

KOMPENDIUM ONKOLOGII DZIECIĘCEJ

DLA STUDENTÓW VI ROKU

WYDZIAŁU LEKARSKIEGO AM

Pod redakcją: dr hab. med. Maryny Krawczuk-Rybak

Wydanie III poprawione (wersja elektroniczna)

Autorzy:

lek. med. Kaliszewski Jacek

dr hab. med. Krawczuk-Rybak Maryna

dr n. med. Kuźmicz Marta

lek. med. Leszczyńska Elżbieta

dr n. med. Łuczyński Włodzimierz

dr n. med. Muszyńska-Roslan Katarzyna

lek. med. Solarz Elżbieta

Białystok 2004

Niniejsze kompendium opracowano na podstawie:

1. J. Bogusławska-Jaworska: Onkologia dziecięca. AM we Wrocławiu, Wrocław, 1997.
2. J. Bożek: Nowotwory wieku dziecięcego. PZWL, Warszawa, 1989.
3. P. Lanzkowsky: Hematologia i onkologia dziecięca. PZWL, Warszawa, 1994.
4. P. A. Pizzo, D. G. Poplack: Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott and Raven, Philadelphia, 1997.
5. U. Radwańska: Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław, 1998.
6. K. Sawicz-Birkowska: Chirurgia onkologiczna dzieci i młodzieży. Wybrane zagadnienia. AM we Wrocławiu. Wrocław, 1996.

Uzupełniono o podstawowe wiadomości nt. terapii z aktualnej literatury medycznej.

SPIS TREŚCI:

- I Epidemiologia
- II Symptomatologia chorób nowotworowych u dzieci
- III Białaczki
- IV Ziarnica złośliwa - Hodgkin lymphoma
- V Chłoniaki nieziarnicze - non-Hodgkin lymphoma (NHL)
- VI Mięsaki kości
- VII Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma)
- VIII Guz Wilmsa, nerczak zarodkowy (nephroblastoma)
- IX Mięsaki tkanek miękkich (MTM)
- X Guzy zarodkowe
- XI Guzy ośn
- XII Histiocytoza
- XIII Zasady leczenia przeciwnowotworowego
- XIV Leczenie preparatami krwi w chorobach nowotworowych u dzieci
- XV Następstwa leczenia choroby nowotworowej
- XVI Transplantacja komórek macierzystych i szpiku kostnego. Megachemioterapia
- XVII Opieka paliatywna

I

EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW U DZIECI

Nowotwory wieku rozwojowego stanowią ok. 0.5-2 % wszystkich nowotworów występujących u ludzi. Rodzaj i rozkład wiekowy nowotworów u dzieci jest inny niż w populacji dorosłych. Wynika to z odmiennego przebiegu klinicznego, biologii i uwarunkowań genetycznych. Wśród przyczyn zgonów dzieci nowotwory stanowią drugie miejsce po wypadkach, zatruciach i urazach.

Wg szacunków Krajowego Konsultanta ds Onkologii Dziecięcej liczba nowych zachorowań w Polsce wynosi ok. 1200 rocznie tj. 105-130 nowych zachorowań / 1 mln dzieci. Najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego są białaczki - stanowią 30-35% wszystkich nowotworów tego okresu życia (tj. ok 330 przypadków w Polsce rocznie). Liczba zachorowań na nowotwory u dzieci generalnie nie zmienia się, ale wzrasta nieznacznie liczba guzów mózgu, białaczek i zwojaka współczulnego. Rozkład częstości występowania poszczególnych nowotworów u dzieci oraz oddzielnie białaczek i guzów litych przedstawiają ryciny 1-2.

Biorąc pod uwagę warunki geograficzne największą częstość zachorowań na nowotwory u dzieci obserwuje się w Nigerii, najmniejszą na Fiji. Ostra białaczka szpikowa typu M4, która stanowi ok. 4% białaczek u dzieci, w Turcji - 34% białaczek u dzieci. Chłoniak nieziarniczny Burkitta jest częściej spotykany niż białaczki w tropikalnych rejonach Afryki (Uganda). Na Białorusi po awarii atomowej obserwuje się znacznie częściej raka tarczycy (50x).

Niektóre nowotwory występują częściej w poszczególnych przedziałach wiekowych:

- w pierwszym roku życia - przede wszystkim nerwiak zarodkowy (neuroblastoma) i nerczak zarodkowy (nephroblastoma), siatkówczak (retinoblastoma)
- szczyt zachorowań ostrej białaczki limfoblastycznej przypada na 2-5 r.ż.
- guzy mózgu występują najczęściej poniżej 5 roku życia
- na chłoniaki i guzy kości choruje przede wszystkim młodzież (10-14 r.ż.)

Na pojawienie się nowotworu ma wpływ nie tylko wiek, ale i płeć dziecka:

- młodszy chłopcy częściej chorują na chłoniaki i białaczki, dziewczęta - na nowotwory nerek
- w 10-14 r.ż. - na chłoniaki częściej chorują dziewczęta.

Wpływ na powstawanie nowotworów mają m.in.:

- promieniowanie jonizujące, w tym radioterapia nowotworów (białaczki)
- promieniowanie ultrafioletowe światła słonecznego (rak skóry)

- leki, w tym przeciwnowotworowe (leki alkilujące, cyklofosfamid, leki immunosupresyjne, sterydy anaboliczne, fenytoina, barbiturany, leki moczopędne i przeciwhistaminowe)
- ekspozycja na dym papierosowy
- wirusy, w tym: HTLV 1 (białaczka T komórkowa w Japonii i na Karaibach), HTLV 2 (białaczka włochatokomórkowa u dorosłych), wirus brodawczaka (rak szyjki macicy), wirus zapalenia wątroby typu B (rak wątroby), wirus Ebstein-Barr (chłoniak Burkitta, rak nosogardzieli), wirus HIV (mięsak Kaposiego, chłoniak OUN u dzieci)
- mutacje genowe (gen RB 1 - siatkówczak; gen p53 - rodzinne występowanie chłoniaków i białaczek, neuroblastoma, ganglioneuroma u guza Wilmsa; gen APC - polipowatość okrężnicy, rak jelita grubego; geny WT 1 i WT 2 - właściwości supresorowe w stosunku do guza Wilmsa;)
- wykazano współwystępowanie zespołów uwarunkowanych genetycznie z nowotworami wieku dziecięcego: zespół Downa - białaczka, trisomia chromosomu 18 - guzy OUN, trisomia 13 - potworniaki i białaczki; zespół Wiskott-Aldricha, zespół Chediak-Higashiego, hypogammaglobulinemia, izolowany niedobór immunoglobuliny A - białaczki i chłoniaki

Zanotowano wśród rodzin dzieci z guzami OUN wzrost częstości nowotworów z układu krwiotwórczego oraz wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi u matek dzieci z guzami tkanek miękkich.

Różnice między nowotworami wieku rozwojowego i u dorosłych:

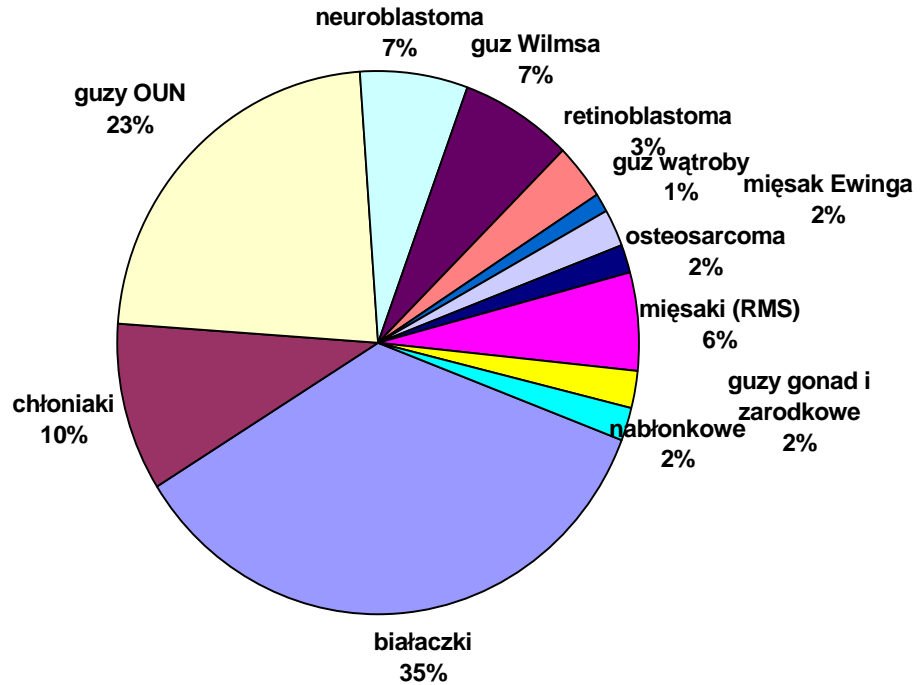
	Dzieci	Dorośli
ognisko pierwotne	Tkanki	narządy
histopatologia	nie-nabłonkowe	Nabłonkowe
stadium	80% rozsiane	Lokalne i regionalne
bad. przesiewowe	neuroblastoma - katecholaminy inne - bez znaczenia	Mammografia, kolonoskopia cytologia
odpowiedź na leczenie	chemio- i radiowrażliwe	Słabo wrażliwe
rokowanie	> 60% 5-letnie przeżycie	<50% 5 letnie przeżycie

Badania oparte na epidemiologii oraz czasie przeżycia dzieci z chorobą nowotworową wskazują, że na początku XXI wieku 1 na 900 osób w wieku 16-44 lata będzie byłym pacjentem onkologicznym. Ryzyko wtórnego nowotworu u tych pacjentów wynosi w przybliżeniu 8-9%.

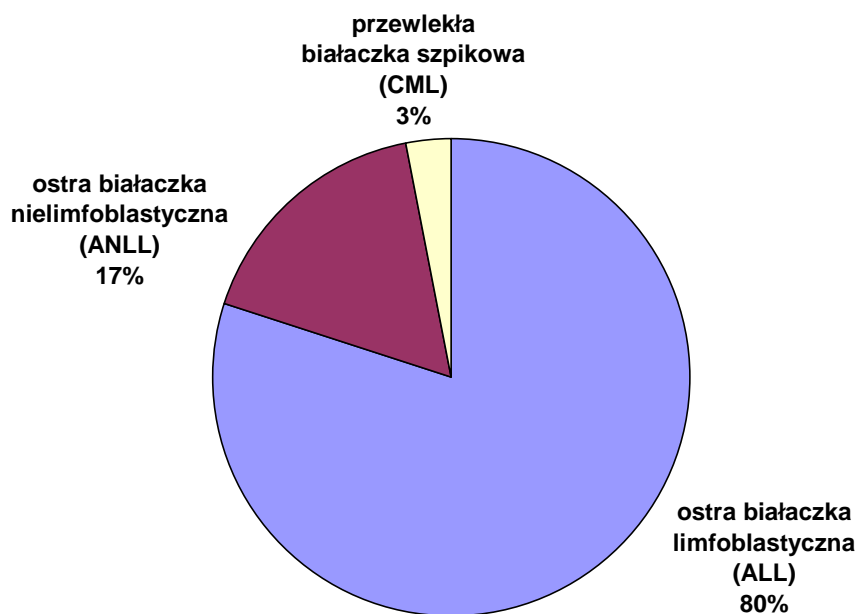
Rozkład częstości zachorowań na nowotwory u dzieci w Polsce i Europie:

Choroba	Polska	Europa
białaczki	28.7 %	33.5 %
chłoniaki	14.3 %	9.9 %
guzy mózgu	16.3 %	22.6 %
ukł. współczulny	6.9 %	6.8 %
retinoblastoma	2.7 %	3.3 %
Nerki	6.5 %	6.9 %
Wątroba	1.5 %	0.9 %

Ryc. 1. Częstość występowania poszczególnych grup nowotworów u dzieci



Ryc. 2. Rozkład częstości występowania poszczególnych typów białaczek u dzieci



II SYMPTOMATOLOGIA CHORÓB NOWOTWOROWYCH U DZIECI

Rozpoznanie choroby nowotworowej u dzieci we wczesnym stadium sprawia często duże trudności, ponieważ objawy chorobowe są często niespecyficzne i mogą naśladować różne, często pospolite choroby wieku dziecięcego. Jednocześnie wykazano, że tzw. czujność onkologiczna lekarzy pierwszego kontaktu ma podstawowe znaczenie zarówno dla wczesnego rozpoznania jak i rokowania małego pacjenta. Powtarzające się dolegliwości zgłaszane przez dziecko, nawracające, o niejasnej przyczynie i przebiegu schorzenia powinny nasunąć podejrzenie choroby nowotworowej. Wykazano, że w około 85% przypadków dzieci zgłaszają dolegliwości, które mogą i powinny zasugerować istnienie nowotworu, a przynajmniej wymagają wykonania podstawowych badań zmierzających do jego wykluczenia.

Tabela 1.

Najczęściej występujące objawy kliniczne mogące sugerować nowotwór u dzieci:

Objawy	Podejrzenie nowotworu
przewlekły wyciek z ucha, nawracające zapalenia uszu	Rhabdomyosarcoma, Langerhans cell histocytosis
przewlekłe zaczerwienienie i bolesność gałki ocznej, zez, „koci błysk”	Retinoblastoma
wytrzeszcz gałki ocznej, krwawk okularowy, zwężenie szpary powiekowej	Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, Leukaemia, Lymphoma, Retinoblastoma
poranne bóle głowy, wymioty, zaburzenia równowagi	guzy mózgu
obrzęk, zgrubienie, guz okolicy szyi nie odpowiadający na antybiotykoterapię	Lymphogranulomatosis maligna, Lymphoma, Leukaemia, Rhabdomyosarcoma
guz brzucha, „duży brzuch”	Nephroblastoma, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, Lymphoma, Tumor germinale
krwawienie z dróg rodnych	Rhabdomyosarcoma, Yolk sac tumor
obrzęk w okolicy kości lub stawu, bóle kostne, utykanie	Osteosarcoma, Ewing sarcoma, PNET, Leukaemia
osłabienie, niechęć do nauki i zabawy, bledność powłok skórnych	Leukaemia, Lymphoma
chudnięcie	Lymphogranulomatosis maligna, zaawansowane stadia pozostałych nowotworów
niebolesne zgrubienie, obrzęk tkanek miękkich	Rhabdomyosarcoma

Pierwszym sygnałem choroby nowotworowej u dzieci mogą być niespecyficzne objawy kliniczne, powszechne w pediatrii klinicznej. Należą do nich utrata łaknienia, męczliwość, niepokój i rozdrażnienie, zahamowanie rozwoju psychomotorycznego dziecka.

Tabela 2 Najczęstsze objawy kliniczne charakterystyczne dla wielu chorób wieku dziecięcego oraz nowotworów u dzieci:

Objawy	Choroby dziecięce	Nowotwory
bóle głowy wymioty,	migrena, zapalenie zatok	guzy mózgu
powiększenie węzłów chłonnych	zapalenie węzłów chłonnych, reakcja odczynowa na proces zapalny w sąsiedztwie	ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczny, białaczka
bóle brzucha, powiększenie obwodu brzucha	zaparcia, wypełniony pęcherz moczowy, torbielowatość nerek, choroby pasożytnicze, odzwierzęce	nerczak zarodkowy, zwojak zarodkowy, wątrobiak płodowy, chłoniak, białaczka
bóle kostne, obrzęki stawów	uraz, zapalenie kości, reumatoidalne zapalenie stawów, gorączka reumatyczna	guzy kości, białaczka
guz śródpiersia	infekcje, przetrwała grasica, torbiele, naczyniaki, przepukliny	ziarnica złośliwa, chłoniaki, zwojak zarodkowy, przerzuty nowotworowe, białaczka
krwawienie, skaza krwotoczna	zaburzenia układu krzepnięcia na różnym tle, anomalie jakościowe i ilościowe płytek krwi	białaczka
pancytopenia	choroby infekcyjne wirusowe i bakteryjne	białaczka, przerzuty nowotworowe do szpiku kostnego

Stwierdzenie w/w objawów klinicznych wymaga przeprowadzenia diagnostyki różnicowej, pozwalającej na potwierdzenie lub wykluczenie procesu rozrostowego.

BÓLE GŁOWY

Stanowią jeden z najczęstszych objawów obserwowanych w codziennej praktyce pediatrycznej. Niezbędna jest dokładna analiza wywiadu chorobowego pod kątem nasilenia, lokalizacji, czasu trwania dolegliwości.

Podejrzenie nowotworu śródczaszkowego powinny nasuwać:

- nasilanie się dolegliwości w czasie
- objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, których obraz kliniczny uzależniony jest od wieku dziecka i dynamiki zmian (wymioty poranne, ulga w dolegliwościach bólowych przy zmianie pozycji lub po wymiotach, zmiana zachowania dziecka, apatia, pobudzenie, nadwrażliwość)
- towarzyszące neurologiczne objawy ubytkowe np. zaburzenia równowagi, czucia, dwojenie i ubytki pola widzenia, oczopląs, zaburzenia wzrostu, moczówka prosta, przymusowe ustawienie głowy.

Podstawę diagnostyki różnicowej, oprócz wywiadu i badania klinicznego, powinny stanowić: ocena neurologiczna, badanie dna oka, ocena ostrości i pola widzenia. Jeśli nie stwierdza się obrzęku tarczy nerwu wzrokowego należy wykonać punkcję lędźwiową z oceną płynu mózgowo-rdzeniowego. Rozstrzygające znaczenie mają badania obrazowe - tomografia komputerowa lub (uznawany za badanie bardziej precyzyjne) rezonans magnetyczny głowy.

BÓLE KOŚCI I STAWÓW

U dzieci bóle kości występują najczęściej w przebiegu jednego z dwóch nowotworów kości charakterystycznych dla wieku dziecięcego: mięsaka kościopochodnego (u 80% pacjentów) oraz mięsaka Ewinga (u ok. 90% chorych). Bóle kości mogą być związane z zajęciem przez proces nowotworowy tkanki kostnej, nerwów lub tkanek miękkich. W wywiadzie dominują bóle spoczynkowe, samoistne, często występujące w nocy. Dolegliwości wiązane są często z przebytem w przeszłości urazem, często towarzyszą im niejasne objawy zapalenia kości lub tkanek sąsiednich. Czasokres między wystąpieniem pierwszych objawów a rozpoznaniem jest długi i wynosi około 8 do 12 miesięcy. Bóle kości, szczególnie w grupie dzieci starszych, należy wcześniej kwalifikować do badania radiologicznego.

