX., Xue YQ., Zhang R., et al: A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1991; 78:1413–1419.
4. Weisberg E., Manley PW., Cowan-Jacob SW., et al: Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:345–356.
5. Benson JD., Chen YN., Cornell-Kennon SA., et al: Validating cancer drug targets. *Nature* 2006; 441:451–456.
6. Sawyers CL.: Opportunities and challenges in the development of kinase inhibitor therapy for cancer. *Genes Dev* 2003; 17:2998–3010.
7. Garraway LA., Sellers WR.: Lineage dependency and lineage survival oncogenes in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6:593–602.

8. Stein CA., Benimetskaya L., Mani S.: Antisense strategies for oncogene inactivation. *Semin Oncol* 2005; 32:563–572.
9. Siberil S., Dutertre CA., Fridman WH., Teillaud JL.: FcgammaR: The key to optimize therapeutic antibodies?. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62:26–33.
10. Loisel S., Ohresser M., Pallardy M., et al: Relevance, advantages and limitations of animal models used in the development of monoclonal antibodies for cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62:34–42.
11. Druker BJ., Guilhot F., O'Brien SG., et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2408–2417.
12. Testi AM., Biondi A., Lo Coco F., et al: GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005; 106:447–453.
13. Kolb EA., Pan Q., Ladanyi M., Steinherz PG.: Imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive leukemia of childhood. *Cancer* 2003; 98:2643–2650.
14. Zwaan CM., Reinhardt D., Corbacioglu S., et al: Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood* 2003; 101:3868–3871.
15. Arceci RJ., Sande J., Lange B., et al: Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106:1183–1188.
16. Jetsrisuparb A., Wiangnon S., Komvilaisak P., et al: Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:223–226.
17. Giulino LB., Bussel JB., Neufeld EJ.: Treatment with rituximab in benign and malignant hematologic disorders in children. *J Pediatr* 2007; 150:338–344.

XI. Chirurgia onkologiczna u dzieci i młodzieży

Prof. dr hab. med. Wojciech Woźniak

Postępowanie chirurgiczne należy do klasycznych metod stosowanych w leczeniu guzów litych u dzieci i młodzieży. Tradycyjna terapia onkologiczna polegała głównie na leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii. Ocena chirurga była jednoznaczna – należało wykonać tak rozległy zabieg, aby usunąć cały guz. Operacje były obciążające i długotrwałe, a ich wynikiem duże okaleczenie pacjenta. W drugiej połowie XX wieku, zastosowanie terapii skojarzonej (chirurgia, chemioterapia, napromienianie) spowodowało istotną poprawę wyników leczenia nowotworów u dzieci i młodzieży. Ponadto umiejętne zwalczanie objawów ubocznych po chemioterapii, stosowanie żywienia pozajelitowego, centralnego dostępu do żył, właściwa pielęgnacja, wpłynęły znacznie na zmniejszenie powikłań i zgonów związanych z leczeniem.

Obecnie wczesne wykrycie nowotworu i prawidłowe jego leczenie w odpowiednio przygotowanych ośrodkach wysokospecjalistycznych, umożliwia uratowanie około 65–70% wszystkich dzieci z guzami litymi, a w wybranych nowotworach można uzyskać nawet około 90% całkowitych wyleczeń. Podejmowane próby leczenia guzów nowotworowych przez lekarzy nieprzygotowanych do tego typu terapii, przynosi tylko szkodę dziecku, niejednokrotnie nieodwracalną, przekreślając szansę na uratowania jego życia.

Leczenie chirurgiczne

W ciągu ostatnich lat, w ramach terapii skojarzonej, zmieniło się miejsce, rola i zakres leczenia chirurgicznego. Niezbędne jest, aby chirurg wykonujący leczenie operacyjne nowotworów u dzieci posiadał wiedzę o wszystkich metodach leczniczych wchodzących w skład terapii skojarzonej. Wiadomości te są przydatne, zwłaszcza przy ustalaniu odpowiedniego terminu operacji oraz jej rozległości. Wiadomo bowiem, że zachowawcze metody postępowania leczniczego w jednym przypadku mogą wyprzedzać zabieg, w innym go uzupełnić. Chirurg decydujący o leczeniu operacyjnym musi ocenić, wykorzystując posiadaną wiedzę i doświadczenie, wszystkie korzyści oraz trudności, jakie mogą wystąpić z powodu wykonywanego zabiegu. Obecnie, w pierwszym etapie, w celu ustalenia rozpoznania chirurg jest zobowiązany wykonać biopsję i pobrać materiał do badania histopatologicznego, z zachowaniem wszystkich nakazów aseptyki onkologicz-

nej. Operacyjne usunięcie ogniska pierwotnego nowotworu i/lub przerzutów jest wykonywane w drugim etapie, po wstępnej chemioterapii. Operacje są mniej rozległe, bardziej radykalne, mniej obciążające dla pacjenta oraz umożliwiają oszczędzenie tkanek i narządów. Obserwuje się również dynamiczny rozwój chirurgii małoinwazyjnej w postępowaniu diagnostycznym i leczniczym.

Dodatkowo postęp osiągnięty dzięki leczeniu skojarzonemu, wywołał rozwój oszczędzających technik chirurgicznych. Zaczęto wykonywać mniej okaleczające operacje. To spowodowało rozwój nowych technik odtwórczych, których celem jest uzupełnienie dużych ubytków tkanek poprzez wykorzystanie między innymi przeszczepów narządów, tkanek miękkich, kości, przeszczepów unaczynionych oraz innych form rekonstrukcji. Postępowanie takie jest radykalne (w ocenie mikroskopowej), zmniejsza defekt kosmetyczny, umożliwia utrzymanie lub poprawę funkcji. Nadal dużym problemem jest wykonywanie tego typu operacji u pacjentów w okresie ich dynamicznego wzrostu (dzieci, młodzież).

Pobranie materiału do badania histopatologicznego

Zabieg ten powinien być wykonany po przeprowadzeniu pełnego postępowania diagnostycznego (badanie kliniczne, badania biochemiczne i obrazowe), najlepiej przez grupę lekarzy, która przeprowadzi ostateczny zabieg operacyjny, gdyż miejsce po biopsji powinno być usunięte wraz z guzem w trakcie ostatecznego zabiegu operacyjnego. Z tego też powodu nie powinien takich zabiegów wykonywać najmłodszy chirurg w zespole, posiadający najmniejsze doświadczenie.

Celem zabiegu jest pobranie diagnostycznego materiału, zawierającego żywe, reprezentatywne utkanie nowotworowe, gdyż podstawą rozpoznania jest ocena histopatologiczna materiału tkankowego z guza. Dlatego też bardzo ważny jest wybór miejsca oraz sposób pobrania tkanek do badania i wskazane jest, aby chirurg, patolog i radiodiagnosta wspólnie to ustalili. Ostatecznie wybór metody zależy od doświadczenia chirurga oraz patologa oceniającego preparaty. Ze względu na wiek pacjentów zabiegi te są wykonywane głównie w znieczuleniu ogólnym, w warunkach sali operacyjnej. Do zabiegów tych należy:

Punkcja cienkoigłowa (PCI), biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) – to nakłucie guza igłą o średnicy 0,5–0,7 mm. Umożliwia jedynie ocenę cytologiczną, bez podścieliska. Często brak podstaw do postawienia pełnego rozpoznania. Stosowana przy weryfikacji np. zmian w zakresie gruczołu tarczowego, gruczołu piersiowego, węzłów chłonnych, tkanek miękkich i zmian w okolicy zaotrzewnowej. Może być także przydatna przy nakłuciu trzonów kręgowych pod kontrolą rtg lub CT, w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności procesu nowotworowego.

Oligobiopsja igłowa, trepanobiopsja, oligobiopsja wiertarkowa, trucht – nakłucie guza grubą igłą. Umożliwia pobranie wszystkich warstw tkanek zmienionych chorobowo, od tkanek miękkich do jamy szpikowej. Nakłuwając (nawiercając) stopniowo guz pobierane są wszystkie warstwy (przekładaniec tkanek) do igły. W trakcie trepanobiopsji uzyskujemy walec z tkanek o wzmożonej konsystencji (szpik, kości, chrząstka). Konstrukcja igły trucht umożliwia pobranie materiału z tkanek miękkich, głębiej położonych, również pod kontrolą USG. Stosując wiertarkę i igłę ze ściętym czubkiem, można pobrać materiał z elementów kostnych i chrzęstnych. Należy jednak pamiętać o niskich obrotach igły, aby nie doszło do uszkodzenia materiału w wyniku wysokiej temperatury (reakcja termiczna). Ważny jest również wybór miejsca (obrzeże guza, w nowotworach kości okolica trójkąta Codmana, gdzie najczęściej jest żywe, proliferujące utkanie nowotworowe), aby pobrane tkanki były reprezentatywne, nie zawierały np. martwicy (zwykle w części centralnej guza).

Biopsja operacyjna stwarza największe szanse pobrania wiarygodnego materiału do oceny histopatologicznej. Może mieć charakter:

- biopsji nacięciowej – pobierany jest wycinek z guza,
- biopsji wycięciowej – usunięcie całego guza.

W wielu ośrodkach przy zmianach zlokalizowanych na kończynach, wykonywana w niedokrzwieniu, przy użyciu opaski uciskowej. Cięcie powinno być podłużne, nad guzem, z ominięciem anatomicznych przedziałów naczyniowo-nerwowych (aby nie doszło do ich onkologicznego skażenia), pamiętając o konieczności usunięcia blizny wraz z guzem w jednym bloku w trakcie ostatecznego zabiegu operacyjnego. Nie jest wskazane rozległe preparowanie tkanek. W trakcie zabiegu należy pobrać kolejno wszystkie warstwy tkanek (odpowiednio je oznaczając) wraz z zawartością jamy szpikowej oraz wykonać dobrą hemostazę rany. Dren wyprowadzamy blisko od bieguna rany. Zawsze należy pobrać badania bakteriologiczne. Szwy warstwowe, opatrunk. Wskazane unieruchomienie kończyny, zwłaszcza przy dużych zmianach. Następstwem zbyt rozległej biopsji może być krwiak lub złamanie patologiczne.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że w ponad 20% przypadków konieczna jest powtórna biopsja, gdyż pobrany materiał był niewystarczający do postawienia rozpoznania.

Przy ustalaniu wskazań do biopsji wycięciowej należy uwzględnić czas trwania choroby, dynamikę wzrastania guza, jego lokalizację oraz wiek pacjenta. Zmiana 2–3-centymetrowa zlokalizowana na udzie u 16-letniego chłopca, obserwowana od kilku miesięcy, może być usunięta z marginesem zdrowych tkanek. Natomiast wycięcie guza tej samej wielkości u 6-miesięcznego dziecka może się wiązać z rozległym zabiegiem operacyjnym. W ciągu ostatnich lat, wraz z rozwojem chirurgii małoinwazyjnej, wideochirurgii, coraz częściej metoda ta jest stosowana również u dzieci i młodzieży, w ramach postępowania diagnostycznego i leczniczego. W trakcie bronchoskopii, torakoskopii, laparoskopii lub cystoskopii, pod kontrolą wzroku można określić rozległość zmiany, pobrać materiał do badania histopatologicznego i sprawdzić czy nie ma krwawienia z miejsca pobrania.

Dostępny naczyniowe u dzieci z chorobą nowotworową

Stosowanie terapii skojarzonej wymaga zapewnienia długotrwałych dostępów do naczyń, umożliwiających podawanie chemioterapii wielolekowej, płynów infuzyjnych oraz wielokrotnego pobierania krwi do badań. Najkorzystniej jest przeprowadzić ten zabieg w fazie wstępnej terapii. Przy wyborze dostępu naczyniowego należy uwzględnić wiek pacjenta, rodzaj schorzenia oraz czas trwania leczenia. Obecnie stosowane są dwa rodzaje cewników; typy Broviac/Hickman i tzw. porty. U pacjentów, u których planowane jest częste podawanie leków i płynów, wskazany jest cewnik typu Broviac/Hickman, natomiast u chorych, u których dostępy będą używane rzadziej, z przerwami, celowe jest zastosowanie dostępu typu port. Zabiegi te są wykonywane najczęściej w znieczuleniu ogólnym, w warunkach sali operacyjnej. Bardzo ważna jest właściwa pielęgnacja dostępu naczyniowego, gdyż decyduje o jego sprawności i zmniejsza ryzyko powikłań, dlatego też niezbędne jest przeszkolenie personelu medycznego oraz rodziców.

Leczenie chirurgiczne guzów łagodnych

W guzach łagodnych w trakcie zabiegu operacyjnego usuwamy całą zmianę, makroskopowo z marginesem niezmienionych tkanek. Guzki obejmujące skórę (np. znamiona barwnikowe) wycinane są z marginesem 2–3 mm prawidłowej skóry, w jednym bloku tkanek, do powięzi. Zmiany zlokalizowane w tkance podskórnej i mięśniach (np. włókniaki, tłuszczaki) po nacięciu skóry są usuwane w granicach tkanek prawidłowych. Przy wycinaniu naczyńiaków krwionośnych lub

limfatycznych, należy dążyć do maksymalnie radykalnego usuwania zmian, ale bez okaleczania pacjenta. Zmiany zlokalizowane w układzie kostnym, w zależności od agresywności procesu mogą zostać wyłyżeczkowane, wyfrezowane (curetage), usunięcie z torebką lub miejscowo wycięte. Następnie duże ubytki wypełniamy wiórami kostnymi. Wskazane jest unieruchomienie kończyny w opatrunku gipsowym.

Leczenie chirurgiczne nowotworów złośliwych

Obecnie leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego nowotworu złośliwego jest wykonywane najczęściej w drugim etapie, po wstępnej chemioterapii. W każdym przypadku należy dążyć do usunięcia całej masy guza i wykonania zabiegu radykalnego w ocenie onkologicznej.

Rodzaj zabiegu operacyjnego jest uzależniony od:

- rozpoznania histopatologicznego,
- reakcji guza na wstępną chemioterapię,
- stadium zaawansowania procesu nowotworowego,
- umiejscowienia guza, jego wielkości, zajęcia okolicznych tkanek, stosunku do struktur naczyniowo-nerwowych,
- wieku pacjenta,
- posiadanej wiedzy, doświadczenia zespołu operującego oraz zaplecza technicznego.

U pacjentów z guzami litymi, u których stwierdza się progresję procesu nowotworowego w trakcie wstępnej, przedoperacyjnej chemioterapii, należy zmienić program chemioterapii w ramach stosowanych protokołów terapeutycznych, w celu osiągnięcia stabilizacji lub regresji choroby. W pierwotnych złośliwych nowotworach kości, progresja choroby w trakcie wstępnej chemioterapii, powiększanie się masy guza, objawy krwawienia i rozpadu guza, są wskazaniem do przyspieszonego leczenia operacyjnego okaleczającego (np. amputacja, wyłuszczenie w stawie).

Jeżeli w wyniku stosowanej chemioterapii obserwuje się regresję lub stabilizację w zakresie guza (w ocenie klinicznej, biochemicznej oraz w badaniach obrazowych), zabieg operacyjny jest wykonywany w terminie ustalonym w stosowanym protokole terapeutycznym, w zależności od rozpoznania histopatologicznego oraz stadium zaawansowania procesu nowotworowego.

Guz Wilmsa (nephroblastoma)

W ośrodkach europejskich, współpracujących w ramach International Society of Paediatric Oncology (SIOP) leczenie rozpoczyna się od chemioterapii wstępnej (bez weryfikacji histopatologicznej, jedynie na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań obrazowych – USG). Takie postępowanie doprowadza do zmniejszenia masy guza, niszczy ogniska mikroprzerzutów niewidoczne w badaniach obrazowych, zwiększa szanse radykalnego usunięcia guza oraz zmniejsza prawdopodobieństwo jego śródoperacyjnego pęknięcia. Tylko w wyjątkowych, trudnych diagnostycznie przypadkach są wskazania do biopsji lub biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej guza.

W drugim etapie jest wykonywany zabieg operacyjny, polegający na radykalnym usunięciu guza wraz z nerką. W wybranych przypadkach, z lokalizacją biegunową guzów, dobrze ograniczonych, można podjąć próbę wycięcia guza jedynie z biegunem nerki (z dokładnym badaniem histopatologicznym śródoperacyjnym). W czasie zabiegu operacyjnego (cięcie poprzeczne w nadbrzuszu, dostęp przezotrzewnowy) po otwarciu okolicy zaotrzewnowej należy wypreparować guz w całości wraz z otaczającym tłuszczem (zalecane delikatne preparowanie, aby nie nastąpiło pęknięcie guza). Celowe jest wczesne podwiązanie tętnicy, a następnie żyły nerkowej, po sprawdzeniu, że nie ma zatorów (czopów) nowotworowych. Jeżeli są obecne, należy je usunąć.

Przy rozległych zatorach, dochodzących do przedsionka serca, wskazana współpraca z kardiochirurgiem. Moczowód należy podwiązać i odciąć nisko przy pęcherzu, a nadnercze usunąć wraz z guzem, jeżeli nie jest zachowany wystarczający margines niezmienionych tkanek. Niezbędne jest usunięcie wszystkich podejrzanych węzłów chłonnych (7–10), dokładna ich identyfikacja (wnękowe, okołoaortalne) oraz oznaczenie klipsami łoży guza. Rozwój chirurgii małoinwazyjnej spowodował, że ostatnio jest coraz więcej doniesień przedstawiających skuteczne usunięcie guza Wilmsa wraz z nerką w wyniku laparoskopii, z zachowaniem całej procedury onkologicznej. Guz zwykle jest umieszczany w worku i usuwany z dodatkowego cięcia nad spojeniem łonowym. Ten sposób postępowania powoduje lepsze gojenie rany, mniejszą bliznę oraz najczęściej krótszy pobyt w szpitalu. Pojedyncze zmiany przerzutowe do płuc są również usuwane w drodze torakoskopii. Prawdopodobnie ta technika chirurgiczna będzie dalej doskonała. Po uzyskaniu rozpoznania histopatologicznego oraz określeniu stadium kliniczno-patologicznego, ustalane jest dalsze leczenie, jego rodzaj oraz intensywność chemioterapii pooperacyjnej. W przypadkach o dużym miejscowym zaawansowaniu stosowane jest dodatkowo napromienianie.

U noworodków i niemowląt do 6. miesiąca – leczeniem z wyboru jest radykalny zabieg operacyjny. U wszystkich pacjentów powyżej 6. miesiąca życia stosuje się chemioterapię wstępną (winkrystyna – VCR, actynomycyna D – ACTD) przez okres 4 tygodni. Po zabiegu operacyjnym jest kontynuowana chemioterapia i/lub radioterapia, w zależności od stwierdzonego stadium klinicznego oraz budowy histologicznej guza. W stadium IV (przerzuty) po 6 tyg. chemioterapii przedoperacyjnej z ACTD, VCR, EPI jest następujące postępowanie:

- jeżeli przerzuty ustąpiły, usuwa się guz wraz z nerką, a dalsze leczenie zależy od stwierdzonego stopnia kliniczno-patologicznego,
- jeżeli przerzuty nie ustąpiły, należy wyciąć je chirurgicznie, a dalsze leczenie zależy od stwierdzonego stopnia kliniczno-patologicznego, ale nie mniej intensywne niż dla stadium II N(-),
- jeżeli przerzuty są nieoperacyjne lub niecałkowicie wycięte, należy zmienić program chemioterapii i zastosować radioterapię.

W stadium V (obustronny guz Wilmsa) pacjenci są leczeni według indywidualnie ustalonego programu. Po wstępnej chemioterapii, po uzyskaniu maksymalnego zmniejszenia guzów, leczenie chirurgiczne polega na radykalnym usunięciu nowotworu, z częściową resekcją nerek (z zachowaniem możliwie największej ilości zdrowego mięszu nerek). Leczenie operacyjne rozpoczynamy od tzw. lepszej nerki, mniej zmienionej nowotworowo. Po zabiegu operacyjnym jest kontynuowana chemioterapia uzupełniająca.

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma)

Intensywność leczenia jest uzależniona od stadium zaawansowania choroby, wieku pacjenta i cech biologicznych guza.

- Stadium I – podstawą jest całkowite wycięcie guza bez dalszego leczenia.
- Stadium II – noworodki i niemowlęta do 1. roku życia mieszczą się w niskiej i pośredniej grupie ryzyka niepowodzenia leczenia. Większość resztkowych mas ulega samoistnej regresji i nie wymaga dalszego leczenia. Tylko w nielicznych przypadkach rosnących guzów (po operacji) są wskazania do chemioterapii.

Dzieci starsze, powyżej 1. roku życia, są w grupie wysokiego ryzyka i wymagają intensywnego leczenia skojarzonego.

- Stadium III – leczenie rozpoczyna się od chemioterapii indukcyjnej, a leczenie chirurgiczne jest wykonywane w drugim etapie. W czasie zabiegu operacyjnego należy usunąć pozostałość guza pierwotnego oraz regionalne węzły chłonne (w jamie brzusznej węzły

chłonne okołoaortalne). Po operacji jest kontynuowana chemioterapia i napromienianie pozostałości guza.

- Stadium IV – podstawową formą leczenia jest chemioterapia wielolekowa. Odroczone leczenie ogniska pierwotnego (chirurgia i/lub napromienianie) jest uzależnione od uzyskanej regresji nowotworu.
- Stadium IV s – u noworodków i niemowląt poniżej 2. miesiąca życia, przy obecności objawów wskazujących na upośledzenie funkcji układu oddechowego, moczowego, przewodu pokarmowego i wątroby (stany zagrożenia życia), są wskazania do chemioterapii oraz niskich dawek napromieniania na wątrobę (3 razy 150 radów). To krótkie leczenie może rozpocząć dalszą samoistną regresję guza.

W przypadku braku objawów zagrażających życiu, leczenie nie jest wskazane – tylko obserwacja. Należy usunąć guz w późniejszym okresie.

Mięsak poprzecznieprążkowany (rhabdomyosarcoma)

Leczenie jest wielodyscyplinarne i intensywne. Stosuje się chemioterapię wielolekową, napromienianie i usunięcie pozostałości guza. Postępowanie chirurgiczne polega na radykalnym usunięciu guza, przy czym zaleca się operacje oszczędzające, mniej okaleczające, zwłaszcza w lokalizacji oczodołowej, w pęcherzu moczowym, narządzie rodym u dziewczynek. Jest to wynik podawania chemioterapii przed operacją, która ma na celu zmniejszenie masy guza. Chemioterapia i napromienianie są stosowane po operacji w celu zwiększenia szans na uzyskanie trwałego wyleczenia. Cały cykl terapii trwa 2 lata. Uwzględniając stadium zaawansowania stosuje się następujące zasady lecznicze:

- I – choroba zlokalizowana, całkowite wycięcie guza, leczenie chirurgiczne, chemioterapia, bez radioterapii,
- II – choroba zlokalizowana, z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych, wycięcie radykalne mikroskopowo, leczenie chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia,
- III – niecałkowite wycięcie guza lub tylko biopsja, chemioterapia wstępna, chirurgia i/lub radioterapia, chemioterapia podtrzymująca,
- IV – odległe przerzuty w chwili rozpoznania chemioterapia wstępna, chirurgia i/lub radioterapia, chemioterapia podtrzymująca.

Obecnie w większości ośrodków Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Guzów Litych prowadzone jest leczenie wg programu Cooperative Weichteilsarkom Studie – CWS 2002, uzależniając jego intensywność od budowy histopatologicznej guza (RMS, nie-RMS), potencjalnej wrażliwości na chemioterapię oraz stadium zaawansowania.

Pierwotne nowotwory złośliwe kości – mięsak kościopochodny (sarcoma osteogenes), mięsak Ewinga (sarcoma Ewing's)

Leczenie nowotworów złośliwych kości u dzieci i młodzieży zawsze było zagadnieniem trudnym, a stosowane metody zmieniały się na przestrzeni lat wraz z postępem wiedzy medycznej.

Tradycyjna terapia onkologiczna polegała głównie na leczeniu chirurgicznym. W przypadku nowotworów kości należało usunąć guz wraz z całą kością i sąsiednim stawem. W praktyce była to amputacja kończyny lub wyluszczenie w stawie. W ciągu ostatnich 20 lat wprowadzenie tzw. leczenia skojarzonego (chemioterapia, napromienianie, leczenie chirurgiczne) spowodowało całkowitą zmianę strategii w leczeniu tej grupy pacjentów.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami, leczenie rozpoczynamy od wstępnej chemioterapii wielolekowej, a dopiero w drugim etapie przystępujemy do leczenia ogniska pierwotnego. W leczeniu podawane są cytostatyki (adriamycyna, cisplatyna, metotreksat w wysokich dawkach,

ifosfamid, cyklofosfamid) wg ustalonych programów. W mięsaku kościopochodnym, po okresie 9–12 tygodni stosowania chemioterapii, przystępujemy do leczenia chirurgicznego ogniska pierwotnego. Zastosowanie wstępnej przedoperacyjnej chemioterapii powoduje najczęściej regresję guza, zmniejszenie się jego masy. Umożliwia to postępowanie chirurgiczne mniej okaleczające, a mimo to radykalne w ocenie onkologicznej.

W mięsaku Ewinga, terapia obejmuje stosowanie programun EURO-E.W.I.N.G 99, a w leczeniu ogniska pierwotnego stosuje się postępowanie chirurgiczne i/lub napromienianie.

Leczenie cytostatykami jest następnie kontynuowane (po operacji i/lub napromienianiu), aby zapobiec wystąpieniu przerzutów i tym samym zwiększyć prawdopodobieństwo uzyskania wyleczenia.

W mięsaku kościopochodnym rodzaj stosowanego leczenia jest uzależniony od reakcji guza na wstępną chemioterapię. Oceny dokonuje się na podstawie reakcji klinicznej oraz określenia stopnia martwicy w usuniętym guzie (ocena histopatologiczna wg Huvosa). Przy reakcji korzystnej (wysoki stopień martwicy) stosowane są te same leki, natomiast przy reakcji niekorzystnej, należy podać nowe leki, wg innych programów. W przypadku progresji procesu nowotworowego należy zmienić program leczenia chemicznego i/lub wcześniej ustalić wskazania do leczenia ogniska pierwotnego.

Postęp osiągnięty dzięki leczeniu skojarzonemu wyznaczył nowe role dla chirurgii onkologicznej i wywołał rozwój oszczędzających technik chirurgicznych. Zaczęto wykonywać mniej okaleczające amputacje, a tam, gdzie to jest możliwe, wycięcie guza z częściową resekcją kości. To spowodowało rozwój nowych technik odtwórczych, których celem jest uzupełnienie dużych ubytków kości poprzez wykorzystanie endoprotez onkologicznych, przeszczepów kostnych oraz innych form rekonstrukcji. Postępowanie takie zmniejsza defekt kosmetyczny, umożliwia zachowanie anatomiczne kończyny i utrzymanie lub poprawę funkcji. Nadal dużym problemem jest wykonywanie tego typu operacji u pacjentów w okresie ich dynamicznego wzrostu (dzieci, młodzież). W ostatnim okresie rozpoczęto stosowanie endoprotez tzw. rosnących, wydłużanych wraz ze wzrostem dziecka. W czasie całego leczenia, okresowo powtarzane są badania laboratoryjne, radiologiczne, tomografia komputerowa i scyntygrafia układu kostnego. Równocześnie należy prowadzić intensywną rehabilitację umożliwiającą adaptację pacjenta do nowych warunków.

Wyróżnia się następujące typy operacji;

- okaleczające (amputacje, wyluszczenie w stawie) – „radykalne wycięcie” guza wraz z kończyną,
- plastyka odwrócona (rotation plasty, plastyka van Nessa) – wycięcie guza w zakresie przedziału, poniżej stawu,
- oszczędzające, mniej okaleczające – „szerokie wycięcie” nowotworu z rekonstrukcją powstałego ubytku, umożliwiającą zachowanie kończyny.

Operacje okaleczające

Przez wiele lat były jedyną formą leczenia operacyjnego. W trakcie zabiegu usuwa się w jednym bloku całą kość, w której wystąpił proces nowotworowy wraz z sąsiednim stawem. Ważne jest odpowiednie uformowanie kikuta (jego długość i kształt – kikut mioplastyczny, minimum 11 cm długości), aby umożliwić zaprotezowanie kończyny. Kształt cięcia chirurgicznego oraz rozległość operacyjna jest uzależniona od miejsca wykonywanego zabiegu. Do najczęstszych należy wyluszczenie w stawie biodrowym i/lub amputacja powyżej stawu kolanowego, wyluszczenie w stawie barkowym, rzadziej hemipelvectomia (odjęcie połowy kości miednicy z kończyną dolną).

Plastyka odwrócona, rotation plasty, plastyka van Nessa

Jest pewną odmianą amputacji kończyny dolnej. Polega na wycięciu guza w jednym bloku wraz z nasadą dalszą kości udowej, po wydzieleniu pęczka naczyniowo-nerwowego. Następnie

rotuje się podudzie o 180° i zespała z kikutem kości udowej. Odwrócona kość piętowa jest na wysokości rzepki drugiej kończyny. Staw skokowy przejmuje funkcję stawu kolanowego. Pacjent chodzi na odwróconej kończynie mając protezę (długi but) obejmującą podudzie i stopę. W wyniku tej operacji zespolone kości rosną, pacjent ma jeden staw więcej i porusza się bardzo sprawnie. Odwrócone ustawienie kończyny jest dość szokujące i nie zawsze akceptowane przez dziecko i jego rodziców. Operacje tego typu są polecane przez autorów niemieckich i austriackich zwłaszcza u pacjentów poniżej 10. roku życia jako alternatywa do klasycznej amputacji.

Operacje oszczędzające, mniej okaleczające

Wcześniejsze próby leczenia oszczędzającego bez ochronnego „płaszcz” chemioterapii, kończyły się niepowodzeniem (wznowa, rozsiew procesu nowotworowego). Należy z całą mocą podkreślić, że w postępowaniu chirurgicznym oszczędzającym, w każdym przypadku należy wykonać zabieg radykalny (w ocenie histopatologicznej). Dlatego też do leczenia oszczędzającego kwalifikują się głównie guzy w stadium IIA oraz niekiedy IIB i IIIA wg Ennekinga.

Wskazania do leczenia chirurgicznego oszczędzającego są ustalane przy uwzględnieniu natury guza (rozpoznanie histopatologiczne), anatomicznej lokalizacji zmiany, stosunku do otaczających tkanek i struktur (naczyni krwionośnych, nerwów), wieku pacjenta, stylu życia i zawodu (u dorosłych) oraz wiedzy i doświadczenia chirurga. Postępowanie chirurgiczne składa się z trzech etapów:

- etap I – wycięcie guza,
- etap II – rekonstrukcja kostna,
- etap III – rekonstrukcja tkanek miękkich.

Guz usuwamy z obrzeżem 23 cm całkowicie niezmiennych tkanek, po wydzieleniu pęczków naczyniowonerwowych. Wraz z guzem należy usunąć w jednym bloku tkanek bliźnię po biopsji. Jeżeli są wskazania onkologiczne, guz należy usunąć zewnątrzstawowo. Po uzyskaniu wyniku śródoperacyjnego badania histopatologicznego potwierdzającego brak utkania nowotworowego w linii cięcia, wykonuje się etap drugi, polegający na rekonstrukcji powstałego ubytku kostnego w celu odtworzenia ciągłości układu kostnego i zachowania sprawności ruchowej pacjenta. Wykorzystuje się tu różne formy rekonstrukcji takie jak np. przeszczepy kostne autologiczne, allogeniczne, przeszczepy unaczynione, endoprotezy onkologiczne i inne.

Wybór metody rekonstrukcji zależy od wielu czynników, między innymi od lokalizacji guza, wieku i stylu życia pacjenta. Najczęściej używane formy rekonstrukcji:

- wycięcie guza z następową arthrodesą (usztywnieniem stawu),
- wycięcie guza z wyluszczeniem w stawie, rekonstrukcja endoprotezą kostną lub przeszczepem kostnym,
- pozastawowe wycięcie guza, rekonstrukcja endoprotezą kostną z przeszczepem kostnym,
- typ mieszany, przeszczepy kostne oraz endoprotezy.

Przerzuty

Ogniska przerzutowe (najczęściej w płucach) są usuwane chirurgicznie po uzyskaniu stabilizacji lub częściowej regresji procesu nowotworowego. Wykonuje się torakotomię jedno- lub obustronną i usuwa wszystkie widoczne w CT zmiany oraz wyczuwane palpacyjnie w trakcie operacji, co nie jest możliwe w trakcie torakoskopii. Również zmiany w układzie kostnym oraz OUN są wskazaniem do chirurgicznego usunięcia, jeżeli postępowanie to poprawi jakość życia pacjenta.

Guzy zarodkowe

W zależności od stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta i poziomów markerów, stosuje się określone schematy chemioterapii oraz wskazuje termin wykonania zabiegu opera-

cyjnego. Miejsce chirurgii w procesie terapeutycznym to początkowa faza leczenia lub okres po wstępnej chemioterapii. Zasadą jest, że decyzję o wykonaniu zabiegu operacyjnego podejmuje się po podaniu 2 kuracji od chwili normalizacji poziomu markerów. W niektórych przypadkach przy wątpliwej radykalności mikroskopowej zabiegu można rozważyć zastosowanie radioterapii.

W guzach krzyżowo-guzicznych, w przypadku stwierdzenia guza w okresie noworodkowym i wczesnym niemowlęcym, leczenie rozpoczyna się od radykalnego zabiegu operacyjnego, polegającego na wycięciu guza wraz z kością guziczną. Nie wykonuje się wstępnej biopsji guza. W tym wieku operacja jest podstawową formą terapii, a jej radykalne wykonanie daje szansę uzyskania trwałego wyleczenia. U dzieci starszych, powyżej 1 roku życia, leczenie uzależnione jest od poziomu AFP i wyników badań obrazowych. Jeżeli poziom AFP nie jest podwyższony, w pierwszym etapie wykonujemy biopsję guza. W przypadku guzów złośliwych (np. wynik badania histopatologicznego, stężenie AFP powyżej 15 000 jednostek, ogniska przerzutowe do płuc, naciekanie okolicznych struktur) leczenie rozpoczyna się od chemioterapii wielolekowej. Po podaniu 4–6 kuracji oraz normalizacji markerów wykonuje się operację, usuwając guz wraz z kością guziczną. Następnie kontynuowana jest chemioterapia.

W guzach jajnika leczenie operacyjne powinno być radykalne, ale jak najmniej okaleczające (salpingo-oarietomia jednostronna). Polega na wycięciu jajnika wraz z jajowodem, z biopsją klinową drugiego jajnika oraz drobiazgową inspekcją miednicy małej, z pobraniem płynu otrzewnowego do badania cytologicznego.

W guzach jąder biopsja jest przeciwwskazana. Rozpoczynamy od leczenia operacyjnego, wycinając z dojsia przepachwinowego jądro wraz z guzem, podwiązując wysoko powróżek nasienny. Jeżeli guz ograniczony jest do jądra, niewskazane jest wycinanie węzłów chłonnych (przy kontroli AFP i B HCG).

Pierwotne nowotwory wątroby

Pierwotne nowotwory wątroby występują u dzieci rzadko. W Polsce notuje się około 10 zachorowań rocznie, przy czym w 75% są to nowotwory złośliwe (przeważa wątrobiak zarodkowy – hepatoblastoma). Często są to guzy niebolesne, powodujące stopniowe powiększenie rozmiarów brzucha. Towarzyszy bledość powłok, utrata apetytu i masy ciała, gorączka, wymioty. Przy dużych guzach pojawiają się bóle brzucha, krwawienie do jamy brzusznej, żółtaczka.

Badania obrazowe mają podstawowe znaczenie w ustaleniu rozpoznania oraz określeniu stadium zaawansowania nowotworu. Jest to USG jamy brzusznej, tomografia komputerowa i/lub rezonans elektromagnetyczny, rtg i tomografia komputerowa klatki piersiowej. Badanie USG dopplerowskie jest obecnie podstawowym badaniem umożliwiającym ocenę rozległości i rodzaju guza. Uwidoczniając unaczynienie guza oraz umiejscowienie dużych naczyń dostarcza informacji niezbędnych do ustalenia wskazań i rozległości leczenia operacyjnego.

Wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby wieku dziecięcego. Występuje głównie u małych dzieci (60% poniżej 2. roku życia). Charakteryzuje się tym, że u 90% pacjentów stwierdza się podwyższony poziom AFP w surowicy krwi. Badanie to ma wartość diagnostyczną u chorych między 6. miesiącem a 3. rokiem życia. U dzieci młodszych (fizjologicznie podwyższony poziom AFP) i starszych (możliwość wystąpienia raka wątrobowokomórkowego – hepatocarcionoma) wskazana jest biopsja operacyjna. Obecnie zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Programu Leczenia Guzów Wątroby (SIOPEL) terapia rozpoczyna się od chemioterapii wstępnej, której celem jest uzyskanie zmniejszenia masy guza i zwiększenie szans na jego chirurgiczne usunięcie. Program ten opiera się na przedoperacyjnej klasyfikacji zaawansowania nowotworów wątroby (PRETEXT) opisującej niezajęte przez guz sekcje wątroby.

- PRETEXT I – 3 przyległe sekcje wolne
- PRETEXT II – 2 przyległe sekcje wolne
- PRETEXT III – 1 sekcja lub 2 niesąsiadujące sekcje wolne
- PRETEXT IV – żadna sekcja wątroby nie jest wolna – zajęty cały narząd.

W drugim etapie wykonywany jest zabieg operacyjny (usunięcie segmentu lub płata wątroby), a następnie kontynuowana chemioterapia pooperacyjna. Ten sposób terapii umożliwia uzyskanie korzystnego wyniku leczenia u około 80% pacjentów z hepatoblastoma. W przypadkach z mnogimi ogniskami, z zajęciem dwóch płatów, są próby miejscowego wycięcia guzów lub stosowania przeszczepu narządu. Należy jednak podkreślić, że nadal jedynym warunkiem umożliwiającym uzyskanie wyleczenia jest wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego.

Rak wątrobowokomórkowy (hepatocarcionoma) występuje rzadziej i głównie u starszych dzieci. Często jest wielogniskowy, na podłożu marskości wątroby, wywołanej wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) lub chorobami metabolicznymi. W guzach ograniczonych leczenie rozpoczyna się od postępowania chirurgicznego, a następnie podaje się intensywną chemioterapię. Proponuje się leczenie wg programu SIOPEL 3, grupy wysokiego ryzyka). W guzach nieoperacyjnych lub gdy obecne są przerzuty, leczenie rozpoczyna się od stosowania chemioterapii, a postępowanie chirurgiczne wykonywane jest w drugim etapie. Rokowanie jest ostrożne, gdyż przeżycie 3-letnie uzyskuje się u około 30% pacjentów.

XII. Radioterapia w wieku rozwojowym

Dr med. Krzysztof Paprota

Współczesne leczenie nowotworów wieku rozwojowego to najczęściej skojarzenie różnych metod terapii lokoregionalnej (chirurgia, radioterapia) i systemowej (chemioterapia). Radioterapia od chwili okrycia promieni X przez W.C. Roentgena w 1895 roku ciągle udoskonala swój warsztat, korzystając ze wszelkich nowości technicznych mających zastosowanie w medycynie. Począwszy od 1896 roku, kiedy to Leopold Freund pierwszy raz zastosował promienie X w terapii zmiany skórnej u dziecka, kolejne wynalazki i odkrycia powodowały, że napromienianie stawało się bardziej precyzyjne, bezpieczniejsze i skuteczniejsze. Do takich „kamieni milowych” wpływających na jakość radioterapii należy bez wątpienia zaliczyć wprowadzenie aparatów kobaltowych w 1951 roku, pierwsze zastosowanie przyspieszacza liniowego w Stanford w 1952 roku czy też tomografii komputerowej w 1972 roku. Dynamiczny rozwój technik komputerowych od początku lat 90. umożliwił wprowadzenie dalszych nowości, takich jak: trójwymiarowe planowanie, modulacja intensywności dawki (IMRT), napromienianie monitorowane obrazem (IGRT). Innym istotnym obszarem wpływającym na skuteczność radioterapii jest zastosowanie odkryć w badaniach genetycznych i radiobiologicznych.

Działanie promieniowania jonizującego na żywe tkanki ciała ludzkiego opiera się na dwóch podstawowych mechanizmach. Mechanizm bezpośredni polega na uszkodzeniu struktur DNA przez wolny elektron powstały wskutek absorpcji fotonu promieniowania X lub promieniowania korpuskularnego. Mechanizm pośredni to działanie wolnych rodników powstających w wyniku oddziaływania promieniowania jonizującego z wodą – głównym składnikiem ciała ludzkiego. Około $\frac{3}{4}$ popromiennych uszkodzeń jest efektem reakcji rodników wodorotlenowych ze strukturami komórkowymi odpowiedzialnymi za cykl życiowy. Od mikrosekund i reakcji na poziomie molekularnym do godzin, dni, miesięcy i lat i skutków biochemicznych i biologicznych – końcowym efektem napromieniania jest śmierć komórki.

W 1968 roku Rodney Withers przedstawił mechanizm biologicznych skutków oddziaływania promieniowania jonizującego z tkankami w formule 4R radioterapii:

- naprawa (repair) – naprawa subletalnych uszkodzeń wewnątrzkomórkowych,
- redystrybucja przeżywających komórek, czyli powrót do wyjściowej względnej liczby komórek w poszczególnych fazach cyklu komórkowego,
- repopulacja, czyli wzrost bezwzględnej liczby komórek klonogennych (komórek z zachowaną zdolnością do rozplemu na drodze podziałów mitotycznych),

- reoksygenacja, czyli poprawa utlenowania.

Reguła zaproponowana przez Withersa została uzupełniona o 5R – wewnątrzkomórkową wrażliwość na napromienianie, której mechanizm odpowiedzialny jest za różnicowanie promieniowrażliwości tkanek o tym samym typie histologicznym.

Na podstawie analizy wyników leczenia nowotwory wieku rozwojowego ze względu na ich naturalną promieniowrażliwość można podzielić na 2 zasadnicze grupy:

- nowotwory o wysokiej promieniowrażliwości: zaliczane są do nich białaczki, chłoniaki złośliwe, neuroblastoma,
- nowotwory o niskiej promieniowrażliwości, jak na przykład mięsaki tkanek miękkich, czerniak złośliwy, glejak wielopostaciowy.

Od promieniowrażliwości należy odróżnić pojęcie promieniouleczałości. Promieniouleczałość najczęściej opisywana jest za pomocą wskaźnika terapeutycznego (indeksu terapeutycznego). Jest to stosunek dawki tolerancyjnej napromienianego narządu do średniej dawki letalnej danego guza. Oznacza to, że nie każdy nowotwór o wysokiej promieniowrażliwości da się wyleczyć. Czynniki wpływającymi na końcowy efekt radioterapii jest lokalizacja guza, jego wielkość czy też bliskość narządów o niskiej dawce tolerancyjnej.

Radioterapia dzieci i osób dorosłych oprócz wielu elementów wspólnych posiada także różnice, które powinny być brane pod uwagę przy jej planowaniu. Podstawą każdej procedury radioterapeutycznej jest dobra diagnostyka wstępna. Postęp w badaniach obrazowych wspomagany badaniami molekularnymi i niekiedy genetycznymi pozwala nam obecnie na bardzo dokładne określenie typu nowotworu, jego stopnia zaawansowania, a w niektórych sytuacjach wstępnie oszacować prawdopodobieństwo trwałego wyleczenia.

Szczególnie dużą wagę powinniśmy przywiązywać do ustalenia zaawansowania procesu chorobowego. Precyzyjne określenie stopnia rozprzestrzenienia się choroby pozwala optymalnie wybrać kolejność stosowanych metod leczenia oraz ich zakres.

Jednym z podstawowych czynników decydujących o jakości, a poprzez to skuteczności prowadzonej radioterapii, jest codzienna odtwarzalność napromienianych pól. Jest to szczególnie ważne w przypadku dzieci, kiedy dochodzi do nagromadzenia się nowych, nieznanych rzeczy związanych z rozpoczęciem radioterapii. Dziecko trafia do nowego szpitala, spotyka nowe osoby (lekarzy, techników, pielęgniarki) i proponowany jest mu nowy sposób leczenia. Wieloletnie własne doświadczenia związane z napromienianiem dzieci pokazują, że im więcej czasu poświęci się dziecku przed samym napromienianiem, tym sprawniej przebiega późniejsza terapia. Szczególnie dotyczy to mniejszych dzieci w wieku 5–10 lat. Zapoznanie się z miejscem, aparaturą i personelem, który będzie obecny przy leczeniu oraz dokładne – często poparte drobną demonstracją omówienie tego, co jest planowane, pozwoliło uniknąć na przykład codziennego ogólnego znieczulenia przez kilka tygodni. Warto poświęcić trochę czasu, wytłumaczyć istotę naszych nieinwazyjnych w końcu działań i przekonać dziecko, że fakt pozostania przez krótki czas bez mamy, taty czy innego opiekuna nie jest taki straszny. Obiecana na koniec nagroda w postaci drobnej zabawki, słodyczy czy też maski, w której odbywać się będzie leczenie, też może zrobić swoje.

Poruszony wyżej problem ogólnego znieczulenia wymaga także kilku słów wyjaśnienia. Czas trwania znieczulenia powinien zostać zredukowany do absolutnego minimum. Dlatego warto zadbać o właściwą organizację pracy przy napromienianiu dzieci. Każda z osób biorących udział przy przygotowywaniu i realizowaniu procesu napromieniania powinna znać zakres swoich obowiązków. Przygotowanie niezbędnych akcesoriów i pozostałych elementów potrzebnych przy realizacji procedury spowoduje, że znieczulenie będzie trwało możliwie krótko. Taką sprawność można osiągnąć po wielu latach pracy z zespołem odpowiednich ludzi. Współczesna radioterapia ma obecnie do dyspozycji wiele środków umożliwiających prowadzenie bezpiecznej i skutecznej terapii. Unieruchomienie w optymalnej pozycji jest teraz możliwe przy wykorzystaniu takich akcesoriów

jak maski z materiału termoplastycznego czy materace typu vaccum. Właściwe unieruchomienie to jeden z elementów decydujących o jakości prowadzonej radioterapii. Podstawą pozostaje trójwymiarowe komputerowe planowanie leczenia oraz jego realizacja na aparatach terapeutycznych.

Dzięki rozwojowi nowych technologii możliwe stało się na bazie tomografii komputerowej wprowadzenie trójwymiarowych systemów planowania leczenia napromienianiem z precyzyjną prezentacją obszarów zainteresowania i narządów krytycznych. Zastosowanie kolimatora wielolistkowego w połączeniu z trójwymiarowym planowaniem umożliwiło z kolei wprowadzenie wiązek niewspółosiowych – dających bardziej jednorodne rozkłady w obszarach tarczowych. Analiza histogramów pozwoliła zaś na stworzenie optymalnego planu z dokładnym określeniem dawki promieniowania dla tkanek i narządów zdrowych. Konieczność podania wysokiej dawki leczącej w obszarze tarczowym skutkowałą niestety często powikłaniami. Sytuacja gdzie w bliskim sąsiedztwie guza pozostaje rdzeń kręgowy, nerki czy wątroba wymusiła potrzebę opracowania takiej technologii, która z jednej strony zapewniłaby podanie terapeutycznej dawki na guz z jednoczesnym jej ograniczeniem dla tkanek otaczających.

Wprowadzenie pod koniec lat 90. napromieniania wiązką o modulowanej intensywności promieniowania (intensity-modulated radiation therapy; IMRT) umożliwiło realizację tych założeń. Główna idea tego sposobu napromieniania polega na odpowiednim „wyprofilowaniu” wiązki promieniowania. W praktyce stosowane są dwie metody IMRT. W technologii „step and shoot” emisja promieniowania poprzedzona jest każdorazowo ustawieniem listków kolimatora w określonej pozycji. Kolejne pozycje gantry i listków kolimatora następują po sobie w przerwach emisji promieniowania. Natomiast zastosowanie dynamicznego kolimatora wielolistkowego pozwala na zmianę kształtu pola w trakcie seansu promieniowania. W obu przypadkach końcowy rozkład jest efektem zsumowania dawek z poszczególnych pól.

Plany realizowane techniką IMRT mogą być sporządzane przy użyciu dwóch różnych systemów planowania. W tak zwanym odwrotnym planowaniu (inverse planning) planujący określa na początku procesu dawkę dla guza i narządów krytycznych, ustala liczbę pól i kąty ich wejścia. System planowania dokonuje wyboru optymalnego ich kształtu i wagi, tak aby spełnić wyjściowe założenia. Metoda „forward planning” jest podobna do stosowanego w konformalnej trójwymiarowej radioterapii. Planujący określa kąty wejścia, kształty wiązek oraz ich wagi. Komputer wykonuje obliczenia, a konieczna optymalizacja z ewentualnymi modyfikacjami jest zadaniem planującego. Ostateczny wynik (plan) jest więc bardziej efektem doświadczenia i intuicji planującego niż możliwości systemu planowania.