Bóle kostne oraz bóle i obrzęki stawów, ograniczające aktywność ruchową dziecka mogą stanowić objawy prodromalne ostrej białaczki, w przebiegu której około 27-33% dzieci zgłasza w/w dolegliwości. W badaniach radiologicznych nie obserwuje się typowych zmian, patognomicznych dla leukemii. Pacjenci ci wymagają starannej obserwacji oraz różnicowania zgłaszanych dolegliwości z gorączką reumatyczną, młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów i innymi chorobami układowymi tkanki łącznej.

W grupie dzieci młodszych utykanie, niechęć do chodzenia, bóle kości mogą sugerować przerzuty zwojaka zarodkowego. Należy pamiętać wówczas, że zmiany (widoczne w badaniu radiologicznym lub scyntygraficznym układu kostnego) są wielogniskowe i towarzyszy im ognisko pierwotne (najczęściej w jamie brzusznej lub klatce piersiowej).

GUZ W JAMIE BRZUSZNEJ

Stwierdzany palpacyjnie opór, nieprawidłowa masa w jamie brzusznej zawsze sugeruje proces nowotworowy, który wymaga szybkiej diagnostyki. Pomocnym przy ukierunkowaniu diagnostyki jest wiek pacjenta oraz objawy towarzyszące powiększaniu się obwodu brzucha. We wczesnym dzieciństwie możemy mieć do czynienia z nerczakiem płodowym, zwojakiem zarodkowym lub niezłośliwym nerczakiem mezoblastycznym, u dzieci starszych - częściej z hepatosplenomegalią towarzyszącą białaczkę lub chłoniakowi.

W praktycznej diagnostyce guza brzucha konieczna jest często relaksacja dziecka, badanie palpacyjne należy przeprowadzić ostrożnie i nie powtarzać go wielokrotnie (ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych). U zdrowych dzieci brzeg wątroby, śledziona, nerki, kątnica i esica są dostępne badaniem palpacyjnym, należy pamiętać o opróżnieniu pęcherza moczowego oraz o badaniu per rectum. Po badaniu przedmiotowym wskazane jest wykonanie przeglądowego badania radiologicznego jamy brzusznej ap i bocznej, badania ultrasonograficznego oraz tomografii komputerowej. Pomocne w diagnostyce „guza” w jamie brzusznej mogą być również badanie ogólne moczu, podstawowe badania biochemiczne surowicy krwi oraz ocena markerów nowotworowych (α -fetoproteina, dehydrogenaza kwasu mlekowego, enolaza neurospecyficzna w surowicy, katecholaminy w dobowej zbiórce moczu), radiogram klatki piersiowej, urografia dożylna, biopsja szpiku kostnego. Wstępna diagnostyka nie powinna przekraczać 3 dni, dziecko należy jak najwcześniej przesłać do specjalistycznego ośrodka onkologii dziecięcej.

„Zmiany guzopodobne” w obrębie narządów jamy brzusznej mogą imitować:

- zapalenie wyrostka robaczkowego z naciekiem okołowystkowym
- wgłobienie jelit
- nerka torbielowata, nerka dysplastyczna
- nerka zmieniona wodonerczowo
- rzadziej: torbiel, uchyłek moczownika, nerka podkowiasta
- zalegające masy kałowe
- torbiele krezki jelita

W obrębie miednicy małej objawy guza mogą być spowodowane zarówno przez zmiany łagodne jak i złośliwe:

- przepełniony pęcherz moczowy, pęcherz atoniczny,
- torbiele jajnika, potworniaki, guzy zarodkowe jajnika,
- potworniaki o lokalizacji przedkrzyżowej, mięsaki tkanek miękkich o lokalizacji pęcherzowej, kroczonej, miedniczej.

GUZY ŚRÓDPIERSIA

Anatomicznie śródpiersie podzielone jest na trzy regiony: przednie, środkowe i tylne, stąd lokalizacja nieprawidłowej masy guzowatej może wskazywać na charakter i pochodzenie zmiany.

Śródpiersie przednie:

- zmiany łagodne: naczylniaki, tłuszczaki, potworniaki,
- zmiany złośliwe: grasiczaki, guzy tarczycy, chłoniaki, nacieki białaczkowe

Śródpiersie środkowe:

- zmiany łagodne: torbiele oskrzelowe, torbiele pericardium, przepukliny rozworu przełykowego, uszkodzenia przełyku, zmiany infekcyjne węzłów chłonnych
- zmiany złośliwe: chłoniaki, ziarnica, nacieki białaczkowe, przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych

Śródpiersie tylne:

- zmiany łagodne: przepukliny oponowe, torbiele enterogenne
- zmiany złośliwe: zwojaki zarodkowe, niskozróżnicowane nowotwory neuroektodermalne (PNET), mięsaki z mięśni poprzecznie prążkowanych, mięsaki Ewinga.

Guzy śródpiersia mogą początkowo przebiegać bezobjawowo. Przy dużej masie guza objawy często zależą od ucisku na drogi oddechowe, tkankę płucną i od upośledzenia wentylacji. Manifestują się jako kaszel, duszność, nawracające zapalenia płuc i oskrzeli.

Rutynowym badaniem jest zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej ap i boczne. W celu uwidocznienia wielkości, struktury, dokładnej lokalizacji, stosunku do narządów sąsiednich wykonuje się badanie usg oraz tomografię komputerową. We wszystkich przypadkach końcowa diagnoza powinna opierać się o badanie histopatologiczne.

Ponieważ objawy występują dość późno, w momencie znacznego zaawansowania procesu, diagnostyka powinna być przeprowadzona jak najszybciej, by nie wystąpił stan bezpośredniego zagrożenia życia np. zespół żyły głównej górnej.

POWIĘKSZENIE WĘZŁÓW CHŁONNYCH

Jest jednym z najczęściej stwierdzanych w badaniu przedmiotowym odchyłeń od stanu prawidłowego u dzieci. Większość dzieci ma palpacyjnie wyczuwalne węzły chłonne podżuchowowe, szyjne, pachowe i pachwinowe, nie przekraczają one najczęściej średnicy 10 mm. Są najczęściej pochodzenia zapalnego lub odczynowego na proces zapalny toczący się w sąsiedztwie. Przyczyną ostrego zapalenia węzłów chłonnych są najczęściej infekcje gronkowcowe lub paciorkowcowe. Innymi przyczynami infekcyjnymi mogą być: choroba kociego pazura, gruźlica i inne infekcje (mykobakteryjne, toksoplazmoza, zakażenia cytomegalowirusem, wirusem Epsteina-Barra lub HIV).

W diagnostyce różnicowej należy zwrócić uwagę na:

- wielkość – węzły chłonne o wymiarach większych niż 25 mm uważane są za patologiczne
- lokalizacja zmienionych węzłów chłonnych - **węzły w okolicy nad- lub podobojczykowej są zawsze patologiczne i wymagają szybkiej diagnostyki.**
- uogólnienie limfadenopatii – może wskazywać na proces nowotworowy układowy (ostre i przewlekłe białaczki)
- cechy węzła chłonnego – konsystencja, ucieplenie, rumień, chęłbotanie, bolesność – ich obecność może wskazywać na infekcyjny charakter zmian
- reakcja na 14 dniową antybiotykoterapię
- badania dodatkowe: morfologia krwi obwodowej, rozmaz, OB, badania serologiczne w kierunku toksoplazmozy, cytomegalii, zakażenia EBV, HIV, próba tuberkulinowa
- badania obrazowe: radiogram klatki piersiowej, usg jamy brzusznej

Wskazaniami do biopsji węzła chłonnego są:

- szybko powiększające się węzły chłonne, bez cech zapalnych
- brak reakcji na antybiotykoterapię
- utrzymywanie się powiększonych węzłów chłonnych przez 5-6 tygodni
- obecność objawów towarzyszących tj. utrata masy ciała, epizody gorączkowe, hepatosplenomegalia

Zasady pobierania węzłów chłonnych:

- pobierać należy węzeł największy, a nie najlepiej dostępny
- węzeł powinien być pobrany w całości, razem z torebką
- jeśli jest to możliwe, nie pobiera się węzłów chłonnych dużych spływów chłonki: pachwinowych, pachowych
- u dzieci nie należy wykonywać punkcji cienkoigłowej węzła chłonnego – obraz cytologiczny rzadko jest miarodajny i nie pozwala na ustalenie rozpoznania.

PANCYTOPENIA

Może być objawem ostrej białaczki, zarówno limfo- jak i mieloblastycznej. Nacieki nowotworowe szpiku kostnego w przebiegu chłoniaków, zwojaka zarodkowego, mięsaków tkanek miękkich, mięsaka Ewinga również mogą manifestować się pancytopenią. Niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia łącznie lub z przewagą objawów z jednej linii komórkowej są podstawowym objawem anemii aplastycznej oraz zespołów mielodysplastycznych.

Hyperleukocytoza jest jednym z najczęstszych objawów ostrej białaczki zarówno limfoblastycznej jak i szpikowej. należy jednak pamiętać, że w około 40% przypadków białaczek u dzieci, wstępna leukocytoza mieści się w granicach normy, patologiczny jest jedynie rozmaz krwi obwodowej. Najczęstszymi przyczynami nienowotworowymi hyperleukocytozy są:

- infekcje – głównie gronkowcowe i pneumokokowe
- septicemia – odczyn białaczkowy $> 50\ 000/\text{mm}^3$ w infekcjach bakteryjnych wywołanych przez *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Meningococcus*, *Salmonella*
- odczyn białaczkowy limfoidalny – w przebiegu infekcji wirusowych tj. limfocytoza zakaźna, świnka, ospa wietrzna, cytomegalia oraz krztusiec
- odczyn białaczkowy mieloidalny – u wcześniaków matek leczonych steroidami w czasie ciąży, u noworodków z zespołem Downa
- odczyn z eozynofilią – w przebiegu infekcji pasożytniczych, reakcji nadwrażliwości, w alergiach, zapaleniu guzkowym tętnic.

III

BIAŁACZKI

Stanowią niejednorodną grupę złośliwych chorób nowotworowych, wywodzących się z różnych linii rozwojowych układu krwiotwórczego.

Rozróżnia się dwie grupy białaczek:

- ostre
- przewlekłe

A. BIAŁACZKI OSTRE

Należą do grupy chorób charakteryzujących się wyparciem prawidłowego utkania hematopoetycznego szpiku kostnego przez niedojrzałe, nieprawidłowe komórki wywodzące się z różnego szczebla ich fizjologicznego rozwoju.

Podział opiera się na kryteriach morfologicznych, cytochemicznych oraz immunologicznych. W tej grupie wyróżniamy:

- Ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL - acute lymphoblastic leukaemia) [78-86% białaczek wieku dziecięcego]
- Ostrą białaczkę nieлимfoblastyczną (ANLL - acute non-lymphoblastic leukaemia) [13-22%]

EPIDEMIOLOGIA:

Częstość zachorowania na ostrą białaczkę wynosi rocznie 3,45/ 100.000 dzieci, stanowią one około 30-35% nowotworów dziecięcych i są najczęstszymi chorobami rozrostowymi u dzieci. Występują najczęściej między 2-7 rokiem życia, przeważa płęć męska (3:2). Są wiodącą przyczyną zgonów dzieci, po urazach i wypadkach.

ETIOLOGIA:

Nadal nie jest do końca poznana. Rozważa się różne hipotezy jej powstawania, przyjmując, że jej geneza jest wynikiem współdziałania kilku czynników.

1. Podłoże genetyczne. Białaczka często towarzyszy wrodzonym zaburzeniom chromosomalnym (zespołom Downa i Klinefeltera, trisomii 13).
2. Zakażenie wirusowe (lub odległe jego skutki) - wykazano zależność między wystąpieniem T-komórkowej ALL a zakażeniem ludzkim retrowirusem T-лимfotropowym (HTLV 0-1).
3. Aktywacja kaskady onkogenów przez czynniki środowiskowe :
benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów, promieniowanie jonizujące. Wykazano aktywację ets-1, H-ras 1, myb, abl u chorych z ALL i erb, fes, abl u chorych z AML.

4. Zaburzenia sprawności układu odpornościowego (humoralnej i komórkowej) co może być przyczyną braku kontroli nad powstaniem i rozprzestrzenianiem się nowotworu.
5. Zaburzenia wytwarzania i funkcji czynników wzrostu niezbędnych na różnych etapach hematopoezy:
 - A) brak czynnika różnicowania się
 - B) nadprodukcja czynnika wzrostu
 - C) produkcja inhibitorów dla czynników różnicowania
 - D) zaburzenia liczby i ekspresji receptorów dla czynników wzrostu

Leukemogeneza, czyli transformacja białaczkowa polega na genetycznie uwarunkowanym zahamowaniu dojrzewania komórek pnia na różnym etapie hematopoezy podczas ich różnicowania się do granulocytów, erytrocytów, limfocytów, monocytów i płytek krwi. Może to być spowodowane nabytymi zmianami w genomie i/lub zaburzeniami w wydzielaniu czynników różnicowania. W efekcie dochodzi do powstania dominującego klonu białaczkowego, który zajmuje całą tkankę szpikową i wypiera prawidłowy układ hematopoetyczny.

1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA (ALL) - OBRAZ KLINICZNY

Początek choroby często jest skryty, dominuje osłabienie, apatia, niechęć do nauki i zabawy i dopiero dołączenie się charakterystycznych objawów związanych z zaburzeniami hematologicznymi zwracają uwagę rodziców.

1. Objawy wynikające z wyparcia ze szpiku:

a) ukł. czerwonokrwinkowego:

- bladość powłok skórnych
- bóle głowy
- męczliwość, osłabienie
- potliwość, kołatanie serca
- brak łaknienia
- zmiana usposobienia

b) układu białokrwinkowego:

- zakażenie nie poddające się antybiotykoterapii
- zmiany martwicze na śluzówkach
- angina wrzodziejąca

c) układu płytkotwórczego:

- wybroczyny, wylewy i podbiegnięcia krwawe
- krwawienia z nosa, dróg rodnych, przewodu pokarmowego

d) objawy ogólne:

- utrata wagi, wychudzenie
- nie uzasadnione stany gorączkowe

e) objawy wynikające z nacieczenia narządów komórkami białaczkowymi

- bóle kostne i stawowe
- powiększenie węzłów chłonnych, nacieczenie ślinianek (z. Mikulicza)
- bóle brzucha (powiększenie wątroby, śledziona, węzłów chłonnych krezki)
- bóle głowy, porażenia nerwów czaszkowych, (+) objawy oponowe- nacieczenia OUN
- powiększenie jąder/jądra u chłopców

W BADANIU PRZEDMIOTOWYM możemy stwierdzić:

- bladość skóry i śluzówek
 - szmer skurczowy nad sercem
 - tachykardia
 - powiększenie wątroby i śledziona
 - powiększenie węzłów chłonnych (uogólnione)
 - wybroczyny i wylewy na skórze i śluzówkach
- rzadziej:
- dodatkowo objawy oponowe, porażenie nerwów czaszkowych, zespół Mikulicza (nacieczenie ślinianek i gruczołów łzowych)
 - powiększenie jąder
 - przy guzie śródpiersia - stłumienie odgłosu opukowego nad płucami, duszność, objawy zespołu żyły głównej górnej

DIAGNOSTYKA

Podstawowym badaniem jest **ocena szpiku kostnego** – i stwierdzenie w badaniu mikroskopowym rozmazu szpiku > 30 % blastów, czyli jednorodnych niskozróżnicowanych komórek.

1. Badania laboratoryjne we **krwi obwodowej** :

- niedokrwistość
- małopłytkowość
- leukocytoza, leukopenia lub prawidłowa liczba krwinek białych
- nieprawidłowy rozmaz krwi obwodowej- obecne blasty białaczkowe
- podwyższenie stężenia kwasu moczowego – jako wyraz wzmożonego rozpadu komórek białaczkowych
- wzrost stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH)

2. Badania obrazowe:

- w badaniu rtg klatki piersiowej: możliwość stwierdzenia guza śródpiersia lub nacieków białaczkowych w płucach
- w badaniu rtg kości długich – rozrzedzenie struktury kostnej, nacieki, głównie w przynasadach i w kościach płaskich
- w ocenie USG jamy brzusznej- powiększenie wątroby i śledziona, powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej

3. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego - przy zajęciu OUN- pleocytoza blastyczna >5 komórek w mm³, (+) odczyn Pandy- ego i Nonne- Apelta

Istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia ma ustalenie dokładnego rozpoznania, służą temu określone kryteria diagnostyczne.

KRYTERIA ROZPOZNANIA

1. **MORFOLOGICZNE** : wielkość komórek, zawartość cytoplazmy, kształt jądra, obecność jąderek – w zależności od nich w klasyfikacji FAB (francusko-amerykańsko-brytyjskiej) wyróżnia się 3 typy limfoblastów: L1, L2 i L3. U dzieci przeważa typ L1 (ok. 80%)

2. **CYTOCHEMICZNE** :

	ALL	AML
PAS	+	-
PEROKSYDAZA (POX)	-	+
SUDAN CZARNY	-	+
ESTERAZA po NaF	+	-

3. **IMMUNOLOGICZNE** : pozwalają określić dokładnie fenotyp komórek i opierają się na ocenie markerów (antygenów) powierzchniowych komórek blastycznych za pomocą przeciwciał monoklonalnych (wynik uważa się za pozytywny jeśli > 20 % komórek wykazuje dodatnią reakcję z danym przeciwciałem)

ALL - wydzielono następujące klasy:

- białaczki z linii limfocyta B (ALL):
 - białaczka progenitorowa (pro B-komórki) - wykazują ekspresję HLA-DR, CD34, CD19, CD22, TdT. Morfologicznie jest to najczęściej postać L1 (wg FAB)
 - białaczka prekursorów B-common ALL (cALL) wykazują ekspresję HLA-DR, CD34, CD19, **CD10** i zmienną ekspresję CD22. Wyróżnia się cALL II z ekspresją CD10+/CD20+. Morfologicznie cALL odpowiada najczęściej L1/L2 wg FAB.
 - białaczka prekursorów B (pre B) - wykazuje obecność w cytoplazmie łańcucha ciężkiego IgM- μ . Komórki posiadają ekspresję. HLA-DR, CD19, CD20, CD22, CD10. Odpowiada typom L1/L2 wg FAB
 - białaczka limfoblastyczna B (ALL-B) - posiada fenotyp dojrzałych limfocytów B z ekspresją determinant: HLA-DR, CD19, CD22, CD20, łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IgG, IgA, IgM) oraz jednego z łańcuchów lekkich (kappa lub lambda). Morfologicznie odpowiada typowi L3 wg FAB
- białaczki z linii limfocyta T (ALL):
 - prekursorowa (pre T ALL) wykazuje ekspresję determinant odpowiadającą fenotypem 3 etapom różnicowania limfocyta T w grasicy:
 - t I wczesny tymocyt (CD2, CD7, CD5)
 - t II tymocyt (CD2, CD5, CD7, CD4/CD8)
 - t III dojrzały tymocyt (CD2, CD3, CD5, CD7, CD4 lub CD8)
 - T ALL z obecnością determinant CD5, CD7, CD2

4. **CYTOGENETYCZNE**: stwierdzono, że istnieją odmienne rokowniczo anomalie cytogenetyczne głównie w postaci specyficznych aberracji chromosomowych komórek białaczkowych. Mają one nie tylko znaczenie diagnostyczne, ale i rokownicze. Zmiany chromosomowe obserwowane są w 60-70%, a nawet 90% w momencie ustalenia rozpoznania.

- niekorzystne rokowniczo są: pseudodiploidia, hypoploidia, translokacje t(8:14); t(9:22); t(4:11), t(11:14), t(1:19), monosomia 20
- czynnikiem dobrej prognozy jest hyperploidia

CZYNNIKI RYZYKA: lista czynników prognostycznych zmienia się w miarę udoskonalania diagnostyki białaczek oraz metod leczniczych. Można wśród nich wyróżnić

- wiek < 1 roku – rokuje zdecydowanie źle, aktualnie wprowadzono jednolity protokół postępowania w białaczce niemowlęcej, być może to pozwoli wypracować optymalny i skuteczny sposób leczenia
- wstępna leukocytoza > 50.000/ mm³ – odzwierciedla „masę guza” i ogromne zaawansowanie narządowe (hepatosplenomegalia, zajęcie OUN, ślinianek, jąder, nerek)
- morfologia blastów (L2, L3) – łączy się z innymi czynnikami złej prognozy np. L3 jest typowy dla B-ALL
- immunofenotyp (T-ALL, B-ALL) – rokują niepomyślnie, w odróżnieniu od wczesnej-preB z antygenem CD10+ (CALLA)
- translokacje t(4:11), t(8:14), t(9:22), t(1:19), pseudodiploidia

Obecnie do grupy największego ryzyka niepowodzenia terapii zalicza się dzieci, u których stwierdza się:

- brak redukcji liczby blastów we krwi obwodowej do 1000/mm³ po 7- dniowej profazie z Encortonem
- opóźnione wejście w remisję – w ocenie szpiku wykonanej w 33 dniu leczenia liczba blastów nie powinna przekraczać 5 % (w 15 dobie <24%)
- w/w aberracje chromosomowe
- obecność tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD-minimal residual disease) – ocenianej metodą PCR w szpiku kostnym w 15, 33 dniu i w 12 tygodniu leczenia. Wykazano, że pacjenci, u których liczba komórek białaczkowych stwierdzana w szpiku w wymienionych punktach czasowych nie przekracza 10⁻⁴ (1:10 000) osiągają trwałą remisję i wyleczenie prawie w 100% przypadków. Obecność MRD w wymienionych momentach rokuje bardzo niekorzystnie – prawdopodobieństwo wyleczenia wynosi około 20%. Obecnie trwają badania oceniające, czy obecność MRD będzie mogła być jedynym czynnikiem rokowniczym w ostrych białaczkach limfoblastycznych u dzieci powyżej 1 roku.

Należy podkreślić, że najważniejszym wskaźnikiem pomyślnego rokowania jest odpowiednio dobrane i w pełni zrealizowane leczenie.

RÓŻNICOWANIE

1. Układowe choroby tkanki łącznej (choroba reumatyczna, toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów) – bóle kostno-stawowe, stany gorączkowe, podwyższone OB – mogą sugerować w/w rozpoznania. Nie należy włączać steroidów przy braku pełnego rozpoznania !
2. Inne białaczki (szpikowa)
3. Małopłytkowość.
4. Zakażenia
 - bakteryjne (posocznica, zapalenie kości)

- wirusowe (mononukleozą, cytomegalia, limfocytoza)
- pierwotniakowe (toksoplazmoza)

5. Przerzuty guzów litych do szpiku

neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma Ewing, PNET – inna morfologia i cytochemia komórek

6. Nieziarniczny chłoniak złośliwy (B-cell NHL, T-cell NHL)

7. Ziarnica złośliwa

8. Histocytoza komórek Langerhansa

9. Zespół mielodysplastyczny

10. Zespół mieloproliferacyjny

11. Anemia aplastyczna – ubogokomórkowy szpik, względna limfocytoza

LECZENIE

Podstawą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL), podobnie jak wszystkich chorób rozrostowych układu krwiotwórczego u dzieci jest chemioterapia. Standardowe leczenie obejmuje następujące fazy:

1. Indukcja remisji - wielolekowa, zintensyfikowana chemioterapia z poprzedzającą fazą 7-dniowej podaży steroidów i profilaktyki zespołu lizy guza
2. Konsolidacja (czyli wzmocnienie uzyskanej remisji, profilaktyczne napromieniowanie czaszki w grupie wysokiego ryzyka)
3. Leczenie podtrzymujące remisję

KRYTERIA REMISJI CAŁKOWITEJ :

- średniobogatokomórkowy, prawidłowy szpik z liczbą blastów < 5 %
- prawidłowy obraz krwi obwodowej, brak blastów
- brak objawów klinicznych choroby

WYNIKI LECZENIA ALL W POLSCE

W grupie mniejszego ryzyka remisję uzyskuje się u 99.2%. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS - event free survival) w latach 1987-91, po 2.5 latach uzyskano u 97% dzieci, a po 9 latach - u 76%.

Wznowa ALL dotyczy 25-30% chorych. Wyróżniamy wznowę wczesną (do 6 m-cy od zakończenia leczenia) i późną (powyżej 6 m-cy). Wznowa bardzo wczesna obserwowano jest w pierwszym roku leczenia.

Rodzaje wznów:

- hematologiczna (szpikowa) - 50% wznów
- pozaszpikowa (OUN 8-15%, jądra 20% wznów)
- mieszana

2. OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA (AML)

Obraz kliniczny AML różni się nieco od obrazu ALL. Cechami charakterystycznymi są:

- gwałtowny początek
- nasilone objawy szczy krwotocznej (szczególnie w promielocytarnej), łatwość występowania DIC
- częste naciekanie struktur pozaszpikowych (skóra, OUN, kości), wytrzeszcz gałki ocznej spowodowany naciekaniami białaczkowymi, pozagałkowymi; tzw. granulocytic sarcoma
- nacieki dziąseł i „rozchwianie” zębów
- rzadziej powiększenie węzłów chłonnych

DIAGNOSTYKA: wymagany zestaw badań jest identyczny jak w ALL. Najczęściej stwierdza się następujące odchylenia od normy:

- krew obwodowa : niedokrwistość
małopłytkowość
leukocytoza, leukopenia lub prawidłowa liczba białych krwinek
rozmasz: blasty, młode formy (nie zawsze obecne)
- szpik – obecność mieloblastów > 30 % (diagnostyka różnicowa morfologiczna, histochemiczna, immunologiczna – jak w ALL)

Na ich podstawie wyróżnia się następujące postacie AML:

- M₀ – białaczka skrajnie niskozróżnicowana, aktywność POX często ujemna
- M₁ – białaczka bez cech różnicowania, aktywność POX musi wykazywać min. 3% komórek
- M₂ – białaczka z cechami różnicowania, często obecne pałeczki Auera
- M₃ – białaczka promielocytowa
- M₄ – białaczka mielomonocytowa, komórki monocytarne stanowią około 20%,
wyróżnia się podtyp z eozynofilią i bez eozynofilii
- M₅ – białaczka monocytowa, komórki monocytarne (monoblasty, monocyty, promonocyty)
stanowią ponad 80% komórek szpiku
- M₆ – erytroleukemia, 50% komórek szpiku stanowią erytroblasty i min. 30% mieloblasty
- M₇ – białaczka megakariocytowa, blasty przypominają L1 lub L2, w tej postaci przydatna
jest ocena immunofenotypowa i stwierdzenie obecności CD41 i CD61.

W pozostałych typach AML korelacja między immunofenotypem i cechami zróżnicowania nie jest tak wyraźna i rzadziej wykorzystywana w diagnostyce. Podstawowe przeciwciała charakterystyczne dla blastów mieloidalnych to CD13, CD14, CD15, CD33.

Ponadto obserwuje się:

- wzrost stężenia kwasu moczowego i LDH we krwi
- rtg klatki piersiowej- rzadko nacieki białaczkowe
- rtg kości długich – rozrzedzenie struktury kostnej
- przy zajęciu OUN – pleocytoza blastyczna, (+) odczyn Pandy ego i Nonna- Apelta
- USG jamy brzusznej- powiększenie wątroby i śledziony

Podobnie brak jest ścisłych zależności między aberracjami chromosomalnymi a rodzajem białaczki, jej przebiegiem klinicznym i rokowaniem. Do grupy większego ryzyka zaliczane są:

- postać M₅ i M₄, erytroleukemia
- brak remisji hematologicznej w 15 dniu leczenia
- dzieci poniżej 2 roku życia

LECZENIE: opiera się na podobnych zasadach jak ALL składa się z takich samych etapów (cytoredukcja, indukcja remisji, konsolidacja, leczenie podtrzymujące), chociaż różni się rodzajem użytych cytostatyków. Terapia z reguły przebiega ze znacznie dłuższymi okresami mielosupresji, z nasilonymi objawami skazy krwotocznej co powoduje, że leczenie wspomagające ma szczególne znaczenie dla przeżycia dziecka i ostatecznego wyniku leczenia.

Wyniki leczenia ANLL są mniej zadowalające niż ALL. Remisję uzyskuje się u 90-95% chorych (w Polsce >70%). Wieloletnie przeżycie bez nawrotu nie przekracza 50%, w Polsce EFS wynosi ok.40%.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

Jego celem jest zapobieganie i zwalczanie powikłań związanych ze stosowanym leczeniem chemicznym.

1. postępowanie przeciwymiotne (antagoniści receptora 5HT₃), odpowiednie nawodnienie, w razie potrzeby - żywienie parenteralne
2. stosowanie czynników wzrostu, zapobiegających nasilonej leukopenii (G-CSF)
3. substytucyjne przetaczanie preparatów krwi
4. dekontaminacja przewodu pokarmowego (neomycyna)
5. profilaktyka zakażenia *Pneumocystis carini* (Biseptol)
6. profilaktyka przeciwgrzybicza (?)
7. szerokowachlarzowa antybiotykoterapia w powikłaniach infekcyjnych
8. profilaktyka zakażenia HBV i HCV

B. BIAŁACZKI PRZEWLEKŁE:

Zaliczamy do nich:

1. przewlekłą białaczkę szpikową (CML - chronic myelogenous leukemia)
2. przewlekłą białaczkę mielomonocytarną (CMML - chronic myelomonoleukemia)
3. przewlekłą białaczkę limfocytarną (CLL - chronic lymphocytic leukemia)

Stanowią ok. 1-5% białaczek wieku dziecięcego. U dzieci praktycznie nie stwierdza się przewlekłej białaczki limfocytarnej, natomiast CMML zaliczana jest do zespołów mielodysplastycznych.

Przewlekła białaczka szpikowa występuje u dzieci pod dwiema postaciami:

1. POSTAĆ DOROSŁYCH

Dotyczy dzieci starszych, najczęściej w okresie pokwitania. Początek jest skryty. Stopniowo pojawiają się objawy związane z nadmierną proliferacją granulocytów:

- ogólne osłabienie
- bladość powłok skórnych
- bóle kostne i stawowe
- gorączka
- nocne poty
- powiększenie obwodu i bóle brzucha – hepatosplenomegalia
- utrata masy ciała

W trakcie diagnostyki stwierdza się: hiperleukocytozę (często $>100000/\text{mm}^3$), niedokrwistość, odmłodzenie rozmazu krwi obwodowej (do mieloblasta włącznie), nadpłytkowość. W badaniu szpiku kostnego stwierdza się szpik bogatokomórkowy, ze zwiększeniem odsetka układu białokrwinkowego z komórkami na wszystkich szczeblach rozwoju, z rozrostem megakariocytów i małą liczbą erytroblastów. U 90-95% chorych w obrębie granulocytów białaczkowych obecny jest chromosom Filadelfia - Ph¹ [t(9:22)]. W wyniku tej translokacji powstaje gen hybrydowy BCR-ABL kodujący białko fuzyjne p210 o aktywności kinazy tyrozynowej.

W **przebiegu klinicznym** obserwuje się 3 etapy:

1. faza przewlekła – ma dwie formy: bezoobjawową oraz objawową ze wzrostem leukocytozy i pojawieniem się organomegalii (splenomegalia, hepatosplenomegalia)
2. faza akceleracji – wyraźny wzrost leukocytozy, pojawienie się objawów ogólnych, znacznego stopnia trombocytoza, nasilająca się niedokrwistość.
3. faza blastyczna – jest przejściem CML w ostrą białaczkę szpikową o bardzo burzliwym przebiegu i słabej reakcji na leczenie.

Leczeniem z wyboru jest przeszczep szpiku kostnego: allogeniczny od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, haploidentyczny lub rzadziej autologiczny z usunięciem in vitro klonu komórkowego z chromosomem Ph¹.

U chorych nie posiadających dawców szpiku stosuje się hydroksymocznik, interferon – mają one za zadanie wydłużyć i ustabilizować fazę przewlekłą, czyli uzyskać remisję kliniczną i hematologiczną. Wyjątkowo rzadko udaje się z ich pomocą uzyskać remisję cytogenetyczną, jeśli nawet tak, to jest ona najczęściej krótkotrwała.

Poznanie biologii molekularnej CML i roli kinazy tyrozynowej będącej produktem genu c-Abl rozpoczęło fazę badań nad inhibitorem kinazy tyrozynowej. Z preparatem STI-571 (imatinib - Gleevec) wiąże się olbrzymie nadzieje, a może zmieni się nawet strategię postępowania w CML i ograniczy wskazania do terapii interferonem, a nawet przeszczepu szpiku.

2. POSTAĆ DZIECIĘCA

Różni się od postaci dorosłych:

- gwałtownym, niepomyślnym przebiegiem
- brakiem chromosomu Filadelfia

- podwyższeniem wartości hemoglobiny płodowej we krwi
- małopłytkowością i występowaniem objawów skazy krwotocznej.

IV

ZIARNICA ZŁOŚLIWA - HODGKIN LYMPHOMA

Jest chorobą nowotworową układu chłonnego, dotyczącą szczególnie węzłów chłonnych, różniącą się od innych chłoniaków przebiegiem klinicznym, wrażliwością na leczenie, rokowaniem.

Badania epidemiologiczne wskazują na istnienie 3 różnych form ziarnicy złośliwej: dziecięcej (dotyczącej pacjentów poniżej 14 roku życia), wieku młodzieńczego (u pacjentów od 15 do 34 roku życia) oraz wieku starszego (u pacjentów w wieku od 55 do 74 roku życia). Charakterystyka epidemiologiczna tych form sugeruje, ziarnica złośliwa może mieć różne, odmienne przyczyny.

U dzieci choroba Hodgkina rzadko występuje przed 5 rokiem życia, później obserwuje się dwa szczyty zachorowań: u 5-6-latków i 10-11-latków. Notuje się większą zachorowalność u płci męskiej (2,3:1), szczególnie wyrażoną u dzieci poniżej 10 roku życia. Charakterystyczne jest geograficzne zróżnicowanie występowania ziarnicy złośliwej pod względem częstotliwości oraz typów histopatologicznych. Dzieci z Afryki oraz Ameryki Południowej chorują częściej i więcej jest wśród nich niekorzystnych typów histopatologicznych. W Ameryce Północnej przeważa typ stwardnienia guzkowatego, a w Europie typ mieszanokomórkowy. Rocznie na świecie notuje się 5,8 miliona zachorowań wśród dzieci. W Polsce stanowią około 5% nowotworów wieku rozwojowego.

ETIOPATOGENEZA:

Nie jest w pełni wyjaśniona. Uważa się, że u podstaw procesu nowotworowego leży monoklonalna proliferacja komórek pochodzenia limfoidalnego, fenotypowo przypominających aktywowane limfocyty. W komórkach nowotworowych stwierdzono rearanzację genów dla Ig i dla receptora T. Na powierzchni komórek wykazano obecność antygenów CD 30 (z rodziny receptorów dla TNF) oraz CD25 (fragment receptora Il-2). Cytokiny uwalniane przez komórki nowotworowe (Il-1, Il-2, Il-5, TNF- α) są odpowiedzialne za różny charakter towarzyszących komórek odczynowych oraz za obecność objawów ogólnych, towarzyszących tej chorobie.

Różnice zachorowalności w zależności od płci, rasy i wieku mogą sugerować tło genetyczne lub środowiskowe tej choroby. Badania antygenów zgodności tkankowej HLA oraz badania kariotypów u dzieci z ziarnicą złośliwą nie pozwoliły na ustalenie jednolitego dla tej choroby ugrupowania, ani charakterystycznego zaburzenia chromosomalnego. Na tło genetyczne może wskazywać, podobnie jak w przypadku innych chorób nowotworowych, występowanie u bliźniąt, częstsze występowanie u dzieci z pierwotnymi (np. ataxia-teleangiektazja, agammaglobulinemia, zespół Wiskotta-Aldricha) i wtórnymi niedoborami immunologicznymi (AIDS, w transplantologii, szczególnie po przeszczepach szpiku kostnego). W etiologii uwzględnia się również zakażenie wirusowe (Herpes, CMV, EBV), szczególnie u osób z predyspozycją genetyczną lub zmienioną reakcją odpornościową ustroju.

PRZEBIEG KLINICZNY

Choroba może dotyczyć każdego rejonu, w którym znajduje się tkanka limfatyczna oraz narządów pozalimfatycznych tj. płuca, kości, skóra. Początkowy przebieg jest niecharakterystyczny. Najczęściej choroba przebiega z postępującym, niesymetrycznym powiększeniem węzłów chłonnych (**w 60-90% przypadków dotyczy to węzłów chłonnych szyjnych**). Towarzyszące często powikłania infekcyjne mogą prowadzić do okresowego powiększania i zmniejszania pod wpływem antybiotykoterapii powiększonych węzłów chłonnych i prowadzić do opóźnienia rozpoznania wskutek mylnego rozpoznawania zmian węzłowych odczynowych. Szczególnie niekorzystnymi lokalizacjami zmian pierwotnych, ze względu na skąpoobjawowy przebieg, są śródpiersie oraz jama brzuszna. W naturalnym rozwoju choroby węzły chłonne twardnieją, zrastają się ze sobą i z podłożem tworząc pakiety. Początkowo choroba szerzy się przez ciągłość, później rozsiew następuje drogą chłonki i krwi.

Szczególnie znamienne dla choroby Hodgkina **jest powiększenie węzłów chłonnych dolnego odcinka szyi i okolicy nadobojczykowej, łączące się z zajęciem śródpiersia**. Powiększenie wątroby, śledziona, węzłów chłonnych pachowych i pachwinowych (rzadko) świadczy o dużym zaawansowaniu procesu. U dzieci rzadkie są również lokalizacje pozawęzłowe.