Tabela 1. Dawki tolerancji napromienianych narządów u dzieci.

Narząd	Dawka tolerancyjna
Soczewka	6–10 Gy
Gonady	5–6 Gy
Przynasady kości	10 Gy
Nerka	16–20 Gy
Płuco	do 20 Gy
Wątroba	30 Gy
Rdzeń kręgowy	45 Gy
Mózg	55 Gy

Obserwacje zachowania się guza w trakcie kilkutygodniowego napromieniania wykazały, że zachodzące w tym czasie zmiany objętościowe i geometryczne mogą utrudniać napromienianie. Powyższe zjawisko stało się podstawą do wprowadzenia pojęcia tak zwanego czwartego D w radioterapii. Poza regresją guza w trakcie napromieniania wpływa na to także ruchomość tkanek wynikająca na przykład z przetykania śliny w czasie trwania seansu. W efekcie dochodzić może do sytuacji, w której w kolejnych dniach leczenia położenie i kształt oraz wielkość guza różni się od stanu wyjściowego. Taki stan rzeczy nasunął pomysł kontroli położenia guza bezpośrednio przed napromienianiem wykonanej w pozycji terapeutycznej i ze stosowanymi akcesoriami. Dało to początek technice IGRT określanej jako radioterapia sterowana obrazem (image guided radiation therapy). Aktualnie stosowane są dwa rozwiązania techniczne. W pierwszym (tzw. technika kV) na ramieniu akceleratora pod kątem 90 stopni w stosunku do osi padania wiązki montowany jest system CT. Pacjentowi po ułożeniu zgodnie z wyjściowym planem wykonuje się tak zwaną stożkową tomografię (cone-beam CT). Na uzyskanym obrazie określa się położenie guza oraz narządów krytycznych. Następnie wykonywana jest fuzja obrazu z dnia bieżącego z wyjściowym. Specjalny program komputerowy analizuje położenie guza i określa ewentualne różnice w stosunku do stanu wyjściowego. W przypadku stwierdzenia istotnych różnic wyliczane są wartości o jakie powinno się zmienić położenie stołu terapeutycznego, aby zachować rozkład z pierwotnego planu. W drugiej technologii (technika MV) obraz bieżącego dnia uzyskiwany jest na drodze emisji promieniowania bezpośrednio z akceleratora. Dalsza procedura jest identyczna jak w pierwszym przypadku. Różnice między przedstawionymi technologiami wynikają przede wszystkim z energii zastosowanej do uzyskania obrazu. W technice kV obraz porównywalny jest z klasycznym CT ze wszystkimi konsekwencjami. Stąd spotykane artefakty z powodu obecności elementów metalowych stosowanych w stomatologii. Nie są one tak dokuczliwe w obrazach uzyskiwanych techniką MV. Zastosowanie niższej energii w technice kV nie wpływa praktycznie na pochłanianą dawkę. Wysoka energia w technice MV przy zbyt częstym powtarzaniu procedury może wpływać na dawkę końcową. Regularna wizualizacja ewentualnej regresji guza pozwala na modyfikację wielkości pola, a w sprzyjających okolicznościach może wpływać na dawkę końcową. Oczywiście nowa technologia wymaga nowej generacji aparatury. Wykonanie pełnej procedury (on-line) wydłuża czas trwania seansu. Niewielkie jego skrócenie jest możliwe poprzez tryb off-line, ale zamierzony efekt osiągnąć jest dnia następnego.

Postęp w technice w postaci lepszego oprogramowania powoduje systematyczne skracanie czasu wykonywania procedury. Dużo zależy też od doświadczenia personelu obsługującego aparaturę. Głównie dotyczy to techników, którzy praktycznie realizują procedurę. Radioterapeuta podejmuje ostateczną decyzję o ewentualnej zmianie pozycji stołu po analizie obrazów. Istotne jest tutaj jego doświadczenie, a szczególnie wyobraźnia pozwalająca ocenić końcowe efekty decyzji podejmowanych w trakcie leczenia.

W radioterapii wieku rozwojowego stosujemy w porównaniu z dorosłymi niższe dawki frakcyjne oraz końcowe. Wielkości te zależą od typu histologicznego guza, wieku dziecka oraz wielkości planowanego do napromieniania terenu. Dawka frakcyjna w zależności od wieku dziecka i wielkości napromienianego obszaru waha się od 1,2 do 2,0 Gy. Dawki końcowe dla wybranych nowotworów przedstawiono w tabeli.

Nowotwór	Dawka
Choroba Hodgkina	15–30 Gy
Glejak złośliwy	55–60 Gy
Guzy pnia mózgu	54 Gy

Medulloblastoma	35 Gy + boost* 18 Gy
Wyściółczak	55–60 Gy
Nephroblastoma	14,4 Gy + boost *10,4 Gy
Neuroblastoma	21 Gy
Rhabdomyosarcoma	41–50 Gy
Osteosarcoma	60 Gy
Sarcoma Ewinga	45–55 Gy
Retinoblastoma	40–45 Gy

*dopromienienie zmniejszonego obszaru

W najczęstszym nowotworze wieku rozwojowego, jakim są białaczki, radioterapia może być stosowana w przypadkach zajęcia określonych narządów (OUN, jądra) lub jako działanie profilaktyczne (OUN). Zalecane dawki to odpowiednio 18–24 Gy lub 12 Gy.

Szczególną techniką jest napromienianie całego ciała jako element przygotowania do przeszczepu szpiku kostnego. Najczęściej stosowana technika polega na podaniu dawki 12 Gy w ciągu 3 kolejnych dni (2 frakcje dziennie po 2 Gy) z ograniczeniem dawki na płuca do 8 Gy. Zastosowanie radioterapii pozwala na dotarcie do każdego miejsca w organizmie (brak „świętych miejsc”), umożliwia modyfikację dawki w określonych miejscach (osłona płuc) przy zachowaniu homogenności. Nie występuje też problem oporności krzyżowej z innymi czynnikami oraz konieczności modyfikacji dawki jak w przypadku chemioterapii.

Poprawa wyników leczenia nowotworów u dzieci spowodowała, że wzrasta liczba wyleczonych pacjentów. Fakt przebytej radioterapii wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem późnych zmian popromiennych, na których wystąpienie i stopień nasilenia może wpływać zaawansowanie choroby, indywidualne cechy pacjenta oraz zastosowane leczenie. Wielkość napromienianego obszaru, zastosowanie innych metod leczenia (np. chemioterapia) energia promieniowania, czas leczenia oraz wielkość dawki frakcyjnej i końcowej to czynniki związane z leczeniem. Do czynników zależnych od pacjenta zaliczamy wiek dziecka i stopień jego rozwoju, osobniczą promienio-czułość i zdolność naprawy tkanek zdrowych, współistniejące choroby. Zasięg miejscowy nowo-tworu, naciekanie sąsiednich narządów i zmiany wynikające z zaburzeń ich funkcjonowania to czynniki związane z chorobą. Intensywne leczenie, często kojarzące chemioterapię z radioterapią może powodować poważne, pogarszające jakość życia efekty uboczne. W zależności od lokalizacji i stosowanych schematów leczenia może dochodzić do uszkodzeń nerek, mięśnia sercowego, marskości wątroby, zwłóknienia płuc lub tkanek miękkich, zwłóknień i niedrożności jelita cienkiego. Terapia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego może powodować jego uszkodzenie objawiające się opóźnieniem rozwoju psychoruchowego zaburzeniami hormonalnymi, leukoencefalopatią czy też głuchotą. Fakt przebytej terapii przeciwnowotworowej skutkuje także zwiększonym ryzykiem zachorowania na drugi nowotwór. Wieloletnie obserwacje potwierdzają, że od 3 do 12% dzieci leczonych z powodu nowotworu zachoruje w ciągu 25 lat na drugi nowo-twór. Najczęściej są to mięsaki tkanek miękkich i kości, białaczki, rak tarczycy. Najważniejsze czynniki wpływające na wtórne nowotworzenie to:

- energia promieniowania użyta w radioterapii,
- wielkość podanej dawki,
- zastosowanie chemioterapii w leczeniu skojarzonym,
- wiek dziecka w chwili pierwszego leczenia,

■ lokalizacja obszaru poddanego napromienianiu.

Okres, w którym prowadzona jest radioterapia, to czas wymagający zwrócenia szczególnej uwagi na małego pacjenta. Ze względu na wysokość stosowanych dawek rzadziej obserwujemy odczyny skórne. Rodzaj i nasilenie wczesnych objawów zależy od regionu napromienianego i wielkości dawki, jaka ma być podana. Znajomość tych faktów i wdrożenie stosownego leczenia pozwala znacząco zredukować dolegliwości związane z prowadzonym leczeniem. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów napromienianych na obszar ośrodkowego układu nerwowego czy jamy brzusznej. Objawy ze strony przewodu pokarmowego po podaniu leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych pozwalają zwykle na kontynuowanie napromieniania. Wzmoczone ciśnienie wewnątrzczaszkowe dobrze poddaje się leczeniu przeciwozrętkowemu – w przypadkach opornych możliwe jest założenie zastawki komorowo-otrzewnowej.

Radioterapia może być także elementem leczenia paliatywnego. Podanie wysokiej dawki w krótkim czasie może przynieść zadowalający efekt w terapii przeciwbólowej. We wszystkich innych sytuacjach należy zawsze w pierwszym rzędzie rozważyć leczenie farmakologiczne, pozostawiając radioterapię jako metodę ostateczną. Możliwości współczesnej radioterapii przy dobrej współpracy z onkologiem pediatrią pozwalają na uznanie tej metody leczenia za bezpieczne narzędzie o dużych możliwościach.





Bibliografia

1. Glaser O.: Wilhelm Conrad Röntgen and the early history of the Roentgen rays. Springfield: Charles C. Thomas, 1934.
2. Friedman M., Friedland GW.: Medicine's 10 greatest discoveries. New Haven, CT: Yale University Press, 1998.
3. Alper T.: Cellular radiobiology. London: University Press, 1979.
4. Wither HR.: The 4 R's of radiotherapy. W: Lett JT, Adler H.: Advances in radiation biology, vol 5, s. 241, Academic, New York, 1975.
5. Rubin P., Casarett G. W: Clinical radiation pathology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
6. Bel A., van Herk M., Bartelik H., Lebesque JV.: A verification procedure to improve patient setup accuracy using portal images. *Radiother Oncol* 1993; 29: 253–260.
7. Donaldson SS, Shastak CA, Samuels SI. Technical and practical considerations in the radiotherapy of children. *Front Radiat Ther Oncol* 1987; 21: 256-269.
8. Harrison GG., Bennet MB.: Radiotherapy without tears. *Br J Anaesth* 1963; 35: 720–721.
9. Meyer JL., Purdy JA.: 3-D conformal radiotherapy: A new era in the irradiation of cancer. Basel: Karger, 1996.
10. Eisbruch A., Ten Haken RK., Kim HM. i wsp. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:577–587.
11. Mell LK., Roeske JC., Mundt AJ. A survey of intensity-modulated radiation therapy use in the United States. *Cancer* 2003; 98:2004–211.
12. Sharpe MB., Miller BM., Yan D I wsp. Monitoring unit setting for intensity modulated beams delivered using step-and- shoot approach. *Med Phys* 2000; 27: 2719–2725.
13. Chui CS., Spirou S., LoSasso T. Testing of dynamic multileaf collimation. *Med Phys* 1996; 23: 635–641.
14. Vineberg KA., Eisbruch A., Coselmon MM i wsp. Is uniform target dose possible in IMRT plans in head and neck ? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1159–1172.
15. Letourneau D., Wong JW., Oldham M. i wsp. Cone-beam-CT guided radiation therapy: technical implementation. *Radiother Oncol* 2005 Jun; 75(3): 279–286.
16. Pouliot J., Bani-Hashemi A., Chen J. i wsp. Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2): 552–560.

17. Mohan R., Zhang X., Wang H. i wsp. Use of deformed intensity distribution for on line modification of image-guided IMRT to account for interfractional anatomic changes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(4): 1258–1266.
18. Thomas ED. Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(5): 1285–1288.
19. Cohen L., Creditor M. Iso-effect tables for tolerance of irradiated normal human tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 233–241.
20. Rubin P., Van Houtte P., Constine L. Radiation sensitivity and organ tolerances in pediatric oncology: a new hypothesis. *Front Radiat Ther Oncol* 1982; 16: 62–82.
21. Meadows AT., Baum E., Fossati-Bellami F., et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 1985; 3: 532–538.
22. Hawkins MM. Second primary tumors following radiotherapy for childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1297–1301.

XIII. Transplantacje komórek krwiotwórczych u dzieci

Prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

Transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) polega na dożylnym przetoczeniu tych komórek odpowiednio przygotowanemu biorcy w celu całkowitej bądź częściowej wymiany lub odbudowy układu krwiotwórczego. Macierzysta komórka krwiotwórcza (hematopoietic stem cell, HSC) charakteryzuje się ekspresją specyficznej glikoproteiny oznaczonej w klasyfikacji antygenów różnicowania jako CD34 i tak jak wszystkie multipotencjalne somatyczne komórki macierzyste wykazuje zdolność samoodnowy. Ponadto HSC pod wpływem krwiotwórczych czynników wzrostu i cytokin, które uwalniane są przez komórki podścieliska szpiku może różnicować się w kierunku komórek wszystkich linii układu krwiotwórczego. HSC są obecne nie tylko w szpiku kostnym (bone marrow, BM), ale także w krwi obwodowej (peripheral blood, PB) i w krwi pępowinowej (cord blood, CB). W szpiku HSC stanowią 1–3% komórek jądrzastych, natomiast w krwi obwodowej tylko 0,01–0,02%. Jednak, podanie ludzkiego rekombinowanego czynnika wzrostu kolonii granulocytarnych (granulocyte – colony stimulating factor, G-CSF) powoduje przechodzenie HSC ze szpiku do krwi obwodowej (tzw. mobilizacja) i wzrost ich odsetka we krwi do >0,1%. Szczególnie dużo HSC znajduje się w krwi pępowinowej, jednak przeciętna jednostka CB zawiera tylko ok. 1×10^9 CB-HSC, tj. dawkę HSC wystarczającą dla biorcy o masie ciała do 30 kg. Przeszczepione HSC zostają zakotwiczone na powierzchni fibroblastów podścieliska szpiku przy udziale glikoprotein tworzących międzykomórkową macierz mikrośrodowiska szpiku, a następnie pod wpływem cytokin i krwiotwórczych czynników wzrostu uwalnianych przez komórki podścieliska, podejmują funkcję krwiotworzenia. W ten sposób w ciągu kilku tygodni odtworzony zostaje zdrowy, funkcjonalnie sprawny układ krwiotwórczy, a w ciągu kilku miesięcy układ immunologiczny.

Do transplantacji mogą być użyte allogeniczne HSC pochodzące od zdrowego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego (allogeneic HSCT, allo-HSCT) dobraneo w zakresie antygenów głównego układu zgodności tkankowej człowieka (human leukocyte antigens, HLA), własne HSC biorcy (autologous HSCT, auto-HSCT) i niezwykle rzadko od bliźniaka monozygotycznego (syngeneic HSCT). W odróżnieniu od auto-HSCT, allogenicznej transplantacji mogą towarzyszyć zjawiska immunologiczne, takie jak brak przyjęcia przeszczepu (graft failure), odrzucenie przeszczepu (graft rejection) oraz ostra i/lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD), a u biorców z chorobą nowotworową także tzw. reakcja

przeszczep przeciw komórce nowotworowej, najczęściej przeciw komórce białaczkowej (graft versus leukemia reaction, GvLR). Prawdopodobieństwo wystąpienia i nasilenie tych zjawisk zależy przede wszystkim od rodzaju dawcy (rodzinny, niespokrewniony), stopnia zgodności w zakresie HLA (zgodny, częściowo niezgodny, haploidentyczny), źródła komórek krwiotwórczych (BM, PB, CB) i ich dawki, składu materiału przeszczepowego, rozpoznania (choroba rozrostowa, wrodzona lub nabyta choroba nierozrostowa) oraz sposobu przygotowania chorego do transplantacji (mieloablacyjne, niemieloablacyjne). Występowanie GvLR oznacza, że u biorców z chorobą nowotworową allo-HSCT jest przede wszystkim formą immunoterapii.

Procedura HSCT składa się z postępowania przygotowawczego poprzedzającego transplantację zwanego kondycjonowaniem (ang. conditioning regimen), pobrania i dożylnego przetoczenia komórek krwiotwórczych oraz zapobiegania i leczenia powikłań związanych z zabiegiem, w tym toksycznych powikłań kondycjonowania oraz powikłań infekcyjnych, a w przypadku transplantacji allogenicznej także wspomnianych już powikłań immunologicznych, tj. braku przyjęcia lub odrzucenia przeszczepu oraz GvHD.

Podjęcie działań związanych z przeprowadzeniem HSCT rozpoczyna się z chwilą ustalenia wskazań do wykonania tego zabiegu. Kolejnym krokiem jest wybór optymalnego rodzaju HSCT, a w przypadku allo-HSCT także dobór optymalnego dawcy HSC. Następnie ustala się termin zabiegu zgodny z programem terapeutycznym, rodzaj kondycjonowania, źródło komórek krwiotwórczych oraz nieodzowne modyfikacje składu materiału przeszczepowego do wykonania przed jego przetoczeniem, profilaktykę oraz zasady monitorowania powikłań immunologicznych, toksycznych i infekcyjnych.

Wskazania do HSCT u dzieci

Allo-HSCT stanowi aż 2/3 spośród wszystkich transplantacji komórek krwiotwórczych przeprowadzanych u biorców do 18. r.ż. i znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu chorób nowotworowych (ok. 80%), przede wszystkim chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, jak i w terapii wrodzonych i nabytych chorób nierozrostowych (ok. 20%), takich jak wrodzone i nabyte niewydolności układu krwiotwórczego, niedobory odporności, niektóre choroby metaboliczne oraz hemoglobinopatie. Natomiast auto-HSCT stosowana jest w leczeniu niektórych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i guzów litych, a od kilku lat podejmowane są także próby jej wykorzystania w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych.

Wskazania do HSCT w chorobach nowotworowych oraz we wrodzonych i nabytych chorobach nierozrostowych u dzieci i młodzieży ustalane są w kontekście wyników leczenia konwencjonalnego, a zabieg jest uzasadniony tylko wtedy, gdy znacząco zwiększa szanse chorego na wyleczenie. Obowiązujące w Polsce szczegółowe wskazania do allo- i auto-HSCT u dzieci i młodzieży ustalane są przez Polską Pediatriczną Grupę ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych (PPGdsTKK) Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOiHD) z uwzględnieniem zaleceń European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) oraz zaleceń zawartych w protokołach terapeutycznych obowiązujących aktualnie w ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków i Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Guzów Litych PTOiHD.

Wskazania do HSCT w chorobach rozrostowych u dzieci

Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego

Ostra białaczka limfoblastyczna (acute lymphoblastic leukemia, ALL). HSCT wykonuje się wyłącznie u tych dzieci z ALL, u których chemioterapia nadal zbyt często zawodzi, tj. u dzieci

z grupy wysokiego ryzyka wznowy (high risk, HR) oraz u dzieci, których pomimo zastosowanej chemioterapii doszło do wznowy białaczki. **HR-ALL w I CR.** Od 2002 r. w Polsce dzieci z ALL są kwalifikowane do grupy HR-ALL i leczone według programu ALL-IC-BFM 2002, a aktualne wskazania do allo-HSCT w pierwszej pełnej remisji (I complete remission, I CR) u dzieci z tej grupy ustala program ALL-SCT I-BFM 2006 (tab. 1). W zależności od spostrzeganych wykładników wysokiego ryzyka wznowy ALL dawcą komórek krwiotwórczych może być nie tylko rodzeństwo zgodne z HLA (matched sibling donor, MSD), ale także dawca rodzinny lub niespokrewniony zgodny w 10/10 alleli w zakresie 5 loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 lub w 9/10 z niezgodnością w 1 allelu za wyjątkiem allelu w locus DRB1 (matched donor, MD) lub dawca rodzinny lub niespokrewniony niezgodny w więcej niż 9/10 alleli w 5 loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 (mismatched donor, MMD). U dzieci z HR-ALL w I CR nie przeprowadza się transplantacji autologicznych.

Tabela 1. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w I remisji ostrej białaczki limfoblastycznej według programu ALL-SCT I-BFM 2006.

Wskazania do allo-HSCT w I CR		MRD-SR	MRD-MR	MRD-HR		Bez oznaczeń MRD
				MRD w TP2 $\geq 10^{-3}$	MRD w TP2 $\geq 10^{-2}$	
Poziom MRD w TP2		Nie dotyczy	Nie dotyczy	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	Nie dotyczy
Kryteria wysokiego ryzyka (w kolejności hierarchicznej)	Bez remisji w dniu 33	Nie dotyczy	MSD/MD MMD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD/ MMD
	PPR + t(9;22)	MSD/ MD /MMD	MSD/ MD/ MMD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD/ MMD
	PPR + t(4;11)	MSD/ MD	MSD/MD	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD
	PGR + t(9;22)	Brak wsk.	MSD/MD	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD
	PGR + t(4;11)	MSD	MSD	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	MSD
	PPR + *	Brak wsk.	Brak wsk.	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	MSD/MD
	Wyłącznie PPR	Brak wsk.	Brak wsk.	MSD/MD	MSD/MD/ MMD	Brak wsk.

I CR – całkowita remisja; HR – ryzyko wysokie; MR – ryzyko pośrednie; MRD – minimalna choroba resztkowa; MSD – rodzeństwo zgodne w HLA, MD – zgodny dawca rodzinny lub niespokrewniony; MMD – dawca rodzinny lub niespokrewniony częściowo niezgodny; PGR – dobra odpowiedź na prednizon; PPR – zła odpowiedź na prednizon; SR – ryzyko standardowe; TP2 – punkt czasowy 2, tj. 12 tydzień leczenia; *PPR + pro-B ALL lub T-ALL i/lub szpik M3 w dniu 15 i/lub wstępna WBC > 100.000/ μ l.

Niemowlęca ALL w I CR. Od 2006 r. niemowlęta z ALL leczone są według programu INTERFANT-06. Zgodnie z tym programem allo-HSCT w I CR należy przeprowadzić wyłącznie u tych niemowląt, u których w chwili rozpoznania stwierdzono wiek < 6 miesięcy, rearanżację

MLL oraz wstępną leukocytozę blastyczną $> 300 \times 10^9/l$ lub niekorzystną odpowiedź na wstępną kortykosteroidoterapię (muszą być spełnione trzy kryteria) oraz u pacjentów z grupy ryzyka pośredniego z wysokim poziomem choroby resztkowej ($\geq 10^{-4}$) przed blokiem OCTADA(D). Dawcą komórek krwiotwórczych może być MSD lub MD.

ALL w $\geq$ II CR. Dzieci ze wznową ALL leczone są według programu ALL-REZ BFM 2002, który w zależności od immunofenotypu, lokalizacji i czasu wystąpienia wznowy wyróżnia 4 grupy ryzyka od S1 (najmniejsze ryzyko) do S4 (największe ryzyko). Ponadto w ramach grupy S2, w zależności wyżej wymienionych czynników oraz w zależności od występowania translokacji (9; 22) i leukocytozy blastycznej w chwili wykonania wznowy, wyróżnia się 4 podgrupy od A do D. Aktualne, szczegółowe wskazania do allo-HSCT u dzieci z ALL w II CR lub w kolejnej remisji ustala, z uwzględnieniem wymienionych grup ryzyka oraz typu dawcy, program ALL-SCT I-BFM 2006 (tab. 2).

Tabela 2. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży w II lub kolejnej remisji ostrej białaczki limfoblastycznej według programu ALL-SCT I-BFM 2006.

Wskazania do allo-HSCT w $\geq$ II CR				Typ dawcy		
CR	Grupa ryzyka	Lokalizacja wznowy i poziom MRD (po bloku F2 lub przed Prot II-IDA lub R2)	Podgrupa	MSD	MD	MMD
CR2	S2 BM	MRD $<10^{-3}$	A	-	-	-
			B/C	+	-	-
		Bez wyniku MRD	A	+	-	-
		Bez wyniku MRD	B/C	+	+	-
		MRD $\geq 10^{-3}$	A/B/C	+	+	-
	S2 IEM	CNS, jedno jądro	D	-	-	-
		Obustronne zajęcie jąder	D	+	+	-
	S3			+	+	+
	S4			+	+	+
>CR2				+	+	+

S2 BM – S2 z zajęciem szpiku kostnego; S2 IEM – S2 z izolowaną wznową pozaszpikową; MRD – minimalna choroba resztkowa

Program ALL-REZ BFM 2002 dopuszcza również wykonanie auto-HSCT u dzieci z podgrupy S2C jeśli brak jest odpowiedniego dawcy do allo-HSCT (MSD, MD) oraz u pacjentów z podgrupy S2D-H jeśli doszło do wznowy T-ALL lub bardzo wczesnej wznowy nie-T-ALL u chłopca lub wczesnej wznowy nie-T-ALL u chłopca < 6 lat.

Ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukemia, AML). HR-AML w I CR. Obecnie dzieci z AML są leczone według programu AML-BFM 2004 INTERIM, zgodnie z którym do grupy wysokiego ryzyka zaliczane są dzieci z co najmniej jednym spośród czynników złej prognozy, tj. AML

M0, AML M1/M2 bez pałeczek Auera, AML M4 bez eozynofilii, AML M5/M6/M7, obecnością *FLT3*-ITD i/lub ponad 5% blastów w szpiku w 15 dobie terapii. U dzieci z HR-AML w I CR program dopuszcza wyłącznie MSD-HSCT. **De novo AML oporna na leczenie i AML w $\geq$ II CR.** Obecnie u dzieci z *de novo* AML oporną na leczenie oraz u dzieci z AML w II lub kolejnej CR wskazania do allo-HSCT ustala się według kryteriów określonych w programie Relapsed-AML BFM 2001/02 oraz AML-SCT BFM-2005 (tab. 3). Ponadto u dzieci z AML w II CR, u których wznowa wystąpiła $\geq$ 18 miesięcy od chwili uzyskania I CR, a które nie posiadają MSD lub MD program zaleca auto-HSCT oraz dopuszcza auto-HSCT zamiennie z MMD-HSCT u dzieci w III CR.

Tabela 3. Wskazania do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką mieloblastyczną oporną na leczenie oraz ze wznową ostrej białaczki mieloblastycznej według programu Relapsed-AML BFM 2001/02 oraz AML-SCT BFM-2005.

Wskazania do allo-HSCT	Typ dawcy		
	MSD	MD	MMD
<i>De novo</i> AML oporna na leczenie: a) > 5% blastów po indukcji 2 (HAM) b) szpik aplastyczny 6 tyg. po indukcji 2	+	+	+
II CR – czas trwania I CR < 18 miesięcy	+	+	+
II CR – czas trwania I CR $\geq$ 18 miesięcy	+	+	-
III CR	+	+	+

Przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia, CML). Pomimo stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej (imatinib) allo-HSCT nadal pozostaje metodą leczenia z wyboru *BCR/ABL*(+)CML. Jednak zgodnie ze stosowanym w Europie od 2007 r. programem CML-Ped-II, niezależnie od fazy choroby, w której doszło do jej rozpoznania, leczenie zawsze rozpoczyna się od zastosowania imatinibu w dawce zależnej od fazy choroby, a następnie przeprowadza się allo-HSCT. Termin transplantacji i rekomendowany typ dawcy komórek krwiotwórczych zależy nie tylko od fazy choroby, ale także od odpowiedzi na zastosowane leczenie celowane, która oceniana jest za pomocą oznaczania ekspresji genu *BCR/ABL* metodą RT-PCR w określonych programem terapeutycznym punktach czasowych.

Zespół mielodysplastyczny (myelodysplastic syndrome, MDS) i młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML). U dzieci z MDS (cytopenia oporna na leczenie, RC; niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów, RAEB; niedokrwistością oporną na leczenie z nadmiarem blastów w fazie transformacji, RAEBt), jak i u dzieci z JMML, która zaliczana jest obecnie do zespołów o mieszanym mieloproliferacyjno-mielodysplastycznym charakterze, alloHSCT jest metodą leczenia z wyboru, którą – ze względu na agresywny przebieg MDS u dzieci, tj. transformację w kierunku AML lub ALL w ciągu 1–2 lat – należy zastosować wkrótce po rozpoznaniu choroby i to bez uprzednich prób uzyskania remisji za pomocą konwencjonalnej chemioterapii (za wyjątkiem postępowania cytoredukcyjnego u dzieci z RAEBt).

Chłoniaki nieziarnicze (non-Hodgkin's lymphoma, NHL). U dzieci z NHL wskazaniem do auto-HSCT w I CR są trudności w uzyskaniu I CR lub jedynie częściowa I remisja. Natomiast jeśli w trakcie leczenia stwierdzono progresję chłoniaka lub doszło do wznowy i uzyskano II CR, wtedy zalecana jest allo-HSCT, ewentualnie auto-HSCT, jeśli nie znaleziono odpowiedniego dawcy komórek krwiotwórczych. Szczegółowe wskazania do HSCT u dzieci leczonych

w ośrodkach PPGdsLBiC z rozpoznaniem dojrzałego B-komórkowego NHL (B-NHL) określają protokoły B-NHL BFM 04 oraz B-NHL Rel/Ref-2003, u dzieci z nie-B-komórkowymi NHL (T-NHL, pre-B NHL, tj. NB-NHL) protokoły NB-NHL-BFM 90 oraz EURO-LB-02, a u dzieci z anaplastycznymi chłoniakami wielkokomórkowymi (ALCL) protokoły ALCL-99 oraz ALCL-Relapse-2004.

Chłoniak Hodgkina (Hodgkin's lymphoma, HL). Zgodnie z obecnie obowiązującym protokołem EuroNet-PHL-C1 Europejskiej Sieci Grup Pediatrycznych ds. Chłoniaka Hodgkina auto-HSCT jest rekomendowana wyłącznie u pacjentów z progresją HL oraz u pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka, u których wystąpiła wznowa choroby. Rola allo-HSCT w leczeniu HL nie została ostatecznie ustalona i obecnie dopuszcza się ją tylko u pacjentów ze wznową, u których nie udało się pozyskać komórek do autoprzeszczepu oraz u chorych ze wznową po auto-HSCT.

Wskazania do HSCT w nowotworowych guzach litych u dzieci

Pośród guzów litych występujących u dzieci i młodzieży korzystny wpływ auto-HSCT na ostateczne wyniki leczenia wykazano jak dotąd wyłącznie w przypadku zwojaka zarodkowego i mięsaka Ewinga u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz w remisji po wznowie. We wszystkich innych guzach litych występujących w wieku rozwojowym auto-HSCT można wykonywać jedynie w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Zwojak zarodkowy (neuroblastoma, NBL). Auto-HSCT u dzieci z HR-NBL (dzieci ≤ 1 . r.ż.: stadium II, III i IV z amplifikacją onkogenu *N-MYC*; dzieci >1 . r.ż.: stadium IV oraz stadium II i III z amplifikacją onkogenu *N-MYC*), które obecnie leczone są według programu HR-NBL E-SIOP 2003, przeprowadza się nie później jak w 210. dniu leczenia (po zakończeniu chemioterapii indukcyjnej $\pm 2-4$ cykle TVD, zabezpieczeniu odpowiedniej dawki autologicznych HSC i próbie całkowitego chirurgicznego usunięcia guza pierwotnego) oraz u dzieci, u których wystąpiła wznowa NBL z przerzutami, a wcześniej transplantacji nie wykonano.

Mięsak Ewinga (Ewing's sarcoma, ES). Dzieci z ES leczone według programu Ewing 2008 są kwalifikowane do auto-HSCT jeśli stwierdza się kryteria rokowania przynależności do grupy wysokiego (R2) lub bardzo wysokiego (R3) ryzyka. Ponadto auto-HSCT wykonuje się u dzieci z przerzutową wznową ES, jeśli zabieg nie był wcześniej wykonany.

Wskazania do HSCT w nierozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci i młodzieży

We wrodzonych i nabytych nierozrostowych chorobach układu krwiotwórczego wykonuje się wyłącznie allo-HSCT, której celem jest odtworzenie w pełni sprawnego układu krwiotwórczego u chorych z niewydolnością krwiotworzenia i/lub wymiana układu krwiotwórczego biorcy obciążonego defektem genetycznym.

Nabyta i wrodzona niewydolność układu krwiotwórczego

Nabyta niedokrwistość aplastyczna (acquired aplastic anemia, AA). U dzieci z ciężką oraz bardzo ciężką nabytą niedokrwistością aplastyczną (severe AA, SAA; very severe AA, vSAA) metodą leczenia z wyboru jest MSD-HSCT. Należy ją przeprowadzić jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, po to aby uniknąć alloimmunizacji i transmisji zakażeń związanych z transfuzjami, jak i powikłań infekcyjnych, związanych z granulocytopenią oraz powikłań krwotocznych, związanych z małopłytkowością, które mogą zniweczyć duże szanse ($>90\%$) na wyleczenie dzięki

MSD-HSCT. U pozostałych chorych, tj. nieposiadających MSD, przeprowadza się leczenie immunosupresyjne (IST) z użyciem globuliny przeciwtymocytarnej (ATG) i cyklosporyny A (CsA). Jeśli w 120. dniu stwierdza się brak odpowiedzi na IST, wtedy należy zainicjować poszukiwanie dawcy niespokrewnionego, a gdy w 180. dniu nadal brak odpowiedzi, wykonać MD-HSCT. Tę ostatnią należy wykonać także u dzieci, u których po 12 miesiącach IST nadal stwierdza się jedynie częściową odpowiedź na leczenie oraz u dzieci, u których doszło do wznowy choroby po IST. MSD-HSCT, a w przypadku braku dawcy wśród rodzeństwa, także MD-HSCT, wskazana jest również u dzieci z umiarkowanie ciężką postacią AA, u których nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane leczenie immunosupresyjne.

Wrodzona niedokrwistość aplastyczna typu Fanconiego (Fanconi anemia, FA). Allo-HSCT pozostaje nadal jedyną skuteczną metodą leczenia FA. Ustalając termin transplantacji należy uwzględnić wyniki badań genotypu, bowiem u pacjentów z genotypem FACC IVS4 lub mutacją exonu 14 spostrzega się szybkie pojawianie się klonu komórek białaczkowych. Stąd u tych dzieci allo-HSCT należy wykonać już między 5 i 10 r.ż., najlepiej zanim pojawią się pierwsze hematologiczne wykładniki FA. Natomiast, u pacjentów charakteryzujących się genotypem o łagodniejszym przebiegu, wzięwszy pod uwagę szczególnie wysokie w FA ryzyko zagrażających życiu powikłań toksycznych, zaleca się coroczną ocenę cytologiczną oraz cytogenetyczną szpiku i przeprowadzenie transplantacji dopiero wtedy, kiedy zacznie zmniejszać się komórkowość szpiku.

Wrodzona niedokrwistość hipoplastyczna Blackfana-Diamonda (Blackfan-Diamond anemia, B-DA). Wskazaniem do allo-HSCT u dzieci z B-DA jest oporność na kortykosteroidoterapię (ok. 40–50%), kortykosteroidozależność i nasilone objawy uboczne kortykosteroidoterapii.

Ciężka wrodzona neutropenia (severe congenital neutropenia, SCN). Allo-HSCT jest metodą leczenia z wyboru u 5–10% chorych z SCN opornych na leczenie ludzkim rekombinowanym czynnikiem wzrostu kolonii granulocytarnych (recombinant human granulocyte-colony stimulating factor, rHuG-CSF).

Inne wrodzone zespoły przebiegające z niewydolnością układu krwiotwórczego. Allo-HSCT wykonuje się także u dzieci z dyskeratozą wrodzoną, zespołem Seckel, zespołem Shwachman-Diamonda, we wrodzonej małopłytkowości amegakariocytarnej oraz u dzieci z zespołem TAR (thrombocytopenia – absentradius syndrome), u których po okresie niemowlęcym nadal konieczne są transfuzje koncentratu płytkowego.

Wrodzone niedobory odporności

Allo-HSCT jest metodą leczenia z wyboru we wrodzonych zespołach upośledzonej odporności z wysokim ryzykiem zagrażających życiu infekcji, w tym: 1. w ciężkich złożonych niedoborach odporności; 2. w zespole Wiskotta-Aldricha; 3. w ilościowych (ciężka wrodzona neutropenia oporna na leczenie rHu-G-CSF, wrodzona dyskeratoza, zespół Shwachmana-Diamonda, dysgenезja siateczkowa) i czynnościowych (defekt aktywności granulocytów obojętnochłonnych, niedobór cząsteczek adhezyjnych CD11/CD18 leukocytów, zespół Chediak-Higashi, przewlekła choroba ziarniniakowa, zespół Griscelliiego z mutacją genu *RAB27A*) zaburzeniach granulocytów; oraz 4. w zaburzeniach funkcji makrofagów (limfohistiocytoza hemofagocytarna).

Choroby metaboliczne

U dzieci z niektórymi chorobami metabolicznymi, po przeprowadzeniu allo-HSCT komórki nowego układu krwiotwórczego stają się źródłem deficytowych enzymów, co umożliwia korektę defektu, jednak nie doprowadza do regresji zmian narządowych, które rozwinęły się już przed

transplantacją. Spośród chorób metabolicznych, w których zalecana jest allo-HSCT należy wymienić adrenoleukodystrofię sprzężoną z chromosomem X w fazie asymptomatycznej, mukopolisacharydozę typu I (zespół Hurlera za wyjątkiem odmian Scheie i Hurler/Scheie) oraz osteopetrozę (za wyjątkiem postaci neurodegeneracyjnej).

We wszystkich wrodzonych niewydolnościach układu krwiotwórczego, niedoborach odporności oraz chorobach metabolicznych będących wskazaniem do allo-HSCT najlepiej jeśli dawcą komórek krwiotwórczych jest rodzeństwo zgodne w HLA (po wykluczeniu choroby u dawcy), a w razie braku dawcy wśród rodzeństwa należy przeprowadzić MD- lub MMD-HSCT.

Hemoglobinopatie

Allo-HSCT od rodzeństwa lub dawcy niespokrewnionego jest jak dotąd jedyną skuteczną metodą leczenia dzieci z talasemią- β i z niedokrwistością sierpowatą z grupy wysokiego ryzyka.

Dobór dawcy komórek krwiotwórczych

Jeśli po ustaleniu rozpoznania, w trakcie leczenia lub dalszej obserwacji stwierdza się wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT zdefiniowane przez zastosowany protokół terapeutyczny, wtedy trzeba niezwłocznie zgłosić dziecko do ośrodka przeszczepowego i rozpocząć poszukiwanie dawcy zgodnego w zakresie klasy I (A, B, Cw) i klasy II (DRB1, DQB1) HLA wśród rodzeństwa. W tym celu należy najpierw wykonać oznaczenia HLA w zakresie A, B, (Cw) metodą serologiczną i/lub genetyczną (zalecana) na poziomie niskiej rozdzielczości u chorego, jego rodziców i rodzeństwa. W przypadku stwierdzenia potencjalnego dawcy wśród rodzeństwa, należy dobór potwierdzić genotypowaniem dawcy i biorcy w zakresie A, B, Cw, DRB1 i (DQB1). Prawdopodobieństwo posiadania rodzeństwa o identycznym genotypie (matched sibling donor, MSD) wynosi 25%. Jeśli nie znaleziono odpowiedniego dawcy wśród rodzeństwa, wtedy należy wszcząć dobór dawcy niespokrewnionego, o ile protokół terapeutyczny dopuszcza wykonanie MD-HSCT. O dobór dawcy niespokrewnionego wnioskuje do Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji POLTRANSPLANT ośrodek transplantacyjny, do którego chory został skierowany przez ośrodek leczący. Optymalny dawca niespokrewniony powinien charakteryzować się pełną zgodnością na poziomie wysokiej rozdzielczości, tj. na poziomie alleli, w 5 loci A, B, Cw, DRB1 i DQB1 (10/10 alleli) lub niezgodnością w 1 allelu (za wyjątkiem allelu DRB1) (9/10) (matched donor, MD). Obecnie prawdopodobieństwo doboru MD wynosi aż ok. 60%. W przypadku braku MSD lub MD należy – jeśli stosowany protokół terapeutyczny dopuszcza taką możliwość – rozważyć dobór częściowo zgodnego (mniej niż 9/10 alleli) dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego (mismatched donor, MMD) z uwzględnieniem maksymalnej dopuszczanej przez protokół niezgodności.

Pozyskiwanie komórek krwiotwórczych do transplantacji

Obecnie do transplantacji wykorzystywane są HSC ze szpiku (60% allo-HSCT, 10% auto-HSCT), krwi obwodowej (30% allo-HSCT, 90% auto-HSCT) i krwi pępowinowej (10% allo-HSCT). Pobranie szpiku do allo-HSCT od zdrowego małoletniego dawcy może być dokonane wyłącznie po uzyskaniu zezwolenia sądu rodzinnego, właściwego ze względu na miejsce zamieszkania kandydata na dawcę (Ustawa o pobieraniu, przetwarzaniu, przechowywaniu i przeszczepianiu

komórek, tkanek i narządów z dnia 1 lipca 2005 r.). Sąd zobowiązany jest wydać stosowną decyzję w ciągu 7 dni od złożenia wniosku przez rodziców lub opiekunów prawnych dawcy (mobilizacja i separacja komórek z krwi obwodowej u dawców poniżej 18. roku życia w ogóle jest niedozwolona).

Szpik do transplantacji pobiera się od dawcy w ogólnym znieczuleniu drogą wielokrotnych nakłuć kolców biodrowych. Ogółem, bez zagrożenia dla dawcy, można pobrać nie więcej niż ok. 30% masy szpiku, którego całkowita masa odpowiada ok. 5% masy ciała dawcy. Jeżeli między dawcą i biorcą szpiku stwierdza się tzw. dużą niezgodność grup krwi w układzie ABO i/lub Rh wtedy z pobranego szpiku przed jego przetoczeniem należy usunąć erytrocyty. W przypadku tzw. małej niezgodności ABO z materiału przeszczepowego należy usunąć osocze, tj. izohemaglutyniny dawcy, natomiast w razie równoczesnej dużej i małej niezgodności ABO przed transfuzją z materiału przeszczepowego należy usunąć zarówno erytrocyty, jak i osocze dawcy.

Komórki krwiotwórcze do autotransplantacji, a także do allo-HSCT od dorosłych dawców rodzinnych i dawców niespokrewnionych pobierane są najczęściej z krwi obwodowej za pomocą separatorów komórkowych po uprzedniej tzw. mobilizacji przy użyciu rHu-G-CSF, która u zdrowych dawców trwa zwykle 4 dni. Komórki do auto-HSCT następnie się zamraża i przechowuje w parach ciekłego azotu aż do czasu transplantacji, na ogół bez oczyszczania z rezydualnych komórek nowotworowych. W przypadku MMD-HSCT dokonywane manipulacje polegają na immunomagnetycznej pozytywnej selekcji komórek CD34 lub immunomagnetycznej deplekcji limfocytów CD3 i CD19. Ponadto w przypadku dużej niezgodności grup krwi, jeśli nie są planowane inne manipulacje, a hematokryt przekracza 5%, to z produktu aferezy należy usunąć erytrocyty.

Optymalna dawka przeszczepianych komórek jądrzastych (nucleated cells, NC) i/lub komórek CD34, to dawka, która zapewnia przyjęcie przeszczepu z rekonstytucją układu krwiotwórczego i immunologicznego. W przypadku allo-HSCT ważna jest również dawka limfocytów CD3, aby nie spowodować nadmiernego ryzyka GvHD, a jednocześnie – jeśli wskazaniem do HSCT była choroba rozrostowa – zapewnić odpowiedni efekt przeciwnowotworowy. Rekomendowane dawki przeszczepianych NC oraz komórek CD34 i CD3 zależą od rodzaju transplantacji i źródła komórek krwiotwórczych, a w przypadku transplantacji allogenicznych także od stopnia pokrewieństwa i stopnia zgodności w zakresie antygenów układu HLA klasy I i II pomiędzy dawcą i biorcą (tabela 4).

Tabela 4. Zalecane dawki przeszczepianych komórek jądrzastych (NC), komórek CD34 oraz limfocytów CD3 w zależności od rodzaju HSCT i źródła komórek krwiotwórczych.

Źródło HSC	MSD HSCT	MD HSCT	MMD HSCT	HAPLO HSCT	AUTO HSCT
BM	$> 3 \times 10^8$ NC/kg $3-10 \times 10^6$ CD34/kg	$> 3 \times 10^8$ NC/kg $3-10 \times 10^6$ CD34/kg			$> 1 \times 10^6$ CD34/kg
PB	$3-10 \times 10^6$ CD34/kg	$3-10 \times 10^6$ CD34/kg $< 1 \times 10^8$ CD3/kg	$> 1 \times 10^7$ CD34/kg $< 3 \times 10^4$ CD3/kg	$\geq 20 \times 10^6$ CD34/kg $< 25 \times 10^3$ CD3/kg	$> 2 \times 10^6$ CD34/kg
CB	$> 2 \times 10^7$ NC/kg	$> 3,7 \times 10^7$ NC/kg	$> 3,7 \times 10^7$ NC/kg		

Odnośnie auto-HSCT zaleca się podanie co najmniej 2×10^6 CD34+/kg m.c. jeśli źródłem tych komórek jest obecnie najczęściej wykorzystywana krew obwodowa (po mobilizacji rekom-

binowanym G-CSF) lub co najmniej 1×10^6 CD34+/kg m.c., jeśli ich źródłem jest szpik (obecnie wykorzystywany tylko u chorych, u których nie udało się przeprowadzić skutecznej mobilizacji). W odniesieniu do autoHSCT – zarówno u dzieci z guzami łagodnymi, jak i chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego – mobilizację i separację autologicznych komórek krwiotwórczych należy zaplanować i przeprowadzić odpowiednio wcześniej w terminie zalecanym w protokole terapeutycznym. Tylko przestrzegając tych zasad można pozyskać odpowiednią liczbę komórek krwiotwórczych, a transplantację przeprowadzić w rekomendowanym terminie.

Kondycjonowanie przed HSCT

Każda HSCT poprzedzona jest tzw. kondycjonowaniem, tj. przygotowaniem biorcy do zabiegu, które w zależności od rodzaju transplantacji i wskazania do zabiegu spełnia nieco inną rolę. Mianowicie, w przypadku allo-HSCT kondycjonowanie powinno charakteryzować się pełnym efektem mieloablacyjnym nieodzownym do całkowitego zniszczenia własnego, „chorego” szpiku biorcy i wytworzenia wolnej przestrzeni do zasiedlenia przez przeszczepiane allogeniczne HSC. Ponadto, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu, kondycjonowanie poprzedzające allo-HSCT powinno wywierać odpowiedni efekt immunosupresyjny. Powinien on być szczególnie intensywny w przypadku transplantacji od tzw. dawców alternatywnych, tj. dawców częściowo niezgodnych lub haploidentycznych. Ponadto, u biorców z chorobą nowotworową kondycjonowanie powinno charakteryzować się bardzo dobrym efektem przeciwnowotworowym.

W kondycjonowaniu przed allo-HSCT zarówno u dzieci z chorobami rozrostowymi (ALL ≤ 2 r.ż., AML, CML, MDS), jak i z chorobami genetycznie uwarunkowanymi najczęściej stosuje się busulfan w dawce mieloablacyjnej w połączeniu z cyklofosfamidem. Dzieci z ALL ≤ 2 r.ż. dodatkowo otrzymują etopozyd, a dzieci z MDS melfalan. Natomiast u dzieci z ALL > 2 r.ż. kondycjonowanie składa się z frakcjonowanego napromienienia całego ciała (fractionated total body irradiation, FTBI) (12 Gy) oraz etopozydu. W przypadku MD- i MMD-HSCT komponenta immunosupresyjna kondycjonowania zostaje wzmocniona najczęściej poprzez zastosowanie globuliny antytymocytarnej (anti-thymocyte globulin, ATG) dożylnie w celu uzyskania *in vivo* deplecji limfocytów T biorcy. U dzieci z FA, ze względu na ogromną wrażliwość wszystkich komórek na działanie leków alkilujących i promieniowania jonizującego, obecnie stosuje się kondycjonowanie bez napromieniania oparte na fludarabinie i ATG w połączeniu z niskimi dawkami busulfanu i cyklofosfamidu. Natomiast u dzieci z SAA/vSAA kondycjonowanie ma wyłącznie immunosupresyjny charakter i w przypadku MSD-HSCT składa się z cyklofosfamidu oraz ATG, natomiast w przypadku transplantacji od dawców alternatywnych obecnie najlepsze wyniki uzyskuje się podając fludarabinę, ATG i cyklofosfamid w dawce zredukowanej. Należy wspomnieć, że od końca lat 90. u biorców demonstrujących przed HSCT wykładniki zwiększonego ryzyka powikłań związanych z narządową toksycznością kondycjonowania mieloablacyjnego (regimen related toxicity, RRT) coraz częściej stosuje się tzw. kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (reduced intensity conditioning, RIC), tj. niemieloablacyjne. W pediatrii RIC-HSCT stosowane jest przede wszystkim u dzieci z chorobami nierozrostowymi, bowiem na ogół trwałe mieszane chimeryzmy hematopoetyczne wystarczą do wyleczenia tych chorób, a mała toksyczność narządowa RIC jest szczególnie pożądana w tej grupie chorych. Natomiast u dzieci z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego zastosowanie RIC-HSCT dopuszcza się wyłącznie w razie stwierdzenia przeciwwskazań do kondycjonowania mieloablacyjnego oraz przed drugą allo-HSCT u dzieci, u których doszło do wznowy po pierwszej HSCT poprzedzonej kondycjonowaniem mieloablacyjnym.

Megachemioterapia przed auto-HSCT u biorców z chorobą nowotworową powinna charakteryzować się przede wszystkim zdolnością do przełamania oporności rezydualnych komórek nowotworowych na konwencjonalne dawki cytostatyków. Obecnie u dzieci z guzami litymi i u dzieci z AML najczęściej stosuje się megachemioterapię złożoną z wysokich dawek busulfanu i melfalanu. U dzieci z ALL i B-komórkowym NHL zwykle podaje się busulfan z etopozydem i cyklofosfamidem, natomiast u dzieci z chłoniakiem limfoblastycznym lub z anaplastycznym chłoniakiem olbrzymiokomórkowym kondycjonowanie BEAM (BCNU + etopozyd + arabinozyd cytozyny + melfalan). Podanie autologicznych HSC umożliwia rekonstrukcję krwiotworzenia, jednak w odróżnieniu od allo-HSCT nie demonstruje efektu immunoterapeutycznego. Co więcej, autologiczny materiał przeszczepowy może zawierać rezydualne komórki nowotworowe, co dodatkowo sprzyja występowaniu poprzyszczepowej wznowy choroby. Zarówno transplantację allogeniczną, jak i autologiczną komórek krwiotwórczych przeprowadza się zwykle dopiero 48 godzin po zakończeniu kondycjonowania (dzień „0”), tj. po eliminacji z krwi biorcy cytostatyków zastosowanych w kondycjonowaniu i/lub ich aktywnych metabolitów.

Rekonstrukcja układu krwiotwórczego po HSCT

O przyjęciu przeszczepu allogenicznego HSC świadczy liczba neutrofilów (absolute neutrophil count, ANC) wynosząca $\geq 0,5 \times 10^9/l$ przez 3 kolejne dni i/lub liczba krwinek płytkowych $\geq 20 \times 10^9/l$ utrzymująca się przez co najmniej 3 kolejne dni bez przetoczeń koncentratu krwinek płytkowych przez ostatnich 7 dni. Wartości te spostrzega się na ogół 2–3 tygodnie po MSD-HSCT i około 3–4 tygodni po MD-HSCT, zwykle nieco wcześniej, jeśli przeszczepiane komórki CD34+ pochodziły z krwi obwodowej. Wykładniki przyjęcia przeszczepu najpóźniej pojawiają się po transplantacji krwi pępowinowej, zwłaszcza niespokrewnionej, w tym ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ około 4. tygodnia, a liczba krwinek płytkowych $\geq 20 \times 10^9/l$ około 5. tygodnia po HSCT. Brak przyjęcia przeszczepu należy rozpoznać jeśli do 28. dnia ANC nie przekroczyła $0,5 \times 10^9/l$, a odrzucenie przeszczepu jeśli ANC, pomimo wcześniej spostrzeganych wykładników przyjęcia przeszczepu, obniżyła się do wartości $< 0,2 \times 10^9/l$ i utrzymuje się na tym poziomie co najmniej przez kolejne 3 dni. Bardziej precyzyjną ocenę przyjęcia przeszczepu gwarantują badania ilościowe poprzyszczepowego chimeryzmu hematopoetycznego z użyciem metody PCR w czasie rzeczywistym (RQ-PCR), które pozwalają na analizę chimeryzmu na poziomie 0,01–0,001% (10^{-4} – 10^{-5}). Badania chimeryzmu mają szczególne znaczenie po MMD- oraz haplo-HSCT, po których ryzyko odrzucenia przeszczepu jest największe oraz u dzieci z wysokim ryzykiem poprzyszczepowej wznowy choroby rozrostowej układu krwiotwórczego. Po przeszczepieniu autologicznych komórek CD34 z krwi obwodowej ANC przekracza $0,5 \times 10^9/l$ zwykle już około 2. tygodnia, natomiast liczba płytek krwi wzrasta do $\geq 20 \times 10^9/l$ dopiero około 4–5 tygodnia.

Rekonstrukcja immunologiczna, zwłaszcza po allo-HSCT, jest złożonym procesem zależnym od wielu czynników, który ma istotny wpływ na odległe wyniki HSCT, bowiem bezpośrednio z nim wiąże się ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych. Stąd rekonstrukcja immunologiczna zostanie bardziej szczegółowo omówiona w powiązaniu z powikłaniami infekcyjnymi spostrzeganymi po HSCT.

Wczesne i odległe powikłania związane z HSCT

Zarówno po auto-HSCT, jak i po allo-HSCT mogą wystąpić powikłania spowodowane toksycznością narządową kondycjonowania oraz powikłania infekcyjne, a w przypadku transplanta-

cji allogenicznej także powikłania immunologiczne, tj. brak przyjęcia lub odrzucenie przeszczepu oraz ostra i przewlekła GvHD. Ryzyko wystąpienia powikłań immunologicznych i infekcyjnych jest szczególnie wysokie po MD-, MMD- i haplo-HSCT. Powikłania, które występują do 100. dnia po HSCT określane są jako wczesne, a występujące po tym terminie jako późne. Odpowiednia profilaktyka, wczesna diagnostyka oraz wyprzedzające leczenie powikłań HSCT wpływają istotnie na odległe wyniki transplantacji, ponieważ powikłania są u dzieci z chorobami rozrostowymi najczęstsze po wznowie, a u dzieci z chorobami nierozrostowymi wyłączną przyczyną jej niepowodzeń.

Wczesne powikłania toksyczne kondycjonowania są w większości podobne do powikłań spostrzeganych u dzieci leczonych za pomocą intensywnej konwencjonalnej chemioterapii (nudności, wymioty, brak łaknienia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego, hepatopatia, utrata owłosienia, krwotoczne zapalenie pęcherza). Podobna jest również ich profilaktyka i zasady postępowania w przypadku wystąpienia tych powikłań.

Natomiast, w odróżnieniu od pacjentów poddawanych wyłącznie konwencjonalnej chemioterapii, u biorców allogenicznych HSC występują także szczególnie niebezpieczne, zagrażające życiu powikłania związane z uszkodzeniem śródbłonna naczyń krwionośnych, do którego dochodzi pod wpływem najczęściej równoczesnego działania kilku czynników, takich jak cytostatyki i napromienianie stosowane w kondycjonowaniu, leków stosowanych w profilaktyce GvHD oraz wysokich stężeń cytokin prozapalnych, leukotrienów i tromboksanów uwalnianych w związku z kondycjonowaniem, zakażeniem i/lub GvHD. Uszkodzenie śródbłonna prowadzi do aktywacji kaskady krzepnięcia i układu dopełniacza, co skutkować może rozwojem choroby okluzyjnej naczyń żylnych wątroby (veno-occlusive disease, VOD), zespołu przeciekania drobnych naczyń (capillary leak syndrome), zespołu wszczepiania (engraftment syndrome), uogólnionego krwawienia do pęcherzyków płucnych (diffuse alveolar haemorrhage, DAH), mikroangiopatii (transplantation-associated microangiopathy, TAM) oraz idiopatycznego zapalenia płuc (idiopathic pneumonia syndrome). Wszystkie wymienione zespoły charakteryzują się poważnym rokowaniem z możliwością rozwoju zespołu niewydolności wielonarządowej (ang. multiorgan dysfunction syndrome, MODS) i śmiertelnością 18–97%.

Powikłania infekcyjne. Połączone działanie cytotoksyczne i immunosupresyjne kondycjonowania oraz leków stosowanych w profilaktyce i leczeniu GvHD, a u części biorców także *ex vivo* i/lub *in vivo* deplecja limfocytów CD3, powoduje, że u każdego biorcy HSC dochodzi do załamania zarówno ogólnoustrojowych, jak i miejscowych mechanizmów odpornościowych. Ryzyko zakażeń po HSCT zależy od wielu czynników, w tym od infekcji przebytych przed HSCT, rodzaju transplantacji, rodzaju kondycjonowania, dawki limfocytów CD3, zastosowanej profilaktyki GvHD, a w razie wystąpienia GvHD stopnia jej nasilenia i czasu trwania oraz zastosowanego leczenia. Jednak ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych po HSCT jest przede wszystkim wypadkową zaburzeń poszczególnych mechanizmów odporności przeciwzakaźnej spostrzeganych w kolejnych tygodniach po zabiegu. Stąd, w zależności od tego, które z zaburzeń odporności dominują, okres potransplantacyjny dzieli się na trzy fazy, tj. 1) fazę wczesną (aplastyczną) (do 20–30 dnia po HSCT), 2) fazę pośrednią (od 1 do 3–4 miesiąca po allo-HSCT) i 3) fazę późną (od 3–4 miesiąca po allo-HSCT). W 1. fazie zakażenia wywołane są najczęściej przez bakterie, zwłaszcza Gram-dodatnie, grzyby chorobotwórcze, głównie *Aspergillus sp.* oraz wirusy, przede wszystkim wirus opryszczki zwykłej. W 2. fazie szczególnie często występują reaktywacje zakażeń CMV, EBV, ADV i BKV, a w 3. fazie nadal zwiększona jest podatność na zakażenia wirusowe oraz na zakażenia wywołane bakteriami posiadającymi otoczkę. W tej fazie szczególnie groźne i trudne do opanowania

są zakażenia, zwłaszcza wirusowe i grzybicze, występujące u biorców z objawami nasilonej, długo utrzymującej się i długotrwale leczonej za pomocą leków immunosupresyjnych przewlekłej GvHD. Jeszcze przed wykonaniem HSCT, należy zarówno u biorcy, jak i dawcy komórek krwiotwórczych wykryć i wyleczyć wszelkie aktywne ogniska zakażenia. Profilaktyka zakażeń, która została omówiona w dalszej części rozdziału jako element postępowania i leczenia wspomagającego przed i po HSCT, powinna uwzględniać zaburzenia odporności przeciwniekcyjnej charakterystyczne dla poszczególnych faz po HSCT oraz patogenny będące najczęstszą przyczyną powikłań infekcyjnych.

Powikłania immunologiczne. Powikłania immunologiczne występują wyłącznie po allo-HSCT i jak już poprzednio wspomniano należą do nich brak przyjęcia/odrzućcie przeszczepu oraz ostra i przewlekła GvHD. Brak przyjęcia/odrzućcie przeszczepionych komórek krwiotwórczych jest następstwem ich zniszczenia przez limfocyty T i komórki NK biorcy, które przetrwały kondycjonowanie lub przez przeciwciała. Po mieloablacyjnym kondycjonowaniu powikłanie to występuje u ok. 1% biorców po MSD-HSCT oraz MD-HSCT i u ok. 5% biorców po MMD-HSCT. Poza stopniem niezgodności pomiędzy biorcą i dawcą komórek krwiotwórczych w zakresie HLA oraz *loci*, których dotyczą te niezgodności, ryzyko braku przyjęcia przeszczepu wzrasta, jeśli z materiału przeszczepowego usunięto limfocyty T, jeśli dawka przeszczepianych HSC była niska, jeśli zastosowano kondycjonowanie niemieloablacyjne, jeśli między biorcą i niespokrewnionym dawcą występowała tzw. duża niezgodność grup krwi w układzie AB0, a także jeśli jeszcze przed allo-HSCT doszło do alloimmunizacji biorcy.

Zasadniczym i specyficznym immunologicznym powikłaniem allo-HSCT jest GvHD, która stanowi zespół objawów klinicznych będących następstwem interakcji limfocytów T dawcy z komórkami biorcy prezentującymi antygeny układu HLA w tzw. narządach docelowych. Wyróżnia się ostrą GvHD (do dnia +100 po allo-HSCT) oraz przewlekłą GvHD (po dniu +100 po allo-HSCT). Jednak u chorych poddanych niemieloablacyjnemu kondycjonowaniu, którzy otrzymali infuzję limfocytów dawcy objawy charakterystyczne dla przewlekłej GvHD mogą pojawić się jeszcze przed dniem +100 po transplantacji. Ostra GvHD w zależności od spostrzeganych czynników ryzyka występuje u ok. 10–30% biorców po MSD i u ok. 30–60% po UD-HSCT, natomiast przewlekła GvHD u ok. 30–50% chorych po MSD-HSCT i u ok. 60–70% po UD-HSCT. Aż 15% zgonów z powodu powikłań po MSD-HSCT oraz UD-HSCT spowodowanych jest ostrą lub przewlekłą GvHD.

Rozwojowi ostrej GvHD sprzyja uszkodzenie tkanek spowodowane kondycjonowaniem, a zwłaszcza uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, któremu towarzyszy przemieszczanie się produktów bakteryjnych ze światła przewodu pokarmowego i uwalnianie prozapalnych cytokin. Wymienione cytokiny wzmagają ekspresję antygenów układu HLA oraz aktywują komórki prezentujące antygen biorcy. Niezgodności w zakresie prezentowanych antygenów układu HLA prowadzą do aktywacji drogi pobudzenia w limfocytach T dawcy z następową aktywacją transkrypcji genów dla IL-2, INF-gamma oraz ich receptorów. IL-2 oraz INF-gamma indukują limfocyty cytotoksyczne (CTL), komórki NK oraz uwalnianie cytokin prozapalnych przez monocyty i makrofagii. W rezultacie dochodzi do bezpośredniego działania CTL i NK przeciw komórkom docelowym biorcy (komórki warstwy podstawnej naskórka, komórki nabłonkowe w strefach odnowy błony śluzowej przewodu pokarmowego, komórki nabłonka wyścielającego międzyzrazikowe kanaliki żółciowe i hepatocyty oraz komórki układu krwiotwórczego, limfatycznego i śródbłonka naczyń), skutkującego ich uszkodzeniem i apoptozą. Nasilenie klinicznych objawów ostrej GvHD ze strony skóry, przewodu pokarmowego i wątroby oraz pogorszenie stanu ogólnego ocenia się w pięciostopniowej skali od 0 do IV (tabela 5).

Tabela 5. Ocena stopnia nasilenia klinicznych objawów ostrej GvHD wg Glucksberga i wsp. (1974) oraz Deega i Cottler-Foxa (1994).

Zajęcie poszczególnych narządów				Łączny stopień nasilenia ostrej GvHD			
Narząd	Objawy	Natężenie	Stopień	I°	II°	III°	IV°
skóra	rumień skóry (% pow. ciała)	< 25%	1+	X	X		
	rumień skóry (% pow. ciała)	25% - 50%	2+	X	X	X	X
	rumień skóry (% pow. ciała)	> 50%	3+		X	X	X
	złuszczenie skóry		4+				X
przewód pokarmowy	biegunka (ml / dzień)	> 500	1+		X		
	biegunka (ml / dzień)	> 1 000	2+			X	X
	biegunka (ml / dzień)	> 1 500	3+			X	X
	ból brzucha i niedrożność		4+				X
wątroba	bilirubina (mg / dl)	2 – 3	1+		X		
	bilirubina (mg / dl)	3,1 - 6	2+			X	X
	bilirubina (mg / dl)	6,1 - 15	3+			X	X
	bilirubina (mg / dl)	> 15	4+				X
stan ogólny	pogorszenie		1+		X		
	pogorszenie		2+			X	
	pogorszenie		3+				X

GvHD zapobiega się podając cyklosporynę A od dnia -1 przez okres 3–4 miesięcy po allo-HSCT, w przypadku MD- i MMD-HSCT w połączeniu z ATG (w dniach od -4 do -1) i metotrekstatem (3–4 dawki między 1. i 11. dniem po zabiegu). W leczeniu ostrej GvHD, poza cyklospory-

ną A, stosuje się przede wszystkim wysokie dawki metyloprednizolonu, a w razie oporności na metyloprednizolon (progresja po 3 dniach leczenia lub brak poprawy po 7 dniach lub częściowa odpowiedź na leczenie po 14 dniach) także ATG.

Przewlekła GvHD u większości biorców rozwija się na podłożu ostrej GvHD. W jej etiopatogenezie najważniejszą rolę odgrywa utrata zdolności do selekcji autoreaktywnych limfocytów Th2 przez grasicę uszkodzoną pod wpływem kondycjonowania i/lub ostrej GvHD. W rezultacie autoreaktywne limfocyty Th2 uwolnione na obwód z grasicy sprzyjają produkcji autoprzeciwciał przez limfocyty B. Narządy docelowe to skóra, śluzówki jamy ustnej i przewodu pokarmowego, spojówki, płuca, mięśnie i stawy, narządy moczowo-płciowe, wątroba, błony surowicze, układ krwiotwórczy i układ immunologiczny. Symptomatologia przewlekłej GvHD jest podobna jak w autoimmunizacyjnych chorobach tkanki łącznej. Dominują objawy skórne o charakterze twardziny, przewlekłe zanikowe zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i jelit, zespół tzw. suchych śluzówek i spojówek, zapalenie wielomięśniowe, ograniczenie ruchomości stawów, obturacyjno-restrykcyjne zaburzenia czynnościowe płuc z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub zarostowym zapaleniem oskrzeli, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie okolicy pochwy i sromu ze zmianami zanikowymi, stulejka, upośledzenie funkcji układu krwiotwórczego i immunologicznego. Wyróżnia się postać ograniczoną przewlekłej GvHD (z ograniczonym zajęciem skóry i/lub zaburzeniami funkcji wątroby) oraz postać uogólnioną (z ograniczonym lub uogólnionym zajęciem skóry i/lub zaburzeniami funkcji wątroby oraz zajęciem jakiegokolwiek innego narządu lub narządów). W leczeniu przewlekłej GvHD stosowane są przede wszystkim kortykosteroidy, często w połączeniu z cyklosporyną A. W przypadku oporności na kortykosteroidy (brak poprawy po 2 miesiącach terapii lub progresja choroby po miesiącu od rozpoczęcia leczenia) zaleca się wysokie dawki metyloprednizolonu, a w dalszej kolejności w razie potrzeby mykofenolan mofetylu i/lub rytuksymab. Upośledzenie funkcji układu immunologicznego związane z przewlekłą GvHD w połączeniu z jej długotrwałym leczeniem immunosupresyjnym prowadzi do wyjątkowej podatności na zakażenia, stąd w trakcie leczenia przewlekłej GvHD nieodzowne jest opisane w dalszej części rozdziału postępowanie i leczenie wspomagające. W terapii przewlekłej, a także ostrej GvHD coraz większe zastosowanie znajduje tzw. fotofereza pozaustrojowa (extracorporeal photopheresis, ECP), która opiera się na immunomodulacyjnym działaniu UVA na komórki jednojądrzaste separowane na drodze aferezy i poddane fotosensibilizacji za pomocą 8-methoxypsoralenu (8-MOP). W rezultacie indukowana zostaje apoptoza komórek efektorowych GvHD. Zaletą ECP jest brak działania immunosupresyjnego.

Późne następstwa transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci. Odległe następstwa HSCT związane są przede wszystkim z toksycznością mieloablacyjnego kondycjonowania poprzedzającego transplantację. U dzieci i młodzieży, w odróżnieniu od biorców dorosłych, pod wpływem kondycjonowania dochodzi nie tylko do toksycznego uszkodzenia narządów, ale przede wszystkim do zaburzeń procesów wzrastania i dojrzewania. Zakres i stopień tych zaburzeń zależy przede wszystkim od wieku w chwili HSCT, rodzaju kondycjonowania, a u dzieci z chorobą rozrostową także od wcześniej stosowanego leczenia. Ponadto u dzieci i młodzieży ze względu na dłuższy czas przeżycia po HSCT wyższe jest prawdopodobieństwo wystąpienia wtórnego nowotworu. Do najczęstszych późnych następstw HSCT przeprowadzonej w wieku rozwojowym należą niedobór wzrostu, bezpłodność i niedoczynność tarczycy i to one, poza przewlekłą GvHD, w największym stopniu wpływają na jakość życia po HSCT. Stąd po HSCT nieodzowne jest systematyczne monitorowanie biorców ukierunkowane na wczesne rozpoznanie i leczenie wspomnianych powikłań. Zalecenia co do zakresu wspomnianego monitorowania i jego harmonogram, opracowane z uwzględnieniem aktualnych zaleceń European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR oraz American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) przedstawiono w tabeli 6. Wziąwszy pod uwagę zakres monitorowania odległych następstw HSCT należy podkreślić, że wymaga ono współpracy wielu specjalistów

i w związku z tym koordynacji, za którą początkowo odpowiedzialny jest ośrodek transplantacyjny, a następnie ośrodek onko-hematologii dziecięcej, który ustalił rozpoznanie, przeprowadził leczenie konwencjonalne i skierował dziecko do transplantacji. Po 18. roku życia powinien tę koordynację przejąć ośrodek onko-hematologii dla dorosłych we współpracy z lekarzem rodzinnym, bowiem biorcy komórek krwiotwórczych wymagają specjalistycznego nadzoru aż do końca życia.

Tabela 6. Ocena stanu zdrowia i monitorowanie odległych następstw HSCT u dzieci i młodzieży (wg zaleceń EBMT i CIBMTR/ASBMT, 2006).

Badany narząd, układ lub proces	Badanie	Termin badania
Stan ogólny	ocena stanu ogólnego według skali Lansky'ego (< 16 r.ż.) lub Karnofsky'ego (> 16 r.ż.);	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Rozwój fizyczny	ocena wzrostu, masy ciała i proporcji ciała; IGF-I/IGFBP-3, GH;	0, 12 m-cy → co rok*; (* w wieku pokwitaniowym co 6 m-cy) 0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Gonady	ocena wg skali Tannera; LH/FSO, estradiol (dziewczeta); testosteron (chłopcy);	0, 12 m-cy → co rok*; (* w wieku pokwitaniowym co 6 m-cy) 0, 3, 6, 12 m-cy → co rok; 0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Tarczycza	TSH, fT ₄ ; USG tarczycy;	0, 6, 12 m-cy → co rok; 0, 12 m-cy → co rok;
Układ nerwowy oraz rozwój intelektualny i stan emocjonalny	badanie neurologiczne; badanie psychologiczne;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok; 0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Narząd wzroku	badanie okulistyczne z oceną dna oka;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Narząd słuchu	badanie audiometryczne;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;
Układ immunologiczny	immunoelktroforeza, CD4, CD8;	0, 6, 12 m-cy → co rok;
Narząd żucia		
Wątroba	AspAt, AlAt, GGTP, AP, stężenie bilirubiny i albumin w surowicy; badanie serologiczne w kierunku zakażeń HBV i HCV; USG wątroby; konsultacja hepatologiczna;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok; 0, 3, 6, 12 m-cy po HSCT; w razie potrzeby; w razie potrzeby;
Układ oddechowy	spirometria oraz pulsoksymetria przed i po wysiłku fizycznym;	0, 3, 6 m-cy → co 6 m-cy przez 4 lata;
Układ krążenia	EKG, ECHO, ciśnienie tętnicze;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok;

Badany narząd, układ lub proces	Badanie	Termin badania
Układ krzepnięcia	badania koagulacyjne (u pacjentów z procesem zakrzepowo-zatorowym w wywiadzie)	0, 12 m-cy → co rok;
Układ moczowy	surowicze stężenie elektrolitów, fosforanów, kreatyniny, mocznika, badanie; klirens kreatyniny; USG nerek i dróg moczowych;	0, 3, 6, 12 m-cy → co rok; w razie wskazań; w razie wskazań;
Układ kostno-stawowy i układ mięśniowy	densytometria (u chorych długotrwale otrzymujących kortykosteroidy i u dziewcząt z zakończonym procesem dojrzewania); badanie przedmiotowe mięśni i stawów (u chorych z przewlekłą GvHD);	przed HSCT, a następnie co rok; co miesiąc, aż do ustąpienia objawów przewlekłej GvHD;

Postępowanie i leczenie wspomagające przed i podczas kondycjonowania oraz po HSCT

Przed rozpoczęciem procedury HSCT instalowany jest 2–3-światłowy centralny cewnik żylny, a następnie przeprowadza się zwykle częściową dekontaminację przewodu pokarmowego za pomocą antybiotyku o szerokim spektrum działania i leków przeciwgrzybiczych oraz dekontaminację powłok skórnych przy użyciu środków higieny o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym. Bezpośrednio przed rozpoczęciem kondycjonowania biorcę umieszcza się w pomieszczeniu lub namiocie z laminarnym przepływem i nadciśnieniem powietrza oczyszczonego przez filtry absolutne (HEPA), w którym chory pozostaje dopóki liczba leukocytów jest mniejsza od $1,5 \times 10^9/\text{l}$, a liczba neutrofilów poniżej $0,5 \times 10^9/\text{l}$. W tym okresie choremu zapewnia się sterylną bieliznę osobistą i pościelową oraz sterylność wszystkich przedmiotów, z którymi się kontaktuje. Ponadto w celu zapobieżenia zakażeniom *Pneumocystis carini* stosowany jest trimetoprim/sulfamethoxazol, który podaje się przez dwa dni w tygodniu do co najmniej 100. dnia po HSCT (z przerwą od dnia -1 do +3) lub do 28. dnia po odstawieniu leków immunosupresyjnych, np. stosowanych w leczeniu GvHD, natomiast żeby zapobiec zakażeniom wywołanym przez wirusa opryszczki oraz wirusa ospy wietrznej i półpaśca od dnia +1 do co najmniej dnia +28 podaje się acyklowir. Antybiotyki stosowane są profilaktycznie do ok. 30 dni, a leki przeciwgrzybicze do 75–100 dni po HSCT. Stężenie gammaglobulin w surowicy należy utrzymywać na poziomie powyżej 500 mg/dl, w razie potrzeby stosując ich substytucję (immunoprofilaktyka bierna). Zwykle z chwilą rozpoczęcia kondycjonowania następuje całkowita utrata łaknienia, co zmusza do włączenia żywienia parenteralnego, które kontynuuje się aż do całkowitej regeneracji śluzówek uszkodzonych przez kondycjonowanie (3–4 tygodnie). W żywieniu doustnym do 60. dnia po transplantacji stosuje się dietę ubogobakteryjną, tj. gotowaną. U wszystkich biorców po allo-HSCT co 1–2 tygodnie do dnia +100 bada się krew na obecność DNA CMV w celu wczesnego rozpoznania zakażenia CMV i w razie potrzeby podjęcia leczenia wyprzedzającego gancyklowirem. Po MD-, MMD- i haplo-HSCT należy ponadto jeden raz w tygodniu wykonywać metodą PCR badania w kierunku zakażenia wirusem Epstein-Barra (EBV) i adenowirusem (ADV). W profilaktyce zakażeń ogromne znaczenie ma również utrzymanie jałowości cewnika centralnego oraz właściwa pielęgnacja okolicy przejścia cewnika przez skórę. Cały personel medyczny oraz rodzinę towarzyszącą dziecku na oddziale transplantacji komórek krwiotwórczych obowiązuje reżim sanitarny, którego najważniej-

szymi elementami są mycie rąk, korzystanie z rękawic jednorazowego użytku, stosowanie masek chirurgicznych, okrycia głowy, dodatkowych fartuchów i ochraniaczy na obuwie. W leczeniu powikłań infekcyjnych po HSCT na ogół obowiązują podobne zasady jak u dzieci z chorobą nowotworową w okresie skrajnej neutropenii ($<0,2 \times 10^9/l$) po kolejnych cyklach intensywnej chemioterapii. Jeśli objawy zakażenia wystąpiły już po zwolnieniu z ośrodka transplantacyjnego, to pacjent powinien być ponownie przyjęty do tego ośrodka lub poddany leczeniu w ośrodku onkologii i hematologii dziecięcej najlepiej w porozumieniu z ośrodkiem transplantacyjnym. Szczególne znaczenie ma postępowanie i leczenie wspomagające u chorych z przewlekłą GvHD, na które składa się: 1. profilaktyka zakażeń (trimethoprim/sulfamethoxazol, acyclovir, leki przeciwgrzybiczne, utrzymywanie stężenia gammaglobulin powyżej 500 mg/dl, monitorowanie metodą PCR zakażeń CMV i EBV), 2. podaż kwasu ursodeoxycholinowego (w przypadku GvHD wątroby), 3. leki zapobiegające osteoporozie (jeśli stosowane są kortykosteroidy), 4. fizjoterapia, 5. ochrona skóry i spojówek (kremy z filtrami przeciw-słonecznymi oraz sztuczne łzy), a także 6. dbałość o stan odżywienia.

W późnym okresie po HSCT, tj. po upływie 6 miesięcy, w profilaktyce zakażeń bardzo istotną rolę odgrywają szczepienia ochronne, które prowadzone powinny być zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Komórek Krwiotwórczych. Należy pamiętać, aby u biorców HSC oraz u członków ich rodzin i personelu medycznego nie stosować szczepionek zawierających żywe atenuowane patogeny, w tym szczepionki BCG oraz przeciw chorobie Heinego-Medina.

We wczesnym okresie po HSCT należy utrzymywać poziom hemoglobiny powyżej 8,0 g/dl, a liczbę płytek krwi powyżej $20 \times 10^9/l$. Przetaczane składniki krwi (koncentrat erytrocytarny i koncentrat płytkowy) powinny być ubogoleukocytarne i napromienione. Jeśli nie ma możliwości stosowania preparatów ubogoleukocytarnych, wtedy CMV-ujemni biorcy powinni otrzymywać preparaty pochodzące wyłącznie od CMV-ujemnych dawców. Przed allo-HSCT należy stosować koncentrat erytrocytarny i płytkowy zgodny z grupą krwi biorcy. Po transplantacji, dopóki we krwi biorcy obecne są jego erytrocyty i izohemaglutyniny skierowane przeciw antygenom grupowym dawcy, należy tak dobierać koncentrat erytrocytarny, aby był serologicznie zgodny w układzie ABO z osoczem dawcy i biorcy, a osocze i składniki zawierające osocze, np. koncentrat płytkowy, tak aby nie reagowały z erytrocytami dawcy i biorcy. Po zmianie grupy krwi biorcy na grupę krwi dawcy wszystkie przetaczane składniki krwi powinny być zgodne z grupą krwi dawcy.

Bibliografia

1. Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Gratwohl A., Masszi T. (red.). *Haematopoietic stem cell transplantation – the EBMT Handbook*. ESH & EBMT, Paris 2008.
2. Bollard CM., Krance RA., Heslop HE. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric oncology. W: *Principles and practice of pediatric oncology* (PA Pizzo, DG Poplack, red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
3. Chybicka A. i Sawicz-Birkowska K. (red.). *Onkologia i hematologia dziecięca*. Tom I, część IV. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
4. Fabijańska-Mitek J., Nowak J. (red.). *Immunogenetyczne podstawy doboru dawców oraz przeszczepiania komórek krwiotwórczych i narządów*. OINpharma, Warszawa 2007.
5. Ljungman P. i wsp. *Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT*. Bone Marrow Transplant 2005; 35 (8): s. 737–746.
6. Rizzo JD i wsp. *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT)*. Bone Marrow Transplant 2006, 37 (3), s. 249–261.
7. Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów (DzU 2005 nr 169, poz. 1411) wraz z nowelizacją z dnia 31 sierpnia 2009 r. (DzU 2009 nr 41, poz. 1149).

XIV. Działania niepożądane cytostatyków

Dr hab. n. med. Bożenna Dembowska-Bagińska

Działaniem niepożądanym leku jest każdy niekorzystny efekt występujący po zastosowaniu zalecanej dawki leczniczej. Leki przeciwnowotworowe należą do produktów leczniczych, których stosowanie niesie za sobą wysokie ryzyko pojawienia się niepożądanych działań. Ryzyko to wynika z faktu, że większość leków cytotoksycznych nie działa swoiście i posiada niski wskaźnik terapeutyczny, co oznacza, że dawka lecznicza leku zbliżona jest do dawki toksycznej dla zdrowych tkanek [1]. Niepożądane działania cytostatyków, podobnie jak innych leków, mogą być spowodowane reakcją nadwrażliwości, w którą zaangażowany jest układ immunologiczny. Nie są one związane z działaniem farmakologicznym i dawką leku, występują dość rzadko i mogą być trudne do przewidzenia. Najczęściej jednak wszystkie niepożądane działania leków przeciwnowotworowych, manifestujące się uszkodzeniem zdrowych tkanek, powstają w wyniku hamowania podziałów komórkowych, co powoduje rozmaite uszkodzenia subletalne lub letalne komórek. Większość z niepożądanych zdarzeń związanych z mechanizmem działania leku można przewidzieć.

Do oceny niepożądanych zdarzeń leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapii, w badaniach klinicznych, stosuje się program „Common Terminology Criteria” Adverse Events (CTC AE) National Cancer Institute [2]. Jest to program wzorowany na słowniku medycznym MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), który został stworzony dla celów urzędowych do zgłaszania i monitorowania przypadków niepożądanych działań leków według uzgodnionej międzynarodowej terminologii. Jest to wartościowy sposób gromadzenia danych o lekach, określający nie tylko rodzaj, ale także częstość występowania poszczególnych niepożądanych działań. Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującego systemu klasyfikacji: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Obecnie wszystkie rejestrowane produkty lecznicze w charakterystyce produktu muszą zawierać informacje zgodne z MedDRA [3]. CTC jest systemem punktowym uwzględniającym pięć stopni nasilenia niekorzystnych zdarzeń: 1 – łagodne, 2 – umiarkowane, 3 – ciężkie, 4 – zagrażające życiu i 5 – powodujące zgon pacjenta. Jest to bardzo przydatne narzędzie pozwalające na jednolitą ocenę niepożądanych zdarzeń leczenia. System ten jest powszechnie stosowany.

Reakcje nadwrażliwości

Każdy cytostatyk może wywołać reakcje nadwrażliwości. Podczas gdy większość reakcji nadwrażliwości stymulowanych jest immunologicznie, to istnieją inne niż mediowane za pomocą IgE reakcje (reakcje anafilaktoidalne), w których nie zachodzi immunologiczne rozpoznanie antygenu, a uwalnianie mediatorów, w szczególności histaminy, odbywa się w wyniku bezpośredniej degranulacji komórek tucznych. Klasyczny podział nadwrażliwości wg Gella i Coombsa przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podział reakcji alergicznych wg Gella i Coombsa4.

Typ reakcji	Mechanizm	Objawy
I	Reakcje IgE-zależne	pokrzywka, obrzęk, skurcz oskrzeli, kurczowe bóle brzucha, wstrząs anafilaktyczny
II	Reakcje cytotoksyczne zależne od IgG, IgM	niedokrwistość hemolityczna, granulocytopenia, małopłytkowość
III	Reakcje zależne od kompleksów immunologicznych	gorączka, choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zapalenie śródmiąższowe wątroby, zapalenie nerek
IV	Reakcje opóźnione zależne od limfocytów T	wyprysk kontaktowy, wykwity pęcherzowe, wysypki krostkowe, wysypki plamisto-grudkowe

W przypadku, gdy reakcje nadwrażliwości występują ze zwiększoną częstością i zagrażają życiu pacjenta mówimy o toksyczności ograniczającej leczenie. Taki stan notuje się głównie po stosowaniu *L-asparaginazy*, *tenipozydu*, *paclitaxelu* oraz *karboplatyny*.

Specyfika cytostatyków

L-Asparaginaza

L-asparaginaza jest hydrolazą, enzymem katalizującym rozszczepienie L-asparaginy, endogennego aminokwasu niezbędnego do funkcjonowania niektórych komórek nowotworowych, w szczególności limfoblastów. Wyeliminowanie wolnej L-asparaginy prowadzi do zatrzymania cyklu komórkowego w wyniku zahamowania syntezy DNA i białek, co w konsekwencji powoduje śmierć komórek nowotworowych. L-asparaginaza jest ważnym cytostatykiem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz niezłośliwych chłoniaków. Jednocześnie jest lekiem, po zastosowaniu którego obserwuje się reakcje nadwrażliwości u 10–40% pacjentów. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobami alergicznymi w wywiadzie, którzy otrzymywali większą liczbę kuracji zawierających L-asparaginazę lub gdy wznawiano u nich podawanie tego leku np. z powodu wznowy choroby. L-asparaginaza jest polipeptydem pochodzenia bakteryjnego (*Escherichia coli*, *Erwinia chrysanthemi*) i jest to główna przyczyna jej immunogenności. Poza reakcją typu I opisywane

są również przypadki reakcji typu II [5] (tab. I). Najczęściej reakcje nadwrażliwości pojawiają się w drugim tygodniu leczenia bądź później i występują około 1 godziny po podaniu leku. W 66% przypadków stwierdza się pokrzywkę, ale wystąpić mogą pełne objawy wstrząsu anafilaktycznego [6]. Aby uniknąć bądź zmniejszyć niepożądane działania L-asparaginazy stworzono nowy produkt Pegasparaginazę, w którym L-asparaginazę pochodzenia *E coli* związane z glikolem polietylenowym. Niestety i ta forma leku nie wyeliminowała całkowicie reakcji nadwrażliwości, ale odsetek niekorzystnych zdarzeń (13%) jest niższy dla tego leku w porównaniu do L-asparaginazy *E coli* (21%). W trakcie stosowania pegasparaginazy stwierdza się lepszą eliminację asparaginy oraz niższe stężenie przeciwciał przeciwko asparaginazie w stosunku do innych preparatów, co może mieć korzystny wpływ na ostateczny wynik leczenia [7].

Tenipozyd, etopozyd

Tenipozyd i etopozyd są alkaloidami rośliny mądryka (*podophyllum*) i inhibitorami topoisomazy II. Oba leki wchodzi w skład programów wielolekowych chemioterapii wielu nowotworów u dzieci i wywołać mogą reakcje nadwrażliwości. Tenipozyd może je wywołać nawet u 41% otrzymujących go pacjentów; jest to częściej niż w przypadku etopozydu [8, 9, 10]. Nie wyjaśniono co jest przyczyną reakcji nadwrażliwości. Substancją pomocniczą w preparacie tenipozydu jest cremophor, a w etopozydzie polisorbit 80 i etanol. Cremophor jest również substancją pomocniczą w preparacie *paclitaxelu* i to jemu przypisuje się rolę w wywoływaniu reakcji nadwrażliwości. Być może więc nie sama substancja czynna, a substancje pomocnicze są przyczyną powstawania reakcji nadwrażliwości, tym bardziej że po podaży formy doustnej etopozydu nie obserwuje się reakcji nadwrażliwości. Pojawienie się reakcji nadwrażliwości nie jest zależne od dawki obu leków. W pracy O'Dwyera wykazano, że u 32% pacjentów reakcje te wystąpiły na początku leczenia i nie miały związku z zastosowaną dawką tenipozydu. Najczęściej objawy nadwrażliwości mają charakter reakcji typu I, takich jak duszność, spadek ciśnienia bądź nadciśnienie, poty, pokrzywka, świąd skóry. Objawy pojawić się mogą w kilka minut lub wiele godzin po podaniu leku. Podobne reakcje wywołuje etopozyd, chociaż istnieje mało danych o częstotliwości ich występowania, najprawdopodobniej z powodu ich niezgłaszania.

Cysplatyna i karboplatyna

Cysplatyna jest lekiem, który rzadko (6%) wywołuje reakcje nadwrażliwości, a ich częstotliwość występowania wzrasta wraz z liczbą zastosowanych kuracji. Opisuje się, że reakcje te rozwijają się gdy pacjent otrzyma 6 i więcej kuracji cysplatyny [11]. Najczęściej są to objawy reakcji typu I. Reakcje te mogą być również wywołane przez mannitol, który jest substancją pomocniczą preparatu cysplatyny, i po stosowaniu którego opisywane są reakcje nadwrażliwości. Cysplatyna wywołac może także reakcje typu II – anemię hemolityczną oraz typu IV, szczególnie u personelu medycznego mającego bezpośredni kontakt z lekiem. Karboplatyna jest związkiem pochodnym platyny. Wywołuje reakcje nadwrażliwości podobne jak cysplatyna, ale występują one zdecydowanie częściej (6–12%). Opisuje się przypadki krzyżowej reaktywności obu leków.

Arabinozyd cytozyny

Arabinozyd cytozyny należy do leków wywołujących reakcje nadwrażliwości głównie typu I. Szacuje się, że mogą one dotyczyć od 5 do 30% pacjentów i najczęściej objawiają się zmianami skórnymi. Opisuje się również pacjentów, u których najczęściej w 6–12 godzin od zastosowania arabinozydu cytozyny występowała gorączka, bóle mięśni i kości, bóle w klatce

piersiowej, wysypka grudkowa, zapalenie spojówek oraz osłabienie. Zespół ten został opisany przez Castleberry'ego i uważa się, że może to być reakcja nadwrażliwości typu III [12]. Podczas gdy reakcje typu I nie wydają się być zależne od dawki leku, to erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół „ręka–stopa”) związana jest najczęściej ze stosowaniem wysokich (ponad 1 g) dawek arabinozydu cytozyny i dotyczy od 6 do 40% chorych. Zespół ten pojawia się około 6 dni po podaniu leku i objawia się zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem powierzchni podeszwowej stopy oraz dłoni, czasem z towarzyszącym łuszczeniem się skóry tych okolic. Objawy zespołu mogą być poprzedzone uczuciem mrowienia i drętwienia stóp i/lub dłoni. Opisuje się również występowanie zapalenia gruczołów potowych ekrynowych, wywołanego stosowaniem arabinozydu cytozyny. Być może powstaje on w mechanizmie reakcji typu IV. Niektóre cytostatyki wywołują bardzo rzadko występujące reakcje nadwrażliwości. **Metotreksat** może spowodować zapalenie płuc, któremu towarzyszą: wysypka skórna, eozynofilia, adenopatia węzł płuc. Wydaje się, że jest to reakcja typu III. W trakcie podaż **bleomycyny** obserwuje się zwiększenie ciepłoty ciała do powyżej 40 st. C, którym może towarzyszyć spadek ciśnienia i rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, mogące prowadzić do zgonu pacjenta. Stan ten najprawdopodobniej występuje u osób nadwrażliwych i spowodowany jest bezpośrednim uwalnianiem cytokin pyrogennych (czynnika TNF alfa).

W przypadku stosowania cytostatyków o znanym działaniu anafilaktycznym należy wdrożyć postępowanie profilaktyczne i pamiętać, aby leki te nie były zlecane w porze wieczornej lub nocnej i aby pacjent miał zabezpieczony dostęp do żyły. W 6–12 godzin przed planowanym leczeniem zaleca się podanie 10–12 mg deksametazonu oraz 50 mg pochodnych difenhydraminy. Następnie zaleca się premedykację podając ww. leki dożylnie w 30 minut przed podaniem cytostatyku. Zaleca się również podanie ranitydyny w dawce 150 mg.

Nudności i wymioty

Z praktycznego punktu widzenia najbardziej uciążliwym i ważnym bezpośrednim działaniem niepożądanym cytostatyków są nudności i wymioty. Każdy cytostatyk może je powodować. W tabeli 2 zestawiono stosowane u dzieci cytostatyki wywołujące wymioty.

Tabela 2. Emetogenność leków przeciwnowotworowych [13] (Grunberg i wsp. 2005)

Stopień ryzyka /Częstość	Lek/dawka
Wysoki > 90%	cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $> 1500 \text{ mg/m}^2$, dakarbazylna, karmustyna $> 250 \text{ mg/m}^2$, prokarbazylna (doustnie)
Średni 30–90%	busulfan $> 4 \text{ mg/dawkę}$, cisplatyna $< 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$, cytarabina $> 1000 \text{ mg/m}^2$, daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd (doustnie), ifosfamid, irynotekan, lomustyna, melfalan $> 50 \text{ mg/m}^2$, metotreksat $250\text{--}1000 \text{ mg/m}^2$

Stopień ryzyka /Częstość	Lek/dawka
Niski 10–30%	cytarabina 100–200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, metotreksat < 250 mg/m ² , temozolomid, topotekan
Minimalny < 10%	asparaginaza, bleomycyna, busulfan (dawki standardowe), chlorambucil (doustnie), deksrazoksan, fludarabina, hydroksymocznik (doustnie), kladrybina, melfalan (doustnie), metotreksat 50 mg/m ² , rituksymab, tioguanina (doustnie)

Czas pojawienia się i utrzymywania wymiotów jest różny dla poszczególnych cytostatyków oraz pacjentów. W tabeli 3 zestawiono najczęściej obserwowany czas wystąpienia i trwania wymiotów dla cytostatyków najczęściej stosowanych u dzieci.

Tabela 3. Czas wystąpienia i trwania wymiotów po niektórych cytostatykach.

Cytostatyk	Początek pojawienia się wymiotów (godz.)	Czas trwania (godz.)
cysplatyna -faza opóźniona	2–4 18–48	24 48–72
dakarbazyne	0–3	6–24
aktynomycyna D	0–6	8–24
arabinozy cytozyny (wysokie dawki)	0–6	8–24
cyklofosfamid	4–18	12–72
karboplatyna	0	6–36
ifosfamid	3–6	6–12
lomustyna	2–6	8–36
doksorubicyna	4–6	6–48

Mielosupresja

Wszystkie cytostatyki powodują mielosupresję o różnym stopniu nasilenia, pod postacią neutropenii, małopłytkowości i/lub niedokrwistości. Stopień mielosupresji zależy między innymi od kinetyki komórek krwi, czynników osobniczych oraz rodzaju stosowanych cytostatyków. Istnieją duże różnice w dynamice i kinetyce poszczególnych krwinek. Neutrofile posiadają krótki czas przeżycia we krwi obwodowej (6–8 godzin) i w związku z tym kolejne ich populacje powstają w odstępach 24-godzinnych. Z kolei najdłużej żyją erytrocyty (100–120 dni), a płytki krwi około

10 dni. Osobnicze różnice przemian leków, ich wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania mogą mieć istotny wpływ nie tylko na skuteczność, ale i na bezpieczeństwo farmakoterapii. Większość cytostatyków uszkadza intensywnie dzielące się komórki ukierunkowane (późne prekursorzy komórek krwi). Po tych lekach najgłębszy spadek wartości morfologii (nadir) występuje w okresie 7–14 dni (od pierwszego dnia podania leku), a powrót do wartości prawidłowych w okresie 14–21 dni. Istnieją cytostatyki takie jak *busulfan*, *melfalan*, *thiotepa*, *karmustyna*, *lomustyna*, które działają na wczesne prekursorzy lub komórki macierzyste. Po tych lekach objawy niepożądane, w postaci mielosupresji mogą wystąpić ok. 25–40 dni po chemioterapii. Generalnie cytostatyki o działaniu niezależnym od cyklu podziałowego są bardziej mielosupresyjne niż np. leki cyklozależne.

Do cytostatyków o najmniejszym działaniu mielosupresyjnym należą: *bleomycyna*, *wikn-rystyna*, *asparaginaza*, *cysplatyna*. Należy pamiętać, że nadir wartości morfologii krwi ustalony był dla pojedynczych cytostatyków, natomiast u dzieci stosuje się chemioterapię wielolekową. W skład jednej kuracji mogą wchodzić nawet 4 cytostatyki i wtedy nadir wartości morfologii krwi może wystąpić wcześniej, a powrót do wartości prawidłowych później niż przewidywane dla poszczególnych leków.

Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (mucositis)

Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego w przebiegu chemioterapii występuje u 20–75% pacjentów. Patogeneza tego powikłania jest złożona. Uważa się, że poza bezpośrednim działaniem uszkadzającym cytostatyków na DNA szybko dzielących się komórek nabłonka przewodu pokarmowego, ważną rolę w uszkodzeniu śluzówek odgrywają również generowane przez cytostatyki wolne rodniki. Wczesne zmiany powstają w komórkach śródbłonka naczyń śluzówek oraz tkanki łącznej, chociaż mucositis uważany jest za proces wybitnie nabłonkowy. Uszkodzenie tkanki łącznej prowadzi do fragmentacji białka fibronektyny, co może powodować uwolnienie prozapalnych cytokin w tym TNF alfa, oraz uszkadzających nabłonek metaloprotein. Proces rozpoczyna się 3–10 dni od chemioterapii. Na powierzchni śluzówek, w dowolnym miejscu powstaje zaczerwienienie, obrzęk, a w ciągu kolejnych 3–5 dni owrzodzenie. Tabela 4 przedstawia stopnie ciężkości mucositis wg WHO oraz NHI CTC.