Pacjenci demonstrują objawy kliniczne w zależności od lokalizacji ognisk chorobowych:

- zgrubienia i zniekształcenia okolicy, w której występują pakiety powiększonych węzłów chłonnych
- objawy guza w klatce piersiowej przy zajęciu śródpiersia: kaszel, duszność, zaburzenia połykania, wysięk w opłucnej, nawracające zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, a w zaawansowanych przypadkach zespół żyły głównej górnej (obrzęk i zasinienie twarzy, szyi, kończyny górnej spowodowane zaburzeniem odpływu krwi żyłnej z górnej połowy ciała wskutek ucisku przez guz)
- przy zajęciu węzłów chłonnych i/lub narządów jamy brzusznej: bóle brzucha o różnym charakterze, wymioty, wzdęcia, biegunki, zaburzenia pasażu jelitowego z niedrożnością mechaniczną włącznie, krwawienia z przewodu pokarmowego, palpacyjne stwierdzenie guza.

Około 30 % dzieci zgłasza w momencie rozpoznania objawy ogólne takie jak: osłabienie, brak łaknienia, utrata masy ciała, senność, trudności w koncentracji i uczeniu się, świąd skóry. Istotne znaczenie rokownicze w przebiegu choroby Hodgkina mają:

1. stany gorączkowe powyżej 38⁰
2. nocne poty
3. utrata masy ciała powyżej 10% w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoznanie

Częstość występowania objawów ogólnych wzrasta ze stopniem zaawansowaniem choroby (w IV stadium zaawansowania klinicznego występuje w około 75-100% przypadków).

ROZPOZNANIE

Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne węzła chłonnego lub materiału pobranego z guza drogą biopsji operacyjnej. W przypadku **węzłów chłonnych należy pobrać największy, cały węzeł wraz z torebką**. W razie braku zmian obwodowych konieczne może być pobranie materiału

diagnostycznego drogą mediastinoskopii, laparoskopii lub laparotomii, torakotomii. Podkreśla się istotne znaczenie **czynnika czasu** w trakcie diagnostyki.

O rozpoznaniu decyduje: obecność komórek Reed-Sternberga, komórek Hodgkina (typowych dla ziarnicy złośliwej), granulocytów obojętno- i kwasochłonnych, limfocytów, histiocytów, fibroblastów, plazmocytów oraz ich wzajemne zmiany i stosunek do podłoża, wykazującego różny stopień zwłóknienia.

KLASYFIKACJA HISTOLOGICZNA

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się następujące typy histopatologiczne ziarnicy:

- I. Lymphocyte predominance – z przewagą limfocytów, pojedynczymi komórkami Reed-Sternberga, bez cech zwłóknienia, będący na pograniczu zmiany rozrostowej i zapalnej, dobrze rokujący (typ guzkowy i rozsiany)
- II. Classical Hodgkin's disease

NS (nodular sclerosis) – zwłóknienie guzkowe, cechą charakterystyczną obok typowych komórek dla ziarnicy jest obecność łącznotkankowych pasm, dzielących utkanie węzła na grudki

MC (mixed cellularity) – mieszanokomórkowy z obecnością komórek różnego typu, łącznie z komórkami Reed-Sternberga i Hodgkina

LD – (lymphocyte depletion) – ubogolimfocytarny, z rozlanym włóknieniem i bardzo licznymi komórkami Reed-Sternberga i Hodgkina

HD – lymphocyte-rich classical Hodgkin disease – bogaty w limfocyty, mieszanokomórkowy

PROCEDURY DIAGNOSTYCZNE

Wymagane są zarówno w celu ustalenia rozpoznania jak i kwalifikacji pacjenta do określonego stadium zaawansowania klinicznego, od którego ściśle zależy rodzaj zastosowanego leczenia. Należą do nich:

1. dokładny wywiad i badanie kliniczne
2. badania obrazowe:
 - rtg klatki piersiowej z oceną rozmiarów guza
 - TK klatki piersiowej
 - usg jamy brzusznej
 - TK jamy brzusznej
3. badania dodatkowe
 - OB, morfologia krwi obwodowej z rozmazem
 - ocena funkcji wątroby i nerek
 - LDH, fosfataza zasadowa, proteinogram,
4. obustronna trepanobiopsja szpiku kostnego
5. scyntygrafia wątroby i śledziony
6. Inne badania niezbędne przy rzadszych lokalizacjach:
 - NMR – podejrzenie zajęcia OUN
 - scyntygrafia kości – podejrzenie zajęcia układu kostnego

Klasyfikacja kliniczna wg Cotswolds:

* stadium I – zajęcie pojedynczej grupy węzłowej

* stadium II - zajęcie dwóch lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony.

* stadium III - zajęcie węzłów lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony

* stadium IV – zajęcie regionów poza węzłowych (z wyjątkiem określonych jako E), z lub bez zajęcia węzłów

Niezależnie od stadium zaawansowania wg tej klasyfikacji wyróżnia się określenia:

- zmiana E jest to ograniczone zajęcie narządów pozalimfatycznych innych niż wątroba i szpik kostny
- każde zajęcie wątroby i śledziony lub zmiany w narządach pozalimfatycznych wieloogniskowe, rozsiane klasyfikuje się jako stadium IV
- X – określa znaczne rozmiary guza – guz węzłowy powyżej 10 cm średnicy lub guz śródpiersia powyżej 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej
- A - brak objawów ogólnych w wywiadzie
- B - obecne objawy ogólne

LECZENIE

Dzieci w Polsce są leczone wg ujednoczonego programu, zawierającego dwa wielolekowe, stosowane naprzemiennie bloki chemioterapeutyczne, skojarzone z lokalną radioterapią. Ich celem jest uzyskanie trwałej remisji i w konsekwencji - wyleczenie. Liczba cykli uzależniona jest od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Wyniki uzyskiwane u dzieci w Polsce za pomocą programów MVPP (nitrogranulogen, winblastyna, prokarbazyna, prednizon) i B-DOPA (bleomycyna, DTIC, winkrystyna, prednizon, adriamycyna) należą do najlepszych na świecie i pozwalają w chwili obecnej na osiągnięcie długotrwałej remisji, równoznacznej z wyleczeniem u około 90% pacjentów, a w I i II^o - 97%.

V

CHŁONIAKI NIEZIARNICZE - NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL)

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe są heterogenną grupą schorzeń nowotworowych układu immunologicznego. Różnorodność dotyczy epidemiologii, histopatologii, stopnia złośliwości, podłoża genetycznego, immunologii, manifestacji klinicznej i reakcji na leczenie. Z faktu, że **komórki immunologicznie kompetentne, będące punktem wyjścia chłoniaków, w warunkach naturalnych krążą w ustroju, wynika konieczność traktowania NHL już w chwili rozpoznania jako choroby układowej, niezależnie od pierwotnej lokalizacji.**

ETIOPATOGENEZA:

Nie jest dokładnie poznana. Chłoniaki są efektem niekontrolowanej proliferacji komórek prekursorowych układu chłonnego, po utracie przez nie zdolności dojrzewania. W odróżnieniu od białaczki limfoblastycznej, **pierwotny rozrost komórek odbywa się poza szpikiem kostnym.** U młodych pacjentów przebieg kliniczny jest bardzo szybki; różny przebieg choroby w różnych grupach wiekowych związany jest z rozwojem i dojrzewaniem układu immunologicznego. Wysoka aktywność mitotyczna tkanki limfatycznej prawdopodobnie sprzyja działaniu czynników onkogennych, powodujących niekontrolowaną, monoklonalną proliferację.

Zaburzenia w obrębie układu odpornościowego łączą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chłoniaka. Wykazano zwiększoną zachorowalność u osób z pierwotnymi niedoborami odporności oraz w nabytej niewydolności immunologicznej. Wirusami, których udział w patogenezie nieziarniczych chłoniaków złośliwych udowodniono najlepiej są EBV i HIV. Wśród czynników środowiskowych wymienia się ekspozycję na promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne takie jak: aromatyczne pochodne benzenu, kwasu fenoksyoctowego, herbicydy, substancje chloroorganiczne. Sygnalizuje się również zwiększoną zapadalność u dorosłych, u których w dzieciństwie stosowano chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego.

RÓŻNICE CHŁONIAKÓW U DZIECI I DOROSŁYCH

Cechy NHL u dzieci	Cechy NHL u dorosłych
tylko u ok. 10% punkt wyjścia dotyczy węzłów chłonnych, dominuje pozawęzłowa lokalizacja choroby	najczęściej rozrost jest ograniczony do okolic węzłowych
ponad 98% stanowią chłoniaki o wysokiej złośliwości	częściej obserwuje się chłoniaki o niskiej i pośredniej złośliwości
szybko dochodzi do uogólnienia procesu, w 60% już w momencie rozpoznania	przebieg powolny, rzadko wstępnie konwersja białaczkowa
zajęcie wstępne OUN częste	bardzo rzadko nacieki OUN
zbliżone proporcje rozrostów B i T komórkowych	stosunek rozrostów B i T przesunięty na znacznie korzyść B- komórkowych (3:1)
przewaga płci męskiej	stosunek płci równy
najczęstsze typy histologiczne: chłoniak Burkitta (40%); limfoblastyczny (32%), LCAL (15%), nie występuje włóknienie, rozrost ma charakter rozlany	najczęściej centroblastyczny-centrocytarny, immunocytoma, CML z komórek B, często w obrazie hist-pat. włóknienie, dominuje guzkowy typ rozrostu
Kwestionowana przydatność klasyfikacji stopnia zaawansowania wstępnego – choroba układowa	duża przydatność rokownicza klasyfikacji An Arbor wg stopnia zaawansowania klinicznego

DIAGNOSTYKA

Rozpoznanie chłoniaków nieziarnicznych ustala się na podstawie **badania histopatologicznego wycinka z guza, węzła chłonnego i/lub badania cytologicznego komórek uzyskanych drogą punkcji szpiku, nakłucia opłucnej, otrzewnej, nakłucia łądźwiowego**. Badania te muszą być uzupełnione badaniami immunofenotypu komórek oraz badaniami cytogenetycznymi. Nie należy wstępnie wykonywać rozległych zabiegów operacyjnych, chyba, że istnieją wskazania nagłe, związane z zagrożeniem życia np. niedrożność, pęknięcie dużego guza.

W diagnostyce chłoniaków stosowanych jest kilka klasyfikacji, których podstawą jest ocena morfologiczna i immunologiczna (Lennerta, Working Formulation, REAL, WHO). Najczęstszymi chłoniakami obserwowanymi w wieku rozwojowym są:

- chłoniaki limfoblastyczne T- i B-komórkowe
- chłoniaki Burkitta (są najszybciej rosnącym nowotworem, mogącym podwoić masę guza w ciągu doby)
- chłoniaki z dużych komórek anaplastycznych

W onkologii dziecięcej **największe implikacje kliniczne ma podział na chłoniaki B i nie-B komórkowe**, ze względu na konieczność wyboru różnych dla obu grup metod leczenia.

SYMPTOMATOLOGIA

Objawy kliniczne w chłoniakach złośliwych u dzieci są **zależne od lokalizacji i stopnia klinicznego zaawansowania**.

I Dominuje postać brzuszna (31-38%). W tej lokalizacji najczęściej mamy do czynienia z chłoniakami B-komórkowymi. Najczęściej obserwowane objawy to:

- bóle brzucha
 - nudności, wymioty
 - brak łaknienia, objawy dyspeptyczne
 - zaburzenia pasażu jelitowego, niedrożność
 - rzadko perforacja jelit
- II Przy pierwotnej lokalizacji śródpiersiowej (27-32%), (najczęściej są to chłoniaki T-komórkowe) dominują:
- kaszel
 - duszność
 - ból w klatce piersiowej
 - zaburzenia połykania
 - wysięk w opłucnej
 - zespół żyły głównej górnej
- III U 29% pacjentów nowotwór dotyczy okolicy głowy i szyi wraz pierścieniem Waldeyera i szyjnymi węzłami chłonnymi. Lokalizacja w obrębie żuchwy łączy się z częstym zajęciem szpiku kostnego.
- IV Chłoniaki wielkokomórkowe u dzieci mogą rozwijać się w węzłach chłonnych, tkance limfatycznej przewodu pokarmowego, skórze, śródpiersiu oraz kościach.
- W przebiegu chłoniaków dziecięcych stosunkowo często obserwuje się wstępne zajęcie OUN.
- Znaczenie rokownicze ma stopień wstępnego zaawansowania procesu nowotworowego, klinicznie oceniany wg skali Murphy, u dzieci najczęściej w chwili rozpoznania jest to choroba układowa.

Stopnie kliniczne w NHL wg Murphy

stopień	lokalizacja zmian nowotworowych
I	pojedynczy guz pozawęzłowy lub pojedyncze umiejscowienie węzłowe (bez lokalizacji śródpiersiowej i brzusznej)
II	pojedynczy guz pozawęzłowy z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych; dwa lub więcej umiejscowień węzłowych po tej samej stronie przepony; dwa pojedyncze guzy pozawęzłowe po tej samej stronie przepony z/lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych; pierwotny guz przewodu pokarmowego z/lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych kręzkowych – który może być radykalnie usunięty chirurgicznie
III	dwa pojedyncze guzy pozawęzłowe po obu stronach przepony; dwie lub więcej lokalizacji węzłowych po obu stronach przepony; wszystkie pierwotne guzy w klatce piersiowej; wszystkie rozległe lokalizacje brzuszne; wszystkie guzy okołordzeniowe
IV	każde z powyższych umiejscowień, jeśli współistnieje z zajęciem OUN i/lub szpiku kostnego

BADANIA POMOCNICZE

- rtg i KT klatki piersiowej
- usg i KT jamy brzusznej
- biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku kostnego
- nakłucie lędźwiowe

- morfologia krwi obwodowej
- LDH
- badania biochemiczne oceniające czynność wątroby, nerek
- scyntygrafia układu kostnego

LECZENIE

W terapii chłoniaków u dzieci znalazły zastosowanie wszystkie metody leczenia przeciwnowotworowego: chemioterapia, chirurgia i radioterapia. **Udział w/w metod jest różny w zależności od lokalizacji, stopnia zaawansowania i immunofenotypu komórek nowotworowych.** Decydującą rolę odgrywa chemioterapia wielolekowa. W chłoniakach B-komórkowych stosuje się w krótkim czasie bardzo agresywne leczenie. Z kolei NB-NHL leczy się około dwóch lat, mniej intensywnie, zestawem cytostatyków podobnym do stosowanego w terapii ostrych białaczek limfoblastycznych. Radioterapia ogranicza się najczęściej do guzów śródpiersia, powodujących objawy bezpośrednio zagrażające życiu poprzez ucisk na tchawicę i drogi oddechowe. Rola chirurgii, poza odpowiednim pobraniem materiału do badania histopatologicznego, została również ograniczona do usunięcia w radykalnego guzów zlokalizowanych, co w praktyce zdarza się dość rzadko. Istotnym elementem leczenia stała się w ostatnich latach immunoterapia. Najczęściej wykorzystywane są przeciwciała skierowane przeciwko antygenem znajdującym się na powierzchni komórek nowotworowych np. antyCD20 (Mabthera) lub przeciwciała dodatkowo skoniugowane z radionuklidem np. z itrem (Zavedos).

Rokowanie w postaciach ograniczonych (stadium I i II) jest dobre – 90-100% trwałych wyleczeń, w pozostałych stadiach gorsze - 60-80%.

W postaciach nawrotowych lub opornych na leczenie stosuje się megachemioterapię z auto- lub allogenicznym przeszczepem komórek macierzystych.

VI

MIĘSAKI KOŚCI

Do grupy mięsaków zalicza się wszystkie pierwotne, złośliwe nowotwory kości rozwijające się z tkanki mezenchymalnej. Można podzielić je na dwie grupy (podział kliniczny):

Mięsaki wrzecionowatokomórkowe (osteosarcoma, chondrosarcoma) – guzy, w których powodzenie leczenia zależy od CHIRURGA, opracowującego zmianę pierwotną; słabo poddają się leczeniu promieniowaniem jonizującym, a chemioterapia odgrywa rolę pomocniczą w leczeniu ogniska pierwotnego, zapobiega powstawaniu przerzutów odległych.

Mięsaki drobno-komórkowe (takie jak mięsak Ewing'a, PNET) – wysoce nieodróżniane, dają z reguły odległe przerzuty mimo opanowania ogniska pierwotnego, wrażliwe na napromienianie oraz na wielolekową chemioterapię. Leczenie chirurgiczne jest leczeniem wspomagającym lub „ostatniej szansy”.

EPIDEMIOLOGIA:

nowe zachorowania: 3/100 000 mieszkańców szczyt zachorowań – 2-3 dekada życia

Dzieci: 6 miejsce pod względem częstości w grupie nowotworów dziecięcych (ok. 4% nowotworów u dzieci).

Najczęstsze u dzieci: mięsaki kościopochodne (osteosarcoma) i mięsaki Ewinga (sarcoma Ewing) - łącznie ok. 95%.

ETIOLOGIA:

1. Czynniki konstytucjonalne – mięsaki najczęściej rozwijają się w strefach szybkiego wzrostu kości (50% - okolica stawu kolanowego), u młodzieży w okresie dojrzewania płciowego i młodych dorosłych. Pacjenci charakteryzują się zwykle większym wzrostem w porównaniu z rówieśnikami.
2. Czynniki genetyczne – u pacjentów z wrodzonym siatkówczakiem (retinoblastoma) istnieje zwiększone ryzyko rozwoju drugiego nowotworu (50 % osteosarcoma). Gen RB-1, odpowiedzialny za rozwój siatkówczaka jest zlokalizowany w obrębie 13 chromosomu i bierze udział w rozwoju kości; translokacja t(11:22) występuje w mięsaku Ewinga i w PNET.
3. Czynniki środowiskowe – napromienianie z powodu leczenia lub wykonywanego zawodu (guzy występują w wieku dorosłym).
4. Choroby układu kostnego:
 - a) przedłużony wzrost lub stymulacja np. w chorobie Pageta, nadczynność przytarczyc, przewlekłe zapalenie kości, zawał kości,
 - b) anomalie rozwojowe lub guzy łagodne: osteochondroma, enchondroma, choroba Olliera, mnogie chrzęstniaki, mnogie wyrośla chrzęstno-kostne, dysplazja włóknista kości.

5. Czynniki wirusowe.

ROZPOZNANIE

Wywiad: zebranie informacji dotyczących innych nowotworów u chorego, innych nowotworów w rodzinie, chorób dziedzicznych (ch. Gaucher'a, zespół Fanconiego, talassemia) lub przewlekłych (niewydolność nerek, nadczynność przytarczyc), napromieniania.