Tabela 4. Stopnie ciężkości mucositis wg WHO oraz NHI CTC.

Stopień	0	1	2	3	4
WHO	bez zmian	pieczenie rumień	rumień, owrzodzenia, może jeść stałe pokarmy	owrzodzenia, może pić	nie może pić
CTC	-	bezbolesne owrzodzenia, rumień lub umiarkowane pieczenie, bez owrzodzeń	bolesny rumień, obrzęk, owrzodzenia, może jeść/połykać	rumień, obrzęk lub owrzodzenia, wymaga nawodnienia dożylnego	owrzodzenia, wymaga żywienia pozajelitowego

Gojenie zmian trwa zazwyczaj od 1 do 2 tygodni. Częstość występowania i nasilenie mucositis zależy od rodzaju cytostatyku, dawki, sposobu podania, liczby podanych w cyklu chemio-

terapii cytostatyków oraz wcześniejszego zastosowania radioterapii na pole, w obszarze którego znalazły się śluzówki. Do leków wywołujących zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego należą przede wszystkim: *metotreksat*, *doksorubicyna*, *aktynomycyna*, *fluorouracyl*, *etopozyd*. Ciągły 24-godzinny wlew wysokich dawek *metotreksatu* działa bardziej toksycznie na śluzówki w porównaniu z krótkimi wlewami, podczas gdy *fluorouracyl* podawany w bolusie powoduje bardziej nasilone zmiany zapalne śluzówek niż wlew ciągły. Następstwem mucositis mogą być odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, niedożywienie. Jeżeli uszkodzeniu śluzówek towarzyszą wymioty to drażnione śluzówki goją się z opóźnieniem. Opóźnione gojenie związane jest również z zaburzeniami lub utratą smaku, które towarzyszą chemioterapii i upośledzają odżywianie chorego.

Hepatotoksyczność

Efektom hepatotoksycznego działania cytostatyków może być martwica hepatocytów, uszkodzenie przewodów żółciowych, uszkodzenie komórek śródbłonki naczyńowego lub komórek gwiaździstych. Istnieje wiele mechanizmów odpowiedzialnych za polekowe uszkodzenia wątroby. Uważa się, że powstaje ono w wyniku bezpośrednich reakcji chemicznych oraz reakcji idiosynkrazji. Większość działań toksycznych cytostatyków spowodowanych jest idiosynkrazją metaboliczną lub immunologiczną. Niestety, mechanizmy uszkodzenia wątroby znane są dla niewielu cytostatyków.

Cyklofosfamid ulega metabolizmowi w wątrobie do aktywnej postaci leku, ale należy do cytostatyków o małej toksyczności. Uważa się, że *cyklofosfamid* podobnie jak *ifosfamid* można bezpiecznie stosować nawet w przypadkach zaburzonej funkcji wątroby. Pochodne nitrozomocznika, takie jak *karmustyna* i *lomustyna*, obniżają wewnątrzwątrobowe zapasy glutationu, co może zwiększać ryzyko oksydacyjnego uszkodzenia wątroby spowodowanego inną przyczyną, np. *acetaminofenem*. Zaburzenia funkcji wątroby po pochodnych nitrozomocznika mogą wystąpić nawet u 26% chorych. Manifestują się wzrostem stężenia aminotransferaz, bilirubiny i zazwyczaj mają charakter łagodny i odwracalny, ale opisywano również niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Wśród leków z grupy antymetabolitów najwięcej niepożądanych działań hepatotoksycznych u dzieci występuje po *metotreksacie* (MTX). Opisano marskość i zwłóknienie wątroby u dzieci leczonych MTX stosowanym w leczeniu podtrzymującym ostrej białaczki limfoblastycznej [14, 15]. Podwyższone stężenia transaminaz oraz dehydrogenazy kwasu mlekowego w surowicy krwi stwierdza się powszechnie po wysokich dawkach MTX stosowanych w programach leczenia mięsaka kościopochodnego. Jest to stan przejściowy, ustępuje w krótkim czasie i u dzieci nie prowadzi do przewlekłych chorób wątroby [16]. Opisano również przypadek raka wątrobowokomórkowego u pacjenta ze zwłóknieniem wątroby po leczeniu w dzieciństwie MTX z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej [17]. Działania niepożądane 6-*mercaptapuryny* mogą objawiać się jako uszkodzenia wątrobowokomórkowe bądź cholestazy. Żółtaczka pojawia się najczęściej po miesiącu od stosowania leku. Stężenie bilirubiny wzrasta do 3–7 mg/dl, a aktywność transaminaz wzrasta umiarkowanie. Opisuje się również żółtaczkę po stosowaniu 6-*tioguaniny*. *Aktynomycyna D* należy do cytostatyków o znanym działaniu hepatotoksycznym. Podawana w 5-dniowych kuracjach powodowała wzrost aktywności transaminaz u 13% dzieci leczonych z powodu guza Wilmsa, czego nie obserwowano, gdy lek podawany był jednego dnia w podwójnej dawce [18]. Po stosowaniu *inhibitorów wrzeciona kariotycznego* (np. *winkrystyny*) bardzo rzadko obserwuje się niepożądane działania ze strony wątroby, jeżeli już wystąpią to objawiają się przemijającym wzrostem aktywności aminotransferaz. *Inhibitory topoizomerazy II* (*etopozyd*, *tenipozyd*) mogą powodować ostre uszkodzenie wątroby. Natomiast *inhibitory*

topoizomerazy I (irinotekan, topotekan) powodują wzrost aktywności transaminaz, bilirubiny i/lub fosfatazy alkalicznej u 6–25 % pacjentów. *Cysplatyna* rzadko uszkadza wątrobę, ale obserwuje się przypadki stłuszczenia i cholestazy. Sugeruje się, że uszkodzenie wątroby zależne jest od zastosowanej sumarycznej dawki leku. *L-asparaginaza* należy do leków hepatotoksycznych. Uważa się, że dzieje się to w wyniku zaburzenia syntezy białek spowodowanego delecją asparaginy. Stłuszczenie wątroby spowodowane jest najprawdopodobniej obniżoną syntezą lipoprotein. Często w przebiegu leczenia asparaginazą stwierdza się obniżone stężenia albumin, ceruloplazminy, haptoglobinu, transferryny, a także czynników krzepnięcia II, VII, IX, X oraz fibrynogenu. Obserwuje się również przejściowy wzrost aminotransferaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej. *Prokarbazyna* powodować może odczyny ziarniniakowe wątroby [19].

Groźnym powikłaniem wielolekowej chemioterapii jest choroba wenookluzyjna wątroby (venoocclusive disease – VOD). Jest to zespół spowodowany niezakrzepową obliteracją drobnych wewnątrzwątrobowych naczyń żylnych przestrzeni podśródbłonkowej. Odkładanie włókniaka powoduje zwężenie naczyń i zahamowanie przepływu krwi, co prowadzić może do centrolobularnej martwicy hepatocyta. Kliniczne objawy VOD to hiperbilirubinemia $> 2\text{mg/dl}$, powiększenie wątroby lub ból w prawym podżebrzu, wzrost masy ciała o co najmniej 2% spowodowane retencją płynów. Wystąpienie przynajmniej 2 z powyższych objawów upoważnia do rozpoznania tego zespołu. Jeżeli ostra faza nie ulegnie odwróceniu, naczynia ulegają postępującemu zwłóknieniu i zanikowi trzeciej strefy zrazików wątrobowych. U pacjentów poddanych wysokodawkowanej chemioterapii i przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku zespół ten stwierdza się u około 10–20% pacjentów, a śmiertelność waha się od 7 do 50%. U 1,4% dzieci otrzymujących chemioterapię z *winkrystyną* i *aktynomycyną* z powodu guza Wilmsa obserwuje się podobny do VOD zespół hepatopatii-trombocytopenii, objawiający się hepatomegalią, hiperbilirubinemią, wzrostem aktywności transaminaz, płynem w jamie brzusznej i małopłytkowością.

Neurotoksyczność

Leki cytotoksyczne powodować mogą neuropatie: ośrodkową lub obwodową. Neuropatię ośrodkową najczęściej stwierdza się po stosowaniu *ifosfamid*u i szacuje się, że występuje u 5–30% pacjentów otrzymujących ten lek. Objawy kliniczne w postaci zaburzeń w orientacji, halucynacji, napadów drgawek, śpiączki pojawiają się w trakcie stosowania leku. Uważa się, że za neurotoksyczność odpowiedzialny jest metabolit *ifosfamid*u – chloroacetaldehyd, który bezpośrednio uszkadza tkankę nerwową, a także obniża stężenie glutationu w ośrodkowym układzie nerwowym i hamuje mitochondrialną fosforylację oksydacyjną, zaburzając metabolizm kwasów tłuszczowych. Objawy neurotoksyczne ustępują samoistnie najczęściej 24–72 godziny po zakończonym leczeniu, ale w skrajnych przypadkach stan ten może prowadzić do zgonu. Pewną rolę w leczeniu i profilaktyce encefalopatii po stosowaniu *ifosfamid*u przypisuje się błękitowi metylenowemu podawanemu drogą doustną i dożylną [20]. Neuropatia ośrodkowa objawiająca się splątaniem, sennością, śpiączką, drgawkami oraz zespołem mózgowym może wystąpić po stosowaniu wysokich dawek *arabinozydu cytozyny*. Podobne objawy wystąpić mogą po stosowaniu *L-asparaginazy*, co najprawdopodobniej związane jest zaburzoną biosyntezą białek w tkance mózgowej spowodowaną delecją asparaginy i glutaminy. *Winkrystyna* może również wywołać encefalopatię objawiającą się drgawkami oraz zespół SIADH (syndrome of inappropriate ADH secretion – zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu ADH). Neuropatia ośrodkowa może być przyczyną przerwania leczenia (toksyczność ograniczająca leczenie).

Polekowa neuropatia obwodowa jest niepożądanym działaniem, która również bywa przyczyną przerwania leczenia. Do cytostatyków stosowanych u dzieci, które najczęściej powodują

neuropatie obwodowe należy *winkrystyna*. Szacuje się, że neuropatia po *winkrystynie* występuje u ponad 90% leczonych. Objawy neuropatii zależą od rodzaju uszkodzonego nerwu. Uszkodzenie nerwów czuciowych powoduje ból, uczucie drętwienia, mrowienia, pieczenia lub utratę czucia. Uszkodzenie nerwów ruchowych powoduje osłabienie lub niedowład mięśni. Zaparcia, napadowe, kolkowe bóle brzucha, niedrożność porażenna, problemy z oddaniem moczu są typowymi objawami neuropatii z układu autonomicznego. Neuropatia nerwów czaszkowych objawić się może opadaniem powiek, zaburzeniami widzenia, a bóle żuchwy i „leniwe” żucie jest charakterystyczne dla neuropatii nerwu trójdzielnego. Uważa się, że stopień nasilenia neuropatii obwodowej wzrasta wraz z kumulacyjną dawką *winkrystyny*. Neuropatia obwodowa może być wywołana również przez *poходne platyny* i objawia się parastezjami w dystalnych częściach kończyn. Leki te, a w szczególności *cysplatyna*, powodują również utratę słuchu postępującą w czasie i zależną od sumarycznej dawki leku. Do innych leków, które powodują neuropatie, najczęściej o łagodnym przebiegu, należą *cyklofosfamid*, *prokarbazyna*, *tiotepa*, *etopozyd*, *tenipozyd*, *fluorouracyl*.

Nefrotoksyczność

Do cytostatyków o szeroko udokumentowanej nefrotoksyczności należą *cysplatyna*, *metotreksat* oraz *ifosfamid*. *Cysplatyna* powodować może ostre oraz późne powikłania. Ostra niewydolność nerek pojawia się u chorych, którzy w trakcie leczenia *cysplatyną* nie otrzymali odpowiedniego nawodnienia. W ostrej niewydolności nerek po *cysplatynie* dializa nie jest skuteczna [21]. Zaburzenia funkcji nerek obserwuje się u 28–36% chorych w trakcie i po leczeniu *cysplatyną* i zależą od zastosowanej sumarycznej dawki leku. Zaburzona funkcja nerek spowodowana jest uszkodzeniem cewek nerkowych. Uszkodzenie proksymalnej cewki nerkowej powoduje zaburzenia w reabsorpcji jonów magnezu, stąd u pacjentów otrzymujących *cysplatynę* należy spodziewać się hypomagnezemii i wprowadzić jego suplementację. *Metotreksat* nie jest lekiem o znamiennej toksyczności nerkowej, chociaż 90% leku wydalanego jest z moczem w formie niezmienionej. W przypadku stosowania wysokich dawek leku może dojść do jego wytrącenia w cewkach. Przy pH moczu 5 wysokie stężenie *metotreksatu* przekracza rozpuszczalność i lek ulega wytrąceniu. Stąd konieczność alkalizacji moczu przy stosowaniu wysokich dawek MTX. *Ifosfamid* jest cytostatykiem, który może wywoływać działania niepożądane ze strony nerek oraz pęcherza moczowego. Może między innymi powodować tubulopatie objawiające się hiperfosfaturią, glikozurią, aminoacydurią z następową niezdolnością do zakwaszania moczu. *Ifosfamid* może również wywołać krwotoczne zapalenia pęcherza moczowego. Jednym z metabolitów *ifosfamidu* jest akroleina, która w głównej mierze odpowiedzialna jest za działanie toksyczne związków oksazafosforynowych na nabłonek przejściowy dróg moczowych i wystąpienie krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego [22]. Podobnie niekorzystnie działa *cyklofosfamid*. Mesna (2-merkaptotanosulfonian sodu) jest związkiem tiolowym, miejscowo znoszącym toksyczne działanie pochodnych oksazafosforyny i musi być podawana równolegle z *ifosfamidem* lub *cyklofosfamidem* stosowanych w dawkach wyższych niż 1 g/m² [23].

Dermatotoksyczność

Większość cytostatyków powoduje wyłysienie, ponieważ leki te działają na proliferujące komórki macierzy włosa, powodując częściowe bądź całkowite zahamowanie mitoz i zaburzone procesy metaboliczne włosa. Z uwagi na fakt, że 85% włosów jest w fazie wzrostu,

to u pacjentów otrzymujących chemioterapię obserwuje się anagenowe wypadanie włosów. Proces ten dotyczy głównie owłosienia głowy, ale może objąć owłosienie innych części ciała. Jest to zazwyczaj stan przejściowy. Do rzadkości należy trwałe wyłysienie, chociaż opisywano takie przypadki po leczeniu *busulfanem* oraz *cyklofosfamidem*. Włosy zaczynają odrastać 3–4 tygodnie od zakończonej chemioterapii. Nie jest znana przyczyna obserwowanych zmian w strukturze oraz barwie odróśniętych włosów. *Metotreksat*, *fluorouracyl* oraz *dakarbazyna* zwiększają wrażliwość skóry na promienie ultrafioletowe (reakcja fotosensytywności). Już niewielka ekspozycja skóry na słońce w trakcie chemioterapii zawierającej te leki powodować może zaczerwienienie skóry, a nawet objawy oparzenia. *Metotreksat*, *etopozyd*, *doksorubicyna*, a także *gemcytabina* i *docetaksel* powodują tzw. recall reaction. Podanie wyżej wymienionych leków powoduje rumień powierzchni skóry, która wcześniej znalazła się w polu radioterapii. Do niepożądanych działań cytostatyków zalicza się również hyperpigmentację skóry spowodowaną przede wszystkim stosowaniem: *aktynomycyny*, *doksorubicyny*, *bleomycyny*, *cyklofosfamidu*, *metotreksatu*. Hyperpigmentacja może mieć charakter rozlany bądź ograniczony. *Bleomycyna* powoduje bardzo charakterystyczne linijne, do 10 cm, przebarwienia. Spekuluje się, że w wyniku drapania zwiększa się w tym miejscu przepuszczalność skóry i odkładanie bleomycyny. Po *bleomycynie*, *velbie* i *winkrystynie* obserwować można zespół Raynauda. *Aktynomycyna* oraz *metotreksat* wywołać mogą zapalenie mieszków włosowych. Zespół erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół „ręka-stopą”) opisany wcześniej jako następstwo *arabinozydu cytozyny*, może również wystąpić po zastosowaniu *doksorubicyny*, *fluorouracylu*. Wynaczenie cytostatyku poza naczynie żyłne powodować może martwicę skóry. Do leków o wybitnych właściwościach drażniących i powodujących martwicę skóry po wynaczeniu należy *doksorubicyna*.

Kardiotoksyczność

Antracykliny należą do cytostatyków o udowodnionej kardiotoksyczności. U dzieci zostało to udokumentowane w 1981 roku [24]. Uważa się że w mechanizmie uszkadzającym kardiomiocyt ważną rolę odgrywają wolne rodniki, histamina oraz prostaglandyny. Częstość występowania kardiomiopatii wzrasta wraz ze wzrostem dawki kumulacyjnej leku oraz z upływem czasu. Niewydolność mięśnia sercowego w postaci zaburzeń rytmu, zaburzeń kurczliwości, pojawić się może w trakcie leczenia, ale najczęściej u dzieci jest to problem odległy, który pojawia się wiele lat po zakończonym leczeniu. Wraz z wprowadzeniem kolejnych cytostatyków do leczenia chorób nowotworowych zauważono, że nie tylko antracykliny, ale inne cytostatyki, np. z grupy *leków alkilujących*, mogą mieć niekorzystny wpływ na mięsień sercowy.

Uszkodzenie gonad

Leki alkilujące powodują zmniejszenie liczby i uszkodzenie spermatocytów, co wiąże się z ryzykiem niepłodności. Uszkodzenie spermatocytów może być przejściowe i wzrasta wraz z kumulacyjną dawką leków. Opisuje się, że *cyklofosfamid* zastosowany w dawce sumarycznej 9g/m² powoduje azospermię [25]. *Leki alkilujące*, *antymetabolity* i *cytostatyki z grupy antybiotyków* uszkadzają jajniki. Stopień ich uszkodzenia zależy od wieku leczzonej, wysokości dawek tych leków i czasu trwania

leczenia. Opisywane są przypadki urodzenia zdrowych dzieci przez młode kobiety, które w dzieciństwie otrzymywały intensywną chemioterapię. Tak więc wydaje się, że uszkadzające gonady działanie cytostatyków może być przejściowe.

Bibliografia

1. Brus R., Danysz A., Kleinrok Z.: Podstawy farmakologii dla lekarzy, farmaceutów i studentów medycyny. Wrocław: Wydaw. Volved, 1996.
2. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, <http://ctep.cancer.gov>.
3. Medical Dictionary for Regulatory Activities dostępny na stronie <http://www.meddr.msso.com/>.
4. Gell PHG, Coombs RRA. Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
5. Fabry U.; Korholz D.; Jurgens H.; Gobel U.; Wahn V Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children-evidence of a complement mediated mechanism. *Pediatr Res.* 1985 Apr;19(4):400-8.
6. Oettgen HF, Stephenson PA., Shwartz MK. et al.; Toxicity of E coli L-asparaginase in man. *Cancer* 1970 25:253-78.
7. Silverman LB., Gelber RD., Dalton VK., et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood.* 2001;97(5):1211-1218.
8. O'Dwyer PJ., King SA., Fortner CL., Leyland-Jones B.; Hypersensitivity reactions to teniposide (VM-26): an analysis *Journal of Clinical Oncology*, Vol 4, 1262-1269, 1986.
9. Carstensen H., Nolte H., Hertz H., Jensen T.; Hypersensitivity reactions to teniposide in children. *Journal of Clinical Oncology.* 5(9);1491-2, 1987.
10. Kellie SJ., Crist WM., Pui CH. i wsp; Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991, 67:1070-75.
11. Gralla RJ., Casper ES., Kelsen DP., Braun DW. Jr, Dukeman ME., Martini N., Young CW., Golbey RB. Cisplatin and Vindesine Combination Chemotherapy for Advanced Carcinoma of the Lung: A Randomized Trial Investigating Two Dosage Schedules *Ann Intern Med* October 1, 1981; 95:414-420.
12. Castleberry RP., Crist WM., Holbrook T. i wsp.; The cytosine arabinose (araC) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9:257-264.
13. Grunberg S.M., Osoba D., Hesketh P.J. i wsp. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: an update. *Supp. Care Cancer* 2005; 13: 80-84.
14. Colsky J., Greenspan EM., Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch Pathol Lab Med* 1955;59:198-206.
15. McIntosh S., Davidson DL., O'Brien RT. et al. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr* 1977; 90:1019-1021.
16. Weber BL., Tanyer G., Poplack DG. et al. Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. *NCI Monogr* 1987;5:207-212.
17. Ruymann FB., Mosijczuk A., Sayers RJ. Hepatoma in a child with methotrexate induced hepatic fibrosis. *JAMA* 1977; 238:2631-2633.
18. Ludwig R., Weirich A., Abel U., et al. Hepatotoxicity in patients treated according to the nephroblastoma trial and study SIOP-9/GPOH. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:462-469.
19. McMaster KR., Hennigar GR. Drug-induced granulomatous hepatitis. *Lab Invest* 1981; 44:61-73.
20. Pelgrims J., De Vos F., Van den Brande J., et al. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer.* 2000; 82 (2):291-4.
21. Brivet F., Pavlovitch J-M., Gouyette A. et al.; Onefficiency of Elary prophylactic hemodialysis in cisplatin overdose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18:183-84.
22. Zalupski M., Baker LH.; Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:556-566.
23. Shaw IC Mesna and oxazaphosphorine cancer chemotherapy. *Cancer treat Rev* 1987; 14:359-364.
24. Goorin A.M. i wsp; Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: it's natural history in children; 1981; 47:2810-2816.
25. Aubier F. et al.; Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors In childhood. *J Clin Oncol* 1989; 7:304-309.
26. Principles and Practice of Pediatric Oncology pod redakcją Phillip A Pizzo; David Poplack wyd.; Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, ©2006.
27. Chemotherapy Source Book pod redakcją Perry, Micheal C. wyd Lippincott Williams & Wilkins 2008.

XV. Późne następstwa leczenia nowotworów u dzieci

Prof. dr hab. med. Maryna Krawczuk-Rybak

Systematyczny postęp w terapii nowotworów u dzieci w ostatnim 40-leciu spowodował coraz większe zainteresowanie odległymi następstwami złożonego leczenia przeciwnowotworowego. Aktualnie 5-letnie przeżycie osiąga ponad 70–80% leczonych dzieci. Populacja ozdowieńców powiększa się, co daje możliwości oceny skali i rodzaju odległych uszkodzeń narządów i jakości życia. Jak wskazują dane epidemiologiczne w Stanach Zjednoczonych, jedna osoba wśród 640 młodych dorosłych w wieku 20–39 lat przeżyła w dzieciństwie chorobę nowotworową. W wielu krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych prowadzone są longitudinalne obserwacje obejmujące dziesiątki tysięcy osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu. Dokonywana jest wielokierunkowa ocena przyczyn i stopnia uszkodzeń narządowych. Badania te wykazały, iż śmiertelność 30 lat po zachorowaniu na nowotwór wynosi 18,1%, przy czym stopniowo obserwuje się zmniejszenie śmiertelności z powodu progresji lub nawrotu choroby, natomiast wzrasta standaryzowany współczynnik śmiertelności (standardized mortality rate, SMR) z powodu drugich nowotworów (SMR=15,2), przyczyn sercowo-naczyniowych (SMR=7,0), płucnych (SMR=8,8). Aczkolwiek zaledwie ok. 11% dorosłych ozdowieńców ocenia swój stan zdrowia jako słaby lub zły, to jednak prowadzone w wielu krajach analizy wykazują, iż 60–70% osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu demonstrowuje co najmniej jedną przewlekłą dysfunkcję narządu, w tym od 27,5% do 40% – ciężką, zagrażającą życiu. Względne ryzyko rozwoju ciężkich powikłań jest najczęściej obserwowane po leczeniu guzów CUN, pierwotnych nowotworów kości, po napromienianiu całego ciała oraz po leczeniu chłoniaka Hodgkina. Wśród ciężkich lub zagrażających życiu powikłań należy wymienić: zastoinową niewydolność serca, chorobę wieńcową, udar mózgu, niewydolność nerek.

Stopień i zakres odległych powikłań jest zależny od wielu czynników:

- 1) choroby nowotworowej *per se* (lokalizacji, dysfunkcji narządu, czynników mechanicznych);
- 2) zastosowanej terapii: a/ chemioterapii: rodzaju cytostatyków, dawki sumarycznej b/ radioterapii: rodzaju, dawki frakcyjnej, sumarycznej, pola napromieniania c/ chirurgii: techniki, rodzaju i rozległości zabiegu 3. gospodarza: a/ stanu zdrowia przed chorobą b/ wieku zachorowania /terapii c/ czynników genetycznych d/ wrażliwości i zdolności naprawczych tkanek e/ funkcji innych narządów.

Powikłania ze strony serca i układu krążenia

Kardiotoksyczność związana z leczeniem przeciwnowotworowym może ujawnić się w trakcie leczenia, bezpośrednio po jego zakończeniu (tzw. wczesna – w pierwszym roku po leczeniu) lub wiele lat po zakończeniu terapii. Ekspozycja na antybiotyki antracyklinowe, zwłaszcza doksorubicynę, daunorubicynę, mitoksantron i radioterapia pól nadprzeponowych/śródpierścia stanowi szczególne zagrożenie rozwojem długotrwałej kardiotoksyczności. Czynnikiem ryzyka dla radioterapii jest: wiek pacjenta, wielkość dawki frakcyjnej i sumarycznej napromieniania, natomiast dla antracyklin: kumulacyjna dawka, metoda podania leku (wielu badaczy wskazuje, iż podanie leku w bolusie jest bardziej toksyczne aniżeli w kilkugodzinny wlewie ciągłym), młody wiek (poniżej 5.–7. roku życia), w jakim nastąpiła ekspozycja, okres latencji, a także: płeć żeńska, otyłość pacjenta, wcześniejsze choroby/wady serca, trisomia 21, nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemie, palenie papierosów. Antracykliny, poprzez chelatowanie żelaza, a następnie generowanie reaktywnych form tlenu, uszkadzają system oksydo-redukcyjny miocytów, zwiększają powstawanie nadtlenków lipidów. Prowadzi to do zaburzeń strukturalnych włókien mięśniowych, utraty miocytów, zwiększonej apoptozy, a w rezultacie – do upośledzenia kurczliwości i niewydolności krążenia. Dawka kumulacyjna doksorubicyny powyżej 500 mg/m² stwarza ryzyko rozwoju kardiomiopatii u 11% leczonych, ale dawką toksyczną może być podaż 200–300 mg/m² i dodatkowo zastosowanie u pacjenta radioterapii pól nadprzeponowych. W indywidualnych przypadkach już znacznie niższa dawka może okazać się toksyczna.

Skutkiem radioterapii może być zapalenie osierdzia, włóknienie osierdzia, mięśnia sercowego, zapalenie całego serca (*pancarditis*), fibroelastoza, a także miopatia, choroba wieńcowa, uszkodzenie funkcji zastawek serca i zaburzenia przewodnictwa. Wczesne odczyny po napromienianiu ujawniają się do 3 miesięcy od zakończenia leczenia, natomiast późne – po upływie 6–10 miesięcy. Zasadniczo obecnie uważa się za bezpieczną dawkę napromieniania śródpierścia < 35 Gy, natomiast przy równoczesnym zastosowaniu antracyklin jest to dawka < 25 Gy, aczkolwiek w pojedynczych przypadkach objawy *pancarditis* pojawiają się już po zastosowaniu dawki 15 Gy. Schorzeniami, których terapia szczególnie predysponuje do rozwoju kardiomiopatii są te, w których stosuje się zarówno napromienianie pól zlokalizowanych w pobliżu serca oraz antracykliny. Należą do nich: chłoniak Hodgkina (radioterapia śródpierścia, antracykliny), guz Wilmsa (radioterapia łoży po lewej nerce, pól płucnych, antracykliny), nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (radioterapia rdzenia), ostra białaczka limfoblastyczna (antracykliny), a także pacjenci po przeszczepach szpiku (antracykliny we wcześniejszej chemioterapii i mieloablacyjne napromienianie całego ciała – total body irradiation, TBI). Objawy kliniczne uszkodzenia mięśnia sercowego początkowo są zazwyczaj bardzo skąpe lub nawet choroba może przebiegać asymptomatycznie. Toteż niezwykle istotna jest znajomość problemu i systematyczne prowadzenie badań w grupach ryzyka, w celu wczesnego wykrycia rozwijającej się kardiomiopatii. Do metod diagnostycznych należy powszechnie stosowane badanie echokardiograficzne, jako badanie nieinwazyjne, oceniające zarówno anatomię, jak i czynność skurczową i rozkurczową serca. U pacjentów z kardiomiopatią obserwuje się zmniejszenie masy lewej komory serca, zaburzenia kurczliwości lewej komory (zmniejszenie frakcji skracania i frakcji wyrzutowej), zwiększenie obciążenia następczego. Podobnie radioimmunoscintygrafia serca (MUGA) pozwala na ocenę dynamiki przepływu lewo- i prawokomorowego, a ponadto – stopnia ukrwienia mięśnia sercowego. Badanie elektrokardiograficzne wykazuje niewielką czułość i swoistość; obserwuje się zmiany w zespole QRS, zaburzenia repolaryzacji (wydłużenie QTc), zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-

-komorowego, zaburzenia rytmu serca. Wśród markerów biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego należy wymienić oznaczanie peptydów natriuretycznych: przedsionkowego (ANP) i mózgowego (BNP), a także troponiny sercowej I i T oraz endoteliny. Zapobieganie rozwojowi kardiomiopatii jest bardzo istotne; należy ocenić ryzyko wystąpienia uszkodzeń serca u pacjenta, przestrzegać nieprzekraczania dopuszczalnej dawki sumarycznej antracyklin. Zastosowanie leku cytoprotekcyjnego, jakim jest deksrazoksan, prowadzi do chelatowania żelaza i zmniejszania generacji reaktywnych form tlenu, a tym samym zmniejsza ryzyko rozwoju kardiomiopatii. W niektórych przypadkach szczególnego zagrożenia stosuje się formy liposomalne antracyklin o mniejszej kardiotoksyczności, ale niestety – są bardzo kosztowne. Niezmiernie ważny jest również tryb życia: właściwa dieta z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych i sodu, unikanie palenia papierosów, uprawianie sportu.

Leczenie farmakologiczne kardiomiopatii ma charakter objawowy. Stosuje się diuretyki oraz inhibitory enzymu konwertującego, dietę niskosodową. Przy zaawansowanej kardiomiopatii jedynym skutecznym postępowaniem może być przeszczep serca.

Powikłania ze strony układu oddechowego

Lokalizacja nowotworu w obrębie klatki piersiowej, rozległe zabiegi operacyjne, powikłania infekcyjne w czasie terapii prowadzą do uszkodzenia tkanki płucnej i opłucnej. Ponadto chemio-, jak i radioterapia mogą spowodować odległe powikłania w układzie oddechowym w wyniku uszkodzenia pneumocytów typu II, komórek endotelialnych, fibroblastów i makrofagów. Wśród chemioterapeutyków o szczególnym działaniu toksycznym dla płuc należy wymienić bleomycynę. Również daktynomycyna, busulfan, karmustyna, lomustyna, cyklofosfamid, mitomycyna, metotreksat, doksorubicyna mogą prowadzić do latentnego uszkodzenia płuc. Zastosowanie bleomycyny, zwłaszcza w dawce $>200 \text{ U/m}^2$ prowadzi do włóknienia tkanki płucnej i trwałej choroby restrykcyjnej płuc.

Radioterapia pól płucnych w dawce $>15\text{--}20 \text{ Gy}$ jest przyczyną ostrego *pneumonitis* manifestującego się gorączką, dusznością, kaszlem, jak również predysponuje do rozwoju zwłóknienia płuc. Dawka $12\text{--}14 \text{ Gy}$ na całe płuca prowadzi do zmian restrykcyjnych: zmniejszenia całkowitej pojemności płuc i pojemności życiowej do 70%. Stopień uszkodzeń zależy od: wieku prowadzenia radioterapii (większe zagrożenie u młodszych pacjentów, poniżej 3. roku życia), objętości płuc, dawki frakcyjnej i sumarycznej, współistniejących schorzeń (np. astmy). Zagrożenie wzrasta również w grupie pacjentów po przeszczepie szpiku, ze względu na poprzedzającą chemio- i radioterapię, zastosowanie w postępowaniu mieloablacyjnym wysokich dawek cyklofosfamidu, busulfanu, karmustyny oraz/lub TBI, a także z uwagi na możliwość rozwoju choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (graft versus host disease, GvHD). Pacjenci (1–13%) po przeszczepie szpiku mogą demonstrować objawy płucne o różnym nasileniu, jak: nawracający kaszel, duszność, skrócenie oddechu, nawracające zapalenia płuc, zwłóknienie płuc, wymagające tlenoterapii i/lub steroidoterapii. Odległe powikłania w układzie oddechowym obserwowane są u pacjentów po leczeniu chłoniaka Hodgkina (radioterapia, bleomycyna), ale też po napromienianiu głowy i rdzenia u pacjentów leczonych z powodu guzów CUN, mięsaków czy guza Wilmsa. Przebieg kliniczny bywa najczęściej asymptomatyczny, tylko u części ozdowieńców pojawiają się kaszel, stany podgorączkowe, duszność.

W monitorowaniu wydolności układu oddechowego przydatne jest badanie spirometryczne (zmiany obturacyjne, restrykcyjne) oraz badanie radiologiczne klatki piersiowej.

Powikłania ze strony układu moczowego

Uszkodzenie nerek i dróg moczowych może być wynikiem choroby nowotworowej *per se* (guzy nerek, zespół lizy guza, ostra niewydolność nerek w trakcie terapii), ucisku guza na drogi moczowe i naczynia nerkowe. Chemia- i radioterapia, cyklosporyna, a także wiele z leków stosowanych w terapii wspomagającej (amfoterycyna B, aminoglikozydy) prowadzi do uszkodzenia/zaburzenia funkcji nerek, zarówno do glomerulo- jak i tubulopatii. Do cytostatyków o szczególnym działaniu nefrotoksycznym należy cisplatyna w dawce $>200 \text{ mg/m}^2$, uszkadzająca czynność kłębków i cewek nerkowych i prowadząca do niewydolności nerek. Również ifosfamid ma działanie toksyczne wobec kłębków i cewek nerkowych (prowadzi do kwasicy cewkowej i zespołu Fanconiego). Ryzyko wzrasta przy złożonej terapii z ifosfamidem (w dawce $60\text{--}100 \text{ mg/m}^2$) i karboplatyny lub cisplatyny, szczególnie u dzieci leczonych przed 5. rokiem życia. Ponadto cyklofosfamid i ifosfamid powodują krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (zazwyczaj jako powikłanie ostre), ale też ich zastosowanie może przyczynić się do włóknienia pęcherza moczowego. Objawy kliniczne dysfunkcji kłębkowej mogą być początkowo niezauważalne, stopniowo narasta uczucie zmęczenia, zwolnienie tempa wzrostania, anemia, oliguria. W przypadku uszkodzenia cewek nerkowych pojawiają się osłabienie, glikozuria, a niekiedy drgawki wynikające z zaburzeń elektrolitowych: hipomagnezemia, hipofosfatemii.

Nefrotoksyczność radioterapii jest zależna od dawki. Dawka $20\text{--}30 \text{ Gy}$ lub $10\text{--}15 \text{ Gy}$ przy równoczesnej chemioterapii prowadzi do hipoplazji nerki, uszkodzenia naczyń nerkowych, zespołu nerczycowego. W obrazie klinicznym stwierdzamy zwolnienie tempa wzrostania, zmęczenie, bóle głowy, nadciśnienie, obrzęki, białkomocz. Radioterapia pól brzusznych, a zwłaszcza miednicy ($> 30 \text{ Gy}$ w wieku przedpokwitaniowym i $> 50 \text{ Gy}$ w wieku popokwitaniowym), prowadzić może również do zwłóknienia i zmniejszenia pojemności pęcherza moczowego, następstwem czego jest dysuria, nietrzymanie moczu, parcie na mocz, nawracające zakażenia dróg moczowych. Toksyczny wpływ radioterapii na pęcherz moczowy może być spotęgowany zastosowaniem aktywnymocyny D lub doksorubicyny. Monitorowanie pacjentów po zastosowaniu nefrotoksycznego leczenia polega na corocznej ocenie wzrostu i masy ciała, pomiarach ciśnienia tętniczego krwi, morfologii krwi i ocenie wydolności nerek (kreatynina, mocznik, klirens kreatyniny, cystatyna C, badanie ogólne moczu). W przypadku wystąpienia zespołu Fanconiego konieczna jest ocena stężenia elektrolitów, natomiast po napromienianiu okolicy pęcherza moczowego należy dodatkowo wykonywać badanie ultrasonograficzne, ewentualnie cystoskopię i/lub badania czynnościowe pęcherza moczowego.

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego

Jama ustna, uzębienie

Radioterapia głowy, rdzenia, nosogardzieli, twarzo-czaszki, szyi, TBI prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej, gruczołów ślinowych, powstawania ubytków w uzębieniu, wczesnej utraty zębów, uszkodzenia zawiązków zębów stałych, zmniejszenia rozmiarów zębów stałych, skrócenia korzeni zębów, uszkodzenia szkliwa, zwiększonej wrażliwości zębów na pokarmy gorące/zimne, zaburzenia smaku, kserostomii. Ponadto może być przyczyną zaburzeń w rozwoju kości twarzy, trudności w otwieraniu jamy ustnej, dysfunkcji stawów żuchwowych, chorób dziąseł, zaburzeń połykania. Powyższe zaburzenia dotyczą szczególnie dzieci poddanych radioterapii w dawce $>30 \text{ Gy}$, w wieku poniżej 5. roku życia. Również chemioterapia zwiększa ryzyko próchnicy zębów,

uszkodzenia emalii, przyczynia się do zmniejszenia rozmiarów zębów stałych. Pacjenci wymagają systematycznych ćwiczeń rehabilitacyjnych, a część z nich – zabiegów rekonstrukcyjnych. Uszkodzenie gruczołów ślinowych jest wskazaniem stosowania tzw. sztucznej śliny. Systematyczne kontrole stomatologiczne (co 6 miesięcy) są konieczne z uwagi na rozwój próchnicy zębów.

Jelita

Radioterapia dawką > 40 Gy oraz zastosowanie niektórych cytostatyków (aktynomycyna D, dokсорubicyna) powodują ryzyko wystąpienia przewlekłych stanów zapalnych (*enteritis*), owrzodzeń, zespołu złego wchłaniania, zwłóknień na różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Dodatkowym czynnikiem późnych powikłań są zabiegi operacyjne prowadzące do powstawania zrostów. Zwłóknienie przełyku przyczynia się do zaburzeń połykania, zwłóknienie jelit i stan zapalny – do bólów brzucha, stopniowej utraty masy ciała, zwolnienia tempa wzrastania, zespołu nadwrażliwego jelita, wymiotów żółcią, okresowych niedrożności. Zarówno zabiegi chirurgiczne, jak i radioterapia jelita grubego mogą być powodem pojawienia się szeregu dolegliwości: koliek jelitowych, bólów okolicy odbytu, zaparć, obecności krwi w stolcu, stopniowej utraty masy ciała. Poza oceną rozwoju dziecka konieczne są badania morfologii krwi, wykonywanie testów na obecność krwi w stolcu, w wybranych przypadkach – testów absorpcji, oznaczania poziomu witaminy B₁₂, badań obrazowych przewodu pokarmowego.

Wątroba

Zwłóknienie/marskość wątroby, choroba weno-okluzyjna mogą być następstwem radioterapii >30 Gy, jak i zastosowania niektórych cytostatyków (metotreksat, aktynomycyna D, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina). Dodatkowo u pacjentów leczonych w latach 60.–80., na początku lat 90., transfuzje krwi mogły stać się przyczyną wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C.

Śledziona i zaburzenia odporności

Splenektomia jest obecnie rzadko stosowana w terapii nowotworów. Uprzednio była jednym z elementów leczenia chłoniaka Hodgkina. Natomiast radioterapia skierowana na lewe podżebrze może prowadzić do asplonii, skutkiem czego są ciężkie infekcje bakteryjne.

Powikłania ze strony centralnego układu nerwowego (CUN)

Zaburzenia neuropoznawcze

Rozwijają się w wyniku nowotworów CUN, zabiegów neurochirurgicznych, radio- i chemioterapii, a także są następstwem terapii mięsaków głowy i szyi, ostrej białaczki (po napromienianiu CUN). Zakres niedoborów neuropoznawczych jest szeroki, o różnym nasileniu i dotyczy: ogólnej inteligencji, obniżenia IQ, zaburzeń behawioralnych, postępującej degradacji umysłowej, uwagi, rozwoju psychomotorycznego, nauczania (czytania, pisanie, liczenia), pamięci werbalnej i niewerbalnej, mowy, widzenia, słuchu. Zaburzenia neuropoznawcze pojawiają się już po zastosowaniu dawki >18 Gy na CUN, stopień ich nasilenia zależy od dawki frakcyjnej i sumarycznej radioterapii, wieku w czasie leczenia, rodzaju i rozległości zabiegu neurochirurgicznego. Czynnikiem dodatkowo sprzyjającym występowaniu zaburzeń neuropoznawczych jest chemioterapia z udziałem wysokich dawek metotreksatu podawanego dożylnie i dokanałowo. Pacjenci wymagają opieki psychologa, oceny funkcji neuropoznawczych

i działań wspomagających w codziennym funkcjonowaniu, nauczaniu. Radioterapia CUN (>18 Gy), metotreksat i arabinozyd cytozyny podawane dokanałowo mogą być przyczyną leukoencefalopatii, która objawia się występowaniem drgawek, postępującymi zaburzeniami neurologicznymi. Badania obrazowe (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) są pomocne w ustaleniu rozpoznania. Natomiast w terapii stosuje się leki przeciwdrgawkowe, relaksujące mięśnie, fizykoterapię, terapię zajęciową. Zastosowanie wyższych dawek radioterapii CUN (>50 Gy), wysokich dawek metotreksatu, karmustyny, cisplatyny może spowodować ogniskową martwicę. W obrazie klinicznym pojawiają się bóle głowy, nudności, wymioty, obrzęk dna oka, porażenia, zaburzenia mowy, deficyty pamięci i inne objawy związane z lokalizacją ogniska martwicy. Badania obrazowe CUN (TK, MRI) pozwalają na ustalenie rozpoznania. Leczniczo stosuje się steroidy lub/i leczenie neurochirurgiczne. Wysokie dawki napromieniania (>50 Gy) skierowane na skrzyżowanie nn. wzrokowych lub okolicę potyliczną są też przyczyną stopniowej utraty wzroku. Działanie ototoksyczne wywiera już dawka >35 Gy, zwłaszcza jeśli dodatkowo stosowana jest cisplatyna lub karboplatyna. Pacjenci wymagają opieki specjalistycznej i leczenia wspomagającego (aparaty słuchowe). Uszkodzenie dużych naczyń mózgowych następuje po napromienianiu CUN dawką >60 Gy. Skutkiem tego są bóle głowy, drgawki, porażenia, afazja, ogniskowe objawy neurologiczne.

Leczenie przeciwnowotworowe może być przyczyną zaburzeń psychosocjalnych, trudności koncentracji, nadpobudliwości, labilności emocjonalnej, unikania przebywania w otoczeniu innych ludzi, uczestniczenia w życiu rodziny, zaburzeń snu, braku odpowiedzialności i wielu innych nieprawidłowości natury psychicznej.

Powikłania neurologiczne

Obwodowa neuropatia, zazwyczaj pod postacią parestezji, osłabienia, opadania stopy/stóp, osłabienia odruchów może pojawić się w wyniku terapii winkrystyną, cisplatyną, talidomidem. Natomiast leczenie ifosfamidem powoduje u części (5–30%) pacjentów rozwój encefalopatii z drgawkami, zaburzeniami widzenia i słuchu, halucynacjami, objawami pozapiramidowymi, mutyzmem, zazwyczaj o charakterze przejściowym, wyjątkowo rzadko – trwałym. Radioterapia CUN i/lub podaż metotreksatu może doprowadzić do demielinizacji, rozlanej lub ogniskowej martwicy istoty białej, mineralizacyjnej mikroangiopatii i w rezultacie do leukoencefalopatii, szczególnie w regionie półkul mózgowych i okolic okołokomorowych. W obrazie klinicznym leukoencefalopatii pojawiają się drgawki, objawy otępienne, ogniskowe ubytki motoryczne, ataksja, a także objawy uszkodzenia istoty szarej, w tym zaburzenia pamięci, demencja. Radioterapia CUN prowadzi także do uszkodzenia naczyń. Wczesne objawy pojawiają się 1–20 tygodni po napromienianiu (uszkodzenie naczyń tętniczych, krwawienia), podczas gdy późne – kilka, kilkanaście lat później. Przykładem jest waskulopatia popromienna, tzw. zespół Moyamoya (postępujące napady niedokrwienne mózgu, zawały, drgawki, osłabienie siły mięśniowej, demencja). Zastosowanie, zwłaszcza w krótkim czasie, wysokich dawek napromieniania (>60 Gy) może spowodować zmiany martwicze, głównie w istocie białej. W obrazie klinicznym pojawiają się zaburzenia pamięci, depresja, zmiana osobowości, objawy przypominające guz CUN lub wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. W przypadku radioterapii okolicy rdzenia kręgowego dawką >60 Gy i dawką frakcyjną >2 Gy rozwijają się wczesne lub późne objawy mielopatii. Klinicznie objawiać się mogą paraplegią, porażeniem czterokończynowym, zaburzeniami czucia, dysfunkcją jelit lub/i pęcherza moczowego. Objawy mielopatii mogą być również spowodowane podawanym dokanałowo metotreksatem i/lub arabinosem cytozyny.

Zaburzenia słuchu

Napromienianie czaszki dawką > 35 Gy powoduje przewlekłe zapalenie uszu, objawiające się suchością przewodów słuchowych, ścięciem/perforacją błony bębenkowej. Dawka 30–40 Gy zaburza wytwarzanie woszczku, który staje się twardy i zbity, sprzyja też rozwojowi stanu zapalnego ucha zewnętrznego. Natomiast dawka 40–50 Gy powoduje sensoneuralną utratę słuchu (dźwięków wysokich) i zawroty głowy, zaś dawka > 50 –60 Gy może być przyczyną zmian martwiczych lub zapalenia chrząstek usznych. Chemioterapia z udziałem pochodnych platyny nasila dodatkowo stopień utraty słuchu i przyczynia się do występowania szmerów usznych. Zastosowanie ototoksycznej terapii u małych dzieci, których mowa jest jeszcze niedostatecznie rozwinięta, wymaga szczególnej pomocy audiologa i foniatry oraz rehabilitacji (aparaty słuchowe).

Uszkodzenie narządu wzroku, aparatu ochronnego oka i oczodołów

Stanowi częste powikłania radioterapii nowotworów głowy i szyi, mięsaków guzów CUN, retinoblastoma, a także może być wynikiem TBI. Nowe strategie leczenia siatkówczaka, zastosowanie chemioterapii, nowoczesne techniki radioterapii zmniejszyły odsetek dzieci poddawanych enukleacji. Jednakże odległe skutki tych metod zostaną poznane za kilka, kilkanaście lat. Radioterapia u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich, zwłaszcza po zastosowaniu dawek przekraczających 40–50 Gy prowadzi od uszkodzeń gałki ocznej i aparatu ochronnego oka. Pacjenci są zagrożeni włóknieniem przewodów łzowych, uszkodzeniem gruczołów łzowych, owrzodzeniami i teleangiektazjami powiek, owrzodzeniami i/lub suchym zapaleniem spojówek, wylewami podspojówkowymi, bliznami, zapaleniami/owrzodzeniami rogówki, ścięciem twardówki, zaćmą podtorebkową, a także wystąpieniem neowaskularyzacji, zapalenia lub atrofi tęczówki, czy też rozwojem jaskry. Skutki kliniczne powyższych objawów są różnorakie: nieprawidłowa produkcja łez (sucha gałka oczna) lub łzawienie, stany zapalne powiek, spojówek, przebarwienia, uczucie ciała obcego pod powieką, dolegliwości bólowe, nadwrażliwość na światło, pogorszenie ostrości wzroku. W wyniku napromieniania uszkodzeniu może ulec również siatkówka; mogą pojawiać się krwawienia, wylewy, zawały, wysięki, teleangiektazje, nowotworzenie naczyń (podobnie jak w retinopatii cukrzycowej), obrzęki płamki. W tych przypadkach w leczeniu okulistycznym stosowane są steroidy, fotokoagulacja, zaleca się unikanie przyjmowania aspiryny. Ponadto może pojawić się neuropatia nerwu wzrokowego, co wymaga korekty (okulary). Wśród cytostatyków, których zastosowanie może prowadzić do uszkodzeń w narządzie wzroku, należy wymienić busulfan (może powodować zaćmę, podobnie – enkorton). Zaćma jest częstym powikłaniem po przeszczepie szpiku; to wynik radioterapii, zastosowania busulfanu, steroidów, a także choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

Układ neuroendokrynnny

Nieprawidłowości w zakresie układu neuroendokrynnego mogą być rezultatem pierwotnej lokalizacji guza CUN (craniopharyngioma, gruczolaki przysadki), zabiegów neurochirurgicznych, radioterapii i w mniejszym stopniu – chemioterapii. Wrażliwość osi przysadkowo-podwzgórzowych na radioterapię jest różna: najwcześniej następuje dysfunkcja w zakresie wydzielania hormonu wzrostu – osi GHRH-GH, (> 24 Gy), wyższe dawki (> 40 Gy) zaburzają wydzielanie gonadotropin,

ACTH, natomiast najmniejszą wrażliwością charakteryzuje się oś TRH-TSH (>50 Gy). Głębokość i częstość deficytów hormonalnych zależy od wieku pacjenta i dawki radioterapii na CUN, odstępu czasu od zakończenia leczenia. Przyczyną jest postępująca atrofia przysadki, zredukowany przepływ krwi w okolicy przysadkowo-podwzgórzowej, bezpośrednie uszkodzenie neuronów, a proces ma charakter progresywny. Wachlarz zaburzeń jest niezwykle szeroki – obserwuje się: niedobór hormonu wzrostu (growth hormone deficiency, GHD), przedwczesne lub opóźnione pokwitanie płciowe lub wielohormonalną niedoczynność przysadki. Oś przysadkowo-podwzgórzowa wydzielania hormonu wzrostu (GHRH-GH) jest najbardziej wrażliwa na uszkodzające działanie napromieniania. Pacjenci leczeni z powodu białaczek dawką 18 Gy na CUN prezentują przejściowe zwolnienie tempa wzrostu, zaś po zastosowaniu dawki 24 Gy wzrost ostateczny może być niższy od przewidywanego. Natomiast u 60–80% dzieci leczonych dawką >30 Gy pojawiają się, zazwyczaj po upływie 5 lat od radioterapii, objawy GHD, potwierdzone niedostateczną odpowiedzią w testach stymulacyjnych. Pacjenci po przeszczepie szpiku z zastosowaniem TBI są również zagrożeni GHD. Stopień ryzyka jest zależny od wcześniej stosowanego napromieniania CUN, steroidoterapii, dawki TBI (dawka frakcjonowana jest mniej toksyczna od pojedynczej). Dodatkowo na wzrastanie wpływa zastosowanie wysokich dawek cyklofosfamid i busulfanu, a także funkcja gonad i tarczycy. Również wystąpienie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) wpływa niekorzystnie na tempo wzrostu. Napromienianie CUN może przyczynić się do wystąpienia zaburzeń pokwitania. Dawka 18–45 Gy spowodować może (zwłaszcza u dziewcząt) przedwczesne pokwitanie płciowe, natomiast dawka >50 Gy – opóźnienie pokwitania płciowego. Zastosowanie wyższych dawek radioterapii (>40 Gy) na region przysadkowo-podwzgórzowy może zaburzyć wydzielanie ACTH i TSH. Uszkodzenie wydzielania LH i FSH powoduje opóźnienie/zahamowanie pokwitania płciowego. Efektem napromieniania może być hiperprolaktynemia objawiająca się u dziewcząt/kobiet nieprawidłowościami cyklu miesięcznego, bezpłodnością, mlekotokiem, uderzeniami gorąca, osteopenią, zaś u chłopców/mężczyzn – impotencją, bezpłodnością.

Szeroki zakres zaburzeń endokrynnych po napromienianiu CUN jest wskazaniem do systematycznej, wielokierunkowej kontroli endokrynologicznej, oceny rozwoju fizycznego, zwłaszcza przyrostów wzrostu oraz pokwitania płciowego. Konieczne jest coroczne wykonywanie testów stymulacyjnych wydzielania GH u pacjentów po napromienianiu CUN dawką >24 Gy. Pacjenci z niedomogą hormonalną wymagają odpowiedniego leczenia substytucyjnego.

Uszkodzenie funkcji tarczycy

Zakres zaburzeń powstałych w wyniku radioterapii (>20 Gy) głowy, szyi lub górnego śródpiersia obejmuje pierwotną niedoczynność tarczycy, wole, guzki tarczycy, nadczynność lub chorobę Hashimoto. Zazwyczaj jest wynikiem zastosowanego napromieniania w leczeniu chłoniaka Hodgkina, guzów CUN, mięsaków głowy i szyi, ostrej białaczki, ale również – TBI dawką $>7,5$ Gy. Objawy niedoczynności tarczycy pojawiają się zazwyczaj 2–5 lat (lub nawet później) po radioterapii. Częstość i stopień nasilenia zależy od dawki napromieniania, wieku (częściej u starszych dzieci), zastosowanego kryterium diagnozy (TSH i/lub T4), czasokresu obserwacji. Guzki tarczycy pojawiają się później, niezależnie od wielkości dawki radioterapii, a ryzyko ich wystąpienia wzrasta po 10 latach od napromieniania. Możliwość wystąpienia niedoczynności lub guzków tarczycy jest większa u kobiet. Niedoczynność tarczycy jest najczęstszym powikłaniem; u części pacjentów niedoczynność tarczycy jest skompensowana i przebiega asymptotycznie (przy prawidłowym stężeniu T4 obserwuje się wzrost TSH). Jawna niedoczynność tarczycy (wzrost TSH, obniżenie T4) objawia się nadmierną męczliwością, nietolerancją zimna, skłonnością do zaparć, zwolnieniem tempa wzra-

stania, skłonnością do nadwagi, suchością skóry i włosów. Pacjenci wymagają corocznej oceny poziomu hormonów tarczycy, systematycznego badania palpacyjnego, a w przypadku pojawienia się guzków – badania ultrasonograficznego. Zarówno hiper-, jak i hipotyreoza (również subkliniczna) wymagają odpowiedniego leczenia. Pojawienie się guzka/guzków tarczycy powinno zostać ocenione pod kątem wystąpienia raka (BAC !); standaryzowany współczynnik wystąpienia raka tarczycy po leczeniu choroby Hodgkina wynosi 18,3 (w odniesieniu do ogólnej populacji). Okres latencji dla rozwoju raka tarczycy waha się od 5 do 30 (i więcej) lat. Szczególnej obserwacji wymagają pacjenci napromieniani przed 10. rokiem życia, u których ryzyko rozwoju raka brodawkowego tarczycy jest szczególnie wysokie. Ponadto czynnikami ryzyka wystąpienia raka tarczycy są: płeć żeńska, dawka napromieniania, czas od zakończenia radioterapii, podwyższone stężenie TSH.

Czynność gonad/płodność

Gonada męska

Chemioterapia, jak i radioterapia są szczególnie toksyczne dla nabłonka plemnikotwórczego jąder. Leki alkilujące, zwłaszcza cyklofosfamid i busulfan, ale również lomustyna, karmustyna, prokarbazy-na ifosfamid, melfalan, dakarbazyna, uszkadzają nabłonek germinalny. Stopień uszkodzeń zależy od dawki kumulacyjnej leku/leków; również wiek dziecka wydaje się mieć znaczenie – u pacjentów leczonych w okresie pokwitania zaburzenia spermatogenezy są większe, aczkolwiek liczne badania wskazują, iż gonada w okresie przedpokwitaniowym jest również wrażliwa na toksyczne działanie chemio- i radioterapii. Napromienianie pól brzusznych, miednicy, gdy dawka skierowana na gonady przekracza 1 Gy, może indukować przejściową oligospermie, natomiast dawki > 4–6 Gy – trwałą azoospermie. Komórki Leydiga są mniej podatne na toksyczne działanie leków i radioterapii, ich uszkodzenie następuje po zastosowaniu sumarycznej dawki 20 Gy u chłopców w okresie przedpokwitaniowym i dawki 30 Gy po okresie pokwitania. Napromienianie pól brzusznych w terapii chłoniaka Hodgkina (odwrócone Y), mięsaków jamy brzusznej/miednicy powoduje zazwyczaj przejściową azoospermie lub oligozoospermie, a odbudowa czynności plemnikotwórczej powraca u części pacjentów po upływie kilku miesięcy – kilku lat. Należy jednak pamiętać, iż leki alkilujące (prokarbazy-na), zwłaszcza w wysokiej dawce sumarycznej, mogą być przyczyną trwałej azoospermii. W przypadku TBI jednorazową dawką 10 Gy azoospermia zazwyczaj dotyczy wszystkich pacjentów i ma charakter trwały. Dla zachowania możliwości posiadania potomstwa należy młodocianym pacjentom zaproponować krioprezervację nasienia przed terapią przeciwnowotworową. W fazie badań jest zamrażanie tkanki jąder u chłopców w wieku przedpokwitaniowym, jak też zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej poprzez zastosowanie analogu GnRH przed i w czasie chemioterapii i/lub radioterapii, co przyspiesza późniejszą odbudowę spermatogenezy.

Gonada żeńska

Chemioterapia i radioterapia w dzieciństwie mogą być przyczyną zaburzeń płodności również u kobiet. Rodzaj cytostatyków o działaniu gonadotoksycznym jest taki, jak u mężczyzn, aczkolwiek gonada żeńska jest mniej wrażliwa na radioterapię aniżeli gonada męska. Dawka chemio- i radioterapii o działaniu gonadotoksycznym jest zależna od wieku, w jakim została zastosowana. Pacjentki w okresie przedpokwitaniowym (posiadające większą pulę oocytów) wykazują wyższą tolerancję leczenia; podczas gdy u dziewcząt leczonych przed pokwitaniem dawką toksyczną dla gonady jest 12 Gy, u kobiet dojrzałych już dawka 4 Gy może spowodować nieomogę funkcji jajników. Rezultatem gonadotoksycznej terapii jest zahamowanie rozwoju płciowego, pierwotny lub wtórny brak

miesiączki, pojawienie się cech wygasania czynności jajników, przedwczesnej menopauzy (udezienia gorąca, suchość pochwy, niepłodność). O ile w naszym klimacie menopauza pojawia się u kobiet średnio w wieku 50–51 lat, to u pacjentek po ww. leczeniu przeciwnowotworowym – ok. 40. roku życia. Ponadto radioterapia brzucha i miednicy może prowadzić do zaburzeń rozwojowych macicy, zmniejsza się jej pojemność i elastyczność, rezultatem czego są poronienia, porody przedwczesne lub zaburzenia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. Nie obserwuje się zasadniczo częstszego występowania wad wrodzonych u dzieci urodzonych z matek leczonych uprzednio przeciwnowotworowo. Należy jednak pamiętać, iż dziecko rodzica z predyspozycją genetyczną do wystąpienia nowotworu ma zwiększone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej (siatkówczak, guz Wilmsa, neurofibromatoza). W przypadku zastosowania leczenia o działaniu gonadotoksycznym konieczna jest systematyczna ocena rozwoju płciowego, badania hormonalne (LH, FSH, dehydroepiandrosteron, hormon anty-mullerowski), badania ultrasonograficzne narządu rodności i w razie stwierdzenia niedomogi jajników – wdrożenie hormonalnej terapii zastępczej. W celu zachowania płodności, przed radioterapią na okolicę miednicy, jajniki można przeszczepić poza pole napromieniania. U młodych dorosłych kobiet podejmowane są próby zamrażania oocytów.

Wzrastanie

Choroba nowotworowa ze względu na swoją lokalizację, katabolizm, leczenie, zastosowane w wieku rozwojowym, może w znaczący sposób wpłynąć na tempo wzrastania. Największe zaburzenia wzrastania obserwowane są w grupie pacjentów napromienianych na CUN dawką >30 Gy. Pacjenci po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej napromienianiem CUN dawką 18 Gy, a zwłaszcza 24 Gy, demonstrują zwolnienie tempa wzrastania w trakcie i bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Część z nich, szczególnie po napromienieniu dawką 18 Gy, osiąga jednak należyty wzrost ostateczny, natomiast wzrost ostateczny dzieci po napromienieniu dawką 24 Gy zazwyczaj jest niższy o 5–10 cm od wzrostu przewidywanego. Napromienianie rdzenia kręgowego, pól nad- i podprzeponowych zlokalizowanych w pobliżu kręgosłupa (w terapii chłoniaka Hodgkina, guza Wilmsa) wpływa niekorzystnie na jego odcinkowe wzrastanie i w rezultacie wysokość siedzeniowa jest niższa. Napromienianie całego ciała, zwłaszcza dawką pojedynczą 10 Gy prowadzi u większości dzieci do znacznego niedoboru wzrostu. W przeciwieństwie do radioterapii, chemioterapia i steroidoterapia zazwyczaj prowadzą do przejściowego zwolnienia tempa wzrostu i w ciągu następnych lat pacjenci doganiają rówieśników (*catch up*). Czynnikiem wpływającym również na niższy wzrost ostateczny jest obserwowany u niektórych pacjentów niedobór gonadotropin po napromienianiu CUN lub pierwotne uszkodzenie gonad prowadzące do deficytu hormonów płciowych. Również nieleczona, centralna lub odwodowa niedoczynność tarczycy powoduje znaczne zwolnienie tempa wzrostu. Przedwczesne pokwitanie płciowe, obserwowane zwłaszcza u dziewcząt po zastosowaniu radioterapii CUN dawką < 45 Gy, przyczynia się do szybszego dojrzewania kośćca i w rezultacie – do niższego wzrostu ostatecznego. Radioterapia lokalna, a także TBI (zwłaszcza w dawce jednorazowej) prowadzić może do dysplazji kostnych, rezultatem czego jest zwolnienie tempa wzrostu, nieprawidłowa postawa, skrzywienia kręgosłupa. Powyższe dane wskazują na konieczność monitorowania tempa wzrastania, proporcji ciała, pokwitania płciowego. Pacjenci po zakończeniu leczenia wymagają regularnych (corocznych) pomiarów wysokości. W przypadku opóźnienia tempa wzrastania > 2SD konieczna jest opieka endokrynologa, ustalenie przyczyny (wykonanie standardowych testów stymulacyjnych wydzielania GH, wydzielania gonadotropin, hormonów tarczycy) i w przypadku niedoborów – włączenie leczenia substytucyjnego. Jak wskazują badania prowadzone w wielu ośrodkach, leczenie

preparatami hormonu wzrostu po upływie co najmniej 2 lat po terapii przeciwnowotworowej, nie zwiększa ryzyka wznowy nowotworu pierwotnego; jednak, co podkreślają niektórzy badacze – istnieje być może zwiększone ryzyko rozwoju drugich nowotworów.

Osteoporoza

Wśród czynników wpływających na osiągnięcie szczytowej masy kostnej należy wymienić: czynniki genetyczne, masę ciała (większej masie ciała towarzyszy większa masa kostna), zawartość wapnia w diecie, aktywność fizyczną. Co się tyczy czynników związanych z chorobą, zarówno choroba nowotworowa *per se*, mało aktywny tryb życia, niedożywienie, chemioterapia (metotreksat, antracykliny), glikokortykoidy, dołączające się niedobory hormonów płciowych i hormonu wzrostu prowadzić mogą do zaburzeń mineralizacji kości, osteopenii i osteoporozy, większej podatności na złamania.

Otyłość i zespół metaboliczny po leczeniu przeciwnowotworowym

Otyłość jest znanym czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii, chorób serca i nowotworów. Pacjenci, zwłaszcza kobiety, leczeni z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej z napromienianiem CUN jak też leczeni z powodu guzów CUN, są szczególnie zagrożeni rozwojem otyłości. Czynniki predysponującymi jest: napromienianie CUN dawką >20 Gy, zachwianie równowagi energetycznej, zwiększone łaknienie, niska aktywność fizyczna, niedobór hormonu wzrostu, steroidoterapia, a w przypadku guzów CUN – dodatkowo uszkodzenie jąder brzuszno-przyśrodkowych podwzgórza. Radioterapia prowadzi do zmniejszenia wrażliwości na leptynę i niedoboru GH. Otyłość, w tym nieprawidłowa dystrybucja tkanki tłuszczowej (tzw. otyłość brzuszna), zwiększają ryzyko rozwoju zaburzeń lipidowych (hipertriglicydemii, hipercholesterolemii, zmniejszenia odsetka HDL-cholesterolu), hiperinsulinemii i nieprawidłowej tolerancji glukozy, nadciśnienia tętniczego, stanowiących elementy zespołu metabolicznego. Prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy u ozdowieńców po leczeniu przeciwnowotworowym jest 1,8 razy większe aniżeli u zdrowego rodzeństwa. Jak wskazują obserwacje prowadzone w Stanach Zjednoczonych czynnikami ryzyka jest napromienianie całego ciała, pól brzusznych (trzustki) lub CUN, jak też stosowanie leków alkilujących i młody (<4. rok życia) wiek diagnozy.

Promocja zdrowego trybu życia, zwiększonej aktywności fizycznej, stosowania diety z ograniczeniem cukrów prostych, tłuszczów jest konieczna dla zapobiegania rozwojowi otyłości i towarzyszącej jej zaburzeń metabolicznych.

Drugie nowotwory

Prawdopodobieństwo rozwoju kolejnej choroby nowotworowej u pacjenta leczonego uprzednio przeciwnowotworowo wynosi ok. 3% i jest 3–10 razy większe niż w ogólnej populacji. Czynniki ryzyka wystąpienia kolejnego nowotworu są: – pierwotny nowotwór i jego terapia; drugie nowotwory rozwijają się najczęściej po wcześniejszej terapii chłoniaka Hodgkina i mięsaków tkanek miękkich, a także siatkówczaka; – młodszy wiek wystąpienia pierwszego nowotworu; – płeć

żeńską; – predyspozycja genetyczna, w tym członkowie rodzin, w których rozpoznano zespół Li-Fraumeni, neurofibromatozę t.2, zespół MEN, chorobę Von Hippel – Lindau, mięsaki tkanek miękkich, retinoblastoma, a także występowanie polimorfizmu genów enzymów metabolizujących leki (metyltransferaza tiopuryny -TPMT, transferaza S-glutationu, CYP3A4); – zastosowanie radioterapii, zwłaszcza w młodszy wieku, wysokiej dawki napromieniania, po dłuższym (kilkunastoletnim) okresie latencji; drugie nowotwory rozwijają się zazwyczaj w polu/ lub w pobliżu pola napromieniania. Najczęściej są to raki piersi, tarczycy, guzy kości, guzy CUN; – chemioterapia: leki alkilujące (predysponują do powstawania nowotworów kości, raka pęcherza), inhibitory topoizomerazy II (predysponują do wystąpienia zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej), przy czym okres latencji jest zazwyczaj krótki; – czynniki środowiskowe (palenie papierosów, picie alkoholu, dieta, nadmierna ekspozycja na słońce).

Przedstawione powyżej zagrożenia rozwoju odległych powikłań po leczeniu przeciwnowotworowym nakazują objęcie ozdrowieńców szczególną, dalszą, wielospecjalistyczną opieką medyczną. Dlatego konieczna jest organizacja wielodyscyplinarnych zespołów medycznych, znających doskonale problem następstw terapii przeciwnowotworowej. Jej celem jest monitorowanie stanu zdrowia, wykrywanie wczesnych objawów uszkodzenia narządów, propagowanie zdrowego trybu życia, profilaktyka i wczesne leczenie powikłań.

Bibliografia

1. Armstrong G. T., Liu Q. Yasui Y., i wsp.: Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328–2338.
2. Armstrong G.T., Charles A., Sklar M i wsp.: Long-Term Health Status Among Survivors of Childhood Cancer: Does Sex Matter? . *J Clin Oncol* 2009; 25: 4477–4489.
3. Diller L., Chow E.J., Gurney J.G. i wsp: Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J Clin Oncol* 2009; 27:2339–2355.
4. Eiser Ch., Absolom K., Greenfield D. i wsp.: Follow-up care for young adult survivors of cancer: lessons from pediatrics. *J Cancer Surviv* 2007; 1:75–86.
5. Germanakis I., Kalmanti M., Parthenakis F. i wsp: Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *Int J Cardiol* 2006; 108:212–215.
6. Aziz N.M.: Cancer survivorship research: State of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol* 2007; 46:417–432.
7. Green D.M., Sklar C.A., Boice J.D. i wsp: Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27:2374–2381.
8. Hudson M.M., Findlay S.: Health-Risk Behaviors and Health Promotion in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *Cancer* 2006; 107:1695–1701.
9. Sastry J., Kellie S.J.: Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22:441–445.
10. Kevin D., Joel P., Evaluating Risk Factors for the Development of Ifosfamide Encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:277–280.
11. Lipshultz S.E., Lipsitz S.R., Sallan S.E. i wsp.: Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:2629–2636.
12. Meadows A.T., Friedman D.L., Neglia J.P. i wsp: Second Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. *J Clin Oncol* 2009; 27:2356–2362.
13. Mertens A.C., Liu Q., Neglia J.P. i wsp: Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1368–1379.
14. Ng A.K., Mauch P.M.: Late Effects of Hodgkin's Disease and Its Treatment. *Cancer J* 2009; 15:164–168.
15. Ocean A.J., Vahdat L.T.: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004; 12:619–625.
16. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. i wsp: Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl Med* 2006; 355:1572–1582.
17. Pein F., Sakiroglu O., Dahan M.: Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institute Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 91:37–44.
18. Sklar C.: Late Effects of Pediatric Cancer Treatment Come Into Sharper Focus, Predictive Tests Are Emerging. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:882–885.
19. Soliman H., Agresta S.V.: Current Issues in Adolescent and Young Adult Cancer Survivorship *JAMA* 2008; 15:55–62.
20. Late effects of childhood cancer. pod red. Wallace H i Green D. wyd: Arnold New York 2004, 239–256.

XVI. Psychologiczne aspekty choroby nowotworowej u dzieci

Dr hab. med. Marzena Samardakiewicz

Onkohematologia dziecięca jest dziedziną medycyny, której dynamiczny postęp daje szansę na wyleczenie większości dzieci z rozpoznaniem nowotworowym. Od lat 70. notowany jest stały i linearny wzrost skuteczności leczenia dziecięcych nowotworów, dzięki czemu stale powiększa się liczba młodych dorosłych, którzy w okresie rozwojowym przebyli chorobę nowotworową. Szacuje się, że w roku 2010 już jedna na 250 osób w przedziale wiekowym 15–45 lat w historii swego życia miała takie doświadczenie. W Polsce w tym czasie liczba osób wyleczonych z choroby nowotworowej przekroczyła 11 tysięcy [1].

Podstawą sukcesu w onkohematologii dziecięcej jest m.in. systemowe leczenie chemioterapeutykami, skojarzenie wielu metod leczenia oraz równoległe prowadzenie leczenia wspomagającego. Ważnym elementem leczenia wspomagającego jest planowa opieka psychologiczna realizowana zgodnie z przyjętymi standardami programu wspomaganie biopsychosocjalnego chorego dziecka i jego rodziców [2, 3]. Każde odstępstwo od standardów leczenia może zwiększać ryzyko wystąpienia odległych niepożądanych następstw i tym samym skutkować obniżeniem jakości życia wyleczonych pacjentów. Nakłada to konieczność monitorowania na każdym etapie leczenia zarówno stanu somatycznego dziecka, jak i poziomu jego funkcjonowania psychicznego i społecznego [4].

Prowadzenie leczenia choroby nowotworowej u dziecka lub adolescenta wymaga od personelu poznania psychologicznych prawidłowości reakcji pacjentów i ich rodziców na chorobę zagrażającą życiu oraz doskonalenia umiejętności rozpoznawania i kierowania psychicznymi symptomami trudności adaptacyjnych do wymogów leczenia ujawnianych przez samych chorych bądź ich bliskich.

Rozmawianie z dziećmi o chorobie i leczeniu

W momencie rozpoznania choroby nowotworowej jedną z najważniejszych kwestii jest nawiązanie prawidłowego kontaktu z pacjentem i jego rodzicami. Pediatra onkolog powinien wykazać się nie tylko otwartością, uczciwością i dużą wrażliwością komunikując się z chorym

dzieckiem, ale także umiejętnością dostosowywania przekazywanych treści do możliwości poznawczych swoich rozmówców. Pamiętać należy, że każde spotkanie z chorym i przekazywane przez nas informacje mają wypełniać kilka zadań:

- budować zaufanie do personelu,
- zmniejszać u dziecka poziom napięcia i lęku,
- pomóc zrozumieć dziecku, co się wydarzyło (np. przybliżyć istotę choroby, specyfikę leczenia),
- wyjaśniać dziecku powody nieprzyjemnych skutków ubocznych leczenia,
- zachęcać do współpracy [5].

W polskich ośrodkach onkohematologii dziecięcej w 2002 roku został zarekomendowany *Model Informowania Dziecka i jego Rodziców o Chorobie Nowotworowej*, którego jednym z założeń było wskazywanie na złożoność i wieloetapowość procesu informowania pacjenta pediatrycznego [6, 7]. O powodzeniu przekazu informacji dziecku decyduje odpowiednie przygotowanie lekarza do planowanej rozmowy:

- korzystanie z/dokonanie wstępnej oceny funkcjonowania rodziny chorego dziecka i ich zasobów radzenia sobie,
- rozmawianie z obojgiem rodziców w ważnych momentach leczenia,
- ustalenie, jakie informacje dziecko już posiada,
- ustalenie, co dziecko chciałoby wiedzieć,
- przekazanie informacji dziecku w obecności opiekuna,
- dostosowywanie przekazywanych treści do możliwości intelektualnych odbiorcy,
- wielokrotne powtarzanie tych samych informacji,
- okresowo prowadzenie rozmów tylko z samym dzieckiem,
- zapewnienie warunków dobrej komunikacji (czas, miejsce, intymność) [8].

Opieka nad dzieckiem z chorobą nowotworową jest sprawowana przez wielodyscyplinarny zespół (m.in. pielęgniarki, pedagodzy, psycholog), stąd ważne aby przekazywane dziecku i rodzicom informacje były spójne. Wymusza to konieczność dobrego przepływu informacji pomiędzy poszczególnymi grupami osób. Dobrą praktyką jest regularne omawianie problemów poszczególnych pacjentów w ramach spotkań całego zespołu. Waga takich spotkań rośnie, kiedy pojawia się konieczność podejmowania trudnych decyzji co do dalszego przebiegu leczenia, z jego zaprzestaniem włącznie, kiedy dochodzi do konfliktów pomiędzy rodzicami a personelem, czy też mają miejsce zdarzenia losowe dodatkowo obciążające zarówno personel, jak i system rodzinny pacjenta. Możliwość usłyszenia opinii innych osób na temat problematycznej sytuacji daje okazję do zobiektywizowania swojego spostrzegania problemu, dzięki czemu można uzyskać niezbędny dystans. Należy dążyć do rozwiązania sytuacji konfliktowych, bowiem zadawnione urazy zawsze będą rzucać cień na relację pomiędzy pacjentem – jego rodziną – personelem.

Do trudnych sytuacji należy zaliczyć odmowę zgody rodziców na proponowane leczenie dziecka (np. świadkowie Jehowy). Wnioskowanie lekarza o czasowe ograniczenie praw rodzicielskich w sytuacji bezpośredniego zagrożenia życia jest czasami działaniem koniecznym, ale niezwykle dramatycznym i psychologicznie złożonym. Podejmowanie tego typu działań powinno mieć miejsce jedynie wówczas, jeśli mamy absolutną pewność, że wyczerpane zostały wszystkie możliwości negocjacji z rodzicami.

Chociaż informowanie dzieci o rozpoznaniu nowotworu jest standardem postępowania w onkohematologii dziecięcej może zdarzyć się, że rodzice nie wyrażają zgody na prowadzenie z dzieckiem otwartych rozmów o jego stanie zdrowia. W pierwszej kolejności należy ustalić możliwe powody takiej postawy rodziców (religia, przekonania kulturowe czy obawa jak rozmawiać z dzieckiem). W niektórych kulturach nie ma zwyczaju rozmawiania o chorobie i zagrożeniu

życia w sposób otwarty, a standardem jest chronienie bliskiej osoby przed złymi informacjami. Należy:

- ustalić rzeczywiste źródło lęku rodziców,
- wyjaśnić zalety otwartej komunikacji,
- uzmysłwić, że dziecko może się dowiedzieć o chorobie z innych źródeł,
- wyjaśnić, że personel nie może się zgodzić na okłamywanie dziecka, chociaż będzie się starał uszanować przekonania rodziców,
- wyjaśnić rodzicom, że jeśli dziecko zapyta o swoją chorobę lub leczenie to poinformujemy je, że rodzice prosili o ograniczenie naszych odpowiedzi,
- uświadomić rodzicom, że ich postawy mogą się zmieniać,
- podtrzymywać komunikację z rodzicami dziecka [5].

W trakcie pierwszych spotkań z rodzicami nowo rozpoznanych dzieci należy wskazać możliwości uzyskania wsparcia od psychologa czy też pracownika socjalnego. Kontakt z psychologiem jest propozycją kierowaną do wszystkich rodziców, bowiem doświadczenie realnego zagrożenia życia dziecka jest źródłem nasilonego stresu. Profesjonalne wsparcie uzyskane od psychologa ma przynieść rodzicom ulgę i wyposażać ich w umiejętności radzenia sobie w sytuacji choroby przewlekłej dziecka. Konieczne wydaje się również przedstawienie rodzicom wagi prawidłowego poinformowania pozostającego w domu zdrowego rodzeństwa i bliskiej rodziny (np. dziadków). Z uwagi na to, że niektórym rodzicom sprawia to dużą trudność, można zasugerować korzystanie z pomocy personelu medycznego. Dodatkowe trudności pojawiają się jeśli opiekun dziecka jest upośledzony umysłowo, ma aktywną chorobę psychiczną czy też jest obcojęzyczny.

Do najtrudniejszych należą rozmowy z pacjentami i ich rodzicami kiedy dochodzi do pierwszej wznowy procesu rozrostowego oraz kiedy trzeba uświadomić rodziców o braku możliwości wyleczenia dziecka. Z jednej strony istnieje wymóg przedstawiania sytuacji w sposób zgodny ze stanem faktycznym, uczciwy, jasny i zrozumiały, a z drugiej konieczność zachowania nadziei tak długo, jak tylko to możliwe. W zaleceniu tym tylko pozornie zawarta jest sprzeczność. Obawa przed zabranie pacjentowi nadziei jest dla niektórych lekarzy argumentem za niepodejmowaniem takich rozmów w ogóle. Badania pokazują jednak, że pacjenci zachowują nadzieję niezależnie od świadomości złej prognozy [9]. Forma przekazu „złych informacji” ma kluczowe znaczenie dla dalszych relacji z pacjentem i rodzicami. Wymaga to nie tylko empatii, ale także ciągłego szkolenia w trudnej sztuce komunikacji.

Rodzice dzieci z chorobą nowotworową

Diagnoza choroby nowotworowej u dziecka ma wpływ na funkcjonowanie całego systemu rodzinnego (rodzice, zdrowe rodzeństwo, bliscy krewni), a jednocześnie to, w jaki sposób poradzi sobie chore dziecko jest ściśle uzależnione od funkcjonalności rodziny. Można wskazać szereg czynników rodzinnych sprzyjających dobrej adaptacji chorego dziecka, takich jak:

- koherencja rodziny, jej zwartość,
- otwarta komunikacja,
- posiadanie wsparcia rodzinnego i społecznego,
- status socjoekonomiczny,
- dobre przystosowanie matki do choroby dziecka [5].

Dobre przystosowanie matki jest najlepszym predyktorem adaptacji zarówno dziecka chorego, jak i jego zdrowego rodzeństwa [5]. Ponadto predyktorami gorszego przystosowania rodziców do sytuacji posiadania chorego dziecka są:

- wysoki poziom lęku jako cechy osobowości (L-Cecha),

- dodatkowe obciążenia stresem,
- niski poziom uzyskiwanego wsparcia,
- poczucie niskiej skuteczności działania,
- izolowanie się [5].

Reakcje rodziców zmieniają się w zależności od etapu leczenia. Z psychologicznego punktu widzenia można wyróżnić 4 etapy w przebiegu niepowikłanego leczenia dziecka: diagnoza, rozpoczęcie leczenia, stabilizacja choroby, zakończenie leczenia oraz 3 etapy przy niekorzystnym przebiegu terapii: wznowa/progresja choroby, leczenie paliatywne i okres terminalny.

W okresie ustalania diagnozy rodzice ujawniają lęk i smutek, często niedowierzają i zaprzeczają informacjom, które do nich docierają, są przytłoczeni liczbą nowych informacji. Ponadto wszyscy rodzice boją się, że ich dziecko umrze. Płacz, poczucie winy, czasami złość należą do normalnych i naturalnych uczuć pojawiających się w sytuacji choroby nowotworowej i zagrożenia życia [10]. W 1997 r. dla określenia tych nieprzyjemnych doświadczeń emocjonalnych natury psychicznej, społecznej i duchowej wprowadzono termin *distres*, a później *Termometr Distresu* jako narzędzie pomiaru jego nasilenia – od normalnych uczuć (smutek, strach, nadwrażliwość) do problemów inadaptacyjnych (depresja, lęk, panika, uczucie izolacji, egzystencjalny kryzys) [11]. U ponad 85% rodziców utrzymuje się duże nasilenie distresu nawet po miesiącu od rozpoznania nowotworu u dziecka. Jest to również okres próby dla relacji małżeńskich. U 40% ocenianych małżeństw występowały trudności małżeńskie. Większość par jednak zgłaszała większe poczucie bliskości pomimo fizycznego rozdzielania, niektórzy potrzebę chronienia współmałżonka. W tym okresie notuje się również powszechne występowanie nieprawidłowych postaw rodzicielskich, przede wszystkim nadopiekuńczości, brak konsekwencji i pobłażanie [10].

Okres rozpoczęcia leczenia jest czasem ustalania schematów komunikacji z personelem i poznawania rytmu pracy oddziału. Dlatego w tym czasie powinien być przedstawiony rodzicom plan leczenia dziecka. W sferze emocjonalnej rodzice nadal doświadczają trudności w radzeniu sobie z własnymi nasilonymi emocjami i traumą, wyrażają poczucie bezsilności, beznadziejności i braku kontroli nad sytuacją. Podaje się, że początkowo wysoki poziom lęku i depresji obniża się w pierwszych 3 miesiącach leczenia, ale w porównaniu do rodziców ze zdrowymi dziećmi nadal jest podniesiony. U 22–45% rodziców stwierdza się znaczące cechy depresji i lęku. Zdecydowanie rośnie nadzieja na wyleczenie dziecka, ale doświadczanie ciąglej niepewności utrzymuje lęk i niepokój. Często w tym czasie padają pytania egzystencjalne: *dla czego to ja, moje dziecko, moja rodzina?* W 2 miesiące po diagnozie 25% matek i 28% ojców ujawnia nasilenie trudności małżeńskich. Matki i ojcowie stosują różne style radzenia sobie z chorobą dziecka. W relacji z chorym dzieckiem utrzymuje się poczucie winy, że nie uchronili dziecka, poczucie złego wypełniania roli rodzica. Dodatkowo dochodzi do głosu poczucie przemęczenia i przeciążenia z powodu konieczności reorganizowania życia rodzinnego [10].

Okres stabilizacji choroby to czas, kiedy jest osiągnięta remisja choroby i pojawia się możliwość pewnego przewidywania dalszego przebiegu leczenia. Dla rodziny jest to okres normalizacji życia. Poziom distresu ujawnianego przez rodziców stopniowo się obniża. W pół roku po diagnozie symptomy distresu ujawnia 43–50% matek i 40–45% ojców (Sloper, 2000), a w rok po diagnozie ujawnia je nieznaczny odsetek rodziców [por. 10]. Całkowita normalizacja poziomu distresu ma miejsce dopiero w 2 lata po diagnozie. U matek stwierdza się utrzymywanie się postawy ochraniającej (Young, 2001) [por. 10]. W sferze egzystencjalnej pojawia się potrzeba nadania znaczenia choroby dziecka dla dalszego życia rodziny.

Po zakończeniu leczenia dochodzi do odmiennego postrzegania normalności przez rodziców i przez ich wyleczone dzieci. Wyraża się to w zderzeniu postawy nadmiernego ochraniańa prezentowanej przez rodziców i dążenia do autonomii ujawnianej przez dzieci. Przykładem nadmiernego ochraniańa jest towarzyszenie dorosłym już dzieciom podczas badań kontrolnych.

Reakcje rodziców w sytuacji niekorzystnego rokowania choroby dziecka nacechowane są zarówno dużym nasileniem, jak i zmiennością. Niektórzy rodzice naciskają personel medyczny do podejmowania wszystkich dostępnych prób leczenia. Wynika to z potrzeby przekonania, że zrobili wszystko, aby uratować dziecko, ale czasami stanowi odwrócenie uwagi od emocji doświadczanych przez dziecko w związku ze zbliżającą się śmiercią. Często w tym okresie relacje personel – rodzice ulegają pogorszeniu. Należy pamiętać, że rodzice mogą ujawniać:

- trudności z zaakceptowaniem informacji, że nie ma szans na wyleczenie dziecka,
- duże poczucie winy (*nie ustrzegli dziecka, może trzeba było leczyć w innym ośrodku?*),
- nasilony poziom lęku, niepokoju, złości i depresji,
- chwiejność emocji, zmienny stosunek do personelu [12].

W ramach działań psychologicznych kierowanych do rodziców najefektywniejsze interwencje wykorzystują elementy terapii poznawczo-behawioralnej, terapii skoncentrowanej na zadaniu i psychoedukacji. Nie ma zbyt wielu badań oceniających skuteczność tych interwencji. W ostatnich latach dopracowano się narzędzi skринingowych pozwalających ocenić przystosowanie rodziców chorych dzieci: PAT – *Psychosocial Assessment Tool* (Kazak, 2003) oraz ICQ-p – *Illness Cognition Questionnaire* (Bergh, 2008) [por. 10].

Reakcje dzieci i młodzieży na chorobę nowotworową

Głównymi stresorami towarzyszącymi dzieciom w przebiegu leczenia choroby nowotworowej jest ból, lęk, cierpienie, ograniczenie aktywności i konieczność przebywania w izolacji. Dzieci ujawniają szereg zachowań i emocji wyrażających doświadczany distres. Do najczęstszych symptomów distresu u dzieci należy obniżony nastrój, lęk, zmęczenie i zachowania regresyjne [13]. Zdecydowana większość dzieci stosunkowo szybko adaptuje się do zmienionych warunków życia i leczenia. Trudności adaptacyjne występują u około jednej czwartej leczonych dzieci [14, 15]. Wśród predyktorów gorszego przystosowania dzieci do choroby wymienia się następujące czynniki:

- płeć żeńska,
- wiek młodszy szkolny (między 8–12 lat),
- intensyfikacja leczenia,
- brak pełnego zakresu wspomagania biopsychospołecznego [4].

W trakcie leczenia powinno się pamiętać o możliwości oddziaływaniu wszystkich wymienionych czynników. W miarę wzrostu intensywności leczenia będzie rosło prawdopodobieństwo wystąpienia objawów nasilonego distresu i depresji u dziecka, co nie oznacza, że u wszystkich pacjentów musi dochodzić do wystąpienia objawów inadaptacyjnych. Znaczącym czynnikiem predykcyjnym zachowania dziecka, przebiegu adaptacji do choroby i leczenia są również jego cechy osobowościowe i typ funkcjonowania [4].

W początkowym okresie leczenia dzieci częściej ujawniają skłonność do agresji i egocentryzmu [16]. Takie jawne wyrażanie swoich lęków i obaw w naturalny sposób organizuje osoby z otoczenia dziecka do udzielania wsparcia i jednocześnie jest formą terapeutycznego przepracowywania przez nie sytuacji trudnej [4]. Niepokój powinno budzić utrzymywanie się wysokiego poziomu lęku sytuacyjnego u pacjentów, pomimo działań wspomagających i upływu czasu. Może to wskazywać na brak podejmowania przez dzieci prób poradzenia sobie z trudnościami, zaniechania podjęcia kontroli, co ma niekorzystny wpływ na przystosowanie dziecka [4, 17]. Niektórzy pacjenci mają tendencje do ukrywania przeżywanych trudności, nie mają umiejętności adekwatnego oceniania własnych odczuć i zachowań, co często prowadzi do narzucania sobie zbyt du-

zych wymagań. Symptomy tych niepokojących zachowań mogą być niezauważane zarówno przez bliskich, jak i personel medyczny, bowiem dzieci te wydają się być dobrze zaadaptowane. Pacjenci wykorzystujący taki represyjny sposób radzenia sobie wymagają wnikliwego monitorowania, szczególnie w sytuacjach, gdy istnieje konieczność opierania się na ich relacjach o samopoczucie. Represyjny sposób adaptacji może zakłócać sposób percepcji sygnałów z własnego organizmu poprzez niedopuszczanie informacji zagrażających [18].

Przewlekła choroba niesie ryzyko wystąpienia trudności w przystosowaniu psychospołecznym dzieci w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i samooceny, przystosowania społecznego i kontaktów rówieśniczych oraz osiągnięć szkolnych [19]. W planowaniu indywidualnej opieki psychologicznej i pedagogicznej te obszary funkcjonowania dziecka wyznaczają kierunek pracy z dzieckiem i rodzicami. Szczególnie dotyczy to dzieci, u których na skutek prowadzenia leczenia kierowanego na oś (radioterapia oś, dożylnie/dokanałowo chemioterapia -*HD-MTX*, deksametazon) istnieje podwyższone ryzyko pogorszenia funkcjonowania poznawczego. Wszystkie zmiany funkcjonowania dziecka w sferze poznawczej o charakterze przewlekłym i/lub wykazujące cechy progresji, występujące po upływie co najmniej dwóch lat od zakończenia leczenia należy traktować jako późne następstwa neuropsychologiczne [20]. Obniżenie funkcji dotyczy przede wszystkim zdolności niewerbalnych, takich jak pamięć krótkotrwała, koordynacja wzrokowo-ruchowa, planowanie i organizacja oraz uwaga i koncentracja [20]. Grupy pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia następstw neuropsychologicznych (nowotwory oś, białaczki i chłoniaki, nowotwory głowy i szyi, retinoblastoma oraz pacjenci otrzymujący przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych z uwagi na kondycjonowanie – *TBI+HD-CHT*) powinni być okresowo oceniani psychologicznie. Ocena funkcjonowania psychospołecznego, ocena jakości życia dzieci wyleczonych w określonych momentach czasowych (np. w rok, 2 lata czy 5 lat po leczeniu) także powinna być standardem opieki. O konieczności dokonywania takiej oceny powinni być informowani rodzice dzieci w momencie zakończenia leczenia. Tym bardziej że podstawą zgłaszania się po pomoc do specjalisty jest głównie stan somatyczny dziecka, natomiast trudności w przystosowaniu psychospołecznym są pomijane bądź sygnalizowane dopiero w momencie ich niepokojącego nasilenia.

Pomimo okresowego doświadczania bardzo intensywnego i przewlekłego stresu funkcjonowanie psychospołeczne większości wyleczonych dzieci nie odbiega od normy. Niewielki odsetek ujawnia problemy psychologiczne o charakterze stresu pourazowego. Są to pacjenci, u których zbyt często powracają bolesne wspomnienia związane z chorobą, którzy często denerwują się i złością, często pojawia się strach na myśl o chorobie, unikają wizyt lekarskich bądź zupełnie odmawiają rozmawiania nt. choroby.

Wypełnienie wszystkich standardów opieki wymaga podejmowania wciąż nowych wysiłków w kierunku psychoedukacji rodziców dzieci z chorobą nowotworową, a później dorastających młodych osób, które były w dzieciństwie leczone.

Bibliografia

1. Kowalczyk J.R.: Onkologia i hematoonkologia – postępy w pediatrii w roku 2002. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2003/02.
2. Samardakiewicz M., Kowalczyk J.R.: Rekomendacje dotyczące opieki psychospołecznej nad dziećmi z chorobami nowotworowymi. *Ped. Pol.*, 2000, LXXV, 9, 447–454.
3. Samardakiewicz M.: Zasady wspomagania biopsychospołecznego dzieci z chorobą nowotworową. W: Kowalczyk J.R. (red.): *Onkohematologia dziecięca – co nowego? Zasady postępowania w niektórych schorzeniach układu krwiotwórczego u dzieci*. s. 144–165.

4. Samardakiewicz M.: Optymalizacja metod wspomagania biopsychospołecznego dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej: rozprawa habilitacyjna. Lublin 2008, Uniw. Med. w Lublinie.
5. Breyer J.: Talking to children and adolescent. W: Wiener LS., Pao M., Kazak AE., Patenaude AF. (red.): Quick Reference for Pediatric Oncology Clinicians: The Pediatric and Psychological Dimensions of Pediatric Cancer Symptom Management. Charlottesville, VA, IPOS Press, 2009, s. 4–22.
6. Samardakiewicz M., Kowalczyk J.R.: Model informowania dzieci o rozpoznaniu nowotworu. Próba ujednolicenia podejścia. *Ped. Pol.*, 2002, LXXVII, 3, 7–11.
7. Samardakiewicz M.: Informowanie dzieci o rozpoznaniu choroby nowotworowej jako element leczenia. [W:] Grochmal-Bach B., Knobloch-Gala A.: Kryzysy rozwojowe wieku dziecięco-młodzieżowego a możliwości społeczne-go wsparcia. Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków, 2005, 179–193.
8. Masera G., Chesler M.A., Jankovic M., et al.: SIOP Working Committee on psychosocial issues in pediatric oncology: guidelines for communication of the diagnosis. *Med. Pediatr. Oncol.* 1997, 28 (5), 382–5.
9. Kearney JA., Ledenberg MS.: Ethical issues in pediatric oncology. W: Wiener LS., Pao M., Kazak AE., Patenaude AF. (red.): Quick Reference for Pediatric Oncology Clinicians: The Pediatric and Psychological Dimensions of Pediatric Cancer Symptom Management. Charlottesville, VA, IPOS Press, 2009, s. 273–282.
10. Alderfer MA., Kazak AE.: Family issues when a child is on treatment for cancer. W: Brown RT (red.): Comprehensive Handbook of childhood cancer and sickle cell disease. A biopsychosocial approach. Oxford University Press, New York, 2006, s. 53–74.
11. Holland JC., Greenberg DB., Hughes MK.: Quick reference book for oncology clinicians: The psychiatric and psychological dimensions of cancer symptom management. APOS, Charlottesville, 2006, s. 1–6.
12. Bearison D.: Palliative care at the end of life. W: Brown R.T.: Comprehensive Handbook of childhood cancer and sickle cell disease. A biopsychosocial approach. Oxford University Press, New York, 2006, 341–357.
13. Samardakiewicz M.: Psychologiczne aspekty choroby nowotworowej u dzieci. W: *Przejsić przez chorobę nowotworową dziecka*. Red. J. R. Kowalczyk, Wrocław 2008, Urban & Partner, s. 69–100.
14. Eiser C., Hill JJ., Vance YH.: Examining the Psychological Consequences of Surviving Childhood Cancer: Systematic Review as a Research Method in Pediatric Psychology. *J. Ped. Psychol.*, 2000, 25, 6, 449–460.
15. Patenaude AF, Kupst MJ.: Psychosocial Functioning in Pediatric Cancer *Journal of Pediatric Psychology* 2005 30(1):9–27.
16. Niemeyer C., et al.: Temporary changes of personality traits in children suffering from solid tumor-a prospective study. *Clin. Padiatr.* 2002, 214(4), 240–6.
17. Weisz JR., McCabe MA., Dennig MD.: Primary and secondary control among children undergoing medical procedures: adjustment as a function of coping style. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1994, 62(2), 324–32.
18. Phipps S., Steele RG., Hall K., Leigh L.: Repressive adaptation in children with cancer: a replication and extension. *Health Psychol.* 2001, 20(6), 445–51.
19. Pilecka W.: Przewlekła choroba somatyczna w życiu i rozwoju dziecka. Problemy psychologiczne. Wydawnictwo UJ, Kraków, 2002.
20. Mulhern R., White H., Phipps S.: Neuropsychological aspects of medical treatments in children with cancer. [W:] Kreitler S., Weyl Ben Arush M.(ed.): *Psychosocial Aspects of Pediatric Oncology*. John Wiley & Sons,Ltd, Chichester, 2004, 9–44.