Badanie przedmiotowe: BÓL w okolicy zmiany, niezwiązany z wysiłkami, NASILONY W NOCY, miejscowo guz lub obrzmienie, objawy ogólne (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała) występują najczęściej w m. Ewinga, związane są z gorszym rokowaniem.

Badania laboratoryjne nie są charakterystyczne (OB, leukocytoza, podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej, podwyższony poziom wapnia, LDH)

Badania radiologiczne – obowiązkowe

- Rtg przeglądowe całej kości w dwóch projekcjach pozwala na ustalenie:
 - lokalizacji guza, odgraniczenia od pozostałych narządów, rozmiarów, stopnia i typu destrukcji tkanki kostnej, obecności reakcji okostnowej, stosunku guza do tkanek miękkich;
 - cechy złośliwej destrukcji kości: odczyn okostnowo-nawarstwienia okostnej, przerwanie ciągłości okostnej, trójkąt Codmana, ubytki osteolityczne zlokalizowane w obrębie przynasady (osteosarcoma), trzonu (mięsak Ewinga).
- Rtg klatki piersiowej p-a i boczne, obecność przerzutów do płuc w momencie rozpoznania u 30-35% pacjentów;
- TK klatki piersiowej, u 10% przerzuty do płuc wykrywane są tylko w tomografii komputerowej.
- TK zmiany nowotworowej
- Rezonans magnetyczny, w zależności od lokalizacji
- Badanie scyntygraficzne kości w celu wykrycia dodatkowych ognisk oraz określenia rozległości zajętego szpiku
- Trepanobiopsja szpiku w mięsaku Ewinga
- Inne - w celu wykluczenia przerzutów: USG jamy brzusznej, CT OUN, NMR

Biologiczne cechy nowotworów złośliwych kości: pierwotne nowotwory kości rzadko przerzucają do innych kości, często do płuc, wykazują tendencję do szybkiego naciekania tkanek miękkich (mięsak Ewinga, chrzestniakomięsak); odma opłucnowa, wysięk do opłucnej przemawiają za obecnością przerzutów do płuc.

Biopsja: powinna być wykonana w specjalistycznym ośrodku, przez chirurga planującego dalsze leczenie, zgodnie z zasadami jałowości onkologicznej, a jej prawidłowe wykonanie decyduje, w dalszym etapie leczenia, o możliwości przeprowadzenia zabiegu oszczędzającego.

LECZENIE skojarzone chemioterapia, chirurgia, radioterapia w zależności od stopnia zaawansowania i rodzaju guza. Podstawową metodą jest opanowanie ogniska pierwotnego poprzez usunięcie chirurgiczne masy guza, z marginesem tkanek zdrowych. Chemioterapia stosowana przedoperacyjnie i po zabiegu ma na celu ograniczenie ogólnoustrojowego rozsiewu guza.

Mięsak Ewinga jest promienioczuły, dlatego oprócz chemioterapii możliwe jest leczenie radykalną lub wspomagającą radioterapią w wysokich dawkach. Radioterapia nie ma zastosowania w osteosarcoma.

A. OSTEOSARCOMA

Najczęstszy nowotwór złośliwy kości dzieci i młodzieży 3/1000 000 przypadków rocznie poniżej 15 r. ż., rozwija się z okostnej, stanowi ok. 60 % nowotworów złośliwych układu kostnego u dzieci, produkuje patologiczną kostninę - osteoid; szczyt zachorowań 10-15 lat; przewaga płci męskiej 1,5:1.

Czynniki etiologiczne są nieznane, chociaż wiadomo, że u pacjentów, którzy byli napromieniani osteosarcoma może rozwijać się częściej w okresie od 4 do nawet 40 lat. Z czynników genetycznych największą rolę odgrywają dwa geny supresorowe: p53 i Rb. U 4-5% pacjentów z osteosarcoma stwierdza się mutację p53 w komórkach germinalnych. Pacjenci ci pochodzą z rodzin obciążonych w większości występowaniem rodzinnych nowotworów, zespołem Li-Fraumeni albo stwierdza się u nich mnogie nowotwory. Podobnie pacjenci z wrodzoną postacią Retinoblastoma, w której występuje mutacja genu Rb w komórkach germinalnych, częściej chorują na osteosarcoma.

Lokalizacja

90% kości długie, < 10% kości szkieletu osiowego

50% w okolicy kolana (dystalna przynasada kości udowej lub proksymalna kości piszczelowej), często też przynasada bliższa kości ramiennej i udowej.

Biologia:

- szybki wzrost, niszczenie kości, naciekanie tkanek miękkich, w momencie rozpoznania rzadko ma wielkość < 100ml, charakter wieloprzedziałowy, ognisko pierwotne otoczone pseudotorebką, tworzy guzki satelitarne wokół ogniska pierwotnego, szybko rozsiewa się drogą krwi, głównie do płuc i OUN; w momencie rozpoznania 80% pacjentów ma mikroprzerzuty do tkanki płucnej.
- Objawy kliniczne *BÓL KOLANA U PACJENTA W WIEKU OK. 15 LAT SĄ WSKAZANIEM DO WYKONANIA RTG STAWU*
- Często pacjenci podają w wywiadzie uraz, objaw początkowo jest bagatelizowany przez rodzinę i lekarza.
- **Badania radiologiczne:** słabo lub nieograniczone ognisko destrukcji tkanki kostnej w obrębie przynasad, naruszenie ciągłości okostnej (trójkąt Codmana), „igielki”, zajęcie tkanek miękkich
- **Badania laboratoryjne** – niecharakterystyczne
- **Biopsja** – otwarta chirurgiczna, wykonana w specjalistycznym ośrodku
- **Ocena histopatologiczna:** badanie histochemiczne, ocena w mikroskopie elektronowym, badanie immunohistochemiczne (cytometr przepływowy)
- **Stadium zaawansowania** wg TNM Ennenkinga określa rozrost guza wewnątrz jamy szpikowej i zajęcie otaczających tkanek.

Leczenie: chemioterapia przedoperacyjna (4-9 tyg), leczenie chirurgiczne, ocena reakcji na wstępne leczenie chemiczne, chemioterapia pooperacyjna (wzmacniająca i podtrzymująca). W postępowaniu chirurgicznym obecnie prawie u 95% pacjentów stosuje się zabiegi oszczędzające kończynę. Przeciwwskazaniem

bezwzględny jest rozległa masa guza i progresja lokalna guza. U pacjentów z nawrotami rozpoczęto stosowanie przeciwciał przeciwko naskórkowemu czynnikowi wzrostu 2 (HER2), jako nową strategię poza chemioterapią.

B. EWING SARCOMA

Guz drobnookrągłokomórkowy, pochodzenie nieznane, wg. ostatnich hipotez wywodzi się z tkanki nerwowej, z jamy szpikowej; drugi najczęściej spotykany nowotwór kości u dzieci (25% guzów złośliwych kości), najczęściej w drugiej dekadzie życia, ale też < 10rż., bardzo rzadko powyżej 30 i poniżej 5rż., nieznacznie częściej u chłopców.

Lokalizacja ogniska pierwotnego: kości długie (60%) – udowa, piszczelowa, strzałka, w obrębie trzonów, 40% - w obrębie szkieletu osiowego, możliwa lokalizacja pozakostna.

Ponad 85 % pacjentów z guzami tej grupy wykazuje specyficzną translokację t11/22, w której powstaje gen fuzyjny FLI/EWS, kodujący transkrypty fuzyjne, które odgrywają prawdopodobnie istotną rolę w powstawaniu tego nowotworu.

Biologia:

- współwystępowanie wad układu moczowego i kostnego
- szybki, ekspansywny wzrost, nacieka warstwą korową, przerywa okostną, okoliczne tkanki miękkie, daje odległe przerzuty: do płuc (50%), szpik (40%), OUN, węzły rzadko.

Objawy kliniczne: BÓL I OBRZEK KOŃCZYNY, GUZ, objawy ogólne: spadek masy ciała, gorączka, złe samopoczucie, przyspieszone OB, leukocytoza; objawy związane z miejscowym uciskiem guza lub obecnością przerzutów.

Badania laboratoryjne – niecharakterystyczne, LDH może mieć wartość prognostyczną, świadczy o zaawansowaniu choroby

Badania radiologiczne – najczęściej zmiany wywodzą się z trzonu (cechy agresywnego wzrostu z rozległą destrukcją prawidłowego utkania kości – osteoliza, rozdęcie, poszerzenie jamy szpikowej).

Biopsja otwarta chirurgiczna, badanie szpiku

Ocena histopatologiczna: badanie histopatologiczne, metody immunohistochemiczne, ultrastrukturalne w mikroskopie elektronowym; MIĘSAK EWINGA NIE MA ŻADNYCH MARKERÓW MORFOLOGICZNYCH, rozpoznanie polega na wykluczeniu cech innych guzów: osteosarcoma, chondrosarcoma mesenchymale, rhabdomyosarcoma, lymphoma, neuroblastoma, PNET. Wykrycie translokacji t 11/22 w guzie znacznie poprawiła możliwości właściwego rozpoznania.

Leczenie: chemioterapia indukcyjna (ocena reakcji guza na leczenie), chirurgia gdy możliwe wycięcie ogniska pierwotnego z marginesem, następnie chemioterapia z radioterapią (55-60Gy)

Czynniki rokownicze:

płeć, lokalizacja guza, rozmiary guza, zajęcie tkanek miękkich, obecność odległych przerzutów, >10% żywych komórek po chemioterapii, wysoki poziom LDH. Długie przeżycie uzyskuje się u ponad 2/3 pacjentów, z chorobą zlokalizowaną, u których możliwe jest wykonanie radykalnego zabiegu. W grupie

pacjentów, którzy nie mogą być radykalnie zoperowani, jak np. w guzach miednicy – nie uzyskuje się dobrych wyników. Podobnie w chorobie rozsianej szansa wyleczenia sięga zaledwie 30%.

VII

NERWIAK ZARODKOWY WSPÓŁCZULNY (NEUROBLASTOMA)

Jest to nowotwór wywodzący się z komórek budujących układ współczulny, które w pewnym okresie swego rozwoju wymykają się spod wpływu bodźców fizjologicznych i mnożą się w sposób niekontrolowany.

Neuroblastoma zajmuje szczególne miejsce w onkologii dziecięcej ze względu na: zdolność syntetyzowania amin katecholowych, zjawisko samoistnej regresji (u niemowląt), bardzo dużą dynamikę procesu chorobowego, olbrzymią różnorodność objawów oraz wysoką śmiertelność.

EPIDEMIOLOGIA

Stanowi 7% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Stosunek zachorowań chłopców i dziewcząt wynosi 1,2 : 1. Udokumentowano wiele przypadków rodzinnego występowania neuroblastoma. Wiek zachorowania :

średnia wieku – 22 m-cie

poniżej 2 rż - 50%

poniżej 4 rż - 75%

poniżej 10 rż - 95% pacjentów.

Choroby współistniejące : choroba Recklinghausena, zespół Beckwitha-Wiedemana.

Podział histologiczny guzów wywodzących się układu nerwowego współczulnego:

1. Neuroblastoma
2. Ganglioneuroblastoma
3. Ganglioneuroma (łagodny)
4. Neurofibroma
5. Pheochromocytoma.

Cechy charakterystyczne dla biologii neuroblastoma

1. możliwość spontanicznej regresji guza, również w stadiach zaawansowanych, głównie w przypadku niemowląt
2. w 85-90% przypadków jest guzem hormonalnie czynnym, w diagnostyce i ocenie wyników leczenia znaczenie mają: stężenie dopaminy, adrenaliny, noradrenaliny i kwasu wanilinomigdałowego oceniane w dobowej zbiórce moczu
3. w osoczu 90% chorych stwierdza się wzrost stężenia neurospecyficznej enolazy

GENETYKA

Specyficzne dla tego guza zaburzenia cytogenetyczne to:

1. amplifikacja protoonkogenu N- myc (występuje u 25-50% chorych)
2. zaburzenia w ilości DNA (ploidii) w komórkach guza
3. delecja krótkiego ramienia chromosomu 1 jest znajdowana głównie w guzach diploidalnych

LOKALIZACJA OGNISKA PIERWOTNEGO NEUROBLASTOMA

1. 40% nadnercza
2. 25% zwoje przykręgosłupowe brzuszne
3. 15% zwoje przykręgosłupowe piersiowe
4. 5% zwoje przykręgosłupowe szyjne
5. 5% zwoje przykręgosłupowe miednicy

Poniżej 1 rz częściej spotyka się lokalizację śródpiersiową.

CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA NEUROBLASTOMA

Objawy są związane z umiejscowieniem ogniska pierwotnego oraz z obecnością i lokalizacją przerzutów.

1. objawy niecharakterystyczne: utrata łaknienia, spadek masy ciała, stany podgorączkowe i/lub gorączka
2. objawy guza w jamie brzusznej: bóle brzucha, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, objawy ucisku na naczynia tętnicze i żyłne , nadciśnienie tętnicze.
3. objawy guza w klatce piersiowej: zaburzenia oddychania, z. żyły głównej górnej, zespół Hornera.
4. guz w obrębie głowy i szyi : zespół Hornera, heterochromia tęczówki
5. guz w obrębie miednicy: zaburzenia mikcji i defekacji
6. guz umiejscowiony przyrdzeniowo: objawy ucisku na korzenie nerwowe- zaburzenia mikcji i defekacji oraz porażenia kończyn.
7. inne, rzadziej występujące objawy:
 - przewlekła biegunka
 - zespół Cushinga
 - zespół ostrej encefalopatii mózdkowej.

PRZERZUTY

1. kości
2. szpik kostny
3. odległe węzły chłonne
4. wątroba
5. tkanka podskórna, skóra
6. inne (płuca, łożysko matki, oun)

DIAGNOSTYKA

1. badanie podmiotowe i przedmiotowe
2. podstawowe badania laboratoryjne: OB, LDH, morfologia z rozmazem, wskaźniki wydolności wątroby i nerek
3. stężenie neurospecyficznej enolazy (NSE) i ferrytyny w surowicy krwi
4. ocena stężenia amin katecholowych (DA, Ad, NA, VMA) w dobowej zbiórce moczu (2 doby)

5. badania genetyczne (amplifikacja N-myc, delecja ramienia krótkiego chromosomu 1).

Badania obrazowe w zależności od umiejscowienia ogniska pierwotnego:

6. usg jamy brzusznej, CT jamy brzusznej (zwapnienia)

7. w wątpliwych przypadkach -NMR

8. rtg klatki piersiowej

9. CT klatki piersiowej

10. Rtg czaszki i CT

11. Rtg kości długich, scyntygrafia kośćca

12. Biopsja szpiku, trepanobiopsja

KLASYFIKACJA NEUROBLASTOMA WG INSS (International Staging System)

I stadium : guz ograniczony do pierwotnej lokalizacji; całkowite usunięcie z lub bez pozostawienia guza resztkowego w badaniu mikroskopowym; mikroskopowo negatywne węzły po tej samej stronie i po przeciwnej.

II stadium: A. Guz jednostronny z niecałkowitym lub całkowitym usunięciem; mikroskopowo negatywne węzły chłonne po tej samej stronie i po przeciwnej.

B. Guz jednostronny z całkowitym lub nie usunięciem; zajęcie regionalnych węzłów chłonnych po tej samej stronie.

III stadium: guz przekraczający linię pośrodkową ciała z zajęciem lub bez okolicznych węzłów chłonnych lub jednostronny guz z zajęciem węzłów po przeciwnej stronie lub guz w linii pośrodkowej z obustronnym zajęciem węzłów chłonnych.

IV stadium : rozsiew guza do odległych narządów : kości, szpiku, wątroby i/lub innych z wyjątkiem opisanych w stadium IV-S

IV-S stadium : zlokalizowany guz pierwotny wg definicji w stadium I i II z rozsiewem ograniczonym do wątroby, skóry i/lub szpiku kostnego (brak zajęcia kości).

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

1. stadium zaawansowania

2. wiek pacjenta (poniżej i powyżej 1 rż - możliwość samoistnej regresji u niemowląt)

3. budowa patomorfologiczna guza

4. biochemiczne czynniki prognostyczne: wzrost stężenia NSE

wzrost stężenia ferrytyny (powyżej 142 ng/ml)

stosunek stężenia DA/NA (powyżej 1,8)

stosunek stężenia DA/VMA (powyżej 1,8)

5.zaburzenia genetyczne: amplifikacja N-myc

hiperplidia DNA

delecja krótkiego ramienia chromosomu 1

ekspresja genu neurotropowego

GRUPY RYZYKA

- Grupa ryzyka niskiego: stadium 1 i 2A w każdym wieku, stadium 2B i 3 poniżej 1 rż i stadium 4S.

- Grupa pośredniego ryzyka: stadium 2B,3 w każdym wieku i stadium 4 u niemowląt
- Grupa wysokiego ryzyka: stadium 3 i 4 z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

LECZENIE NEUROBLASTOMA

Leczenie jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby oraz czynników rokowniczych. Należy pamiętać, że neuroblastoma bardzo szybko wytwarza oporność na cytostatyki, dlatego stosowane cykle chemioterapii składają się z wielu cytostatyków.

Leczenie jest skojarzone: chemioterapia i leczenie chirurgiczne.

W grupie niskiego ryzyka np. stadium 1 – leczeni chirurgiczne, chemioterapia w przypadku nawrotu; stadium 2A w każdym wieku i 2B oraz 3 poniżej 1 rż – leczenie chirurgiczne i chemioterapia w sekwencji zależnej od możliwości zabiegu chirurgicznego.

W grupie pośredniego ryzyka : np. w stadium 2B i 3 w każdym wieku chemioterapia indukcyjna, następnie zabieg chirurgiczny i chemioterapia uzupełniająca.

W grupie wysokiego ryzyka (IV⁰) leczenie jest wieloetapowe i składa się z: wielolekowej chemioterapii indukcyjnej, leczenia chirurgicznego, terapii mieloablacyjnej z przeszczepem komórek obwodowych krwi, radioterapii, immunoterapii (przeciwciała monoklonalne anty GD2, terapia kwasem 13-cis retinowym).

WYNIKI LECZENIA

Wyniki leczenia zależne są od stadium zaawansowania choroby oraz innych czynników o znaczeniu rokowniczym. Oceniając trzyletnie przeżycie wolne od choroby w grupie pacjentów w stadium 1, 2 i 4S szacuje się je na 75-90%. U dzieci poniżej 1 rż w stadium 3 przeżycie to waha się w granicach 80-90%, a w stadium 4 – 60-70%. W grupie pacjentów powyżej 1 rż przeżycie to dla stadium 3 wynosi 50% a dla stadium 4 już tylko 4-15%.

Pacjenci z lokalizacją nadnerczową guza mają mniejsze szanse na wyleczenie niż dzieci z innym umiejscowieniem.