XVII. Niedokrwistości hemolityczne u dzieci

Prof. dr hab. med. Michał Matysiak

Niedokrwistości hemolityczne są jedną z trzech dużych grup niedokrwistości obok niedokrwistości spowodowanych zaburzeniem wytwarzania krwinek czerwonych i niedokrwistości z powodu utraty krwi. Dzielimy je na:

A. Niedokrwistości hemolityczne wrodzone:

- 1) wrodzona sferocytoza, owalocytoza, akantocytoza, stomatocytoza, wrodzone niedokrwistości dyserytropoetyczne;
- 2) enzymopatie;
- 3) talasemia;
- 4) stany związane z obecnością nieprawidłowych hemoglobin.

B. Niedokrwistości hemolityczne nabyte:

- 1) na podłożu odpornościowym;
- 2) wywołane przez czynniki zakaźne, pasożytnicze, fizyczne, chemiczne;
- 3) niedokrwistości hemolityczne objawowe, wtórne w chorobach rozrostowych, niewydolności nerek, kolagenozach;
- 4) hemoglobinemia i hemoglobinuria.

Niezależnie od przyczyny wywołującej ten typ niedokrwistości wspólną cechą wszystkich niedokrwistości hemolitycznych jest skrócenie czasu przeżycia krwinek czerwonych. Do skrócenia czasu przeżycia erytrocytów dochodzi wskutek działania czynników zewnętrznych, czyli niezależnych od krwinki czerwonej oraz czynników wewnętrznych, spowodowanych zaburzeniem dotyczącym samych krwinek czerwonych. Objawy niedokrwistości hemolitycznych związane są z czasem przeżycia krwinek czerwonych oraz zdolnościami kompensacyjnymi szpiku kostnego, które są dość duże. Szpik zdolny jest bowiem do zwiększenia erytropoezy aż 6–8 razy. O niedokrwistości hemolitycznej powinniśmy myśleć gdy chory:

- 1) ma żółtaczkę bez świądu skóry z przewagą bilirubiny wolnej;
- 2) stwierdza się wzmożony urobilinogen w moczu (ciemny mocz);
- 3) wzrasta liczba retikulocytów (regeneracja erytropoetyczna);
- 4) dochodzi do zwiększenia stężenia żelaza i LDH w surowicy;
- 5) stwierdza się splenomegalię – wzmożone niszczenie krwinek czerwonych;
- 6) dochodzi do pobudzenia układu czerwonokrwinkowego w szpiku (wzrost erytroblastów w szpiku i ich obecność na obwodzie).

Aby erytrocyt mógł przeżyć w krążeniu ok. 100–120 dni, musi mieć prawidłową budowę błony komórkowej, prawidłową hemoglobinę, a także prawidłowo przebiegające procesy energetyczne (glikoliza). Zaburzenie w zakresie jednego z ww. czynników prowadzi do ich przedwczesnego rozpadu, co klinicznie manifestuje się niedokrwistością ze współistniejącą żółtaczką o różnym stopniu nasilenia, wzmożoną erytropoezą w szpiku i zwiększoną retikulocytozą we krwi obwodowej, a także wzmożonym wydzielaniem barwników żółciowych w kale i moczu. Stwierdza się również zwiększony poziom bilirubiny wolnej i żelaza w osoczu oraz obniżenie poziomu haptoglobin. Nasilenie zmian zależy z jednej strony od czasu przeżycia erytrocytu w krążeniu, a z drugiej od zdolności kompensacyjnych szpiku. Do zachwiania równowagi między stopniem niszczenia a nową produkcją krwinek dochodzi na ogół, gdy czas przeżycia erytrocytu jest krótszy od 30 dni. Panuje pogląd, że u osób dorosłych i u starszych dzieci szpik może wyrównać 6-krotnie większy od normalnego rozpad krwinek czerwonych, co szczególnie obserwowane jest w stanach przewlekłej hemolizy.

Nieco odmienna sytuacja występuje u niemowląt i u małych dzieci, których możliwości wyrównania strat krwinek spowodowanych hemolizą są zdecydowanie mniejsze. Powodem tego jest brak puli rezerwowej szpiku, która w okresie większego zapotrzebowania mogłaby ulec przekształceniu w żywy, aktywny szpik. Dlatego też u dzieci spotkać możemy się z rozwojem ognisk pozaszpikowej hematopoezy. Dodatkowymi czynnikami wpływającymi na ograniczenie zdolności kompensacyjnych szpiku są zakażenia, niedobory kwasu foliowego, toksyczne uszkodzenie szpiku oraz niszczenie prekursorów układu czerwonekrwinkowego przez czynniki powodujące hemolizę. Ujawnienie się klinicznych objawów hemolizy i jej nasilenie jest więc wypadkową bardzo wielu czynników, z których niektóre omówione zostaną poniżej.

Niedokrwistości hemolityczne podzielić możemy na wrodzone i nabyte. Poza tym możemy podzielić je w zależności od tego czy uszkodzenie krwinek czerwonych ma charakter wewnętrz- bądź zewnętrzny.

O wewnątrzkrwinkowym mechanizmie hemolizy mówimy wtedy, gdy spowodowana jest ona nieprawidłową budową błony komórkowej erytrocytu, nieprawidłowym metabolizmem krwinki lub zaburzeniem syntezy i budowy hemoglobiny.

Przy zewnątrzkrwinkowym mechanizmie hemolizy, erytrocyty o prawidłowej budowie i funkcji niszczone są z zewnątrz np. przez przeciwciała, czynniki zakaźne, fizyczne czy toksyczne.

Wrodzone niedokrwistości hemolityczne

Wrodzone niedokrwistości hemolityczne spowodowane są wewnątrzkrwinkowym mechanizmem niszczenia krwinek, które rozpadają się przy udziale układu siateczkowo-śródbłonkowego śledziony, co skutkuje jej powiększeniem. U chorych tych obserwujemy także zwiększenie poziomu bilirubiny będące efektem nadmiernej hemolizy oraz wzrost liczby retikulocytów we krwi obwodowej, spowodowany zwiększeniem aktywności erytropoezy.

Wśród wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych wyróżnić możemy trzy główne grupy. Są to:

- 1) niedokrwistości spowodowane zaburzeniami w budowie błony komórkowej,
- 2) niedokrwistości spowodowane syntezą nieprawidłowych hemoglobin,
- 3) niedokrwistości spowodowane upośledzeniem aktywności enzymów krwinki czerwonej.

Najczęstszą przyczyną wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych są zaburzenia w zakresie błony erytrocytów polegające na defekcie budowy lub funkcji białek błony jak i cytoszkieletu krwinek czerwonych, a wśród nich sferocytoza wrodzona. Do tej grupy chorób zaliczamy także eliptycytozę, owalocytozę i stomatocytozę wrodzoną.

Budowa błony komórkowej erythrocytu jest bardzo skomplikowana, a tworzą ją podwójna błona lipidowa, białka integralne i białka cytoszkieletu. O utrzymaniu trwałości krwinek czerwonych decyduje kompleks białek strukturalnych.

We wrodzonych niedokrwistościach hemolitycznych, w wyniku mutacji dochodzi do zmian ilościowych lub jakościowych białek cytoszkieletu, co powoduje zaburzenia w zakresie budowy erythrocytu. Podstawowymi składnikami cytoszkieletu są spektryna z podjednostkami α i β , ankiryne, białko prążka 4.2 i białko prążka 4.1 oraz aktyna. W skład białek integralnych wchodzi glikoforyny A, B i C z nośnikami błonowych receptorów i antygenów oraz transbłonowe białko prążka 3. Spektryny α i β skręcone wzajemnie wzdłuż długich osi tworzą dimery, które następnie łączą się w tetrametry, dając siatkę będącą podstawą cytoszkieletu.

Podstawową funkcją cytoszkieletu jest stworzenie elastycznego i trwałego rusztowania błony komórkowej. Wśród białek błonowych rozróżnia się interakcje pionowe i poziome. W interakcji pionowej bierze udział białko prążka 3, RhAG, białko prążka 4.2, ankiryne i spektryn β . Interakcja pozioma zachodzi między łańcuchami spektryny α i β , między spektryną β i białkiem prążka 4.1 oraz między białkiem 4.1 i aktyną.

Zaburzenia w zakresie interakcji pionowych wywołują sferocytozę wrodzoną.

W wyniku tych zmian dochodzi w niej do zmniejszenia wytrzymałości, elastyczności i integralności błony erythrocytów, co ma bezpośredni związek z odszczepieniem cytoszkieletu od leżącej nad nim podwójnej błony lipidowej, uwolnieniem lipidów błonowych i zmniejszeniem pola powierzchni krwinek czerwonych, które przyjmują postać mikrosferocytów.

Większość pacjentów ze sferocytozą wrodzoną (75%) dziedziczy chorobę w sposób autosomalny dominujący, a u pozostałych stwierdzamy dziedziczenie autosomalne recesywne lub też spontaniczne mutacje *de novo*. Najczęstsze są mutacje dotyczące genu ankiryne (ANK1), które powodują niedobór ankiryne i spektryny. Znacznie rzadziej przyczyną choroby są mutacje obejmujące geny kodujące łańcuchy α spektryny (SPTA1) dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Są one rzadziej przyczyną choroby, gdyż spektryna α wytwarzana jest w 3–4-krotnym nadmiarze. U około 20–30% chorych obserwujemy mutacje dotyczące genu białka prążka 3 (EPB3), które dziedziczą się głównie w sposób dominujący.

Kliniczny obraz sferocytozy wrodzonej przejawia wielką różnorodność od postaci łagodnych z wyrównaną niedokrwistością hemolityczną, aż do ciężkich, wymagających systematycznego stosowania transfuzji koncentratów krwi. W przypadku sferocytozy wrodzonej, dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący obserwujemy niedokrwistość, zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny w erythrocytach (MCHC) oraz obecność mikrosferocytów i anizocytozę krwinek czerwonych we krwi obwodowej. Dochodzi także do wzrostu liczby retikulocytów i obniżenia oporności erythrocytów na hemolizę osmotyczną. Stężenie bilirubiny we krwi jest podwyższone. W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększenie śledziony.

U pacjentów z umiarkowaną lub łagodną postacią sferocytozy, dziedziczonej recesywnie, rozpoznanie jej może nastręczać trudności z uwagi na to, iż zarówno poziom hemoglobiny, jak i stężenie bilirubiny są u nich na ogół prawidłowe. Wygląd krwinek czerwonych w rozmazie krwi obwodowej i poziom retikulocytów mogą być prawidłowe.

Rozpoznanie sferocytozy wrodzonej jest szczególnie trudne u noworodków i niemowląt głównie w pierwszym kwartale życia, gdyż na obraz choroby nakładają się fizjologiczne cechy układu krwiotwórczego sprzyjające hemolizie, skrócenie czasu przeżycia erythrocytów czy osłabienie erytropoezy. Wszystko to powoduje, iż niedokrwistość spowodowana sferocytozą jest u niemowląt bardziej nasiloną niż w późniejszych okresach życia.

W rozpoznaniu sferocytozy wrodzonej posługujemy się badaniem oporności osmotycznej erythrocytów, cytometryczną analizą białek błon erythrocytów – test EMA (EMA binding test), a także przy podejrzeniu choroby o nietypowym obrazie klinicznym lub ujemnym wy-

wiadzie rodzinnym, analizą białek cytoszkieletu, co pozwala na wykrycie zmniejszonych ilości zarówno białka w stosunku do którego wystąpiła mutacja, jak i białek od niego zależnych. Pomocne są także badania genetyczne z zastosowaniem sekwencjonowania DNA i metody Real-Time PCR. Test EMA jest czuły (92,7%) i specyficzny (99,1%), a także pozwala na wykrywanie defektów w błonie erytrocytów nawet po przetoczeniu krwi. Zmniejszenie wiązania EMA o 25–30% w stosunku do kontroli świadczy o niedoborze jednego z białek błony i cytoszkieletu erytrocytów.

Poza sferocytozą wrodzoną, do niedokrwistości hemolitycznych spowodowanych zaburzeniem w zakresie błony komórkowej erytrocytu zaliczamy także eliptycytozę i stomatocytozę.

Eliptycytoza wrodzona, dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Jej cechą charakterystyczną jest obecność ponad 10% eliptycytów lub owalocytów w rozmazie krwi obwodowej. Istota zmian polega na zaburzeniach w budowie błony komórkowej, które mają charakter głównie jakościowy i spowodowane są przede wszystkim defektami białka 4.1 oraz występowaniem różnych wariantów spektryny. Tak jak sferocytoza wrodzona, eliptycytoza cechuje się u homozygot dużą zmiennością obrazu klinicznego od łagodnej postaci ze skompensowaną niedokrwistością, aż do ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej. U osób będących heteryzotami obraz jej jest bezobjawowy z prawidłową morfologią krwi obwodowej.

Rzadko występującą ciężką postacią eliptycytozy, jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny piroipoikilocytoza wrodzona. U pacjentów tych stwierdza się obecność licznych mikrocytów i mikrosferocytów, a w rozmazie krwi obwodowej nasiloną poikilocytozę i fragmentację krwinek czerwonych. Klinicznie obserwuje się znaczne powiększenie śledziony i wczesną kamice pęcherzyka żółciowego.

Kolejną postacią niedokrwistości spowodowanych wrodzonymi zaburzeniami błony erytrocytów jest, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, stomatocytoza. Ta rzadka choroba cechuje się występowaniem erytrocytów z podłużnym centralnym przejaśnieniem. Wskutek nieprawidłowego działania mechanizmów regulujących przepływ kationów Na^+ i K^+ przez błonę komórkową dochodzi do zwiększonej przepuszczalności błony krwinki czerwonej i w konsekwencji do nadmiernego uwodnienia lub odwodnienia erytrocytu.

Drugą grupę wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych stanowią choroby spowodowane zaburzeniami w zakresie syntezy hemoglobiny. Synteza łańcuchów hemoglobiny znajduje się pod kontrolą oddzielnych genów strukturalnych, kodujących łańcuchy alfa, beta, gamma, delta, epsilon. Zaburzenia w zakresie aktywności genów sterujących wytwarzaniem poszczególnych łańcuchów prowadzić mogą do zmian w układzie łańcuchów polipeptydowych w hemoglobinach prawidłowych, a także do tworzenia różnych nowych wariantów hemoglobin. Stany takie określa się jako hemoglobinopatie. Zostały one podzielone na dwie grupy:

- 1) niedokrwistości spowodowane ilościowymi zaburzeniami w budowie łańcuchów globiny (w talasemii beta – łańcucha beta, w talasemii alfa – łańcucha alfa);
- 2) hemoglobinopatie wywołane zaburzeniami jakościowymi łańcuchów globiny (anemia sierpowatokrwinkowa).

W zależności od tego czy zaburzaniu ulega synteza łańcucha alfa czy też beta wyróżniamy talasemię α i β .

Obraz kliniczny talasemii α jest zmienny, co wynika z różnego stopnia upośledzenia syntezy łańcuchów globinowych u poszczególnych chorych, od postaci bezobjawowych (niedobór jednego genu alfa), poprzez niedokrwistości hemolityczne – hemoglobinopatia H (delecja dwóch lub trzech genów α) o przebiegu od łagodnego aż do ciężkiego, a w tym także do wewnątrzmacicznych zgonów lub uogólnionego obrzęku płodu (delecja 4 genów α).

W okresie noworodkowym talasemia może mieć postać ciężkiej niedokrwistości niedobarwliwej. W okresie późniejszym stwierdzamy niedokrwistość z hepatosplenomegalią i żółtaczką,

hipochromię, mikrocytozę, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, a w elektroforezie hemoglobin: zwiększone stężenie hemoglobiny H (β_4) od 5 do 30%.

Talasemie β są najczęściej wynikiem mutacji punktowych występujących w dwóch genach globinowych lub w ich sąsiedztwie. Spośród nich wyróżniamy:

- postać homozygotyczną (talasemia major), w której występuje całkowity lub prawie całkowity brak syntezy łańcucha β globiny, co prowadzi do ciężkiego stopnia niedokrwistości hemolitycznej;
- postać heterozygotyczną (talasemia minor), kiedy niedobór jednego genu nie prowadzi do znaczącej hemolizy;
- postać pośrednią, w której stopień hemolizy jest mniejszy, mimo że pacjent może mieć niedobór obu genów beta.

Choroba dotyka wiele układów. W jej przebiegu obserwujemy uszkodzenie mięśnia sercowego, marskość wątroby, zaburzenia w układzie kostnym oraz zaburzenia endokrynologiczne. Objawy talasemii β pojawiają się około 6. miesiąca życia, gdy u zdrowych niemowląt wzrasta synteza hemoglobiny A, a spada hemoglobiny F.

W talasemii major (choroba Cooleya) dominuje niedokrwistość hipochromiczna, mikrocytarna, retikulocytoza. Stwierdza się także hepato- i splenomegalię. W rozmazie krwi obwodowej obecne są komórki tarczowate, dużego stopnia anizocytoza i poikilocytoza. U chorych, u których transfuzje wykonywane są za rzadko, może dochodzić do rozrostu kości płaskich twarzoczaszki i nadmiernej proliferacji szpiku kostnego we wszystkich kościach, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju osteoporozy i przedwczesnego zarastania nasad kości długich, a także do występowania złamań patologicznych. Elektroforeza hemoglobin wykazuje prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie HbA2 oraz kompensacyjnie zwiększone stężenie HbF. Poziom bilirubiny może być nieznacznie podwyższony, stężenie żelaza i ferrytyny w surowicy podwyższone.

Najlepiej rokującą postacią talasemii β jest talasemia minor (postać heterozygotyczna), którą podejrzewa się głównie u pacjentów z niedokrwistością mikrocytarną, nieodpowiadającą na leczenie preparatami żelaza. Klinicznie u tych chorych zwykle nie stwierdza się żadnych odchyśleń od stanu prawidłowego, choć opisywano przypadki z nieznacznego stopnia powiększeniem śledziony. W rozmazie krwi obwodowej widoczne są hipochromiczne, mikrocytowe krwinki czerwone oraz obecność krwinek tarczowatych i anizocytozę. Poziomy żelaza i ferrytyny są w normie. Elektroforeza hemoglobin wykazuje zwiększone stężenie HbA2 (> 4%), a w 50% przypadków zwiększone stężenie HbF.

Inne postaci talasemii, takie jak talasemie δ i γ , $\delta\gamma$, występują znacznie rzadziej.

Także rzadko występuje zespół wrodzonej przetrwałej hemoglobiny płodowej (HPFH – hereditary persistence of fetal hemoglobin) spowodowany przez delecję w genie globiny β lub przez mutację punktową w regionie promotora genu globiny γ . Jego cechą charakterystyczną jest wzrost stężenia hemoglobiny płodowej u osób dorosłych.

Poza zaburzeniami ilościowymi w zakresie syntezy hemoglobiny przyczyną wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych mogą być zaburzenia jakościowe.

Hemoglobinopatie, w których w wyniku delecji lub insercji dodatkowych kodonów dochodzi do zmian sekwencji aminokwasów budujących łańcuch globiny, są rzadkie w naszym kraju. Najczęściej wykrywaną na świecie hemoglobinopatią jest niedokrwistość sierpowatokrwinkowa związana z obecnością hemoglobiny S (w łańcuchu β , w pozycji 6 dochodzi do zamiany kwasu glutaminowego na walinę). We krwi obwodowej tych chorych pojawiają się krwinki czerwone o charakterystycznym kształcie sierpa lub półksiężyca.

Do hemoglobinopatii zaliczamy także hemoglobinopatię C, gdy w łańcuchu globiny β pozycję 6 zajmuje lizyna.

Do rzadkich postaci hemoglobinopatii zaliczamy niedokrwistości hemolityczne spowodowane obecnością niestabilnej hemoglobiny, która ulega denaturacji w temperaturze około 50°C.

Cechą charakterystyczną tej choroby jest tworzenie się wtrętowych ciałek Heinza wewnątrz krwinek czerwonych. W większości przypadków choroba charakteryzuje się łagodną lub umiarkowaną hemolizą z występującymi okresowo przełomami.

Trzecią grupę chorób zaliczanych do wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych stanowią niedokrwistości spowodowane upośledzeniem aktywności enzymów krwinki czerwonej. Biorąc pod uwagę przynależność poszczególnych enzymów do właściwych szlaków metabolicznych wyodrębniono defekty enzymatyczne cyklu pentozowego i przemiany glutationu (niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej – G6PD), dehydrogenazy 6-fosfoglukonianowej, peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej syntetazy glutationowej i syntetazy γ – glutamylcysteinowej), glikolizy (niedobory dotyczą heksokinazy, izomerazy glukozy-6-fosforanowej, fosfofruktokinazy, izomerazy triozofosforanowej, kinazy fosfoglicerynianowej, 2,3-difosfogliceromutazy, kinazy pirogronianowej i aldolazy), związane z przemianą nukleotydów (deficyt 5'-nukleotydazy pirymidynowej, kinazy adenylanowej, dezaminazy adenozykowej i fosfohydrolazy ATP) i niedobór reduktazy NADH-zależnej, który nie powoduje wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej, lecz odpowiada za poważne zaburzenia w przenoszeniu tlenu.

Klinicznie defekty enzymatyczne ujawniają się jako niesferocytowa niedokrwistość hemolityczna występująca stale lub okresowo. Dochodzi do niej pod wpływem leków, zakażeń lub innych niekorzystnych czynników jak na przykład spożycia roślin strączkowych.

Najczęściej spotykaną enzymopatią jest niedobór dehydrogenazy-6-glukozy-fosforanowej (G6PD). Każda mutacja genu G6PD powoduje różnego stopnia niedobór G6PD i tym samym inny obraz kliniczny choroby, od ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej do postaci bezobjawowej. U chorych tych hemoliza krwinek czerwonych zachodzi pod wpływem niektórych związków chemicznych (leki), po spożyciu bobu (fawizm) i także w czasie zakażenia. Lista leków indukujących hemolizę obejmuje między innymi leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (fenacetyna, duże dawki kwasu salicylowego), leki przeciwmalaryczne (chinina, daraprim), sulfonamidy, nitrofurany (nitrofurantoina). Hemoliza indukowana przez leki rozpoczyna się 1–3 dni po rozpoczęciu ich stosowania, a objawy kliniczne są burzliwe. Obserwuje się błądliwość, senność, znaczne osłabienie, ból w okolicy łędźwiowej, ból brzucha, ciemne zabarwienie moczu, objawy niewydolności nerek. U niektórych osób dotkniętych niedoborem G-6-PD, już w pierwszych godzinach po ekspozycji na bób (*Vicia faba*) wystąpić może gwałtowna wewnątrznaczyniowa hemoliza. Postępowanie lecznicze sprowadza się do eliminacji czynników powodujących kryzy hemolityczne. Czasem korzystna może być splenektomia.

Zaburzenia beztlenowej przemiany glukozy dotyczą przede wszystkim niedoboru kinazy pirogronianowej. Jest to jedna z najczęstszych przyczyn wrodzonej niesferocytowej niedokrwistości hemolitycznej. Choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny.

Kinaza pirogronianowa (PK) należy do grupy enzymów beztlenowej przemiany glukozy. Katalizuje ona przejście fosfoenolpirogronianu w pirogronian. Obniżenie jej aktywności prowadzi do zmniejszenia się wytwarzania ATP, co pociąga za sobą upośledzenie funkcji zależnych od ATP. Występują zaburzenia czynności błony komórkowej polegające na zwiększeniu jej przepuszczalności dla kationów, co w efekcie prowadzi do utraty potasu i odwodnienia krwinki. Następuje deformacja krwinek i łatwiejsze ich wychwytywanie przez układ siateczkowo-śródbłonkowy śledziony. Zaawansowanie choroby związane jest ze stopniem niedoboru enzymu. Przebieg niedokrwistości hemolitycznej z niedoboru kinazy pirogronianowej jest cięższy niż w przypadku sferocytozy wrodzonej. Klinicznie choroba przejawia się przewlekłą niedokrwistością hemolityczną przebiegającą z żółtaczką, powiększeniem śledziony i wątroby. Badania laboratoryjne wykazują zarówno cechy rozpadu krwinek czerwonych, jak i cechy wzmożonej odnowy. Niedokrwistości towarzyszy hiperbilirubinemia oraz zwiększone wydalanie urobilinogenu w moczu i kale. Poziom haptoglobiny bywa obniżony czasem bardzo znacznie. W szpiku stwierdza się pobudzenie

układu erytroblastycznego. W rozmazach krwi obwodowej występuje wielobarwność i makrocytoza. Poza tym spotkać można pojedyncze sferocyty, krwinki w kształcie łez, a także krwinki o nieregularnych zarysach. Czasem spotyka się krwinki przypominające akantocyty.

U pacjentów z usuniętą śledzioną obserwuje się krwinki tarczowate, syderocyty i ciała Howell-Jolly'ego, charakterystyczne dla stanów po splenectomii. Oporność osmotyczna krwinek czerwonych jest prawidłowa, natomiast oporność osmotyczna inkubowana wykazuje odchylenia od normy. Dla rozpoznania decydujące jest oznaczenie aktywności kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych.

Trzecią co do częstości przyczyną wrodzonej niesferocytowej niedokrwistości hemolitycznej jest niedobór izomeryazy glukozyfosforanowej (GPI). Choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Niedobory pozostałych enzymów krwinek czerwonych występują znacznie rzadziej. Do tej grupy zalicza się niedobór heksokinazy. Heksokinaza katalizuje fosforylację glukozy do glikozo-6-fosforanu, co umożliwia przemianę glukozy w krwince czerwonej. Erytrocyty z niedoborem heksokinazy cechują się obniżonym zużyciem glukozy, niskim stężeniem glukozy-6-fosforanu oraz obniżeniem stężenia ATP i 2,3-DPG. To ostatnie jest szczególnie niekorzystne, gdyż pogłębia nietolerancję wysiłku zależną od niedokrwistości i zmusza chorych do prowadzenia oszczędzającego trybu życia. Choroba ta dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Klinicznie charakteryzuje się ona przewlekłą niesferocytową niedokrwistością hemolityczną oraz powiększeniem śledziony i wątroby. Przebieg jej bywa różny. Przetoczenia krwi stają się konieczne w późniejszych okresach choroby przy znacznie nasilonej niedokrwistości. Splenectomia wpływa korzystnie na przebieg choroby, choć całkowicie nie zapobiega hemolizie. Z uwagi na przewlekły proces hemolityczny, wczesnym powikłaniem staje się kamica pęcherzykowa, zmuszająca niejednokrotnie do cholecystektomii.

Do grupy wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych zaliczane są także rzadkie, często występujące rodzinnie, dziedziczone w większości w sposób autosomalny recesywny, wrodzone niedokrwistości dyserytropoetyczne. Cechą charakterystyczną ich jest wzmożona nieefektywna erytropoeza, obecność nieprawidłowych wielojądrzastych erytroblastów w szpiku oraz skłonność do hemochromatozy wtórnej. Zmiany dotyczące jedynie krwinek czerwonych pozwalają na wyróżnienie trzech podstawowych typów niedokrwistości: CDA I, II, III oraz ich wariantów IV, V, VI, VII.

CDA I należy do rzadziej występujących postaci niedokrwistości dyserytropoetycznych. U większości pacjentów pierwsze objawy choroby pojawiają się w okresie noworodkowym, a u ponad 80% dzieci konieczne są transfuzje krwi w pierwszych miesiącach życia. Przewlekłą niedokrwistość, o różnym stopniu nasilenia, cechuje obecność makrocytów, wyraźnie zaznaczona anizocytoza i poikilocytoza oraz obecność krwinek w kształcie łzy i krwinek z nakrapianiem zasadochłonnym. W szpiku występuje zdecydowana przewaga układu czerwono-krwinkowego, dwujądrzaste erytroblasty stanowią 3–7%. W 0,6–2,8% erytroblastów obecne są międzyjądrowe mostki chromatyny i zaburzenia w ciągłości błony jądrowej. Zmiany dysplastyczne znajdują się głównie we wczesnych i późnych erytroblastach polichromatycznych. Anomalie obecne są w 30–60% erytroblastów znajdujących się w szpiku. Stężenie bilirubiny jest stale podwyższone, a wraz z wiekiem u chorych wzrasta stężenie ferrytyny. Przeładowanie żelazem jest niezależne od liczby transfuzji.

Wrodzona niedokrwistość dyserytropoetyczna typu II HEMAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified serum lysis test) dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, jest najczęściej występującą niedokrwistością dyserytropoetyczną. Niedokrwistość normocytarna i/lub żółtaczka pojawiają się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania. W rozmazie krwi obwodowej stwierdza się wyraźną anizocytozę i poikilocytozę, obecne są krwinki czerwone z nakrapianiem zasadochłonnym oraz niewielka ilość dwujądrzastych erytroblastów. Nie obserwuje się wzrostu liczby

retikulocytów lub ich liczba zwiększa się w niewielkim stopniu. W szpiku obecne są erytroblasty dwujędrzaste i wielojędrzaste, stanowiące ok. 10–50% wszystkich erytroblastów. Erytroblastów wielojędrzastych jest znacznie mniej. Umiarkowanie wzrasta stężenie bilirubiny, stężenie haptoglobiny jest obniżone lub nie wykrywa się jej wcale. Test Hama, liza erytrocytów w zakwaszonej surowicy wskutek aktywacji dopełniacza, wypadła dodatnio u około 20% surowic dobranych w zakresie ABO. U większości chorych występuje hemosyderoza wtórna, a u ponad 20% stwierdza się marskość wątroby, która występuje wtórnie do przeładowania żelazem.

Niedokrwistość dyserytropoetyczna typu III jest rzadką chorobą występującą w postaci rodzinnej (mutacja autosomalna dominująca) i sporadycznej (mutacja autosomalna recesywna bądź spontaniczna – autosomalna dominująca). Najbardziej charakterystyczną cechą choroby jest obecność bardzo dużych czerwonych krwinek. Niedokrwistość ma łagodny bądź umiarkowany charakter. U jednych pacjentów nie obserwuje się powiększenia śledziony, u innych zaś jednocześnie powiększenie śledziony i wątroby. W szpiku widoczne są wielojędrzaste gigantoblasty, w których może być do 12 jąder. W CDA III hemosyderoza wtórna nie stanowi problemu z powodu występowania hemolizy wewnątrznaczyniowej z hemosyderynurią.

Chorych, u których nie rozpoznano żadnej z trzech podstawowych postaci CDA, na podstawie klasyfikacji opartej na fenotypie zalicza się do jednej z czterech bardzo rzadko występujących wrodzonych niedokrwistości dyserytropoetycznych typu IV, V, VI, VII.

Aby rozpoznać wrodzoną niedokrwistość dyserytropoetyczną muszą być spełnione cztery główne kryteria:

- obecność wrodzonej niedokrwistości z żółtaczką lub obciążający wywiad rodzinny,
- stwierdzenie nieefektywnej erytropoezy – obecność typowych zmian erytroblastów w szpiku,
- wykluczenie wrodzonych niedokrwistości, które spełniają dwa pierwsze kryteria – takich jak talasemie, główne typy hemoglobinopatii lub wrodzone niedokrwistości sideroblastyczne.

W badaniu przedmiotowym stwierdza się powiększenie samej śledziony i/lub dużą skłonność do kamicy pęcherzyka żółciowego. Czasami obserwuje się niski wzrost, syndaktylię i poli-daktylię dłoni i stóp.

Kolejną grupę przyczyn niedokrwistości hemolitycznych stanowią nabyte niedokrwistości spowodowane czynnikami zewnątrzkrwinkowymi.

Najczęściej dzielimy je na:

- niedokrwistości autoimmunohemolityczne spowodowane obecnością autoprzeciwciał (NAIH),
- niedokrwistości immunohemolityczne wywołane przez alloprzeciwciała,
- nocną napadową hemoglobinurię wywołaną zwiększoną wrażliwością błony erytrocytu na lityczne działanie dopełniacza.

Kliniczny przebieg tych postaci niedokrwistości może być różny, od gwałtownego z szybko narastającymi objawami niedokrwistości i wystąpieniem charakterystycznego zespołu hemolitycznego aż do bardzo skąpoobjawowego. Przy nagłym początku wystąpić mogą nasilone bóle brzucha, gorączka, dreszcze, osłabienie, zażółcenie powłok skórnych. W badaniu fizykalnym stwierdza się powiększenie śledziony i/lub wątroby.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się różnego stopnia zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i obniżenie stężenia hemoglobiny oraz niekiedy znaczny wzrost liczby retikulocytów. Nasilonej hemolizie może towarzyszyć obecność erytroblastów, sferocytów, schizocytów i dakriocytów. W przebiegu hemolizy pozanaczyniowej oprócz podwyższonego stężenia bilirubiny i żelaza występuje wzrost stężenia urobilinogenu w moczu i sterkobilinogenu w kale. W hemolizie wewnątrznaczyniowej dodatkowo znacznie obniża się stężenie haptoglobiny two-

rzający kompleks z hemoglobina, który jest następnie usuwany przez układ siateczkowo-śródbłonkowy. We krwi stwierdza się obecność wolnej hemoglobiny, w moczu hemoglobinurię i hemosydrynurię. Czas przeżycia krwinek czerwonych jest skrócony.

Niedokrwistości autoimmunohemolityczne (NAIH), będące najczęstszymi niedokrwistościami hemolitycznymi spowodowanymi działaniem czynników zewnątrzkrwinkowych, wywołane są działaniem przeciwciał skierowanych przeciwko własnym krwinkom czerwonym.

Najczęstszą przyczyną wywołującą NAIH u dzieci są przeciwciała klasy IgG. Znacznie rzadziej występują przeciwciała należące do IgM i IgA.

Przeciwciała mogą być:

- 1) typu ciepłego (zwykle klasy IgG) tzn. takie, których optymalne działanie występuje w temperaturze 37 stopni (samoistne lub wtórne towarzyszące np. toczniowi rumieniowatemu trzewnemu, NHL, białaczce limfatycznej przewlekłej, związane z przyjmowaniem niektórych leków jak metyldopa);
- 2) typu zimnego, najczęściej IgM, łączą się z krwinkami czerwonymi w temperaturze o amplitudzie cieplnej 28–31°C. Spotykamy je w samoistnym zespole zimnych aglutynin lub we wtórnym zespole towarzyszącym zakażeniom wywołanym przez *Mycoplasma pneumoniae*, w mononukleozie zakaźnej, chłoniakach i przewlekłej białaczce limfatycznej;
- 3) przeciwciała dwufazowe, czyli hemolizyny Donatha-Landsteinerja. W postaci tej charakterystyczne są napady hemolizy i hemoglobinurii po oziębieniu, głównie w okresach jesienno-zimowych w czasie zakażeń wirusowych.

NAIH występować może w każdym wieku, choć najczęściej obserwowana jest w pierwszych czterech latach życia. Etiologia tej choroby nie jest całkowicie wyjaśniona. Uważa się, że NAIH może być wyzwolona przez czynniki zakaźne (wirusy, bakterie), ale także przez czynniki chemiczne, leki i zaburzenia układu odpornościowego. Erytrocyty opłaszczane przeciwciałami ulegają zniszczeniu w śledzionie i w wątrobie, a także w układzie naczyń krwionośnych. W procesie hemolizy erytrocytów biorą udział zarówno przeciwciała, jak i komplement oraz komórki układu immunologicznego znajdujące się w śledzionie. Opłaszczane przeciwciałami krwinki czerwone niszczone są w łożysku naczyniowym krwi obwodowej przez monocyty z receptorami Fc. Niszczenie krwinek czerwonych w przypadku obecności przeciwciał typu ciepłego odbywa się pozanaczyniowo w układzie siateczkowo-śródbłonkowym śledziony. Dla przeciwciał typu zimnego typowa jest hemoliza wewnątrznaczyniowa przy udziale kaskady dopełniacza. Krwinki czerwone opłaszczane przeciwciałami IgM niszczone są w większości w wątrobie przy działaniu komplementu i receptora C3 makrofagów, zaś krwinki z przeciwciałami IgG ulegają rozpadowi przy udziale makrofagów w obrębie śledziony. Przebieg kliniczny NAIH może być ostry, kończący się całkowitym wyleczeniem w ciągu 3–6 miesięcy u około 48% dzieci, ale nierzadko, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 2. r.ż. i powyżej 12 lat, choroba ta ma charakter przewlekły. Przebieg kliniczny NAIH z ciepłymi przeciwciałami jest zazwyczaj ostry. Złemu samopoczuciu towarzyszy gorączka, nagle zblednięcie czasem z podżółtaczkowym zabarwieniem skóry lub żółtaczką, bóle kończyn i brzucha, a także ciemny mocz. Przedmiotowo stwierdza się powiększenie śledziony z rzadziej występującym powiększeniem wątroby. Niejednokrotnie występuje także powiększenie obwodowych węzłów chłonnych.

NAIH z zimnymi przeciwciałami występuje przeważnie w związku z infekcjami wywołanymi przez *Mycoplasma pneumoniae*. W zapaleniu płuc wywołanym przez tę atypową bakterię NAIH rozwija się w drugim, trzecim tygodniu choroby. Nie prowadzi jednak do gwałtownego obniżenia poziomu hemoglobiny i przebiega łagodniej niż NAIH z ciepłymi przeciwciałami. Rozpoznanie NAIH opiera się na stwierdzeniu niedokrwistości, podwyższonej liczby retikulocytów (nawet do 500%) i dodatniego bezpośredniego odczynu

antyglobulinowego (odczyn Coombsa). Wynik ujemny nie wyklucza rozpoznania NAIH. O rozpoznaniu choroby decydują wtedy wyniki szczegółowych testów serologicznych. Podstawę stanowi bezpośredni test antyglobulinowy –BTA, najlepiej wykonany mikrometodą kolumnową z pełnym zestawem surowic antyglobulinowych anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-C3c i anti-C3d. Podejrzewając zimną napadową hemoglobinurię należy wykonać test Donatha-Landsteinerja na obecność dwufazowych hemolizyn. W rozmazach krwi obwodowej występuje rulonizacja krwinek czerwonych, anizy i poikilocytoza, obecne są sferocyty, wielobarwność krwinek i erytroblasty. Stężenie hemoglobiny wynosi na ogół poniżej 50g/l. Liczba krwinek białych jest podwyższona. Szpik jest bogatokomórkowy z odczynem erytroblastycznym, oraz obecnością form megaloidalnych lub wręcz megaloblastów. Poziom bilirubiny jest podwyższony. Urobilinogen w moczu wzmożony. W NAIH z zimnymi przeciwciałami dochodzić może do aglutynacji erytrocytów w temperaturze pokojowej. Nie we wszystkich przypadkach NAIH istnieją wskazania do leczenia. Jeżeli hemoliza jest niewielka, niedokrwistość może cofnąć się samoistnie. Najważniejsze jest zawsze leczenie choroby podstawowej. W przypadkach ostrej hemolizy istnieje konieczność zastosowania leków, do których w pierwszym rzędzie należą kortykosterydy (prednison) w dawce 2–10 mg/kgcc. Po osiągnięciu poprawy należy zmniejszać dawkę prednisonu do 0,1–0,3 mg/kgcc/dobę. Redukcja ta powinna odbywać się stopniowo w okresie 1–2 miesięcy. Jeżeli w czasie redukcji dawki sterydów dojdzie do nawrotu choroby wskazany jest powrót do poprzedniej skutecznej wyższej dawki leków. Z uwagi na przewlekłość zmian w niektórych przypadkach czas leczenia obejmować może kilka miesięcy lub nawet lat. Za dobrze dobraną dawkę sterydów uważa się taką, która pozwala na utrzymanie poziomu Hb w granicach 100–110g/l. Zmniejszenie dawek leków w tych przewlekłych postaciach musi odbywać się bardzo powoli. Z uwagi na to, iż przewlekła kortykoterapia prowadzi do wielu powikłań, w leczeniu NAIH stosuje się także jako leczenie II rzutu leczenie immunosupresyjne za pomocą imuranu, winkrystny, cyklofosfamid, cyklosporyny, a także androgeny (danazol) czy ostatnio czynione próby leczenia za pomocą MabThera (Rituximab).

U pacjentów z NAIH z ciepłymi przeciwciałami przy małej skuteczności ww. leków bierze się pod uwagę splenektomię, zwłaszcza u dzieci, które wykazują powikłania po stosowaniu dużych dawek sterydów. Splenektomia nie usuwa przyczyny NAIH, lecz łagodzi objawy choroby i pozwala na zmniejszenie lub odstawienie leczenia farmakologicznego.

Nierzadko w NAIH istnieje konieczność przetoczenia krwi. Dobranie preparatu do przetoczeń bywa trudne z uwagi na obecność autoprzeciwciał. Jeśli próba krzyżowa jest dodatnia decyduje ujemny odczyn Coombsa wykonany z surowicą biorcy i krwinkami dawcy. Jeśli odczyn Coombsa jest dodatni należy wybrać do przetoczenia taką krew, z którą odczyn ten wypada najslabiej. Krew należy przetaczać powoli. U chorych z zimnymi przeciwciałami przetaczana krew powinna być ogrzana, konieczne jest także utrzymanie wysokiej temperatury otoczenia chorego. Uważa się także, że stosowanie immunoglobulin w niektórych przypadkach w NAIH jest skuteczne.

Zespół Evansa (immune pancytopenia)

Choroba charakteryzuje się przewlekłą niedokrwistością autoimmunohemolityczną, której towarzyszą małopłytkowość, a także neutropenia. Przeciwciała w zespole Evansa skierowane są przeciwko krwinkom czerwonym, płytkom i neutrocytom, ale nie wykazują krzyżowej reakcji. Wielu pacjentów cierpi na towarzyszące schorzenia jak toczeń trzewny, przewlekła limfadenopatia.

patia, hypogammaglobulinemia. Choroba Evansa charakteryzuje się okresami poprawy, kiedy w badaniach hematologicznych nie ma odchyień i okresami nawrotów, gdy dochodzi do obniżenia poziomu hemoglobiny, płytek i granulocytów. Chorzy wymagają leczenia w okresie ostrych epizodów, które mogą być wyzwolone przez infekcje wirusowe.

W leczeniu stosuje się prednison, a także immunoglobuliny, imuran, winkrystynę, cyklofosfamid oraz danazol. W wyniku splenektomii można uzyskać przejściową poprawę, lecz trzeba liczyć się z nawrotami. Odpowiedź na leczenie na ogół nie jest dobra.

Nocna napadowa hemoglobinuria

Nocna napadowa hemoglobinuria występuje u dzieci niezwykle rzadko. Charakterystycznym objawem jest oddawanie w godzinach porannych ciemnego moczu, co spowodowane jest wzmożoną hemolizą w porze nocnej. W badaniach dodatkowych stwierdza się niedokrwistość z obniżeniem liczby krwinek białych i płytek krwi. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania krwinek czerwonych za pomocą przeciwciał monoklonalnych CD 55 i CD59 metodą cytometrii przepływowej.

Niedokrwistości hemolityczne na tle mikroangiopatii

Grupa ta obejmuje wiele zespołów chorobowych, w których istotą jest proces zapalny drobnych naczyń krwionośnych z odkładaniem w nich włókniaka. Uszkodzenie naczyń powoduje mechaniczne niszczenie krwinek czerwonych, co jest bezpośrednią przyczyną niedokrwistości hemolitycznej. Cechą charakterystyczną tej grupy chorób jest obecność w krążeniu pacjentów fragmentowanych krwinek czerwonych w postaci trójkątnych, hełmowatych, przecinkowatych i innych różnokształtnych erytrocytów, których czas przeżycia jest skrócony. Z sytuacją taką mamy do czynienia w następujących chorobach:

- zespół hemolityczno-mocznicowy,
- zakrzepowa plamica małopłytkowa,
- zakrzep żyły nerkowej,
- odrzucenie przeszczepu nerki,
- zapalenie popromienne nerek,
- przewlekła niewydolność nerek,
- marskość wątroby,
- nadciśnienie złośliwe,
- naczylniaki olbrzymie,
- koarktacja aorty,
- choroby zastawek aorty,
- protezy wewnątrzsercowe,
- ciężkie oparzenia,
- zakażenia wirusem Herpes,
- posocznica meningokokowa,
- zespoły wewnątrznacyniowego wykrzepiania bez względu na przyczynę.

Poza zmianami w obrazie morfologicznym krwinek czerwonych, w zespołach tych spotykamy obecność wolnej hemoglobiny, brak lub obniżenie haptoglobin, podwyższenie poziomu

wolnej bilirubiny, mocznika i wzrost produktów rozpadu fibryny przy jednoczesnym obniżeniu czynników krzepnięcia. Klinicznie zespoły te charakteryzują się bladeścią, cechami skazy krwotocznej małopłytkowej (wybroczyny, wylewy krwawe, krwawienia z błon śluzowych), podżółtaczkowym zabarwieniem skóry, objawami uszkodzenia nerek, ośrodkowego układu nerwowego lub nadnerczy.

Bibliografia

1. Adamowicz-Salach A. Wrodzona niewydolność układu krwiotwórczego. *Standardy Medyczne*; 2002, 4(30), 225–229.
2. Adamowicz-Salach A. Kliniczne zastosowanie i ocena nowych metod diagnostycznych w rozpoznaniu wybranych wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych wieku dziecięcego. Rozprawa habilitacyjna WUM 2009.
3. Adamowicz-Salach A., Matysiak M., Albrecht-Stanisławska K.: Niedokrwistości hemolityczne związane z wrodzonym niedoborem białek błony komórkowej krwinek czerwonych – diagnostyka i leczenie. *Klin. Pediatr.* 2005; 13(3):327–332.
4. Adamowicz-Salach A., Zdebska E., Spychalska J., Albrecht-Stanisławska K., Ciebiera M., Sobocińska-Mirska A. Postępy w rozpoznawaniu sferocytozy wrodzonej u niemowląt i dzieci w Polsce *Ped Pol* 2006; 81(5), 347–350.
5. Adamowicz-Salach A., Zdebska E., Matysiak M., Gołębiowska-Staroszczyk S. Postępy w diagnostyce wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych u niemowląt i dzieci w Polsce *Family Medicine & Primary Care Review*; 2007, 9, 3, 589–591.
6. Adamowicz-Salach A., Zdebska E., Burzyńska B., Albrecht-Stanisławska K., Sobocińska-Mirska A., Gołębiowska-Staroszczyk S., Siwicka A., Maciąg M. Talasemia alfa przyczyną niedokrwistości mikrocytarnej w Polsce – opis przypadków *Ped Pol*; 2007, 82(2), 151–155.
7. Albrecht-Stanisławska K. Wartość diagnostyczna badań genetycznych w rozpoznawaniu talasemii. Praca doktorska AM. Warszawa 2007.
8. Albrecht-Stanisławska K., Adamowicz-Salach A., Matysiak M. Talasemie – diagnostyka i leczenie *Klin Pediatr*; 2005, 13(3), 333–334.
9. Albrecht-Stanisławska K., Adamowicz-Salach A., Zdebska E., Matysiak M. Talasemie – dotąd mało znana przyczyna niedokrwistości u dzieci w Polsce *Ped Pol*; 2006, 81(11), 828–833.
10. Albrecht-Stanisławska K., Adamowicz-Salach A., Sobocińska-Mirska A., Zdebska E., Burzyńska B., Matysiak M., Siwicka A., Mokras U., Maciąg M. Trudności w rozpoznawaniu niedokrwistości hemolitycznej – talasemia beta u 16-letniego chłopca *Ped Pol*; 2007, 82(1), 68–71.
11. An X., Mohandas N.: Disorders of red cell membrane. *Br. J. Hematol.* 2008; 141, 367–375.
12. Bogusławska-Jaworska J. Wrodzone niedokrwistości hemolityczne 400–427 *Hematologia kliniczna* 1991 Tom 1:427–435.
13. Bolton-Maggs PHB., Stevens R.F., Dodd N.J., Lamont G. I wsp Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis *Br J Haematol.* 2004.126, 455–474.
14. Campbell J., Grenn AR. Management of Polycythemia Vera and Essential Thrombo-cythemia. *Hematology*, 2005, 201–208.
15. Clark B.E., Thein S.L. Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin. Lab. Haem.* 2004, 26, 19–176.
16. Dmoszyńska A., Robak T. Podstawy hematologii Czelej 2009.
17. Grabowska D., Jabłońska-Skwiecińska E., Plochocka D i wsp. A novel mutation in the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene in a subject with chronic nonspherocytic hemolytic anaemia-characterization of enzyme using yeast expression system and molecular modeling. *Blood Cell Mol Dis* 2004, 32, 124–130.
18. Huch R. Scharfer R. Niedobór żelaza i niedokrwistość z niedoboru żelaza red. polska Matysiak M. *MedPharm Polska* 2008.
19. Iolascon A., Piscopo C., Boshetto L.: Red cell membrane disorders in pediatrics. *Pediatric Annals* 2008; 37(5): 395–301.
20. Jabłońska-Skwiecińska E. Wrodzona niedokrwistość dyserytrocytarna typu II – HEMPAS rozpoznawana błędnie jako wrodzona niedokrwistość hemolityczna *Acta Haemat Pol*; 1997, 28(3), 325–329.
21. Jabłońska-Skwiecińska E., Lewandowska I., Plochocka D. i wsp. Several mutations including two novel mutations of the glucose-6-phosphate dehydrogenase gene in Polish G⁶PD deficient subjects with chronic nonspherocytic hemolytic anaemia and favism. *Human Mutation*, 1999, 14, 477–484.

22. Jabłońska-Skwiecińska E., Maciąg M., Płochocka D., Czajkowska-Mendek E., Zdebska E., Burzyńska B., Mutacja G1529A genu kinazy pirogronianowej krwinek czerwonych u chorego z wrodzoną niesferocytową niedokrwistością hemolityczną *Acta Haematol Pol*; 2005, 36(3), 343–354.
23. Kenichi Takeshita MD.; *Thalassemia*, Beta, Emedicine, August 4, 2005; 1–11.
24. King M-J., Behrens J., Rogers C. i wsp.: Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton – associated haemolytic anaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 111:924–933.
25. King M-J., Smythe J.S., Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 24, 106–113.
26. Krauze A., Krenke K., Matysiak M., Ochocka M.; Anemia megaloblastyczna u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Przegląd Pediatryczny*, 1996, suppl. 2, 3/96, 68–72.
27. Lanzkowsky P. *Hematologia i onkologia dziecięca*, Perek D. (red) PZWL W-wa 1994.
28. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Elsevier Academic Press 2005.
29. Liu YT., Old JM., Miles K., Fisher CA., Weatherall DJ., Clegg JB. Rapid detection of alpha-thalassaemia deletions and alpha-globin gene triplication by multiplex polymerase chain reactions. *Br J Haematol.* 2000, 108 (2), 295.
30. Ławkowicz W., Krzemińska-Ławkowicz I. *Hematologia wieku dziecięcego* PZWL 1956.
31. Maciąg M., Płochocka D., Mendek-Czajkowska E., Adamowicz-Salach A., Sychalska J., Zdebska E., Jabłońska-Skwiecińska E., Kościelak J., Burzyńska B. Molecular and haematological studies of four families with hereditary spherocytosis resulting from band 3 deficiency *Acta Haematol.* 2006, 622, 116, 142–145.
32. Mariani M., Barcellini W., Vercellati C. i wsp.: Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica* 2008; 93 (9):1310–1317.
33. Mariańska B., Fabijańska, Windyga J. *Badania laboratoryjne w hematologii* PZWL 2003.
34. Matysiak M. *Hematologia w praktyce pediatrycznej* PZWL 2002.
35. Matysiak M. Sferocytoza wrodzona – najczęstsza spośród wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych. *Medpiress Pediatra*. 1997, 3, 5:2–6.
36. Matysiak M. Rola lekarza rodzinnego w w profilaktyce i leczeniu niedokrwistości u dzieci. *Klinika Pediatryczna* 1999, 3, 5: 5099–5101.
37. Matysiak M. Niedokrwistości hemolityczne wrodzone związane z zaburzeniami enzymatycznymi w krwinkach czerwonych w: *Onkologia i hematologia dziecięca* red. Chybicka A. Sawicz-Birkowska K. PZWL 2008, 911–917.
38. Ochocka M. *Hematologia kliniczna wieku dziecięcego* PZWL 1982.
39. Ochocka M., Matysiak M., Niedokrwistości wieku dziecięcego PZWL 2000.
40. Ochocka M., Matysiak M. Nabyte i wrodzone stany niewydolności układu krwiotwórczego – nabyte i wrodzone niedokrwistości aplastyczne u dzieci. *Medipress Pediatra* 1997, 3, 5:7–15.
41. Ochocka M., Zelenay E. Sferocytoza wrodzona u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem okresu noworodkowego *Ped Pol*; 1985, 1, 57–63.
42. Pawelski S. Maj S. *Normy i diagnostyka chorób wewnętrznych*. PZWL 1993.
43. Sońta-Jakimczyk D. *Hematologia wieku rozwojowego w Pediatra* red. Kubicka K., Kawalec W. PZWL 1999, 401–414.
44. Szmydki-Baran A., Adamowicz-Salach A., Stelmaszczyk-Emmel A. i wsp.: Wpływ długości okresu przechowywania próbki krwi na wynik testu EMA. *Doniesienie wstępne. [streszczenie]* *Onkol. Pol*; 2008; supp.1, 142.
45. Tejza B., Kurylak A., Pogorzała M., Krenska A. Talasemia – patogeneza, diagnostyka, leczenie. *Przegl. Ped.* 2006; 36(2): 138–142.
46. Urbinati F., Madigan C., Malik P.: Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies. Part II: thalassaemias. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8 (10): 1–26.
47. Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anemias. *Current Opin Hematol* 200, 7, 71–78.
48. Zdebska E., Woźniwicz B., Adamowicz-Salach A., Kościelak J. Short report: erythrocyte membranes from a patient with congenital dyserythropoietic anemia type I (CDA-I) show identical, although less pronounced, glycoconjugate abnormalities to those from patients with CDA-II (HEMPAS). *Br. J. Haematol.* 2000. 110: 998–1001.
49. Zdebska E., Gołaszewska E., Fabijańska-Mitek J., Schachter H., Shalev H., Tamary H., Sandstrom H., Wahlin A., Kościelak J. Glycoconjugate abnormalities in patients with congenital dyserythropoietic anaemia type I, II and III. *Br J Haematol*, 2001, 114: 907–13.

XVIII. Stany naglące w onkologii dziecięcej

Prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz
Prof. dr hab. med. Danuta Perek

Stany naglące w onkologii dziecięcej określane są jako stany nagłego zagrożenia życia dziecka w przebiegu choroby nowotworowej, powstałe zarówno w wyniku toczącego się procesu nowotworowego, jak i z powodu ciężkich powikłań zastosowanego leczenia lub współistnienia obu tych czynników. Stany te mogą wystąpić w przypadku skrycie rozwijającego się nowotworu, kiedy dochodzi do nagłego pogorszenia stanu zdrowia dziecka i koniecznej hospitalizacji w trybie pilnym. Przeprowadzenie odpowiednich wielokierunkowych badań pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania i wyjaśnienia przyczyny ostro rozwijających się objawów nagłego pogorszenia stanu zdrowia. Uważa się, że stany naglące nie są często obserwowane u dzieci z chorobami nowotworowymi, ale stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Od szybkości postawienia poprawnej diagnozy i zastosowania właściwego leczenia zależy nie tylko uratowanie życia pacjenta, ale także stopień ewentualnego kalectwa spowodowanego nieodwracalnym uszkodzeniem narządów i/lub układów, decydujących o jakości życia osoby wyleczonej z choroby nowotworowej. Klasyfikację stanów nagłych w zależności od przyczyn przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja stanów nagłych u dzieci z chorobami nowotworowymi.

Grupy stanów nagłych	
Spowodowane szybkim wzrostem masy guza	Spowodowane powikłaniami wynikającymi z przebiegu nowotworu i/lub leczenia
Zespół żyły głównej górnej	Zaburzenia metaboliczne
Ucisk na rdzeń kręgowy, ostra utrata świadomości	Powikłania hematologiczne
Zespół hiperleukocytozy	Powikłania zakaźne i inne związane z leczeniem
Ostre stany brzuszne	

Stany nagłe spowodowane szybkim wzrostem nowotworu

Zespół żyły głównej górnej

Zespół żyły głównej górnej (ZŻGG) spowodowany jest uciskiem tej żyły i przylegających struktur przez guzy zlokalizowane w śródpiersiu. Najczęściej do rozwoju ZŻGD dochodzi w szybko rozwijających się nieziarniczych chłoniakach złośliwych (u około 50% dzieci z guzem w śródpiersiu), znacznie rzadziej w innych nowotworach, takich jak: chłoniak Hodgkina, guzy z komórek zarodkowych, zwojak nerwowy współczulny, mięsaki tkanek miękkich i grasiczaki. Natomiast łagodne guzy nowotworowe, torbiele, stany zapalne i zaburzenia rozwojowe bardzo rzadko są przyczyną powstania ZŻGD u dzieci. ZŻGG może być także objawem powikłań zakrzepowych, w tym związanych z założonym cewnikiem dożylnym. Zakrzepica żył może rozwinąć się również w wyniku nieprawidłowego przepływu krwi spowodowanego nacieczeniem przez nowotwór wewnętrznej ściany żyły. Żyła główna górna znajduje się w górnym śródpiersiu w pobliżu prawego głównego oskrzela i w sąsiedztwie licznych węzłów chłonnych. Ze względu na cienkość jej ściany i niskie ciśnienie wewnątrznacyniowe jest szczególnie podatna na ucisk i zamknięcie światła. Rozwój szybko rosnącego nowotworu w otoczeniu żyły głównej górnej i/lub nacieczenie ścian tego naczynia, utrudniające prawidłowy przepływ krwi, prowadzi do rozwoju objawów ZŻGD. Stan nadkrzepliwości i/lub obecny cewnik dożylny dodatkowo zwiększają ryzyko powstania tego zespołu.

Objawy ZŻGD zależą przede wszystkim od stopnia niedrożności żyły głównej górnej, a także tempa rozwoju i czasu trwania tej nieprawidłowości. W przypadku szybko narastających zaburzeń przepływu krwi stan chorego ulega gwałtownemu pogorszeniu. Wtedy w krótkim czasie rozwijają się typowe dla ZŻGD objawy kliniczne, takie jak:

- obrzęk oraz sinica twarzy i szyi, a także górnej części tułowia,
- zastoinowe zmiany spojówek,
- niepulsujące poszerzenie żył szyjnych i żył ściany klatki piersiowej,
- zaburzenia oddychania, uczucie duszności, kaszel, chrypka i świst krtaniowy,
- objawy neurologiczne: zespół Hornera (zapadnięcie gałki ocznej, opadnięcie powieki, zwężenie źrenicy oraz szpary powiekowej i brak wydzielania potu po tej samej stronie twarzy) z lub bez zespołu objawów ucisku na rdzeń kręgowy,
- objawy nadciśnienia śródczaszkowego spowodowane zmniejszonym odpływem żylnym, w tym: bóle głowy, senność, stupor, śpiączka, drgawki, zastój krwi w obrębie żył siatkówki i obrzęk tarcz nerwu wzrokowego.

Całkowite zamknięcie dróg oddechowych, obrzęk płuc lub ciężkie powikłania kardiologiczne mogą doprowadzić do zgonu pacjenta z ZŻGG.

Rozpoznanie ZŻGG ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego. Badania obrazowe klatki piersiowej i szyi (zdjęcia radiologiczne (RTG), tomografia komputerowa (TK) i/lub rezonans magnetyczny (MRI) często wskazują przyczynę zaburzenia przepływu krwi w żyłę. W przypadku stwierdzonego guza, jeżeli tylko pozwala na to stan ogólny pacjenta, należy dążyć do pobrania wycinka. Guzy uciskające na tchawicę stanowią przeciwwskazanie do znieczulenia ogólnego. Oprócz badania morfologii krwi obwodowej wraz z mikroskopową oceną rozmazu, konieczne jest wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego, a także badań oceniających układ hemostazy. Wśród badań biochemicznych należy oznaczyć m.in.: stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, bilirubiny, jonów, CRP, białka całkowitego, albumin oraz aktywności LDH, GOT i GPT. Należy zachować ostrożność przy pobieraniu krwi z żył na kończynach górnych, gdyż może dojść do nadmiernego krwawienia z powodu podwyższonego ciśnienia wewnątrznacyniowego. Pacjent z ZŻGD wymaga intensywnego nadzoru, w tym zało-

żenia karty obserwacji, monitorowania czynności życiowo ważnych narządów i dokładnego prowadzenia bilansu płynów. Ze wskazań życiowych zasadne jest podanie glikokortykosteroidów. Rekomendowane dawki to: prednizon 2 mg/kg m.c./24 godz. lub deksametazon 4 mg/m² p.o. co 6 godzin. Przed włączeniem konieczne jest wyrównywanie ewentualnych zaburzeń wodno-elektrolitowych. W stanie nadkrzepliwości zaleca się leczenie trombolityczne i przeciwkrzepliwe.

U pacjentów z dużym guzem śródpiersia powinien być określony stopień niewydolności oddechowej. W tym celu stosowana jest m.in. następująca skala:

Stopień 0: Bez cech niewydolności oddechowej. Bez cech ucisku na tchawicę i/lub oskrzela w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej i/lub tomografii komputerowej klatki piersiowej. Bez cech zastoju żylnego;

Stopień 1: Bez klinicznych cech niewydolności oddechowej, ale obecne radiologiczne cechy ucisku na tchawicę i oskrzela;

Stopień 2: Świst i/lub zespół żyły głównej górnej (pierwszym objawem może być ból głowy);

Stopień 3: Ortopnoe.

Tylko u pacjentów w stopniu 0. i 1. można przeprowadzić pobranie wycinka z węzła chłonnego w znieczuleniu miejscowym lub przeprowadzić minitorakotomię w znieczuleniu ogólnym. Przed przeprowadzeniem zabiegu operacyjnego należy omówić z anestezjologiem ewentualną konieczność zastosowania 1–2-dniowej mechanicznej wentylacji, aż do zmniejszenia się rozmiarów guza pod wpływem zastosowanego leczenia. W przypadku stwierdzonego guza w klatce piersiowej i przeciwskazań do znieczulenia ogólnego oraz braku możliwości pobrania wycinka z guza w znieczuleniu miejscowym przy prawidłowym wyniku oceny mielogramu zaleca się zastosowanie prednizonu/prednizolonu w dawce 30–60 mg/m² i/lub cyklofosfamid (200–300 mg/m²/24 godz. przez 1–5 dni), i/lub jednorazowo winkrystyny (1–1,5 mg/m²). Istotną poprawę uzyskuje się na ogół w czasie 24–72 godzin po podaniu właściwego leczenia dla danego typu nowotworu. Jeżeli w ciągu 2–3 dni leczenia nie obserwuje się poprawy, to najprawdopodobniej guz śródpiersia nie jest pochodzenia nowotworowego albo niedrożność żyły głównej górnej jest spowodowana zakrzepicą. W przypadku ZŻGD spowodowanego szybko rosnącym guzem uwzględnia się również zastosowanie radioterapii. W przypadku obecności płynu w jamie opłucnowej, powodującego niewydolność oddechową, powinno być przeprowadzone lecznicze nakłucie jamy opłucnowej w znieczuleniu miejscowym. To samo postępowanie dotyczy klinicznie istotnej obecności płynu w worku osierdziowym.

Zespół ucisku guza na rdzeń kręgowy

Zespół ucisku na rdzeń kręgowy spowodowany jest ekspansją tkanki nowotworowej do kanału kręgowego w przebiegu rozwijających się nowotworów złośliwych, m.in. zwojaka zarodkowego współczulnego, NHL, mięsaków, rzadko choroby Hodgkina i potworniaków okolicy krzyżowo-ogonowej. Rdzeń kręgowy może zostać uciśnięty guzem nadtwardówkowym i podtwardówkowym, rzadziej wewnątrzrdzeniowym.

Wśród objawów klinicznych dominuje ból, ulegający nasileniu przy ruchach pacjenta lub przy kaszlu. Stwierdza się również objawy neurologiczne zależne od lokalizacji guza, tempa jego wzrostu oraz ekspansji do kanału rdzeniowego i czasu trwania ucisku na rdzeń kręgowy. Rozpoznanie ucisku na rdzeń kręgowy opiera się na badaniu neurologicznym chorego i badaniach obrazowych kręgosłupa. W badaniu neurologicznym stwierdza się zaburzenia ruchowe, osłabienie lub zniesienie odruchów i czucia oraz zaburzenia czynności jelit i zwieraczy. Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania są badania obrazowe.

W przypadku guza rdzenia kręgowego na zdjęciu radiologicznym kręgosłupa można stwierdzić destrukcję przylegających trzonów kręgów oraz poszerzenie kanału kręgowego i sklerotyzację wyrostków kręgowych, a także zniekształcenie oraz poszerzenie otworów międzykręgowych

i skrzywienie kręgosłupa. Obecnie w diagnostyce guzów okołordzeniowych istotne znaczenie ma TK i MRI. Ustalenie przyczyny ucisku i zastosowanie właściwego leczenia dla danego nowotworu z reguły szybko prowadzi do ustąpienia objawów klinicznych. W okresie wstępnym zaleca się dożylne podawanie glikokortykosteroidów w wysokich dawkach. Glikokortykosteroidy zmniejszają obrzęk tkanki nerwowej spowodowany nowotworem, a w przypadku niektórych guzów nawet zmniejszenie ich wielkości (np. w chłoniakach nieziarniczych). Należy pamiętać o tym, że wykonanie u tych pacjentów nakłucia lędźwiowego może łączyć się z pogorszeniem stanu neurologicznego. W podejmowaniu decyzji terapeutycznych konieczna jest współpraca onkologa dziecięcego, neurochirurga i neurologa. W zwojaku zarodkowym, w przypadku guza klepsydrowatego powodującego ucisk na rdzeń kręgowy i korzonki nerwowe, należy niezwłocznie rozpocząć chemioterapię z lub bez radioterapii. Chemioterapia powoduje regresję guza bez ryzyka wystąpienia powikłań po chirurgicznej interwencji. Laminotomia, szczególnie u niemowląt, łączy się z ryzykiem deformacji kręgosłupa i powinna być wykonywana tylko u dzieci, u których wystąpiły nagłe objawy neurologiczne. Ucisk na rdzeń kręgowy może mieć początek ostry lub przewlekły (utajony), w każdej sytuacji wymaga szybkiej, właściwej interwencji, bo przedłużający się ucisk może spowodować nieodwracalne poważne zaburzenia neurologiczne.

Zespół hiperleukocytozy

Zespół hiperleukocytozy jest stanem chorobowym związanym z wysoką liczbą krwinek białych, rozwijającym się w przebiegu białaczek. Rzadko występuje w przypadku liczby krwinek białych poniżej $50\,000/\text{mm}^3$. Zagrożające życiu objawy ujawniają się najczęściej wtedy, gdy liczba krwinek białych przekracza $100\,000/\text{mm}^3$. Szczególnie niebezpieczne są stany z leukocytozą powyżej $300\,000/\text{mm}^3$. Głównymi przyczynami zaburzeń w zespole hiperleukocytozy są: zwiększona lepkość krwi prowadząca do leukostazy, nacieki białaczkowe w płucach i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), zespół ostrej lizy guza oraz wewnątrznaczyniowa koagulopatia i duże ryzyko krwawienia wewnątrznaczyniowego.

Zespół leukostazy. W wyniku nagromadzenia komórek białaczkowych w drobnych naczyniach tętniczych i żylnych może rozwinąć się tzw. zespół leukostazy, charakteryzujący się występowaniem objawów niewydolności wielonarządowej. W patogenezie rozwoju tego zespołu bierze się pod uwagę: wzrost lepkości krwi, niski współczynnik odkształcania blastów, zwiększoną ekspresję molekuł adhezyjnych: VCAM-1, ICAM-1, CD 11/18, L-selektyny i E-selektyny, a także aktywację komórek endotelium przez cytokiny wydzielane przez blasty (m.in.: TNF-alfa i IL-1 beta). Ponadto uwalniane są czynniki prokoagulacyjne. Dochodzi do uszkodzenia ściany naczyń i zaburzeń w utlenowaniu tkanek w otoczeniu zaczerwienionych naczyń. Leukostazie sprzyjają anomalie naczyniowe, np. nadmierna krętość naczyń. Zmiany najczęściej dotyczą naczyń włosowatych płuc, mózgu i serca:

- Układ oddechowy i krążenia. Obserwuje się przyspieszenie oddechu i szybko narastającą duszność, kaszel, rzadko krwioplucie. W badaniu fizykalnym nie stwierdza się odchylen od normy lub wysłuchuje się obustronnie rżenia. W badaniu gazometrycznym stwierdza się hipoksemię z normo- lub hipokapnią. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej często nie wykazuje żadnych zmian lub stwierdza się obustronne, rozsiane, guzkowe lub mgiełkowate zagęszczenia, prawdopodobnie z powodu towarzyszącego leukostazie obrzęku płuc. Może dojść do krwotoku do tkanki płucnej oraz zawału płuc, a także śródmiąższowego i pęcherzykowego obrzęku płuc. Często klinicznie nie da się odróżnić leukostazy płucnej od płucnych objawów zespołu lizy guza w postaci ostrej niewydolności oddechowej, mogącej spowodować nawet zespół ostrej niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). W przypadku podejrzenia leukostazy należy wykonać TK klatki pier-

siowej. Czynność serca jest przyspieszona, niekiedy występują objawy prawokomorowej niewydolności serca;

- Ośrodkowy układ nerwowy: niepokój, senność lub głębsze zaburzenia świadomości do śpiączki włącznie, zawroty głowy, niezdolność ruchów, zaburzenia widzenia, światłowstręt, tarcza zastoinowa na dnie oczu, rozszerzenie naczyń tętniczych i żylnych siatkówki i krwotoki do siatkówki, szum w uszach, utrata słuchu, bóle głowy, drgawki, niedowład i porażenie połowicze, afazja, krwotok mózgowy. Dzieci z hiperleukocytozą powinny mieć wykonane TK głowy.

Do rzadszych objawów hiperleukocytozy należą: zawał serca, priapizm i niedokrwienność martwica palców.

Postępowanie w zespole leukostazy:

- Bilans płynów, kontrolowanie parametrów życiowych i badań biochemicznych;
- Monitorowane intensywne nawadnianie, korekcja zaburzeń elektrolitowych;
- Unikanie transfuzji koncentratu krwinek czerwonych i stosowania diuretyków; stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 80–90 g/l;
- Obniżenie liczby leukocytów poprzez: terapię cytotoksyczną i/lub transfuzję wymienną (małe dzieci) lub leukaferezę (większe dzieci). Terapia cytotoksyczna jest leczeniem z wyboru, ale musi być prowadzona z dużą ostrożnością. Należy ją rozpocząć po odpowiednim nawodnieniu pacjenta i wyrównaniu zaburzeń metabolicznych. Chemioterapia powinna być o umiarkowanej intensywności tak, aby doszło do zmniejszenia liczby leukocytów bez rozwinięcia objawów zespołu ostrej lizy guza. Jeżeli pomimo stosowanej chemioterapii leukocytoza nie obniża się, należy rozważyć przeprowadzenie transfuzji wymiennej lub leukaferazy. W szczególnych przypadkach, kiedy ze względu na zły stan pacjenta natychmiastowe zastosowanie chemioterapii nie jest możliwe, a pacjent ma objawy ze strony OUN, wskazane jest napromienienie czaszki. Z dobrym efektem stosowano pojedynczą dawkę 0,4 Gy;
- Zastosowanie mechanicznej wentylacji z dodatnim ciśnieniem w końcowej fazie wydechu w przypadku niewydolności oddechowej.

Stany naglące spowodowane powikłaniami wynikającymi z przebiegu nowotworu i/lub leczenia

Ostre stany brzuszne

Ostre stany brzuszne dotyczą pacjentów z nowotworami, u których wystąpiły silne napadowe bóle brzucha. Wtedy stwierdza się także wzmożone napięcie powłok brzusznych o różnym nasileniu (od nieznacznego aż po objaw tzw. brzucha deskowatego), zaburzenia perystaltyki jelitowej oraz nudności i wymioty. W zależności od przyczyny wywołującej stan ostrego brzucha i czasu jego trwania, mogą rozwinąć się inne niebezpieczne objawy, takie jak: zaburzenia wodno-elektrolitowe, niewydolność wielonarządowa, a nawet wstrząs septyczny. Ostry stan brzuszny może rozwinąć się w wyniku nacieczenia jelit przez nowotwór, uciskiem guza, polekowym toksycznym uszkodzeniem ściany jelit oraz po radioterapii, a także stanem zapalnym i masywnym krwawieniem. Ból może być spowodowany pociągnięciem przyczepu krezki, rozdęciem ścian jelit i zaburzeniem perystaltyki w wyniku niedrożności mechanicznej lub porażennej, albo martwiczym zapaleniem jelit. Do wystąpienia ostrych objawów brzusznych może dojść również z powodu choroby weno-okluzyjnej naczyń, ostrego zapalenia trzustki lub samoistnego pęknięcia śledziony. Ból w tych sytuacjach jest spowodowany rozciągnięciem torebki odpowiednich narządów.

Niedrożność jelit

Niedrożność mechaniczna. Niedrożność mechaniczna rozwija się najczęściej w wyniku nacieknięcia ściany jelita lub ucisku przez masy nowotworowe, wtedy może dojść do wgłobienia jelit (często w przebiegu NHL). Rzadko powodem niedrożności są powstałe po przeprowadzonym zabiegu operacyjnym lub po napromienianiu zrosty, które mogą spowodować zadzierzgnięcie jelita. Objawy kliniczne zależą od lokalizacji i przyczyn niedrożności, ale zawsze dominuje ból. Ponadto dochodzi do zatrzymania gazów oraz oddawania stolca i do narastającego wzdęcia brzucha. W przypadku wgłobienia jelita ból ma charakter napadowy, a w miejscu wgłobienia można wyczuć elastyczny owalny guz. Badaniem *per rectum* w pustej bańce odbytnicy często jest obecny śluz i krew. W diagnozowaniu istotną rolę mają również badania obrazowe jamy brzusznej (USG, RTG przeglądowe i z wlewem doodbytniczym ze środkiem cieniującym). Konieczne jest również wykonanie badań oceniających funkcję nerek oraz wątroby i oznaczenie wskaźników zapalnych. Leczenie niedrożności mechanicznej wymaga odpowiedniego postępowania chirurgicznego. W przypadku wgłobienia niekiedy wystarcza odpowiednio podany wlew doodbytniczy.

Niedrożność porażenna. U osób leczonych z powodu nowotworów niedrożność porażenna rozwija się w wyniku niepożądanych działań podanych leków lub powstałych zaburzeń elektrolitowych. Do cytostatyków najczęściej powodujących niedrożność należą preparaty wykazujące działanie neuropatyczne na układ nerwowy, takie jak: pochodne *Vinca rosea* (przede wszystkim winkrystyna), asparaginaza, cytarabina i metotreksat. Ryzyko wystąpienia niedrożności porażennej jest wyższe w przypadku wysokich dawek leków i wcześniejszego uszkodzenia funkcji wątroby. Do powstania niedrożności porażennej mogą również doprowadzić silnie działające leki przeciwbólowe z grupy opioidów, a także zaburzenia jonowe, takie jak: hipokaliemia i hiperkalcemia. Wśród objawów klinicznych dominuje: zatrzymanie gazów oraz stolca i wzdęcie brzucha. Ból zwykle jest mniej nasilony niż w przypadku niedrożności mechanicznej. Osluchowo stwierdza się ciszę nad jamą brzuszną, a opukowo wypuk bębenkowy. Ważny jest wywiad, wskazujący na związek niedrożności z podaniem leków, obarczonych ryzykiem wystąpienia niedrożności. Pomocne w ustaleniu rozpoznania są badania obrazowe i biochemiczne. Nie wykonuje się wlewu doodbytniczego ze środkiem cieniującym. Leczenie niedrożności porażennej polega na postępowaniu zachowawczym, w tym usunięciu gazów z jelit (sonda dożołądkowa, rurka doodbytnicza). W początkowym okresie niedrożności można zastosować leki regulujące perystaltykę (np. trymetbutyna). W przypadku stwierdzonych zaburzeń elektrolitowych należy dążyć do ich zlikwidowania (dożylny wlewy kroplowe celowane).

Utrzymujący się stan niedrożności, zarówno mechanicznej jak i porażennej, prowadzi do pogłębiających się zaburzeń białkowych i gospodarki wodno-elektrolitowej, absorpcji związków toksycznych z jelit, a także do rozwoju patologicznej flory. Zwiększa się ryzyko wystąpienia zakrzepicy w żyłę dolnej głównej oraz miejscowej martwicy ściany jelit i zapalenia otrzewnej. Pogarszający się stan pacjenta może być także spowodowany zaburzeniami oddychania i krążenia m.in. z powodu znacznego uniesienia przepony przez narastające wzdęcie brzucha. W przypadku niedrożności jelit należy jak najszybciej zastosować odpowiednie leczenie. Ze względu na różne postępowanie terapeutyczne w zależności od typu niedrożności, istnieje konieczność przeprowadzenia wnikliwej i szybkiej diagnostyki w celu ustalenia właściwej diagnozy. Ważne jest również prowadzenie odpowiedniego monitorowania stanu pacjenta.

Martwicze zapalenie jelit

Martwicze zapalenie jelit jest to stan zapalny jelit występujący po chemioterapii i radioterapii u chorych na białaczkę (2,6–33%), obejmujący najczęściej okolicę zastawki krętniczo-kątniczej. Na to powikłanie szczególnie narażeni są pacjenci w neutropenii i po przeszczepieniu komórek

hematopoetycznych. Rzadko powikłanie to obserwuje się u dzieci leczonych z powodu guzów litych. Etiologia martwiczego zapalenia jelit jest złożona (Tabela 2).

Tabela 2. Etiopatogeneza martwiczego zapalenia jelit.

Czynniki	
Uszkodzające śluzówki i tkanki podśluzówkowe jelita	Wywołujące wtórne zakażenia w uszkodzonych tkankach
cytostatyki	bakterie beztlenowe (<i>Clostridium</i>)
glikokortykosteroidy	pałeczki Gram-ujemne (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , patogenne szczepy <i>Escherichia coli</i>)
napromienianie	pałeczki Gram-dodatnie (gronkowce, paciorkowce)
krwawienie śródścienne (zwłaszcza u chorych z objawami skazy krwotocznej)	nadkażenia grzybicze
niedotlenienie	

Wtórne zakażenie uszkodzonej ściany jelit prowadzi do powstania głębokiej martwicy, w wyniku czego może dojść do perforacji jelita i rozwoju ciężkiego uogólnionego zakażenia, a nawet wstrząsu septycznego. Rozpoznanie martwiczego zapalenia jelita sugeruje obecność trzech następujących objawów: gorączka, neutropenia i ból zlokalizowany w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej. Stopniowo dołączają się inne objawy, takie jak: zaburzenia perystaltyki, wzdęcie jamy brzusznej, wolne stolce z domieszką śluzu i krwi, rzadko nudności oraz wymioty i zaparcia. Później z powodu narastającej hipoalbuminemii stwierdza się obrzęki i obecność płynu w jamach ciała. Rozwój tego powikłania może być gwałtowny, a w przypadku wstrząsu septycznego śmiertelność sięga 40–50%.

Diagnostyka martwiczego zapalenia jelit opiera się na stwierdzonych objawach klinicznych i wynikach badań obrazowych jamy brzusznej (USG i TK). Powtarzane USG pozwala śledzić dynamikę zmian w jamie brzusznej. Patognomoniczne dla ustalenia rozpoznania jest stwierdzenie *pneumosis*, a w przypadku perforacji wykazanie obecnego powietrza w jamie brzusznej. Konieczne jest wykonanie badań biochemicznych. Często stwierdza się: kwasicę metaboliczną, hipokaliemię i hipokalcemię, a także podwyższone stężenie bilirubiny.

W leczeniu konieczne jest wprowadzenie pełnego żywienia pozajelitowego, wyrównywanie zaburzeń wodno-jelitowych i kwasowo-zasadowych, niedoborów białkowych (albuminy, immunoglobuliny), a także niezwłoczne zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania. W przypadku niedokrwistości i małopłytkowości należy przetoczyć odpowiednie preparaty krwiopochodne (koncentrat krwinek czerwonych i/lub płytkowych). W związku z głęboką neutropenią należy zastosować granulocytarny czynnik wzrostu (G-CSF). Jeżeli dojdzie do objawów takich jak: masywne krwawienie, perforacja jelita lub niedrożność mechaniczna, istnieją wskazania do zabiegu chirurgicznego.

Choroba okluzyjna naczyń żylnych wątroby

Choroba okluzyjna naczyń żylnych wątroby (venoocclusive disease, VOD) dotyczy zamknięcia drobnych naczyń wątroby, które występuje u pacjentów w przebiegu terapii przeciwnowotwo-

rowej, szczególnie poddanych megachemioterapii (10–60%), a także napromienianiu wątroby. U osób leczonych konwencjonalną chemioterapią (winkrystyna, dakarbazyna, leki alkilujące, aktynomycyna) VOD stwierdza się sporadycznie. Powikłanie to obserwowano również w czasie terapii hepatotoksycznymi antybiotykami (wankomycyna, amfoterycyna B). Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych, przebyte ogólne znieczulenia i stany nadkrzepliwości (obniżona aktywność antytrombiny III) dodatkowo zwiększają ryzyko VOD. W wyniku uszkodzenia miększu wątroby dochodzi do zmian w śródbłonku naczyń, co powoduje zwiększenie ich przepuszczalności oraz przeciek osocza pomiędzy hepatocytami i wtórny rozplam tkanek łącznej. W wyniku nadmiernego uwalniania czynników prozapalnych (TNF-2, IL-1, TGFβ) i aktywacji czynnika tkankowego i hamowania działania czynnika antykoagulacyjnego (inhibitora plazminogenu) dochodzi do pobudzenia procesu wykrzepiania i zamknięcia drobnych naczyń żylnych. Ostatecznie drobne naczynia wątrobowe ulegają zarośnięciu.

Rozpoznanie VOD na podstawie obrazu klinicznego opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch z czterech poniższych objawów:

- żółtaczką (bilirubina > 34 μmol/l),
- ból i powiększenie wątroby,
- wodobrzusze,
- przyrost masy ciała powyżej 5% wyjściowej masy ciała w ciągu 24 godzin.

Ponadto obecny wysięk w jamie opłucnej może powodować zespół zaburzeń oddechowych. Gorączka, chociaż rzadko opisywana w literaturze, jest często obserwowana. Zawsze należy wykonać dokładne badanie w kierunku ewentualnego zakażenia w celu wyeliminowania infekcyjnej przyczyny tych objawów. Istotne znaczenie w ustaleniu rozpoznania mają badania obrazowe jamy brzusznej (USG, scyntygrafia wątroby). W badaniu USG stwierdza się m.in.: powiększenie wątroby (cechy rozlanego uszkodzenia) i śledziony, wodobrzusze, pogrubienie ścian pęcherzyka żółciowego, zmniejszenie średnicy żyły wątrobowej oraz poszerzenie żyły wrotnej i uwidocznienie żyły okołopępkowej. USG z Dopplerem może być pomocne w potwierdzeniu diagnozy. W przypadku VOD badanie to wykazuje zwolnienie i odwrócenie przepływu w żyłę wrotną, ale brak zmian przepływu w żyłę wrotną nie wyklucza tego powikłania. Uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie prognostyczne.

Podwyższony poziom transaminaz obserwowany jest w 60–70% przypadków z VOD. Rzadziej występują zaburzenia krzepnięcia (najczęściej obniżone stężenia czynnika VII i X), które mogą wyprzedzać pojawienie się innych objawów klinicznych. W badaniach układu hemostazy stwierdza się także podwyższenie stężenia PAT-1 oraz prokolagenu III i obniżenie stężenia białka C i antytrombiny III. U dzieci z VOD, które często są w ciężkim ogólnym stanie, nie zaleca się wykonania biopsji wątroby, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy są wątpliwości dotyczące diagnozy. W obrazie histologicznym obecne są koncentryczne podśródbłonkowe zgrubienia i zwężenia światła końcowych żyłek wątrobowych lub małych żył sublobularnych przez obrzmiałe włókna retikulum lub kolagenowe.

VOD może mieć przebieg łagodny i bardzo ciężki, łącznie z niewydolnością wielonarządową. Obniżenie wydzielania sodu z moczem (<10 mmol/l) występuje wcześniej i jest stałym objawem, a jego normalizacja jest często pierwszym znakiem poprawy klinicznej. Może być również obserwowane umiarkowane zaburzenie funkcji nerek, często wynikające z zalecanej restrykcji w przyjmowaniu płynów. Wykazano, że w profilaktyce choroby wenookluzyjnej wątroby podawanie heparyny nie miało wpływu na częstość i ciężkość VOD, gdy podawano ją po protokołach zawierających busulfan. Natomiast w randomizowanym badaniu stwierdzono, że profilaktyczne podawanie ursodiolu obniża częstość występowania tego powikłania u pacjentów, u których wykonuje się allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego po przeprowadzeniu megachemioterapii zawierających busulfan i cyklofosfamid. Częstość VOD wynosiła 40% u pacjentów z grupy pla-

cebo i 15% u pacjentów otrzymujących ursodiol. Obecnie w profilaktyce VOD zaleca się stosowanie ursodiolu dwa razy dziennie w dawce 150 mg/m². Tabletki mogą być kruszone i mieszane z przetartymi owocami lub jogurtem. Preparat ma nieprzyjemny smak. W przypadku wymiotów pojawiających się w ciągu pół godziny po podaniu, lek powinien zostać podany ponownie.

Leczenie VOD, mające charakter objawowy, podejmuje się w postaci umiarkowanej i ciężkiej. Pacjenci z reguły bardzo źle się czują i wymagają leczenia wspomagającego do czasu poprawy zmian w wątrobie. Zalecane jest następujące postępowanie:

- Restrykcja płynów (60 ml/kg/24 godz.); dawka płynów może być zmieniana w zależności od funkcji nerek;
- Ścisła restrykcja przyjmowania sodu; należy pamiętać, że koncentraty płynowe do przetoczeń zawierają znaczną ilość sodu;
- Spironolakton (5 mg/kg/24 godz.), 5 dni w tygodniu (2 dni przerwy wynikają z długiego okresu półtrwania i redukują problem związany z gromadzeniem metabolitów). Takie leczenie diuretyczne nie zawsze jest efektywne;
- Podawanie ursodiolu;
- Furosemid jest nieefektywny i może zaostrzyć niewydolność nerek. Czasami może być stosowany po transfuzji produktów krwiopochodnych;
- W celu zapewnienia liczby płytek powyżej $20 \times 10^9/l$ powinien być przetaczany koncentrat krwinek płytkowych. Taki poziom może być trudny do utrzymania nawet przy przetoczeniach dwa razy dziennie, bo istnieje znaczny wzrost zapotrzebowania na przetoczenia płytek;
- Z powodu bólu brzucha konieczne jest stosowanie skutecznego leczenia przeciwbólowego, w tym w razie konieczności użycie opioidów;
- Nakłucie jamy brzusznej w celu zdrenowania wodobrzusza powinno być wykonywane tylko wtedy, gdy objętość płynu powoduje znaczne zaburzenia oddechowe lub kiedy ból nie może być opanowany farmakologicznie. Ból brzucha związany jest raczej z powiększeniem wątroby niż z wodobrzuszem;
- Podawanie albumin nie jest zalecane, ale może być rozważone, kiedy ich stężenie jest bardzo niskie (<15 g/l);
- Uzupełnianie niedoboru ATIII;
- W przypadkach wystąpienia niewydolności nerek pacjenta kwalifikuje się do dializoterapii, a przy niewydolności oddechu wskazane jest prowadzenie wentylacji mechanicznej.

Zapalenie trzustki

Zmiany zapalne w trzustce mogą być związane ze stosowaniem asparaginazy i innych cytostatyków, takich jak cytarabina, azatiopryna, merkaptopuryna oraz glikokortykosteroidów. Patomechanizm indukujący rozwój tego powikłania nie jest dotychczas poznany. Uważa się, że asparaginaza może powodować toksyczne uszkodzenie trzustki i wątroby przez hamowanie syntezy proteaz. Uszkodzenie trzustki aktywuje enzymy trawienne, co może doprowadzić do samotrąwienia tego narządu. Do czynników predysponujących do rozwoju ostrego zapalenia trzustki (OZT) zalicza się hipertrójglicydemie oraz podwyższony poziom estrogenów w surowicy krwi. Obraz kliniczny OZT może być bardzo różny, od postaci klinicznie niemych, rozpoznawanych tylko na podstawie badań obrazowych, do postaci bardzo ciężkich, krwotocznych lub martwiczych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia. Postacie klinicznie jawne objawiają się silnym bólem zlokalizowanym w śródbrzuszu, któremu towarzyszą nasilone nudności i wymioty. W przypadku niekorzystnego przebiegu choroby może rozwinąć się niedrożność porażenna

i wstrząs. Powikłaniami ciężkiej postaci OZT są pseudotorbiele i zarówno zewnątrzwydzielnicza, jak i wewnątrzwydzielnicza niewydolność tego narządu.

Diagnostyka i leczenie. Diagnostyka OZT opiera się obecnie przede wszystkim na wynikach badań obrazowych, USG i TK jamy brzusznej. Badania te pozwalają na rozpoznanie postaci występujących z objawami klinicznymi, jak i niemych, a także na monitorowanie przebiegu OZT. Pacjent bez dolegliwości bólowych z reguły ma prawidłowe stężenie diastazy i lipaz w surowicy. Wzrost liczby leukocytów i spadek stężenia poziomu hemoglobiny świadczy o agresywnej postaci OTZ. Stężenie lipaz i diastaz w surowicy krwi i w moczu nie zawsze koreluje z intensywnością zmian toksycznych w trzustce.

Leczenie ciężkich postaci polega na zastosowaniu leków przeciwbólowych, antybiotyków, inhibitorów receptorów H_2 , odbarczeniu przewodu pokarmowego przez założenie sondy dożołądkowej i wprowadzeniu początkowo żywienia pozajelitowego, a po uzyskaniu poprawy i stabilizacji stanu ogólnego – żywienia dojelitowego. Zalecany jest również analog somatostajny i.v., który blokuje sekrecję enzymów trzustkowych oraz wydzielanie enterohormonów, takich jak gastryna i wazoaktywny polipeptyd jelitowy (VIP). Utrzymujące się długotrwale pseudotorbiele trzustki są wskazaniem do leczenia operacyjnego.

Samoistne pęknięcie śledziony

Samoistne pęknięcie śledziony jest to stan patologiczny, w wyniku którego dochodzi do pęknięcia tego narządu pod wpływem minimalnego urazu, np. kaszlu czy ucisku na przeponę. Czynnikiem usposabiającym jest znaczne powiększenie śledziony wywołane przez:

- stany zapalne, takie jak mononukleozą zakaźną, wirusowe zapalenie wątroby typu A, dur brzuszny, zapalenie osierdzia, malaria, zakażenie grzybicze obejmujące śledzionę;
- choroby nowotworowe, w tym białaczki, chłoniaki, samoistne zwłóknienie szpiku kostnego, przerzuty nowotworowe;
- przewlekłe choroby hematologiczne, takie jak: makroglobulinemia Waldenströma.

Samoistne pęknięcie śledziony obserwowano u chorych dializowanych, leczonych z powodu amyloidozy, a także u zdrowych dawców komórek krwiotwórczych po stymulacji G-CSF. W przypadku samoistnego pęknięcia śledziony, oprócz ostrego bólu i powiększenia się obwodu jamy brzusznej, mogą wystąpić nudności i wymioty oraz gwałtownie postępująca niedokrwistość.

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych jamy brzusznej: USG, TK, scyntygrafii śledziony. Morfologia krwi obwodowej wykazuje znaczną niedokrwistość. W leczeniu konieczny jest zabieg operacyjny: otwarcie jamy brzusznej i usunięcie śledziony.

Ostra niewydolność nerek

Ostra niewydolność nerek jest nagłym stanem klinicznym uniemożliwiającym utrzymanie homeostazy ustroju z powodu upośledzenia funkcji wydzielniczej nerek, co objawia się bezmoczem lub skąpomoczem. W patofizjologii tego powikłania istotną rolę odgrywają takie czynniki jak: niedokrwistość, niedotlenienie i toksyczne uszkodzenie nerek. Ostra niewydolność nerek u dziecka z chorobą nowotworową rozwija się pod wpływem wielu czynników i może przebiegać w postaci nerkowej oraz przednerkowej i pozanerkowej. Do najczęstszych czynników zwiększających ryzy-

ko wystąpienia tego zaburzenia należą: zwiększony katabolizm, wyniszczenie, stany odwodnienia ustroju, hiperkalcemia oraz przewlekłe stany gorączkowe i wysokie stężenie cytokin prozapalnych. Zastosowane leczenie przeciwnowotworowe, w tym rozległe zabiegi operacyjne i podawanie cytostatyków wykazujących wysoką nefrotoksyczność (wysokie dawki metotreksatu, cisplatyny, mitomycyny, ifosfamid oraz cyklofosfamid i cytarabiny) może być również czynnikiem powodującym ostrą niewydolność nerek. Spośród stanów klinicznych zagrażających życiu chorego, w przebiegu których może wystąpić ostra niewydolność nerek, istotną rolę w onkologii odgrywa zespół lizy guza i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH).

Ostry zespół lizy guza

Ostry zespół lizy guza (*acute tumor lysis syndrome, ATLS*) rozwija się u chorego w wyniku samoistnego intensywnego rozpadu komórek nowotworowych lub pod wpływem zastosowanego leczenia. ATLS obserwuje się w przebiegu nowotworów charakteryzujących się wysokim tempem wzrostu i wysokim indeksem mitotycznym. Najczęściej występuje u chorych z białaczką, przebiegającą z hiperleukocytozą oraz z NHL, w których obecne są duże guzy i wysokie stężenia LDH. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, do wystąpienia tego groźnego powikłania usposabia duża wrażliwość komórek nowotworowych na zastosowaną chemioterapię i/lub radioterapię. W wyniku gwałtownego rozpadu komórek nowotworowych dochodzi do wzrostu stężenia w surowicy krwi takich substancji jak: hipoksantyna, ksantyna, kwas moczowy, fosforany, glukoza i potas. W kanalikach nerkowych w kwaśnym środowisku dochodzi do precypitacji niektórych z tych substancji. Obserwuje się także obturację kanalików nerkowych, odczynny zapalny w mięszu nerek, co w konsekwencji pogłębia wzrost stężenia potasu oraz obniżenie stężenia wapnia i prowadzi do ostrej niewydolności nerek. Aktywność oksydazy ksantynowej łączy się z uwalnianiem wolnych rodników tlenowych, przyczyniających się do wystąpienia ostrej niewydolności nerek w przebiegu zespołu lizy guza. Do uszkodzenia nerek może dojść z powodu hiperfosfatemii i nadmiernego wydalania fosforu, co może powodować precypitację fosforanu wapnia w świetle kanalików nerkowych i rozwój ostrej niewydolności nerek.

W celu zapobiegania ATLS, przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego konieczne jest:

- Obfite nawadnianie pacjenta, zalecana objętość płynów około 3000 ml/m² w ciągu doby (do 5000 ml/m², maksymalna objętość: 7000 ml dziennie);
- Forsowanie diurezy, przetaczany płyn powinien zawierać 10 mg furosemidu na 1000 ml kroplówki. Bilans płynów powinien być oceniany co najmniej co 6 godzin i w razie potrzeby powinna zostać podana dodatkowa dawka leku moczopędnego;
- Stosowanie początkowo kroplówki bez KCl (KCl powinien być zastosowany tylko u pacjentów z hipokaliemią i pod ścisłą kontrolą badań jonogramu);
- Stosowanie profilaktycznie allopurinolu, a w przypadku hiperurykemii rasburikazy.

Nie jest zalecana alkalizacja moczu, ponieważ wyższe pH zmniejsza rozpuszczalność fosforanów.

Krwotoczne zapalenie pęcherza

Objawia się bólami przy oddawaniu moczu, w którym stwierdza się leukocyty, erytrocyty i lub skrzepy krwi związane z krwawieniem i zapaleniem.

Ifosfamid i cyklofosfamid są najczęstszą przyczyną występowania krwotocznego zapalenia pęcherza. Objawy zapalenia mogą wystąpić już po kilku godzinach od podania cytostatyku, ale równie dobrze mogą wystąpić po latach.

W początkowej fazie zapalenia występuje obrzęk śluzówki, owrzodzenie, podnabłonkowe teleangiektazje i podśluzówkowe zwłóknienie. Późnym efektem tego stanu może być zwłóknienie pęcherza – refluks i wodonercze. Uszkodzenie pęcherza spowodowane jest akroleiną – metabolitem cyklofosfamidu. Rozpoznanie ustala się na podstawie wywiadu i badania moczu.

Leczenie. W postępowaniu terapeutycznym stosuje się nawadnianie, przetaczanie krwi, płytek oraz wyrównywanie zaburzeń w koagulogramie, oraz opróżnianie pęcherza moczowego ze skrzepów poprzez założony gruby cewnik lub cystoskop. Leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, napromienianie z radiomimetykami powinno być przerwane.

Jeżeli nie ustąpi krwawienie po leczeniu zachowawczym powinno się wykonać elektrokoagulację miejsc krwawiących. Chociaż nie zawsze jest to skuteczne. Alternatywnym sposobem leczenia jest płukanie 0,25% roztworem formaliny poprzez cewnik Foleya. Przed zastosowaniem tego leczenia należy wykluczyć refluks, ponieważ formalina może uszkodzić moczowód i nerkę. Niemniej niezależnie od tego w obliczu ewentualnej cystektomii takie leczenie powinno być przeprowadzone.