Aktualnie wprowadzany wieloetapowy protokół neuroblastoma stwarza możliwość 5-letniego przeżycia powyżej 30%.

VIII

GUZ WILMSA, NERCZAK ZARODKOWY (NEPHROBLASTOMA)

EPIDEMIOLOGIA

Jest to pierwotny złośliwy guz nerki. Powstaje w okresie płodowym, wywodzi się z pierwotnej blastemicznej tkanki mezenchymalnej nerek. Stanowi 8-10% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci i 20% guzów litych. U 78% pacjentów jest rozpoznawany między 1 a 5 rokiem życia. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 3 a 4 rokiem życia. Bardzo rzadko spotyka się guz Wilmsa u młodzieży i dorosłych. Najczęściej występuje sporadycznie (w piśmiennictwie opisuje się 1% występowania rodzinnego). Częstość występowania u chłopców i dziewcząt jest jednakowa. Notuje się niewielkie wahania w rozmieszczeniu geograficznym zachorowań. Nowotwór ten jest częstszy u dzieci rasy czarnej oraz żyjących w basenie Morza Śródziemnego. Zwiększoną liczbę zachorowań notuje się również w krajach skandynawskich. Natomiast rzadziej jest spotykany w Japonii i Singapurze. W ok. 5 – 10% przypadków guz Wilmsa występuje w postaci obustronnej.

NEPHROBLASTOMA CZĘSTO WSPÓLISTNIEJE Z WADAMI WRODZONYMI:

1. wady układu moczowo-płciowego - 4,4 %
nerka podkowiasta, nerka dysplastyczna, nerka torbielowata, zdwojenie układu kielichowo-miedniczkowego, wnetrostwo, spodiectwo.
2. wrodzony brak tęczówki (aniridia) - 1,7 %
3. połowiczny przerost ciała - 2,9 %
4. wady układu kostno-szkieletowego - 2,9%
5. inne (zmiany skórne – „cafe au lait”, wady układu krążenia).

OBRAZ KLINICZNY GUZA WILMSA

1. Objawy ogólne: złe samopoczucie, gorączka bez uchwytnej przyczyny lub stany podgorączkowe, utrata łaknienia, bóle brzucha.
2. Obecność bezobjawowego guza w jamie brzusznej, wykrytego przypadkowo, np. przez rodziców w czasie kąpieli lub zauważenie powiększenia się obwodu brzucha.
3. Nadciśnienie tętnicze związane ze wzrostem aktywności reninowej, występuje częściej niż dotychczas uważano (40-50% chorych).
4. Krwinkomocz i/lub krwimocz
5. Zakażenie układu moczowego, szczególnie przypadki oporne na leczenie.

Diagnostyka nerczaka płodowego

1. badanie podmiotowe
2. badanie przedmiotowe
3. podstawowe badania laboratoryjne (OB., LDH, morfologia z rozmazem, wskaźniki wydolności nerek i wątroby, badanie ogólne moczu).
4. Badania obrazowe w nephroblastoma mają niezwykle istotne znaczenie, gdyż stanowią podstawę diagnostyczną i terapeutyczną:

a) badanie usg

Objawy ultrasonograficzne nerczaka sprowadzają się do stwierdzenia tworu guzowatego położonego wewnątrznerkowo lub w polu nerkowym. Guz ten jest zwykle litym, owalnym tworem, posiadającym pseudotorebkę. Miąższ nerki zajętej przez guz może być widoczny tylko fragmentarycznie lub może być całkowicie zniszczony przez masę guza, przez co jest niewidoczny w badaniu. Układ kielichowo-miedniczkowy nerki w obrazie usg może być przemieszczony i uciśnięty, poszerzony lub w różnym stopniu zniekształcony. Czasami może być całkowicie niewidoczny lub widoczny w postaci pojedynczych przestrzeni bezechowych.

b) tomografia komputerowa jamy brzusznej

W CT występuje zespół objawów upoważniający do rozpoznania nerczaka:

- w miejscu nerki występuje twór guzowaty o niejednorodnej gęstości, niższej niż gęstość prawidłowego miąższu nerki
- guz powoduje zniekształcenie lub powiększenie nerki
- obecność tzw. „ pseudotorebki „, guza
- w obrębie guza widoczne są obszary zmniejszonej gęstości, odpowiadające ogniskom martwicy lub zwyrodnienia torbielowatego oraz ogniska o wysokiej gęstości, które odpowiadają wylewom krwawym do guza
- słabsze wzmocnienie kontrastowe guza niż prawidłowego miąższu nerki, brak wzmocnienia ognisk martwicy i torbieli
- granica pomiędzy masą guza a prawidłowym miąższem nerki najczęściej zatarta
- tzw. efekt objętościowy guza wyrażający się znacznym uciskiem oraz przemieszczeniem narządów sąsiednich

c) urografia – aktualnie mniejsze znaczenie

d) rtg klatki piersiowej, ewentualnie KT klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca, ocena wątroby (badanie przerzutów odległych)

e) biopsja cienkoigłowa aspiracyjna guza nerki w wybranych przypadkach.

Wskazania do wykonania biopsji cienkoigłowej aspiracyjnej w diagnostyce guzów nerek u dzieci

1. nietypowy obraz kliniczny

a/ wiek pacjenta powyżej 6 lat

b/ objawy zakażenia układu moczowego i/lub posocznicy

c/ nacieki zapalne w obrębie m.psoas

2. nietypowe wyniki badań obrazowych

- a/ obecność zwapnień
- b/ niewidoczny miąższ nerki
- c/ bardzo duże węzły chłonne
- d/ proces niemal w całości umiejscowiony pozanerkowo
- e/ typowa struktura torbielowata

Przeciwwskazaniem do biopsji cienkoigłowej jest:

- A/ wyraźny wzrost poziomu katecholamin
- B/ wiek poniżej 3 miesięcy życia
- C/ mały guz – operacyjny przy ustaleniu rozpoznania
- D/ podejrzenie o guz pęknięty.

Technika biopsji cienkoigłowej w guzach nerek:

- A/ prawidłowe wskaźniki układu krzepnięcia
- B/ znieczulenie ogólne
- C/ wykonanie wkłucia ZAWSZE od strony grzbietu
- D/ wkłucie pod kontrolą usg
- E/ rozmiar igły nie może przekraczać 1,2mm
- F/ dopuszcza się maksymalnie dwukrotne nakłucie guza
- G/ patolog powinien być obecny przy badaniu

KLASYFIKACJA GUZA WILMSA WG NWST (SIOP)

Stadium I – guz ograniczony do nerki i całkowicie usunięty, nieprzerwana torebka guza, guz nie punktowany przed usunięciem, w badaniu mikroskopowym bez naciekania łoża nerki i przerwania torebki

Stadium II – guz szerzy się poza nerkę lecz usunięty jest w całości, naciekanie tkanki okołonerkowej, naciekanie naczyń nerkowych lub zakrzepy nowotworowe w świetle , guz był uprzednio punktowany.

Stadium III – guz wycięty niecałkowicie bez obecności odległych przerzutów

Stadium IV – obecność przerzutów odległych (płuca, wątroba, kości, mózg)

Stadium V – obustronne guzy nerek

KLASYFIKACJA HISTOPATOLOGICZNA

1. nerczaki o niskim stopniu złośliwości (korzystna budowa histopatologiczna)

- a) nerczak płodowy torbielowaty częściowo-zróżnicowany
- b) nerczak z włókniakogruczolakopodobnymi zmianami
- c) nerczak płodowy typ nabłonkowy wysoko zróżnicowany
- d) nerczak mezoblastyczny

2. nerczaki o pośrednim stopniu złośliwości (standardowa histopatologia)

- a) nerczak z niskozróżnicowanym składnikiem nabłonkowym
- b) nerczak z prawidłową lub nieprawidłową blastemą
- c) nerczak z przewagą podścieliska

3. nerczaki o wysokim stopniu złośliwości

- a) nerczak z anaplazją
- b) nerczak z mięsakowatym podścieliskiem
- d) guz o utkaniu mięsaka jasnokomórkowego

4. nerczaki niemożliwe do sklasyfikowania z powodu zastosowanego leczenia przedoperacyjnego

- a) guzy, w których część charakterystycznych składników uległa zniszczeniu
- b) guzy całkowicie martwicze

5. inne guzy nerek

- a) rak jasnokomórkowy nerki
- b) rhabdoid tumor
- c) chłoniak nerki

Przerzuty: naciekanie tkanki okołonerkowej, węzły chłonne (wnęki nerki, paraaortalne, do jamy otrzewnej, krwiopochodne (płuca, wątroba, kości, OUN)).

LECZENIE

Zasadą leczenia nerczaków u dzieci jest terapia kompleksowa polegająca na leczeniu operacyjnym, chemioterapii i radioterapii w sekwencjach zależnych od stadium zaawansowania oraz klasyfikacji histopatologicznej.

Założenia najnowszego schematu Komitetu ds. Nerczaka Międzynarodowego Towarzystwa pediatrów Onkologów (SIOP) uwzględniają utrzymanie 4-tygodniowej lub 6-tygodniowej przedoperacyjnej chemioterapii (w zależności od stadium zaawansowania) u wszystkich pacjentów powyżej 6 miesięcy życia, u których rozpoznanie nerczaka ustala się na podstawie badań obrazowych. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko śródoperacyjnego pęknięcia guza, ogranicza zastosowanie radioterapii pooperacyjnej, otwiera drogę do skutecznego leczenia pacjentów w stadium IV i V. Nefrektomię wykonuje się w 5 tygodniu leczenia wg ściśle określonych zasad. Zaleca się szeroki poprzeczny dostęp śródtrzewnowy z wczesnym podwiązaniem naczyń nerkowych.

Zaleca się także chirurgiczne wycięcie przerzutów płucnych i pozapłucnych, gdy tylko jest to możliwe.

Schematy pooperacyjnej i podtrzymującej chemioterapii i radioterapii są zróżnicowane w zależności od stadium zaawansowania oraz budowy histopatologicznej.

LECZENIE OBUSTRONNYCH GUZÓW WILMSA

1. postać synchroniczna
2. postać metachroniczna

Leczenie zawsze indywidualne. W guzach obustronnych zwykle występuje niekorzystna histopatologia. Stosuje się chemioterapie indukcyjną w celu redukcji masy guzów, następnie zabieg operacyjny po stronie mniej zajętej – operacja oszczędzająca. Ponowna chemioterapia oraz nefrektomia po stronie o większym zaawansowaniu.

Skuteczność leczenia nerczaka płodowego wynosi średnio 85%; do 90% w stadium I i odpowiednio do ponad 30% w stadium IV.

IX

MIĘSAKI TKANEK MIĘKKICH (MTM)

Stanowią 8% nowotworów u dzieci, pod względem częstości występowania w Polsce 6 miejsce po: 1. Białaczkach, 2. Guzach OUN, 3. Chłoniakach, 4. Nowotworach układu współczulnego, 5. Nerczakach. Są to nowotwory złośliwe, pochodzące z mezenchymy, obejmują wszystkie nienabłonkowe nowotwory tkanek miękkich z wyłączeniem tkanki glejowej oraz tkanek podporowych narządów mięsaszowych i trzewi.

Stanowią grupę nowotworów zróżnicowaną pod względem budowy mikroskopowej, dojrzałości i złośliwości. Wyszczególniono ponad 50 typów i podtypów histopatologicznych.

ETIOLOGIA:

Wiele danych wskazuje na udział **czynników genetycznych**:

- występowanie nowotworów w rodzinie: zespół Li-Fraumeni, choroba Recklinghausena, zespół Gardnera, zespół Webera,
- występowanie drugiego nowotworu po leczeniu RMS – nowotwory kości
- translokacje t(2:13)RMS, t(1:13), t(12:13), w guzach M. Ewinga i PNET t(11/22), amplifikacja N-myc, ekspresja C-myc, białko p-53

CECHY BIOLOGICZNE MTM

1. Jedne z najszybciej proliferujących nowotworów (czas podwojenia masy guza 14 dni),
2. Obecność pseudotorebki na obwodzie guza, zbudowanej z uciśniętych tkanek zdrowych, w obrębie których mogą znajdować się nacieki nowotworu, szczególnie w pobliżu naczyń,
3. Tworzenie guzków „skaczących” (skipt lesions), w dalekiej odległości od ogniska pierwotnego, rozległe naciekanie wzdłuż naczyń i nerwów
4. Znaczna skłonność do wznów miejscowych, mimo stosowania leczenia skojarzonego,
5. Wysoki odsetek wczesnych przerzutów do płuc (80% powstaje w pierwszych 2 latach po leczeniu),
6. Zajęcie węzłów chłonnych występuje w późno, w rozsianym procesie nowotworowym (wyjątek: Sa synoviale, RMS alveolare, Lymphangiosarcoma),
7. Zróżnicowana wrażliwość na chemioterapię; leczenie chemiczne ogranicza liczbę wczesnych przerzutów do płuc, w opanowaniu ogniska pierwotnego jest niewystarczające,
8. Względna wrażliwość na radioterapię, skuteczność zależy od masy guza, wymagane dawki 60 Gy.

Aby umożliwić najbardziej racjonalne leczenie, a także stworzyć możliwość porównania wyników, wielośrodkowa niemiecka grupa badawcza CWS wprowadziła podział praktyczny guzów ze względu na wrażliwość na chemioterapię i podobne cechy biologiczne, zaakceptowany przez europejskie międzynarodowe grupy badawcze (francuską SIOP, włoską ICG).

PODZIAŁ PRAKTYCZNY WG CWS-96:

A „**Typu RMS**” – są to guzy wrażliwe na chemioterapię, różnią się histopatologią, przebiegiem klinicznym i rokowaniem.

1) o korzystnej histologii: RMS embryonalne, RMS niezróżnicowany, mięsak niesklasyfikowany.

2) o *niekorzystnej histologii*: RMS alveolare, pozaszkieletowa postać mięsaka Ewinga, PNET, Sarcoma synoviale, mięsak niezróżnicowany.

B. „**NIE- RMS**” o **średniej wrażliwości na chemioterapię**: Alveolar soft-part sarcoma, Leiomyosarcoma, Liposarcoma, Fibrohistiocytoma mal., Mesenchymoma mal., Haemangioperithelioma mal., Haemangiopericytoma mal., Lymphangiosarcoma, congenitale fibrosarcoma, Sarcoma claro-cellulare, Sarcoma epithelioides i in.

Chemioterapia, stosowana wspólnie z radioterapią i chirurgią służy ograniczeniu wystąpienia przerzutów odległych i zminimalizowaniu zabiegów okaleczających.

C. „**NIE – RMS**” o **niskiej wrażliwości na chemioterapię**: Neurofibrosarcoma, Fibrosarcoma, Chondrosarcoma malignum. W leczeniu decydującą rolę odgrywa chirurgiczne wycięcie ogniska pierwotnego i radioterapia.

OBJAWY KLINICZNE:

- niebolesny guz, czasami rozlane zgrubienie o nieostrych granicach, położenie z reguły podpowięziowe tzn. głęboko w tkankach, trudno przesuwalny, mięsaki nadpowięziowe mogą naciekać skórę;
- szybki wzrost lub przyspieszenie wzrostu guza uprzednio obserwowanego przez wiele miesięcy;
- pojawienie się bólu lub parestezji w guzach uprzednio bezobjawowych (objaw późny);
- objawy paranowotworowe (bardzo rzadko): niedokrwistość, napady hypoglikemii, chwiejne nadciśnienie tętnicze.

DIAGNOSTYKA

Badania powinny dostarczyć informacji dotyczących *histopatologii* (ostateczne ustalenie rozpoznania), a także: lokalizacji guza, odgraniczenia od otoczenia, zajęcia węzłów chłonnych, przerzutów odległych, wydolności pozostałych narządów i tkanek (ustalenie stopnia zaawansowania – staging).

1. Diagnostyka radiologiczna:

- przeglądowe rtg guza zależnie od lokalizacji „od stawu do stawu”
- rtg klatki piersiowej w dwóch projekcjach a-p i boczne,
- TC okolicy guza i klatki piersiowej, NMR

inne: urografia, USG, scyntygrafia w zależności od objawów i lokalizacji,

2. Badania laboratoryjne: morfologia z rozmazem, grupa krwi, transaminazy, mocznik, kreatynina, badania endokrynologiczne.

3. **BIOPSJA** zgodnie z zasadami jałowości onkologicznej (otwarta, grubą igłą, rzadziej cienkoigłowa).

Prawidłowe wykonanie biopsji diagnostycznej decyduje o dalszych losach pacjenta. Leczenie chirurgiczne odgrywa kluczową rolę w opanowaniu ogniska pierwotnego nowotworu. Tylko operacje radykalne, z szerokim marginesem rokują dobrze. Dlatego chirurg powinien ocenić możliwość wykonania radykalnego zabiegu już na początku leczenia, przed wykonaniem biopsji diagnostycznej.

Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków stosowane w klasyfikacji przedoperacyjnej podział G-TNM (wg AJC i UICC 1987), w oparciu o:

T – wielkość guza, T1< 5cm, T2>=5cm

M – przerzuty odległe Mo – brak przerzutów, M1 przerzuty obecne

N – regionalne węzły chłonne No –brak przerzutów, N1 – przerzuty obecne

G – stopie złośliwości histologicznej: G1 niski, G2 pośredni, G3 wysoki

Stopnie złośliwości histologicznej (G) ocenia się na podstawie punktowej skali trzech podstawowych cech mikroskopowych: liczby mitoz, obecności martwicy w guzie (w %), zróżnicowania tkanek guza, a także obecności olbrzymich komórek złośliwych, ilości podścieliska, obecności zatorów naczyniowych, naciekającego wzrostu, głębokości guza.

Stanowią one podstawowy czynnik prognostyczny w mięsakach. Guz o cechach G3, niezależnie od wielkości zaliczany jest do III stadium zaawansowania klinicznego.

Stopień zaawansowania	G	T	N	M
I (ab)	G1	T1,T2	N0	M0
II (a,b)	G2	T1,T2	N0	M0
III (a,b)	G3	T1,2	N0	M0
IVa	każdy G	T1,T2	N1	M0
IVb	każdy G	każdy T	każdy N	M1

Do celów klinicznych używana jest **klasyfikacja pooperacyjna amerykańskiej grupy badawczej IRS** (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), posługująca się kryterium radykalności zabiegu.

Stadium I: całkowite wycięcie guza w granicach makroskopowych i mikroskopowych bez zajęcia węzłów.

Stadium II: całkowite wycięcie guza w granicach makroskopowych, możliwa mikroskopowa pozostałość, węzły nie zmienione lub zajęte i usunięte.

Stadium III: guz usunięty niedoszczętnie - pozostałość makroskopowa, zajęte węzły, stan po biopsji guza nieoperacyjnego.

Stadium IV: uogólniona choroba nowotworowa – odległe **przerzuty** do płuc, wątroby, kości, szpiku.

Do złych czynników prognostycznych należą:

przerzuty odległe (M1), (najczęściej do płuc, węzły chłonne kolejnego piętra i po stronie przeciwnej liczone są jako przerzuty odległe), wysoki stopień złośliwości histologicznej G2, G3, wielkość guza nowotworowego powyżej 5 cm – T2 oraz niedoszczętne wycięcie ogniska pierwotnego, tj. pozostawienie makroskopowych i mikroskopowych resztek guza w polu operacyjnym.

MIĘSAKOMIĘŚNIAK PRAŻKOWANOKOMÓRKOWY (RHABDOMYOSARCOMA)

Ok. 70% (wg Grosfielda) nowotworów złośliwych tkanek miękkich u dzieci stanowi mięsak prążkowanokomórkowy (rhabdomyosarcoma – RMS). Płeć: przewaga chłopców (1,4:1,0); częściej chorują dzieci rasy białej. Wiek: dzieci małe 2-5 lat i starsze powyżej 12 rż. Lepiej rokują dzieci młodsze.

Klasyfikacja patologiczna RMS

typ zarodkowy (RMS embrionale), pęcherzykowy (RMS alveolare), groniasty (RMS bothrioides), pleomorficzny (RMS pleomorphicum).

Objawy kliniczne

Zależą od lokalizacji ogniska pierwotnego guza, stopnia zaawansowania i budowy tkankowej guza:

1. 40% RMS zlokalizowanych jest w obrębie głowy i szyi

1/3 przypadków dotyczy oczodołu: wytrzeszcz gałki ocznej, guzowate zgrubienie jednej z powiek, czasem ograniczenie ruchomości gałki ocznej, krwiaki okularowe, zez

inne obszary głowy i szyi – obecność niebolesnej masy guzowatej, może zajmować regionalne węzły chłonne: przeduszne, podżuchwowe i w obrębie kąta żuchwy,

z tego 1/2 przypadków stanowi postać okołooonowa – guzy wywodzące się z zatok obocznych nosa, jamy ustno-gardłowej, ucha środkowego, wyrostka sutkowego, okolicy przyusznej, podskroniowej, mogą rozprzestrzeniać się na podstawę czaszki i naciekać OUN. *Objawy*: wysięk ropno-krwisty z ucha lub nosa, objawy niedrożności przewodów słuchowych, nosowych, gardła, zaburzenia połykania, szczękostisk, objawy neurologiczne, porażenia nerwów czaszkowych.

2. 20% w układzie moczowo-płciowym, guzy najczęściej ze ścian:

pęcherza moczowego - tylnej w obrębie trójkąta pęcherza

gruczołu krokowego, zwykle typ groniasty, *objawy* dysuryczne, zakażenia, krwimocz, krwinkomocz a nawet ostre zatrzymanie moczu,

u dziewcząt w obrębie pochwy i sromu, *objawy*: krwawienia z dróg rodnych, objawy ucisku na pęcherz i odbytnicę, może dochodzić do wypadania mas nowotworowych z otworów naturalnych.

u chłopców z elementów powrózka; guzy okołojądrowe, bezbolesne, niejednokrotnie z przerzutami do węzłów chłonnych pachwinowych i biodrowych.

3. 20% guzy kończyn i tułowia – objawy typowe dla mięsaków

4. 10% inna lokalizacja: wewnątrz klatki piersiowej, w przestrzeni zaotrzewnowej, ze ściany przewodu żółciowego wspólnego, serca, tchawicy, oskrzela.

Przerzuty:

- naciek miejscowy,

- przerzuty do kolejnych pięter węzłów występują rzadziej niż przerzuty odległe;

- przerzuty odległe do płuc, kości, szpiku, OUN, wątroby, przestrzeni zaotrzewnowej.

RMS należy różnicować z innymi drobno-okrągłokomórkowymi guzami tj. neuroblastoma, lymphoma, mięsak Ewinga, PNET. W różnicowaniu wykorzystuje się:

- ocenę w mikroskopie elektronowym obecność miofilamentów aktyny i desminy

- badania immunohistochemiczne, badania z użyciem przeciwciał monoklonalnych – można stwierdzić obecność antygenów mięśni szkieletowych: mioglobiny, troponiny T, tityny

- oznaczanie DNA we fluorocytometrii przepływowej,

- badania genetyczne.

Rokowanie zależy od typu histopatologicznego i lokalizacji. Dobrze rokuje typ RMS embryonale i RMS bothryoides oraz lokalizacja w obrębie głowy i szyi (ale nie okołoponowa!), okolicy okołojądrowej, tułowia. Najgorzej rokują: okolica okołoponowa, kończyn, gruczołu krokowego.

LECZENIE MIĘSAKÓW: skojarzone: chirurgiczne, chemioterapia i radioterapia, kolejność poszczególnych metod leczenia zależy od typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania i lokalizacji.

W guzach chemiowrażliwych leczenie rozpoczyna się od chemioterapii. Jest ona zróżnicowana w zależności od histopatologii: korzystna-leczenie mniej agresywne, niekorzystna-leczenie bardzo agresywne.

W guzach średniowrażliwych leczenie rozpoczyna się, zależnie od możliwości lokalnych – jeśli jest możliwe wykonanie zabiegu doszczętnego i nieokaleczającego - od chirurgii i następnie chemioterapii z radioterapią. Jeśli zabieg mógłby okazać się okaleczający (enukleacja, wypatroszenie oczodołu, amputacja, odjęcie narządu rodniego) wstępnie stosuje się chemioterapię, w następnym etapie radioterapię i leczenie chirurgiczne.

W guzach niewrażliwych na chemioterapię dąży się do wykonania zabiegów doszczętnych z ew. plastyką, uzupełniającą radioterapią i chemioterapią.

Decydująca o wyleczeniu w każdym przypadku mięsaka jest możliwość przeprowadzenia doszczętnego zabiegu chirurgicznego. Chemioterapia zmniejsza masę guza i ułatwia przeprowadzenie zabiegu. Radioterapia jest metodą leczenia miejscowego i stosuje się ją uzupełniająco na pierwotne ognisko nowotworu. Rola radioterapii jako samodzielnej metody jest ograniczona za względu na późne następstwa u dzieci.

GŁÓWNE TYPY HISTOPATOLOGICZNE MIĘSAKÓW

Typ tkanki z której wywodzi się guz	Nowotwory złośliwe	Cechy charakterystyczne
łączna	Włókniakomięsak <i>Fibrosarcoma</i> Włókniakomięsak. <i>F. congenitum</i> . (wrodzony) Włókniakomięsak skóry guzowaty <i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i>	<u>włókniakomięsak (fibrosarcoma)</u> występujący najczęściej u dorosłych, wywodzący się z fibroblastów, może występować w każdej części ciała, jednak najczęściej jest to niebolesny guz w obrębie kończyn, FS congenitum cechy jak FS, dotyczy wyłącznie noworodków i niemowląt, dobre rokowanie
tłuszczowa	Tłuszczakomięsak Liposarcoma	tłuszczakomięsak (liposarcoma), najczęstszy mięsak u dorosłych, u dzieci rzadko, zwykle występuje w obrębie uda, dołu podkolanowego, w obrębie łopatki, daje często wznowy miejscowe,
mięśni gładkich	Mięsak gładkokomórkowy <i>Leiomyosarcoma</i>	<u>mięsaکی mięśni gładkich (leiomyosarcoma)</u> u dzieci występują rzadko, w mięśniach macicy, pęcherza, przewodu pokarmowego
mięśni prążkowanych	Mięsak prążkowanokomórkowy <i>Rhabdomyosarcoma (RMS)</i>	Najczęstszy u dzieci 70% wszystkich MTM
naczyń krwionośnych z śródbłonka z pricytów	<i>Angiosarcoma</i> <i>Haemangi endothelioma malignum</i> <i>Haemangiopericytoma malignum</i>	
naczyń chłonnych	Naczyniakomięsak limfatyczny <i>Lymphangiosarcoma</i>	
maziówka	Mięsak maziówkowy <i>Sarcoma synoviale</i>	S. synoviale rzadko występujący u dzieci, jest związany najczęściej ze strukturami stawowymi kaletką, pochewkami ścięgniastymi najczęściej stawu kolanowego, skokowego,
międzybłonek	Międybłoniak złośliwy <i>Mesothelioma malignum</i>	
nerwy obwodowe – guzy tej grupy charakteryzuje immunohistochemicznie obecność markerów tkanki nerwowej NSE, białka S-100	Nerwiakomięsak <i>Neurofibrosarcoma</i> Guz Neuroektodermalny obwodowy <i>PNET</i> Mięsak Ewinga <i>Sa Ewing</i>	NFS wywodzi się z komórek Schwanna. Komórki guza wykazują dodatnią reakcję na obecność Vimentyny EES/PNET najczęściej w okolicy przykręgosłupowej głowy i szyi, kończyn, wykazują translokację (11/22), ekspresję genu mic2
zwoje współczulne	Nerwiak zarodkowy <i>Neuroblastoma</i> Nerwiak zwojowy zarodkowy <i>Ganglioneuroblastoma</i>	u dzieci leczony oddzielnym programem
struktury przyzwojowe	Przyzwojak chromochłonny <i>Pheochromocytoma</i>	
mezenchyma nieodróżniona	Mięsak mezenchymalny <i>Mesenchymoma malignum</i>	
zarodkowa	Struniak <i>Chondroma</i>	
nieznana histogeneza	Mięsak histiocytarny włóknisty <i>Fibrohistiocytopoma malignum</i> Chrzęstniakomięsak <i>Chondrosarcoma</i> Mięsak pęcherzykowaty <i>Alveolar soft-part sarcoma</i> Mięsak jasnokomórkowy <i>Sa Claro-cellulare</i> Guz olbrzymiokomórkowy <i>Tumor gigantocellularis p.m.</i> (tkanek miękkich) Kostniakomięsak <i>Osteosarcoma</i> tkanek miękkich.	MFH rzadko występują u dzieci, często u dorosłych cechują się polimorficzną budową, obecnością komórek olbrzymich, ekspresją markerów histiocytarnych i mięśni gładkich chrzęstniakomięsaکی (chondrosarcoma), rzadko występujący u dzieci starszych, związany najczęściej ze strukturami stawowymi, umiejscawia się głównie w pobliżu stawu skokowego, kolanowego, ale też i innych stawów,

X

GUZY ZARODKOWE

Stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dzieci. Wywodzą się z komórek rozrodczych i mogą rozwijać się w gonadach lub częściej mają lokalizację pozagonadalną.

Częściej występują u chłopców, po okresie pokwitania proporcje te ulegają odwróceniu. Opisuje się dwa szczyty zachorowań;

I 0-3 lat (przeważają guzy okolicy krzyżowo-ogonowej i guzy jądra)

II > 12 r.ż. (przeważają guzy jajnika)

ETIOPATOGENEZA

Nie została do końca poznana. Postuluje się udział czynników genetycznych:

- duplikacja lub delecja ramienia krótkiego chromosomu 12 (oporność na leczenie)
- współistnienie wad wrodzonych układu moczopłciowego i potworniaków okolicy krzyżowo-ogonowej oraz innych guzów (np. neuroblastoma) i zespołów chorobowych wrodzonych (ataxia-teleangiectasia)
- obecność onkogenu C – myc
- występowanie fenotypu żeńskiego przy 46 XY

EMBRIOGENEZA

Jej znajomość ułatwia zrozumienie lokalizacji pozagonadalnych. Pierwotna komórka germinalna (gonocyt) powstaje ok. 4 tygodnia życia płodowego w endodermie pęcherzyka żółciowego i wędruje do listewek płciowych (mezoderma) zasiedlając się ok. 6 tygodnia życia płodu.

Gonocyty mogą osiedlać się wzdłuż kręgosłupa (bliskie sąsiedztwo) w przestrzeni zaotrzewnowej, śródpiersiu, okolicy szyszynki.

BIOLOGICZNE MARKERY NOWOTWOROWE

Są to substancje, których występowanie w określonych stężeniach jest charakterystyczne dla guzów germinalnych. W warunkach fizjologicznych występują w ustroju w minimalnych stężeniach. Odgrywają istotną rolę w diagnostyce, ocenie skuteczności leczenia oraz sygnalizują nawrót choroby.

AFP - α -fetoproteina - białko surowicy płodu (stopniowo zastępowane przez albuminy), produkowane przez pęcherzyk żółtkowy i hepatocyty. Charakterystyczne dla : yolk sac tumor, ca embryonale, hepatoblastoma.

HCG – choriogonadotropina - podjednostka β -HCG pochodzenia nowotworowego. Charakterystyczna dla guzów z elementami trofoblastu (choriocarcinoma).

PODZIAŁ HISTOPATOLOGICZNY

1. Teratoma – zawiera struktury z 3 listków zarodkowych
80 % ma lokalizację ogonowo – krzyżową, 10 % - szyjną, są to w większości nowotwory łagodne
2. Germinoma – powstaje z pierwotnej komórki jajowej (dysgerminoma) lub nasiennej

(seminoma)

Lokalizacja: gonady, śródpiersie, czaszka. Rzadki u dzieci.

3. Carcinoma embryonale
4. Yolk sac tumor – najczęstszy guz germinalny, przypomina struktury pierwotnego pęcherzyka żółtkowego. Wydziela AFP.
5. Choriocarcinoma – rzadki, bardzo złośliwy, wydziela β -HCG
6. Polyembryoma – bardzo rzadki
7. Gonadoblastoma

NAJCZĘSTSZA LOKALIZACJA

- | | |
|----------------------------|--------------------------------------|
| - Okolica krzyżowo-ogonowa | - 41 % (głównie potworniaki) |
| - Jajniki | - 29 % (potworniaki, yolk sac tumor) |
| - Jądra | - 7 % (potworniaki, yolk sac tumor) |
| - Śródpiersie | - 6 % (potworniaki) |
| - Wewnątrzczaszkowe | - 6 % (seminoma) |
| - Jama brzuszna | - 5 % |
| - Głowa i szyja | - 4 % |
| - Pochwa | - 1 % |

GUZY OKOLICY KRZYŻOWO – GUZICZNEJ

- częściej u dziewczynek
- rozwijają się w łączności z kością guziczną
- mogą wyrastać na zewnątrz w postaci masy zniekształcającej pośladki, umiejscowionej od tyłu za odbytem; rzadziej w okolicy przedkrzyżowej (we wczesnym okresie brak na zewnątrz zmian)
- większa złośliwość guzów rozwijających się u chłopców
- guzy w okresie noworodkowym: zazwyczaj rosną na zewnątrz (75%) i są łagodne (90%), późniejsza diagnostyka => zezłośliwienie procesu u 2/3 chłopców i 1/2 dziewczynek

NOWOTWORY JAJNIKA

1. potworniaki torbielowate
2. złośliwe rozrodczaki
3. potworniaki (dojrzałe, niedojrzałe, guzy, mięsaki)

Objawy:

- bóle brzucha
- powiększenie obwodu brzucha
- nudności, wymioty
- podwyższona temperatura ciała
- zaburzenia oddawania moczu i stolca
- objawy otrzewnowe (skręcenie szypuły guza i jego pęknięcie)
- objawy przedwczesnego pokwitania, plamienia i krwawienia z dróg rodnych (w przypadku guzów hormonalnie czynnych)

- palpacyjnie : guz w podbrzuszu (zazwyczaj pośrodkowo, niewielka ruchomość)

GUZY JĄDER

- najczęściej pochodzenia zarodkowego
- łagodne – potworniaki (częściej)
- złośliwe – yolk sac tumor
- rzadziej rhabdomyosarcoma

Objawy:

- bezbolesne powiększenie jądra (w ciągu 1 – do kilku miesięcy)
- palpacyjnie (bardzo delikatnie) – twardy, niebolesny guz jądra
- brak zmian na skórze moszny

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

1. Okolica krzyżowo – ogonowa :

- USG
- Rtg przeglądowe jamy brzusznej
- rtg boczne kości krzyżowej
- CT
- Rtg klatki piersiowej
- ewentualnie urografia, cystouretrografia
- ewentualnie wlew doodbytniczy
- biomarkery : AFP
- scyntygrafia kościa, rtg kręgosłupa

2. Jajnik :

- USG
- Rtg przeglądowe jamy brzusznej i rtg ap i boczne klatki piersiowej
- Ewentualnie urografia i cystouretrografia
- CT
- Biomarkery : AFP, β -HCG

3. Jądro

- Urografia
- Rtg przeglądowe brzucha i rtg ap i boczne klatki piersiowej
- CT brzucha i miednicy
- Biomarkery : AFP, β - HCG

4. Guzy rozsiane

- CT płuc i mózgu, CT jamy brzusznej, scyntygrafia

UMIEJSCOWIENIE PRZERZUTÓW

- Płuca
- Wątroba
- Węzły chłonne

- CUN
- Kości

KLASYFIKACJA KLINICZNA

CS I - guz < 5 cm, nie naciekający, bez zajęcia węzłów chłonnych, bez przerzutów

CS II - guz > 5 cm, bez zajęcia węzłów chłonnych, bez przerzutów

CS IIIa – guz o różnej wielkości z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych

CS IIIb – guz zajmujący otrzewną lub opłucną (wysięki)

CS IV – guz z przerzutami odległymi

STRATEGIA LECZENIA

Zależy od :

- Początkowego zaawansowania choroby (stadium kliniczne) i stadium pooperacyjnego (TNM)
- Charakteru wydzielniczego lub niewydzielniczego guza, jego składników histologicznych, początkowego poziomu AFP (< lub > 15000 mg/ml)

Na tej podstawie wydzielono dwie grupy prognostyczne, do których odpowiednio dostosowano intensywność leczenia :

1. Grupa ryzyka standardowego
2. Grupa ryzyka wysokiego

Jeśli istnieje możliwość radykalnego usunięcia guza (CS I i II) jako pierwszy etap stosowane jest leczenie chirurgiczne. W przypadku guzów jądra bardzo istotne jest usunięcie z dostępu pachwinowego. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych stosuje się chemioterapię wstępną, która powinna zmniejszyć rozmiary guza i ułatwić leczenie chirurgiczne. Po zabiegu usunięcia guza pierwotnego stosowana jest chemioterapia uzupełniająca. Leczenie prowadzi się pod kontrolą markerów nowotworowych.