Krwotocznemu zapaleniu pęcherza można zapobiec stosując odpowiednie nawadnianie i Mesnę.

Zespół nieprawidłowego wydzielania ADH

Zespół nieprawidłowego wydzielania ADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) jest zaburzeniem endokrynnym polegającym na stałym wydzielaniu ADH, niezależnie od osmolarności osocza, które u pacjentów z tym zespołem jest poniżej normy. Dochodzi do nadmiernego wchłaniania wody przez kanalik nerkowe i zwiększenia objętości płynu pozakomórkowego. W związku z tym występuje zwiększona filtracja nerkowa i zwiększone wydalanie sodu. Równocześnie zahamowaniu ulega wydzielanie aldosteronu i obniżenie resorpcji sodu w kanalikach. Konsekwencją tych zaburzeń jest zatrzymanie płynów w ustroju oraz zmniejszenie stężenia sodu w osoczu poniżej 130 mmol/l. SIADH może wystąpić w przebiegu gruźlicy, urazu mózgu oraz chorób nowotworowych, głównie występujących u dorosłych, takich jak rak płuc, trzustki i gruczołu krokowego. Natomiast u dzieci zespół ten opisano w przebiegu mięsaka Ewinga, chłoniaka Hodgkina oraz guzów mózgu. SIADH może również wystąpić po podaniu cytostatyków, takich jak: winkrystyna, winblastyna, cyklofosfamid oraz cisplatyna.

W przebiegu SIADH początkowo obserwuje się brak łaknienia, osłabienie, a potem narastające zaburzenia psychoneurologiczne, splątanie, pogłębiającą się senność i śpiączkę. Równocześnie nasila się hiponatremia. Następnie narastają objawy obrzęku mózgu.

Leczenie. Polega na zapobieganiu przewodnieniu. Podaż płynów ogranicza się do 600–800 ml na 24 godz., zwiększa się osmolalność osocza przez stosowanie leków moczopędnych, uzupełnianie niedoborów sodu, tak aby w czasie 24 godzin uzyskać stężenie tego jonu w surowicy krwi w zakresie 130–135 mmol/l. Konieczne jest także monitorowanie stężenia innych jonów oraz funkcji nerek.

Hiperkalcemia

Hiperkalcemię stwierdza się wtedy, gdy stężenie jonu wapnia w surowicy krwi przekracza 12 mg/dl. Powikłanie to stanowi najczęstsze (5–20%) zaburzenie metaboliczne w przebiegu

chorób nowotworowych u dorosłych. U dzieci podwyższone stężenie wapnia w momencie rozpoznania nowotworu występuje znacznie rzadziej (0,4%). Może być stwierdzone w ostrych białaczkach, mięsakiach, guzach OUN, wątrobiaku zarodkowym i raku jajnika. Etiopatogeneza złośliwej hiperkalcemii jest złożona. Może być spowodowana zaburzeniem prawidłowego wydalania wapnia przez nerki i/lub wzrostem resorpcji wapnia z kości. W zależności od mechanizmu powstania tego zaburzenia, wyróżnia się hiperkalcemię humoralną, osteolityczną oraz pośrednią, zależną od kalcytriolu. Niektóre guzy lite wydzielają białko podobne do parathormonu (parathormone related peptide, PTHrP). Ten czynnik jest odpowiedzialny za wystąpienie hiperkalcemii na drodze wzrostu resorpcji wapnia z kości, w kanalikach nerkowych oraz zwiększonego wydalania fosforu z moczem. W przypadku przerzutów do kości przyczyną hiperkalcemii jest stymulacja osteolizy przez cytokiny. W stymulacji resorpcji wapnia z kości ważną rolę odgrywają prostaglandyny, zwłaszcza typu E. W niektórych przypadkach hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej, przyczyną tego powikłania są zaburzenia szlaków metabolicznych kontrolowanych przez $1,25+(\text{OH})_2\text{D}_3$. Objawy kliniczne hiperkalcemii zależą od szybkości narastania i wysokości stężenia wapnia. Postać łagodna (stężenie wapnia 0,12–0,15 g/l) przejawia się gorszym samopoczuciem, osłabieniem, bólami głowy, sennością, wzmożonym pragnieniem, wielomoczem, nudnościami, wymiotami i zaparciami. W przypadku dalszego wzrostu stężenia wapnia we krwi, obserwuje się szybkie narastanie objawów neurologicznych i kamicy nerkowej, ponadto osłabienie siły mięśniowej, śpiączkę, upośledzenie funkcji nerek i nasilenie bólu brzucha. Bezpośrednią przyczyną zgonu pacjenta są najczęściej zaburzenia rytmu serca i nadciśnienie tętnicze.

Leczenie polega na wyrównywaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych. Lekami z wyboru są dwufosfoniany, w tym: kwas kłodronowy, kwas pamidronowy i najskuteczniejszy kwas zaledronowy. W przypadku hiperkalcemii odpornej na to leczenie oraz u chorych z obecną niewydolnością nerek stosuje się kalcytoninę, a w stanach hiperkalcemii zagrażającej życiu chorego, hemodializę. Glikokortykosteroidy mogą być przydatne w hiperkalcemii w przebiegu nowotworów wrażliwych na działanie leków z tej grupy, w tym w białaczkach limfoblastycznych i NHL.

Ostra kardiotoksyczność

U pacjentów leczonych z powodu nowotworów ostra kardiotoksyczność występuje z częstością 1,6–11%. Wśród objawów klinicznych tego powikłania stwierdza się zaburzenia rytmu serca, w tym najczęściej tachykardię zatokową, rzadziej występują zaburzenia przewodzenia. Ciężkim, rzadko występującym, ale zagrażającym życiu ostrym powikłaniem kardiologicznym jest ostra niewydolność serca, najczęściej lewokomorowa. Zaburzenie to może rozwinąć się od 12 godzin do 10 dni po podaniu antracyklin. Szybki dożylny wlew antracyklin może doprowadzić do nagłego obniżenia ciśnienia, co jest prawdopodobnie związane z uwalnianiem pod wpływem tych leków depozytów substancji wazoaktywnych, w tym histaminy. Spośród różnych mechanizmów tłumaczących uszkodzenie struktur błonowych kardiomiocytów, najczęściej wymienia się wolne rodniki. Ich powstanie może być spowodowane również przez antracykliny, stosowane w leczeniu wielu nowotworów. Uważa się, że jednym z mechanizmów ostrego kardiotoksycznego działania doksorubicyny jest stymulacja apoptozy kardiomiocytów, która jest najbardziej nasiloną 24–48 godzin po podaniu tego preparatu. Oprócz antracyklin, ostre powikłanie kardiotoksyczne może być spowodowane takimi cytostatykami jak: cytarabina, cyklofosamid, winkrystyna, cisplatyna i metotreksat. Radioterapia okolic śródpiersia dodatkowo zwiększa ryzyko kardiotoksyczności.

Diagnozowanie i leczenie. W trakcie i po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej konieczne jest monitorowanie funkcji układu krążenia. Ważna jest ocena układu krążenia jeszcze przed rozpoczęciem terapii. Oprócz dokładnego badania fizykalnego, konieczne jest wykonanie powtarzanych badań EKG i echokardiograficznych. W celu zapobiegania powikłaniom kardiologicznym występującym po antracyklinach m.in. wydłuża się czas infuzji leku, stosuje się odmiany preparatów o mniejszej toksyczności, a także leki kardioprotekcyjne, takie jak: deksrazoksan, witamina E i flawony. W przypadku wystąpienia niewydolności zastoinowej serca wskazane jest zastosowanie inhibitorów enzymu konwertującego oraz leków moczopędnych.

Zakażenia

Dzieci z chorobami nowotworowymi są w stanie niewydolności immunologicznej z powodu samej choroby podstawowej. Leczenie cytostatykami pogłębia immunosupresję, powoduje limfopenię, monocytopenię, a przede wszystkim spadek liczby granulocytów i upośledzenie ich funkcji. Stwarza to wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia. Częstość powikłań infekcyjnych jest tym większa, im niższa jest liczba granulocytów we krwi obwodowej. Do czynników zwiększających ryzyko zakażeń u chorych z granulocytopenią należą również:

- uszkodzenie ciągłości skóry i błon śluzowych spowodowane przez zabiegi diagnostyczne (nakłucia opuszki palca, naczyń żylnych, biopsja szpiku, nakłucie łędźziowe),
- obecność ciał obcych w ustroju (np. cewnik centralny, cewnik pęcherzowy),
- upośledzony stan odżywienia.

Chory z niską liczbą leukocytów ma zmniejszoną zdolność do tworzenia miejscowych nacieków. Często jedynym objawem zakażenia u chorego z neutropenią jest gorączka.

Wstępna ocena gorączkującego pacjenta z neutropenią wymaga bardzo dokładnego badania z uwzględnieniem układu oddechowego, okolicy okołoustnej, okołoodbytniczej oraz okolic wejścia cewników naczyniowych. Należy wykonać badania służące ustaleniu przyczyny zakażenia tj.:

- posiewy bakteriologiczne i mikologiczne z krwi, moczu, stolca i ewentualnych zmian skórnych,
- badania wirusologiczne (CMV, HSV, EBV i in.),
- zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej,
- w razie potrzeby również TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i głowy w poszukiwaniu ognisk zakażenia grzybiczego.

Przy ujemnych wynikach badań rozpoznaje się gorączkę nieznanego pochodzenia (*fever of unknown origin*, FUO). U gorączkującego pacjenta w neutropenii należy niezwłocznie po pobraniu posiewów krwi rozpocząć dożylnie leczenie empiryczne dwoma antybiotykami. Każda empiryczna kombinacja leków powinna obejmować pełne spektrum możliwych patogenów (bakterie Gram (+) i (-), tlenowe i beztlenowe) oraz zapewniać bakteriobójcze stężenie antybiotyków. Najczęściej rekomendowane jest połączenie antybiotyku beta-laktamowego (lub beta-laktamowego z inhibitorem beta-laktamaz) z aminoglikozydem. Obecnie coraz częściej jako pierwsze leczenie empiryczne stosowane jest połączenie aminoglikozydu z cefalosporyną IV generacji (cefepim). W przypadku podejrzenia wystąpienia zakażenia wywołanego przez alfa-hemolizujące paciorkowce lub gronkowce, w pierwotnej terapii empirycznej zaleca się zastosowanie kombinacji zawierających wankomycynę.

Przy szybkiej normalizacji temperatury (do 3 dni), gdy liczba granulocytów osiąga wartość powyżej $500/\text{mm}^3$, leczenie powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni bez gorączki. W przypadku uzyskania dodatnich wyników badań mikrobiologicznych, leczenie antybiotykami

musi zostać zweryfikowane na podstawie lekowrażliwości patogenu i prowadzone przynajmniej do czasu, gdy badania te staną się ujemne. Zakażenia grzybicze, zarówno miejscowe, jak i układowe, są częstym powikłaniem chemioterapii, dlatego też, jeśli nie uzyskuje się ustąpienia FEO po 4–5 dniach leczenia antybiotykami o szerokim zakresie działania, zalecane jest dołączenie dożylnych leków przeciwwgrzybiczych. Należy również ponownie przeprowadzić badania mające na celu identyfikację czynnika powodującego zakażenie.

U około 20% pacjentów gorączkujących w przebiegu neutropenii stwierdza się bakterie. Najczęstszym pierwotnym miejscem zakażenia u pacjentów, którzy nie mają założonego dożylnego cewnika centralnego, jest układ oddechowy (25%), okolica okołoustna i okołodbytnicza (10%) oraz układ moczowo-płciowy (10%). Najczęściej identyfikowana jest flora Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Wśród bakterii Gram (-) dominują: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, rzadziej *Pseudomonas aeruginosa*.

U pacjentów z założonym cewnikiem centralnym często występują zakażenia odcewnikowe. Najczęściej są one wywołane przez gronkowce koagulazoujemne lub gronkowca złocistego, rzadziej przez *Corynebacterium* i *Bacillus*. W leczeniu antybiotyki należy podawać do cewnika (w przypadku cewnika dwukanałowego naprzemiennie do każdego z ujść). Jeżeli posiewy z krwi pobranej z cewnika są nadal dodatnie po 2 dniach antybiotykoterapii, należy rozważyć usunięcie cewnika.

Zapalenie płuc jest najczęstszym powikłaniem występującym u dziecka w immunosupresji. Przy jego podejrzeniu należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W diagnostyce pomocne może być badanie płwociny i płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL), które umożliwia wykazanie obecności *Pneumocystis jiroveci*, wirusa cytomegalii, grzybów, mykobakterii. Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* ma zwykle ciężki przebieg. W obrazie klinicznym dominuje przyspieszenie oddechu, suchy kaszel, hipoksemia. Początek choroby może być wolny lub piorunujący, prowadzący do niewydolności oddechowej. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej uwidacznia obustronne, rozlane nacieki śródmiąższowe, rozprzestrzeniające się od wnęk ku obwodowej części płuc. Przy podejrzeniu pneumocystozy należy natychmiast włączyć leczenie empiryczne: trimetoprim (TMP)/sulfametoksazol dożylnie w dawce 20 mg TMP/kg/dobę. Natomiast pentamidynę (4 mg/kg/dobę) należy zastosować wtedy, gdy wcześniej prowadzono profilaktykę tego zakażenia przy użyciu TMP u pacjentów z głęboką neutropenią oraz przy braku poprawy w czasie terapii TMP.

U chorych z długotrwałe utrzymującą się neutropenią, otrzymujących antybiotyki o szerokim spektrum i glikokortykosteroidy, często występują zakażenia grzybicze. Wczesne rozpoznanie zakażeń grzybiczych jest trudne, ponieważ nawet w przypadku uogólnionej grzybicy bardzo rzadko uzyskuje się dodatnie hodowle grzybów z krwi lub materiału biopiecznego. W diagnostyce pomocne jest oznaczanie stężenia przeciwciał przeciwwgrzybiczych lub antygenów grzyba w płynach ustrojowych. Grzybicze zapalenia płuc najczęściej wywołane są przez *Aspergillus* rzadziej *Fusarium*, *Trichosporon*, *Mucor* i *Candida*.

Przebieg niektórych zakażeń wirusowych (adenowirusy, enterowirusy) u pacjentów z chorobami nowotworowymi może być podobny jak w zdrowej populacji. Natomiast wirusy opryszczki (HSV), cytomegalii (CMV), ospy wietrznej/półpaśca (VZV), nagminnego zapalenia przyusznicy, mogą powodować u tych pacjentów zakażenia o bardzo ciężkim przebiegu. Wirusy są często odpowiedzialne za występowanie śródmiąższowego zapalenia płuc, które obserwuje się głównie u pacjentów po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych. Najczęściej takie zapalenie płuc spowodowane jest zakażeniem CMV, reaktywowanym u pacjenta przez leczenie immunosupresyjne lub przeniesionym przez przetoczony preparat krwiopochodny. W leczeniu stosuje się gancyklowir w dawce 5 mg/kg, 2 razy dziennie przez 2–4 tygodnie, z następowym długotrwałym leczeniem podtrzymującym (foskarnet, specyficzna immunoglobulina). Zakażenia VZV i HSV leczy się acyklowirem dożylnie w dawce 500 mg/m² co 8 godzin. Wirusy hepatotropowe: wirus zapalenia wątroby typu A (HAV), zapalenia wątroby typu B (HBV), zapalenia wątroby typu C

(HCV), Ebstein-Barr (EBV), CMV, VZV, wirus różyczki, odry, świnki, adenowirusy, Coxackie B mogą u pacjentów w immunosupresji powodować zapalenie wątroby. W celu zapobiegania zachorowaniu na wirusowe zapalenie wątroby typu B prowadzi się profilaktykę czynno-biorną. Pacjenci leczeni z powodu chorób nowotworowych szczepieni są podwójną dawką szczepionki. W przypadku niezabezpieczającego poziomu przeciwciał anty HBs (poniżej 10 IU/l), podaje się specyficzną immunoglobulinę (Hepatect, Gamma anty HBs) co 4 tygodnie.

Częstym powikłaniem infekcyjnym chemioterapii jest zapalenie jamy ustnej. Zmiany są zwykle bardzo bolesne. Czynniki etiologicznymi są: *Candida albicans*, HSV, bakterie beztlenowe i tlenowe. Oprócz leczenia przyczynowego, konieczna jest miejscowa pielęgnacja śluzówek, zastosowanie leków przeciwbólowych oraz odpowiedniej płynno-papkowej i chłodnej diety.

Celem zmniejszenia występowania zagrażających życiu zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych u pacjentów z ciężką neutropenią stosuje się granulocytny czynnik wzrostu: filgrastim (G-CSF). Skracza on czas neutropenii i leukopenii oraz poprawia funkcję dojrzałych granulocytów. Prowadzi do przyspieszenia granulopoety u chorych z uszkodzeniem szpiku kostnego wywołanym przez leki cytostatyczne lub promienie jonizujące. Standardowo filgrastim stosuje się podskórnie w dawce 5 µg/kg/dobę (tj. 500 000 j.m./kg/dobę).

Dzieci ze schorzeniami hematologicznymi i onkologicznymi i z opisanymi powyżej zagrażającymi życiu zaburzeniami wymagają ze strony personelu medycznego szczególnie ścisłego nadzoru klinicznego, szybkiego reagowania na stwierdzone objawy chorobowe i bardzo troskliwej opieki.

Hematologiczne stany nagłe

Hematologiczne stany nagłe wynikają zarówno z przebiegu samego procesu chorobowego, jak też z prowadzonego leczenia lub równocześnie z obu tych powodów. Do najcięższych hematologicznych powikłań choroby i/lub leczenia należą przede wszystkim: krwawienia, zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego i znaczna niedokrwistość. Bardzo niebezpieczne są masywne krwawienia (szczególnie do OUN). Spowodowane są one głównie nasiloną małopłytkowością, a także niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia, współistnieniem ciężkiego zakażenia i rozległych owrzodzeń błon śluzowych przewodu pokarmowego. W zapobieganiu i leczeniu tych powikłań stosuje się przetoczenia koncentratów krwinek płytkowych i/lub osoczowych czynników krzepnięcia (najczęściej świeżo mrożone osocze).

Bardzo groźnym powikłaniem jest zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC). Głównymi przyczynami jego wystąpienia są: posocznica, kwasica, wstrząs, niedotlenienie, ostra białaczka, szczególnie promielocytowa, inne rozsiane nowotwory oraz chemioterapia. Istota zaburzeń w DIC polega na aktywacji procesu krzepnięcia i wewnątrznaczyniowego powstawania trombin, zużyciu osoczowych czynników krzepnięcia (I, II, V, VIII) i płytek krwi oraz wtórnej aktywacji układu fibrynolizy. Do głównych objawów klinicznych DIC należą: narastające objawy skazy krwotocznej na skórze i błonach śluzowych, krwawienia z nosa, dróg moczowych, przewodu pokarmowego i płuc. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się: zmniejszenie liczby płytek, zmniejszenie stężenia fibrynogenu, wydłużenie czasu protrombinowego, trombinowego i kaolinowo-kefalinowego, zwiększenie stężenia produktów degradacji fibrynogenu oraz obniżenie stężenia antytrombiny III. W leczeniu DIC stosuje się: leczenie choroby zasadniczej, substytucję koncentratem krwinek płytkowych oraz preparatami świeżo mrożonego osocza i/lub krioprecypitatem, i/lub preparatami antytrombiny III, a także stosowanie heparyny. W trakcie leczenia DIC należy ściśle monitorować parametry układu krzepnięcia.

Do hematologicznych stanów nagłych należy również ciężka niedokrwistość, wywołana krwotokiem występującym w przebiegu zaburzeń w układzie krzepnięcia lub zmniejszonym wy-

tworzeniem krwinek czerwonych. Zmniejszona produkcja erytrocytów jest następstwem nacieczenia szpiku kostnego przez komórki nowotworowe lub aplazji szpiku wskutek chemioterapii i/lub radioterapii oraz w wyniku zadziałania czynników zakaźnych lub toksycznych (innych niż chemioterapia). Podstawową metodą leczniczą jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, a w razie potrzeby także innego preparatu krwiopochodnego. Należy również rozpocząć leczenie choroby podstawowej.

Neuroonkologiczne przyczyny zagrożenia życia

Neuroonkologiczne stany zagrożające życiu mogą wystąpić jako efekt związany bezpośrednio z nowotworem, jako wtórny efekt związany z dysfunkcją innych narządów czy tkanek lub jako następstwo leczenia. Neuroonkologiczne stany zagrożające życiu można podzielić na:

- ostrą utratę świadomości,
- stan drgawkowy,
- zespół uciskowy rdzenia.

W rozpoznaniu przyczyn neuroonkologicznych stanów zagrożających życiu, podobnie jak w każdym innym stanie chorobowym, istotny jest dokładny wywiad ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju nowotworu i sposobu jego szerzenia się oraz stosowanego leczenia.

Niezbędne jest również dokładne badanie neurologiczne. Brak badania przedmiotowego w takich przypadkach spowodowany jest zwykle stanem pacjenta, który jest zbyt słaby, niewspółpracujący, lub zbyt bólowy żeby takie badanie mogło być przeprowadzone.

Ostra utrata świadomości

Zaburzenia świadomości występują w postaci nadmiernej senności, zamroczenia i śpiączki. Ostre zaburzenia świadomości często występują u dzieci z chorobą nowotworową w ciężkim stanie spowodowanym progresją choroby zlokalizowanej w ośrodkowym układzie nerwowym lub poza nim. Najczęstszą przyczyną końcową jest wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe prowadzące do uszkodzenia pnia mózgu.

Przyczyny zaburzeń świadomości:

- pierwotny nowotwór mózgu, przerzuty do mózgu,
- krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- zmiany w naczyniach mózgowych,
- zakażenia grzybicze i bakteryjne,
- wirusowe zapalenie mózgu,
- sepsa z wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym,
- zaburzenia metaboliczne, elektrolitowe,
- leukoencefalopatie,
- cytotoksyczne uszkodzenie mózgu.

Diagnostyka zaburzeń świadomości

Przeprowadzana w trybie pilnym diagnostyka zaburzeń świadomości wymaga sprawdzenia podstawowych funkcji życiowych, objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, sprawdze-

nia czy nie ma wgłobienia i obecności neurologicznych objawów ogniskowych. Żeby sprawdzić czy nie ma wgłobienia należy dokładnie zbadać oddech pacjenta, wielkość źrenic i reakcję na światło, poruszanie gałek ocznych, obecność ruchów spontanicznych i reakcję na polecenia słowne oraz stymulację.

W każdym przypadku wystąpienia zaburzeń świadomości należy zbadać – morfologię krwi, stężenie elektrolitów, badanie biochemiczne funkcji wątroby, nerek i krzepnięcie krwi. Po wyrównaniu ewentualnych zaburzeń biochemicznych, w trybie pilnym powinna być wykonana TK przed i po podaniu kontrastu. Nakłucie łędźwiowe można bezpiecznie wykonać po wykluczeniu obecności masy wewnątrzczaszkowej.

Objawy kliniczne związane z rozwojem pierwotnego nowotworu mózgu – wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe

Większość objawów związanych z rozwojem guza mózgu u dzieci jest spowodowana podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Dotyczy to w szczególności nowotworów tylnej jamy czaszki i pnia mózgu. Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego spowodowany jest przyrostem objętości wewnątrzczaszkowej, na który poza masą guza może składać się krwawienie do guza, obrzęk mózgu i wodogłowie powstałe w następstwie zatkania otworów komory czwartej i utrudnienia odpływu płynu mózgowo-rdzeniowego z układu komorowego. Wodogłowie może wystąpić również w przebiegu guzów linii środkowej, umiejscowionych w okolicy szyszynki i rozrastających się w obręb komory III, oraz nowotworów rozwijających się wewnątrz komór. W przypadku brodawczaków i raków spłotu naczyńiówkowego czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wodogłowia oprócz wewnątrzkomorowej lokalizacji jest dodatkowa produkcja płynu mózgowo-rdzeniowego przez te guzy. Ponadto wszystkie nowotwory rozwijające się w pobliżu opon mózgowych naciekając pajęczynówkę zmniejszają zdolność wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Wczesne objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z rozwojem nowotworu są niespecyficzne. Mogą to być ledwo uchwytne zmiany zachowania, osobowości lub nastroju dziecka. U dzieci szkolnych obserwowane są problemy objawiające się zaburzeniami koncentracji uwagi i pamięci. U jednych dzieci występuje nadmierna senność, u innych niepokojąca, nieobserwowana do tej pory nadpobudliwość. W początkowym okresie wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego bóle głowy mają niewielkie nasilenie i występują sporadycznie.

Charakterystyczny ból głowy, związany z podwyższeniem ciśnienia wewnątrzczaszkowego, jest to ból bardzo silny, zlokalizowany zwykle w okolicy czołowej lub potylicznej, nasilający się podczas próby Valsalvy i kaszlu. Ból głowy jest zwykle na tyle silny, że może wybudzać dziecko ze snu. Poranne występowanie bólu spowodowane jest leżącą pozycją w nocy, która poprzez zniewelowanie wpływu grawitacji dodatkowo upośledza utrudniony już przez obecność guza odpływ płynu mózgowo-rdzeniowego. Dodatkowy wpływ na występowanie porannych zwyżek ciśnienia wewnątrzczaszkowego ma fizjologiczne zwolnienie rytmu oddechowego, co prowadzić może do gorszego utlenienia krwi krążącej, niedokrwienia mózgu i w następstwie narastania obrzęku wokół guza i obrzęku mózgu. Należy podkreślić, że stan taki prowadzić może do nagłych zgonów w godzinach porannych. Bólowi często towarzyszą wymioty, bez poprzedzających nudności, powodujące natychmiastowe zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych. Narastające, utrwalone ciśnienie wewnątrzczaszkowe powoduje zwiększenie częstości i nasilenia bólów głowy, które przestają być uzależnione od pory dnia i mogą osiągnąć nasilenie całkowicie uniemożliwiające

prawidłowe funkcjonowanie dziecka. Bóle te są również stosunkowo niewrażliwe na powszechnie stosowane środki przeciwbólowe. Mimo dość charakterystycznych cech, ból głowy w przebiegu podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego może być mylony z bólami głowy w przebiegu nadciśnienia systemowego oraz bólami migrenowymi, co bywa niekiedy powodem nieprawidłowego ukierunkowania diagnostyki i wydłużenia czasu potrzebnego do ustalenia ostatecznego rozpoznania.

U noworodków, niemowląt i młodszych dzieci, u których ciemniaczka oraz szwy czaszkowe nie są jeszcze zarośnięte, wzmożone ciśnienie wewnątrzczaszkowe może być kompensowane poprzez przyrost pojemności jamy czaszki. Z tego względu powyżej opisane objawy u dzieci najmłodszych występują wyjątkowo lub bardzo późno, gdy wyczerpią się możliwości kompensacyjne. U chorych tych obserwuje się nadmierny przyrost obwodu głowy, nieproporcjonalny do masy i długości ciała i rozejście się szwów czaszkowych. Powyższe objawy stanowią bezwzględne wskazanie do wykonania badań obrazowych mózgu. Należy podkreślić, że często wykonywane w takich przypadkach badanie USG mózgu, pomocne w rozpoznawaniu krwawień okołokomorowych i wodogłowia, nie jest badaniem wystarczającym do rozpoznania nowotworu mózgu. Pozwala ono bowiem ocenić tylko obszar nadnamiotowy, podczas gdy u dzieci w tym wieku nowotwory znacznie częściej rozwijają się w okolicy podnamiotowej. Konieczne jest zatem, bez względu na wiek dziecka wykonanie w takich przypadkach tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem.

W trakcie narastania ciśnienia wewnątrzczaszkowego niezależnie od wieku mogą pojawić się neurologiczne objawy ogniskowe spowodowane uciskiem na poszczególne struktury mózgu w tym:

- niedowłady nerwów czaszkowych spowodowane uciskiem nerwów czaszkowych odpowiedzialnych za prawidłową ruchomość gałek ocznych (zez, oczopląs, podwójne widzenie),
- niedowłady kończyn w następstwie ucisku i/lub uszkodzenia traktów ruchowych,
- przymusowe przechylenie głowy związane z uciskiem nerwu dodatkowego (XI n. czaszkowy).

Stosunkowo częstym objawem długotrwałego podwyższenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego są zaburzenia widzenia związane z obecnością tarczy zastoinowej na dnie oka i stopniowym zanikiem nerwów wzrokowych, a także z uciskiem powiększonej komory III na obszar skrzyżowania nerwów wzrokowych i/lub kompresja płatów potylicznych, w których zlokalizowane są ośrodki widzenia. Częściej niż tarcza zastoinowa występuje utrata możliwości spojrzenia w górę spowodowana uciskiem części grzbietowej śródmózgowia (objaw Parinaud). U noworodków i niemowląt obserwuje się w takich przypadkach objaw zachodzącego słońca.

Konsekwencją podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego mogą być również drgawki, zwykle uogólnione, spowodowane niższym progiem drgawkowym obrzękniętego mózgu.

U dzieci z niekontrolowanym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego mogą nastąpić przemieszczenia tkanki mózgowej spowodowane różnicą ciśnień w poszczególnych przestrzeniach i przedziałach wewnątrzczaszkowych. Określa się je mianem wgłobienia lub wklonowania. U dzieci z nowotworami tylnego dołu czaszki dochodzi najczęściej do wgłobienia migdałków mózgu w obręb otworu potylicznego wielkiego, co powoduje ucisk na rdzeń przedłużony. W takiej sytuacji obserwuje się narastające w szybkim tempie wymioty, sztywność karku, porażenie ruchów gałek ocznych i zaburzenia oddychania kończące się bezdechem i zgonem. Symetryczne rozszerzenie źrenic i brak ich reakcji na światło stwierdza się dopiero w końcowym okresie wklonowania. Czasami może dojść do wklonowania wstecznego nad namiot, kiedy to guz przemieszcza mózdzek i pień mózgu ku górze we wcięcie namiotu, powodując ucisk mostu i śródmózgowia. Występują wówczas zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki, nierówności źrenic i niedowładu połowicznego, a następnie do niedowładu czterokończynowego i ułożenia

odmóżdzeniowego. Przy postępującym procesie wklिनowania występują zaburzenia oddychania pod postacią hiperwentylacji lub okresowych bezdechów.

Wszystkie wczesne objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego wraz z ich dynamiką i czasowym następstwem występowania dotyczą przede wszystkim pacjentów z wolno rosnącymi nowotworami o niskim stopniu złośliwości. Szybko rosnące złośliwe nowotwory tylnej jamy czaszkowej lub obszaru środkowego mogą od początku objawiać się gwałtownie narastającymi objawami doprowadzającymi w krótkim czasie do utraty przytomności i stanu bezpośredniego zagrożenia życia. **U tych pacjentów niejednokrotnie nie stwierdza się tarczy zastoinowej na dnie oka, a negatywny wynik badania okulistycznego nie wyklucza ani nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, ani nowotworu mózgu.**

Pacjent nieprzytomny z nadciśnieniem, bradykardią i tachypnoe (triada Cushinga) znajduje się w stanie bezpośredniego zagrożenia życia i wymaga natychmiastowej interwencji.

Postępowanie terapeutyczne

Przy zaburzeniach podstawowych czynności życiowych – oddychanie, krążenie, powinny być one w pierwszym rzędzie wyrównane. Leczenie wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego obejmuje – hiperwentylację, podanie dożylnie dexamethazonu i mannitolu.

Hiperwentylacja prowadzi do najszybszego obniżenia ciśnienia – chory powinien być wentylowany do uzyskania wartości $p\text{CO}_2$ 25–30 mmHg, co powoduje zwężenie naczyń mózgowych i w konsekwencji obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Wentylację należy prowadzić do kilku godzin. Dłuższe obniżenie $p\text{CO}_2$ może grozić zachwianiem równowagi kwasowo-zasadowej. Zbyt agresywne stosowanie hiperwentylacji może prowadzić do niedokrwienia mózgu. Dexamethazon podaje się w dawce 1–2 mg/kg masy ciała 4 razy na dobę. Mannitol podaje się w dawce 1,25–2,0 g/kg w postaci 20% roztworu dożylnie przez 20–30 min. Efekt przeciwobrzękowy polega na wytworzeniu gradientu osmotycznego między krwią a mózgiem – woda przenika do krwi, która ma wyższą osmolalność. W razie konieczności wlew mannitolu należy powtarzać.

Jeżeli w badaniu tomografii komputerowej stwierdza się masę śródczaszkową, lub ostre wodogłowie, może być konieczne postępowanie chirurgiczne. W przypadku pierwotnego guza mózgu optymalnym postępowaniem jest całkowite usunięcie guza, a jeżeli jest to niemożliwe wykonanie odbarczenia ostrego wodogłowie poprzez wentrikulostomię lub założenie zastawki komorowo-otrzewnowej czy drenażu zewnętrznego. U chorych takich leczenie zachowawcze za pomocą leków osmotycznych, glikokortykosteroidów i hiperwentylacji może spowodować tylko przejściową poprawę.

Ogniskową zmianą wewnątrzczaszkową, która może być przyczyną śpiączki jest: zator, krwawienie, przerzut i ropień.

Krwawienie wewnątrzczaszkowe

Podtwardówkowe krwiaki i krwawienie śródczaszkowe występujące w przebiegu choroby nowotworowej u dzieci, poza nowotworem pierwotnym i przerzutami, może być powikłaniem przewlekłej trombocytopenii lub wystąpić w przebiegu koagulopatii. Przerzuty do mózgu występują w przebiegu nieskutecznie leczonych lub nawrotów nowotworów przede wszystkim, neuroblastoma, mięsaków, chłoniaków i guzów nerek. W przypadku ostrego krwawienia dominują drgawki i objawy ogniskowe (afazja, hemiplegia, połowiczna utrata czucia, zaburzenie widzenia).

W przebiegu koagulopatii objawy narastają wolniej.

Krwotok mózgowy wymaga natychmiastowego leczenia ze względu na możliwość wystąpienia wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wgłobienia.

Postępowanie terapeutyczne.

W zależności od przyczyny przeprowadza się wyrównanie zaburzeń w koagulogramie i opatowanie wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. W niektórych przypadkach konieczna jest interwencja chirurgiczna.

Zmiany w naczyniach mózgowych

Zmiany w naczyniach mózgowych mogą być następstwem pierwotnych i wtórnych zmian nowotworowych, leczenia, zaburzeń hematologicznych i infekcji. Około 3% dzieci z nowotworami zlokalizowanymi poza OUN może rozwinąć zmiany w naczyniach mózgu. Szczególnie narażeni są pacjenci z białaczką i chłoniakami.

Zmiany w naczyniach mózgowych dotyczą zakrzepów tętnic i żył mózgowych i krwawienia śródmózgowego. Rzadko występuje zator.

Dokładne mechanizmy patofizjologiczne zakrzepicy występującej w przebiegu choroby nowotworowej nie są do końca poznane. Prawdopodobnie bierze w nich udział szereg czynników, w tym komórki guza, układ krzepnięcia, dziedziczna i nabyta skłonność do zakrzepicy oraz czynniki zewnętrzne, przede wszystkim chemioterapia i radioterapia.

Jeżeli naczyniowe zmiany mózgu występują na początku choroby, najczęstszą ich przyczyną są zmiany w układzie krzepnięcia. W trakcie leczenia mogą być one przede wszystkim związane ze stosowanymi lekami, a pod koniec leczenia sepsą, rozsianym wewnątrznaczyniowym wykrzepianiem (DIC) i innymi infekcjami lub progresją zmian nowotworowych. Nowotwory przyczyniają się do występowania zakrzepicy poprzez produkcję czynnika tkankowego i nowotworowego prokoagulantu. Komórki guza potrafią również indukować aktywację i agregację płytek krwi poprzez wydzielanie proteaz. W zależności od rodzaju nowotworu może występować uwalnianie różnych cytokin, czynników wzrostu i proteaz. Czynniki martwicy nowotworu, interleukiny i śródbłonkowy czynnik wzrostu, prowadzi nie tylko do angiogenezy i występowania zapalenia, ale również do aktywacji krzepnięcia. Istnieje też bezpośrednia interakcja pomiędzy komórkami guza a naczyniami krwionośnymi gospodarza, komórkami śródbłonka, leukocytami i monocytami. Wiele zróżnicowanych oddziaływań tych czynników prowadzi do pośredniej i bezpośredniej aktywacji układu krzepnięcia oraz zwiększa wytwarzanie trombiny, wywołując stan nadkrzepliwości. Dodatkowymi czynnikami ryzyka w przebiegu choroby nowotworowej są zabiegi chirurgiczne, unieruchomienie, obecność wszczepionego centralnego dostępu żylnego i stosowanymi lekami. Talidomid, L-asparaginaza i inhibitory naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu należą do leków związanych z dużą częstością powikłań zakrzepowo-zatorowych. Lekiem, który najczęściej powoduje zakrzepy w żyłach i zatokach oraz drobnych tętnicach mózgu jest L-asparaginaza. Przyczyną zmian naczyniowych w przebiegu stosowania L-asparaginazy jest zahamowanie syntezy czynników przeciwkrzepliwych, białek C i S. Nie są to, jak pierwotnie sądzono, zaburzenia spowodowane uczuleniem, ponieważ pacjenci otrzymujący kolejny cykl L-asparaginazy mogą go przejść bez powikłań.

Zaburzenia w naczyniach mózgowych i zaburzenia świadomości mogą występować również u dzieci napromieniowanych wcześniej na mózg lub otrzymujących metotreksat. Mózg takich pacjentów jest bardziej wrażliwy na wszelkie zmiany metaboliczne i środki uspokajające, które wywołują zmiany znacznie silniej wyrażone niż u pacjentów bez takiej przeszłości. Zmiany takie mogą wystąpić przede wszystkim u pacjentów napromieniowanych na oś. mózgowo-rdzeniową, oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku. Popromienne zmiany mają najczęściej charakter drobnoogniskowy.

Zamknięcie/zaciśnięcie żył spowodowane radioterapią (550 Gy) może wystąpić najczęściej po 6 mies. do 3 lat od jej zakończenia, ale może wystąpić również wiele lat później. Po 20 Gy też

mogą wystąpić zmiany – nadwrażliwość. Dokanałowe podawanie MTX i ARA-C zwiększa ryzyko uszkodzenia.

Diagnostyka zmian w naczyniach mózgowych jest bardzo trudna. Zmiany w naczyniach mózgowych objawiają się najczęściej zaburzeniami ruchowymi i zaburzeniami mowy często z towarzyszącymi drgawkami. Dzieci z DIC mają wieloogniskowe umiarkowane objawy nasilające się powoli.

Przy podejrzeniu zmian zakrzepowych w naczyniach mózgowych w pierwszym rzędzie należy ustalić, z jakim nowotworem w jakim stadium zaawansowania mamy do czynienia, jakie leki dziecko otrzymywało. Pierwszym badaniem dodatkowym powinno być określenie stężenia D-dimerów odpowiadających produktom rozpadu fibrynogenu. W związku z tym, że stężenie D-dimerów może być spowodowane różnymi sytuacjami klinicznymi w tym: samą chorobą nowotworową, ostrą chorobą płuc oraz zabiegiem operacyjnym, prawdziwą wartość ma wynik ujemny. Badania obrazowe w tym angiografia, TK i RM w początkowej fazie mogą nie wykazywać żadnych zmian.

W postępowaniu terapeutycznym, które jest bardzo trudne, stosuje się pod kontrolą koagulogramu różnego rodzaju antykoagulanty, głównie heparynę niskocząsteczkową. Heparyna niskocząsteczkowa jest fragmentem heparyny niefrakcjonowanej i działa przeciwkrzepliwie przez czynnik anty Xa oraz aktywację antytrombiny. Stosowanie trombolityków jest dyskusyjne. W leczeniu trombolitycznym stosuje się głównie tkankowy aktywator plazminogenu.

Zakażenia grzybicze i bakteryjne w układzie nerwowym

Rozpoznanie ropnia grzybiczego czy bakteryjnego może być trudne, ze względu na brak objawów typowych dla zakażenia OUN (gorączka, objawy oponowe).

Jeżeli nie znajduje się ogniska w mózgu, należy rozważyć obecność procesów rozlanych – wirusowe zapalenie mózgu spowodowane najczęściej zakażeniem wirusem odry, opryszczki – (herpes simplex), jakie leki otrzymuje i z jakimi innymi komplikacjami jest pacjent.

Wewnątrzczaszkowy DIC może wystąpić bez zaburzeń w koagulogramie krwi obwodowej i jest bardzo trudny do rozpoznania we wczesnej fazie.

Meningitis carcinomatosa w przebiegu białaczki i hiperleukocytoza rzadko są przyczyną zaburzeń świadomości.

Objawy neurologiczne w zaburzeniach metabolicznych

Metaboliczne zaburzenia, które mogą spowodować ostre zaburzenia świadomości obejmują

- niedotlenienie,
- niedokrwienie,
- niewydolność wątroby,
- niewydolność nerek,
- zaburzenia elektrolitowe (Na).

Hiponatremia przebiega zazwyczaj pod postacią zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (Syndrom of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion – SIADH). Mechanizm SIADH jest skutkiem poraneoplastycznego lub ektopowego wydzielania hormonu antydiuretycznego niezależnie od osmolalności surowicy. Występuje w wyniku uszkodzenia OUN, jak również w innych chorobach, takich jak: zapalenie płuc, naciekach płuc i nowotworach płuca, szczególnie w raku drobnokomórkowym, także w rakach głowy i szyi, w białaczkach, guzach śródpiersia i u pacjentów po przeszczepieniu szpiku. W onkologii dziecięcej przyczyną zespołu może być uszkodzenie OUN; zabiegi chirurgiczne, ale najczęściej występuje on po podaniu VCR i CTX, rzadziej VBL i CDDP. W przypadku VCR zespół towarzyszy zwykle ciężkiej neurotoksyczności,

co sugeruje toksyczne działanie tego cytostatyku na jądra nadwzrokowe, gdzie jest syntetyzowany ADH. Cyklofosfamid redukuje wchłanianie wolnej wody, co jest szczególnie niebezpieczne przy stosowaniu nawadniania w profilaktyce krwotocznego zapalenia pęcherza. Kliniczne objawy SIADH są następstwem hiponatremii, zatrucia wodnego i demonstrowują się w postaci:

- gwałtownego przybytku masy ciała,
- zaburzenia koncentracji, bólu głowy, splątania, zmian osobowości, letargu,
- braku apetytu, zaburzeń smaku, nudności, biegunki,
- skurczów mięśni, osłabienia, zmęczenia,
- nietrzymania moczu, skąpomoczu,
- osłabienia odruchów ściągniętych, drgawek, śpiączki, wklonowania mózgu – zgonu.

Należy wykluczyć:

- niewydolność nadnerczy – niedobór glikokortykosteroidów,
- chorobę tarczycy,
- chorobę nerek,
- proste przewodnienie płynami hipotonicznymi.

Hiponatremii towarzyszy często hipokaliemia. Często wyrównanie potasu może spowodować wyrównanie sodu poprzez mechanizm wymiany osmotycznej.

Leczenie SIADH.

W przypadku łagodnej, bezobjawowej hiponatremii leczenie rozpoczyna się od restrykcji płynowych do 500–800ml/dobę lub ujemnego bilansu płynowego. Hiponatremia objawowa wiąże się z koniecznością podawania hipertonicznego roztworu sodu (3% sól). Wyrównywanie hiponatremii nie może być szybsze niż 0,5 mml/godz. lub 10–15 mEq/L przez 24 godz. Jeżeli są drgawki lub śpiączka przez krótki czas można wyrównywać 1–3 mml/godz. W celu utrzymania odpowiedniego stanu nawodnienia i zahamowania nerkowej reabsorpcji chlorkiem sodu, można podać Furosemid 1mg/kg przez 6 godz. Pomaga to wyrównać stężenie sodu, ale należy zachować ostrożność i unikać zbyt gwałtownej korekcji. Stężenie sodu należy w początkowej fazie badać co 2 godziny i w zależności od wyniku korygować postępowanie.

Zbyt gwałtowna korekcja może doprowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych i do śmierci.

Stan drgawkowy

Za stan drgawkowy uważamy sytuację, w której przez około 30 min utrzymują się drgawki lub powtarzające się epizody (2 i więcej) bez pełnej normalizacji. Przyczyną stanu drgawkowego u dzieci z chorobą nowotworową mogą być pierwotne i wtórne nowotwory, operacje, wczesne i odległe następstwa radioterapii oraz niektóre cytostatyki (ARA C, MTX, IF, CDDP, VCR).

Utrzymanie się napadu ponad 30 minut może spowodować zmiany mózgowe w postaci wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, uszkodzenia neuronów, przerwania bariery krew–mózg, wzrostu przepływu mózgowego. Stan drgawkowy może prowadzić również do zmian ogólnych: kwasica metaboliczna, oddechowa hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemia, neurogeny obrzęk płuc, nadmierna potliwość, niewydolność nerek.

Niezależnie od etiologii stanu drgawkowego najważniejsze jest jego szybkie przerwanie. Leczenie powinno się zacząć natychmiast już w trakcie diagnozowania tab. 1

W skrajnie opornych przypadkach choroby wymagają pełnej sedacji i opieki na oddziale intensywnej terapii. W czasie leczenia musi być prowadzona kontrola glikemii, jonogramu i utlenowania krwi oraz stężenia leków przeciwdrgawkowych.

Tabela 3. Postępowanie terapeutyczne w stanie drgawkowym.

Czas od początku stanu drgawkowego (min) 0–5	– monitorowanie parametrów życiowych – skrócone badanie przedmiotowe, w tym neurologiczne – uzyskanie dostępu do żyły (jeżeli dziecko nie ma założonego dojścia centralnego) – pobranie krwi w celu oznaczenia stężenia leków przeciwdrgawkowych, glukozy, elektrolitów i mocznika.
10–15	– lorazepam 0,05–0,1 mg/kg mc. i. v. (maks. 8 mg) lub (Lorafen) – diazepam 0,1–0,3 mg/kg mc. i. v. (maks. 20 mg) lub (Relanium, relsed) – klonazepam 0,05–0,1 mg/kg mc. i. v. (maks. 8 mg) (Clonazepam)
15–45	fenytoina 15–20 mg/kg mc. i. v. (20–25 mg/min) lub (Phenytoina) fenobarbital 10–20 mg/kg mc. i. v. (maks. 700 mg) (Luminalum)

Bibliografia

- Alexander S.W., Walsh T.J., Freifeld A.G., Pizzo P.A.: Infection complications in pediatric cancer patients. W: Principles and practice of pediatric oncology. (red. P. A. Pizzo, D. G. Poplack). Forth Edition. Lippincott-Williams and Wilkins. Philadelphia 2002, 1239–1284.
- Balcerska A., Adamkiewicz-Drożyńska E., Stefanowicz J.: Stany zagrożenia życia w onkologii dziecięcej. W: Onkologia i hematologia dziecięca (red. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 551–567.
- Brugieres L., Hartmann O., Benhamou E. et al.: Hepatic complications after high-dose chemotherapy and bone marrow autograft in solid tumors in children. Presse Med. 1988, 17, 1305–08.
- Eliasińska A., Juraszewska E.: Stany nagłe w hematologii i onkologii dziecięcej. Wybrane zagadnienia z pediatrii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy (red. J.J. Pietrzyk), t. V. Choroby układu krwiotwórczego. Choroby nowotworowe. Wyd. UJ, Kraków 2005, 251–259.
- Essell J.H., Schroeder M.T., Harman G.S. et al.: Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 1998, 128, 975–81.
- Lanzkowsky P.: Manual of pediatric hematology and oncology. Elsevier Academic Press, New York 2005.
- Lassau N., Leclerc J., Auferin A. et al.: Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. Radiology 1997, 204, 545–52.
- Matysiak M.: Leczenie wspomagające. W: Hematologia w praktyce pediatrycznej. (red. M. Matysiak), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, 119–126.
- McDonald G.B., Sharma P., Matthews D.E. et al.: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology 1984, 4, 116–22.
- Rheingold S.R., Lange B.J.: Oncologic emergencies. W: Principles and practice of pediatric oncology. (red. P. A. Pizzo, D. G. Poplack). Forth Edition. Lippincott-Williams and Wilkins. Philadelphia 2002, 1177–1204.
- Santorineu M.: Stany nagłe w onkologii pediatrycznej. W: Nagłe przypadki w hematologii i onkologii. (red.: J. P. Dutcher, P. Wiernik). PZWL, Warszawa 1993, 272–260.
- Shulman H.M., McDonald G.B., Matthews D. et al.: An analysis of hepatic venocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. Gastroenterology 1980, 79, 1178–91.