XI

GUZY OUN

EPIDEMIOLOGIA

Pierwotne nowotwory centralnego systemu nerwowego stanowią około 23% wszystkich schorzeń nowotworowych u dzieci, zajmując drugie miejsce po białaczkach. Zachorowalność ocenia się na 2,2-2,5 przypadków na 100 000 dzieci w pierwszej dekadzie życia rocznie. Około 24% guzów występuje poniżej 3 roku życia, 43% w wieku od 3 do 10 lat i ok. 33% powyżej 10 roku życia. Nieco częściej chorują chłopcy 1.2 : 1. Proporcja guzów o niskiej złośliwości do guzów o wysokiej złośliwości wynosi 1,3 : 1. **Czynnikami predysponującymi** do zachorowania są m.in. niektóre schorzenia genetycznie uwarunkowane jak np. neurofibromatoza, zespół Li-Fraumeni, zespół von Hippel-Lindau, pierwotne i wtórne niedobory odporności. Guzy mózgu mogą pojawiać się również, jako wtórne nowotwory u dzieci, po wcześniejszej ekspozycji na napromienianie, po leczeniu immunosupresyjnym.

KLASYFIKACJA GUZÓW OUN

Klasyfikacja histologiczna guzów czaszki wg WHO

1. Guzy wywodzące się z tkanki neuroepitelialnej
 - a. Glejaki (astrocytoma, oligodendroglioma, ependymoma)
 - b. Guzy z pierwotnych komórek nerwowych (neuroblastoma, medulloblastoma/PNET)
2. Guzy z nerwów obwodowych
3. Guzy oponowe (meningioma, meningosarcoma, melanoma)
4. Pierwotne chłoniaki mózgu
5. Guzy germinalne (seminoma, teratoma)
6. Guzy z okolicy siodła tureckiego (craniopharyngioma)
7. Guzy przerzutowe

Guzy pochodzenia neuroektodermalnego stanowią przeważającą liczbę nowotworów OUN u dzieci, w tym 50% to medulloblastoma/PNET, następnie glejaki o różnym stopniu złośliwości, wyściółczaki. Rzadko spotyka się guzy pochodzenia mezodermalnego (naczyniaki, mięsaki, tłuszczaki, kostniaki) i nowotwory z komórek wewnętrznego wydzielania (szyszyniak, gruczolak przysadki). 8% wszystkich nowotworów OUN u dzieci to guzy dysontogenetyczne (craniopharyngioma, teratoma, inne guzy germinalne). Klasyfikacja histologiczna ma zasadnicze znaczenie w wyborze metody i strategii leczenia, klasyfikacja topograficzna odgrywa rolę pomocniczą. W badaniach cytogenetycznych nowotworów łagodnych OUN stwierdza się często diploidię, zmianom złośliwym towarzyszyć może triploidia i tetraploidia, opisuje się również występowanie monosomii 22 czy utratę heterozygotyczności chromosomu 17 (rhabdoid / teratoid tumor)

Topograficzny podział guzów OUN

Nowotwory śródczaszkowe

- A. Guzy podnamiotowe (55-60%)
 - a. guzy półkul mózdku
 - b. guzy robaka mózdku i okolicy IV komory
 - c. guzy pnia mózgu
 - B. Guzy nadnamiotowe (35-40%)
 - a. półkul mózgowych
 - b. guzy okolicy siodła tureckiego, III komory i chiasma opticum
 - c. guzy szyszynki i blaszki czworaczej
1. Nowotwory kanału kręgowego (ok.5%)
- A. Zewnątrzoponowe
 - B. Wewnątrzoponowe
 - a. zewnątrzrdzeniowe
 - b. śródrdzeniowe

OBJAWY KLINICZNE

- ogólne – wynikające ze wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.
- specyficzne – zależne od lokalizacji guza, wynikające z ubytku, ucisku, obrzęku, wylewu krwi do guza lub otaczających tkanek.

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego może być wywołany zwiększającą się masą guza, bądź też wynikać z powstałych zaburzeń w odpływie płynu mózgowo-rdzeniowego. Obraz kliniczny uzależniony jest od wieku dziecka oraz dynamiki zmian. Uporczywy ból głowy i wymioty, zwłaszcza poranne, zawsze jednak powinny budzić podejrzenie nowotworu mózgu.

U niemowląt dominują zmiany zachowania od apatii i senności do pobudzenia i płaczliwości, a także biegunka i wymioty. Objawy ostrego wodogłowia mogą pojawić się wcześniej, jednak obraz dna oka długo pozostaje prawidłowy.

U dzieci starszych wzmożone ciśnienie śródczaszkowe manifestuje się sennością, apatią, bólami głowy, często przy towarzyszących porannych wymiotach. Wcześniej niż u niemowląt dochodzi do zmian na dnie oczu z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, upośledzeniem ostrości wzroku i podwójnym widzeniem. Krytycznym momentem gwałtownego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego może być wklonowanie mózgu, gdy dochodzi do zatrzymania krążenia i oddychania, a także odmóżdzeniowych napadów tonicznych.

Objawy specyficzne

Guzy mózdku wcześniej dają objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, zaburzenia równowagi, ataksję, oczopląs poziomy, podwójne widzenie, niezdolność ruchową i zmniejszenie napięcia mięśniowego.

Guzy robaka mózdku i okolicy dna komory IV – dominują objawy nadciśnienia śródczaszkowego, ataksja tułowia i kończyn dolnych, skandowana mowa lub spowolnienie mowy, często dochodzi do wklonowania mózgu.

Guzy pnia mózgu – mogą powodować uszkodzenie jąder nerwów czaszkowych w moście i opuszcze (V-XII) objawiające się podwójnym widzeniem, niewyraźną mową lub zaburzeniami połykania, niedowładami spastycznymi kończyn, zaburzeniami czucia i objawami mózdkowymi.

Guzy nadnamiotowe cechuje wielka różnorodność objawów miejscowego uszkodzenia mózgu:

- okolica czuciowo-ruchowa – przeciwstronne niedowłady spastyczne i zaburzenia czucia
- okolica przedruchowa płatów czołowych - zaburzenia psychiczne: spowolnienie, senność, zaburzenia pamięci i krytycyzmu, niekiedy euforia
- obszar styku skroniowo-ciemieniowo-potylicznego: zaburzenia mowy, orientacji w schemacie ciała, agrafia, aleksja, akalkulia, apraksja
- guzy płatów skroniowych – omamy wzrokowe i słuchowe, ubytki w polu widzenia, skroniowe napady padaczkowe
- guzy płatów potylicznych – ubytki w polu widzenia
- okolica analizatora wzrokowego – ślepotą korową, tj. brak rozumienia widzianych ludzi, przedmiotów
- okolica korowych analizatorów mowy – afazja
- guzy półkul położone głęboko – objawy pozapiramidowe, rzadziej niedowłady kurczowe lub zespół wzgórzowy
- guzy komór bocznych – wczesne krwawienia dokomorowe
- okolica siodła tureckiego, komory III i skrzyżowania nn. wzrokowych – niedowidzenie i ubytki w polu widzenia
- okolica lejka, podwzgórza i przysadki – karłowatość lub charłactwo przysadkowe, moczówka prosta, niedoczynność tarczycy, przedwczesne dojrzewanie płciowe
- guzy szyszynki i blaszki czworaczej szybkie objawy nadciśnienia śródczaszkowego (typowy objaw Parinaud – „zachodzącego słońca” – zwrot gałek ocznych ku dołowi na skutek uszkodzenia ciałek czworaczych), często nierówność źrenic i brak ich reakcji na światło
- objawy guzów kanału kręgowego zależą od wysokości, na której znajduje się guz, rozległości procesu i jego punktu wyjścia (wewnątrz lub zewnątrzrdzeniowy).

DIAGNOSTYKA GUZÓW OUN

W diagnostyce guzów OUN, poza **wywiadem** i dokładnym **badaniem neurologicznym** stosuje się:

- **techniki obrazowe**: standardowe badanie radiologiczne czaszki, TK, NMR, PET (tomografia pozytronowa) i arteriografia tętnic mózgowych w zależności od wskazań.
- **badanie okulistyczne** – dno oka, pole widzenia. Obecność objawów zastoinowych na dnie oczu stanowi przeciwwskazanie do wykonania **punkcji lędźwiowej**.
- **płyn mózgowo-rdzeniowy** - możemy stwierdzić zwiększenie stężenia białka i wzrost liczby limfocytów lub krwinek czerwonych, obecność komórek nowotworowych.
- **biomarkery nowotworowe** - α -fetoproteina, HCG
- **eeg, potencjały wywołane**
- **badanie histo-patologiczne**

- **badanie endokrynologiczne**
- **ocena psychologiczna**

LECZENIE

Leczenie operacyjne jest podstawową metodą leczenia guzów OUN u dzieci, chociaż sam zabieg operacyjny zapewnia wyleczenie tylko w około 20% przypadków. Guzy zlokalizowane w półkulach mózgu i mózdzku są zazwyczaj dostępne dla chirurga, który stara się usunąć tkanki nowotworowe w sposób radykalny. Radykalność chirurgiczna jest najistotniejszym czynnikiem prognostycznym. Celem zabiegu chirurgicznego jest maksymalna resekcja bez nieodwracalnych uszkodzeń, uzyskanie materiału do badania histopatologicznego, zmniejszenie wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego.

Chemioterapia jest istotną składową protokołów leczniczych. Jej rodzaj jest uzależniony od rodzaju guza, jego zaawansowania oraz wieku dziecka. Zakres chemioterapii limituje obecność bariery krew-mózg, heterogenność guza, różna kinetyka komórek nowotworowych. Nowotwory, w których stosuje się chemioterapię to m.in.: medulloblastoma, PNET, ependymoma, astrocytoma. Dodatkowymi czynnikami zwiększającymi penetrację cytostatyków do guza są: środki osmotyczne (Mannitol), napromienianie.

Radioterapia jako metoda leczenia uzupełniającego zapobiega wznowom lokalnym. Napromienianie musi objąć przede wszystkim łożę po usuniętym guzie. W przypadku guzów histologicznie złośliwych, dających rozsiew do płynu mózgowo-rdzeniowego, konieczne jest poszerzenie pola napromieniania do całego mózgowia i rdzenia kręgowego. Odległe skutki radioterapii prowadzonej w okresie rozwoju układu nerwowego i kośćca są bardzo poważne i tym silniej wyrażone, im dziecko jest młodsze. W ostatnich latach uzyskano znaczny postęp dzięki lepszej znajomości biologii nowotworów, nowym metodom obrazowania oraz nowym technikom napromieniania (radioterapia konformalna, brachyterapia sterotaktyczna, radiochirurgia, gammaknife). Mimo tego zakres radioterapii u dzieci poniżej 3 roku życia jest bardzo ograniczony.

Wielolekowa chemioterapia pozwoliła na eliminację radioterapii u dzieci poniżej 3 r.ż., zastrzegając ją dla chorych, u których w trakcie chemioterapii wystąpiła wznowa lub progresja guza nie usuniętego w całości lub tylko po biopsji diagnostycznej.

XII

HISTIOCYTOZA

Terminem „histiocytozy” określa się grupę chorób z pogranicza procesów zapalnych i nowotworowych, u których podłoża leży proliferacja/rozrost komórek układu fagocytów jednojądrzastych. W patogenezie tych zespołów bierze udział ciągła, niekontrolowana stymulacja immunologicznych komórek prezentujących antygen, prowadząca do ich proliferacji i akumulacji. Wszystkie komórki ulegające rozrostowi należące do grupy histiocytoz pochodzą z szeregu: komórka pnia -> mieloblast/monoblast -> **monocyt** -> **makrofag / komórka dendrytyczna** (w tym komórki Langerhansa). Za przynależnością histiocytoz do chorób rozrostowych przemawiają: skłonność do rozsiewu, zmiany destrukcyjne w tkankach miękkich i kościach, niekiedy gwałtowna progresja prowadząca do zgonu oraz skuteczność chemio- i radioterapii. Natomiast argumenty przeciw to: częste spontaniczne remisje, prawidłowa zawartość DNA w komórkach Langerhansa oraz reaktywny charakter nacieków komórkowych (brak cech złośliwości histopatologicznej).

Podział histiocytoz:

I Klasa histiocytoza z komórek Langerhansa (LCH), dawniej zwana Histiocytosis X; proliferują komórki dendrytyczne - patologiczne komórki Langerhansa

II Klasa

- choroba Rosai-Dorfmana (sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, SHML)
- zespół hemofagocytowy związany z infekcją (infection-associated hemophagocytosis, IAHS)
- rodzinna erytrofagocytarna limfohistiocytoza (familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis, FEL)

III Klasa = złośliwe rozrosty histocytowe:

- ostra białaczka monocytowa (AML M4)
- histiocytoza złośliwa
- chłoniak histiocytarny

Najczęstszą chorobą z tej grupy jest histiocytoza z komórek Langerhansa, która była w przeszłości dzielona na trzy podtypy: **ziarniniak kwasochłonny** (pojedyncza zmiana

kostna), choroba **Handa-Schüllera-Christiana** (kości, skóra, moczówka prosta, wytrzeszcz gałki ocznej), choroba **Abta-Letterera** (skóra, wątroba, śledziona, węzły chłonne, szpik, płuca, zapalenie ucha środkowego z wysiękiem).

Histiocytoza z komórek Langerhansa zdarza się 2–5 razy /1 mln/rok, szczyt zachorowań to 1-4 rok życia (w naszym ośrodku w latach 1998 – 2004 leczylimy 4 postaci rozsiane, 2 przypadki choroby Rosai-Dorfmana oraz 4 - ziarniniaków kwasochłonnych).

Objawy:

- 1) kości (78%) – zmiany lityczne pojedyncze lub mnogie w kościach: czaszki, kończyn dolnych i górnych, żeber, miednicy;
- 2) skóra (20%) – rozsiane złuszczone zmiany grudkowe (przypominające atopowe zapalenie skóry), objawy skazy krwotocznej, wrzodzące zmiany ziarninowe, znamiona ksantomatyczne, brązowe zmiany plamiste
- 3) błony śluzowe (20%) – owrzodzenia, krwawienia - jama ustna, przewód pokarmowy – biegunka, utrata masy ciała, rozchwianie zębów
- 4) płuca (25-30%) – nacieczenie tkanki płucnej – kaszel, duszność, pneumothorax
- 5) zapalenie ucha środkowego
- 6) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (15-20%) – zaburzenia hormonalne – moczówka prosta, niedobór hormonów tarczycy, płciowych, wzrostu,
- 7) węzły chłonne (30%) – powiększenie
- 8) wątroba i śledziona (25-30%) – powiększenie, dysfunkcja (wydłużenie czasu protrombinowego)
- 9) szpik (30%) – dysfunkcja (pancytopenia)

W wywiadzie należy zwrócić uwagę na: czas pojawienia się objawów, objawy ogólne ew. bóle kostne, zahamowanie wzrostu i przyrostów masy ciała (siatki centylowe), poliurię, biegunki.

W badaniach dodatkowych należy uwzględnić:

- 1) badania laboratoryjne oceniające funkcję szpiku, nerek i wątroby
- 2) badania hormonalne w tym ew. wykładniki laboratoryjne moczówki prostej,
- 3) rtg kośćca
- 4) rtg / CT klatki piersiowej
- 5) usg jamy brzusznej
- 6) RMI ośrodkowego układu nerwowego (przysadka)

- 7) Konsultacje: laryngologiczna (ocena uszu i słuchu), okulistyczna, neurologiczna
- 8) pobranie wycinka do badań histopatologicznych (obraz z mikroskopu świetlnego) / immunohistochemicznych (CD1a, białko S100) / mikroskopu elektronowego (ziarnistości Birbecka – **występują tylko w normalnych i patologicznych komórkach Langerhansa**)

W terapii histiocytoz dostępne są następujące opcje:

- „wait and see” (w przypadku postaci jednoogniskowej bez możliwości usunięcia),
- chirurgiczne usunięcie pojedynczej zmiany
- lokalna steroidoterapia / radioterapia
- chemioterapia w zależności od kwalifikacji do grupy ryzyka (wiek dziecka, zajęcie jednego, wielu narządów, objawy dysfunkcji) – prednizon, winblastyna, etopozyd, merkaptopuryna
- substytucja hormonalna – wazopresyna w moczówce
- tzw. leczenie drugiego/trzeciego rzutu – immunosupresja (cyklosporyna + chemioterapia), intensywne chemioterapia (Ara-C, MTX, 2CdA).

Do odległych następstw choroby należą: moczówka prosta, niskorosłość, niedoczynność tarczycy, wtórny brak miesiączki, przewlekłe zap. dróg żółciowych, marskość wątroby, zaburzenia neurologiczne, zespoły mózdkowe, opóźnienie psychoruchowe, zab. chodu, głuchota, utrata zębów stałych, niewydolność oddechowa i ślepoty.

Dla lekarza pierwszego kontaktu:

- wykonać rtg w przypadku bólów kości, uwypuklenia miękkiego nad kośćmi pokrywy czaszki
- zajęcie skóry w histiocytozie może wyglądać jak atopowe zapalenie skóry odporne na leczenie (2 przypadki w naszym materiale)
- skierować do laryngologa w przypadku przewlekającego się wycieku z ucha
- w przypadku wizyty ambulatoryjnej pacjenta po leczeniu histiocytozy należy pamiętać o objawach moczówki prostej, innych niedomogach hormonalnych i bólach kostnych

XIII

ZASADY LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Strategia leczenia przeciwnowotworowego u dzieci oparta jest o skojarzenie podstawowych metod leczenia stosowanych w onkologii: chemioterapii, chirurgii i radioterapii. Ulepszone metody diagnostyki, określania stopnia zaawansowania choroby, coraz lepsza znajomość kinetyki nowotworów pozwoliły na opracowanie najbardziej skutecznych metod i programów leczenia.

W nowotworach układowych takich jak białaczki, chłoniaki, chemioterapia skojarzona z radioterapią jest podstawową metodą leczenia. Odrębności guzów litych wieku dziecięcego (pochodzenie sarkomatyczne, duża złośliwość histopatologiczna i kliniczna, wczesne przerzuty, dobra odpowiedź na chemioterapię) wymagają odpowiedniego dostosowania wszystkich dostępnych metod leczenia dla uzyskania trwałej remisji i wyleczenia. O kolejności zastosowania chemioterapii, opracowania chirurgicznego ogniska pierwotnego lub przerzutów i radioterapii decyduje typ histopatologiczny guza i jego umiejscowienie, stopień zaawansowania klinicznego, wiek i stan ogólny pacjenta oraz chemiowrażliwość i promienioczułość nowotworu. Optymalny plan leczenia poszczególnych rodzajów nowotworów oparty został na ocenie wyników terapii uzyskanych w kontrolowanych badaniach klinicznych, przeprowadzanych u bardzo dużej liczbie grupy chorych w wielu współpracujących ze sobą ośrodkach europejskich i światowych. W pracach tych ośrodków uczestniczy również Polska za pośrednictwem Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Guzów Litych, która skupia wszystkie polskie centra onkologii dziecięcej.

CHEMIOTERAPIA

Celem chemioterapii onkologicznej jest zahamowanie podziałów komórkowych prowadzące do śmierci komórek nowotworowych. Większość zjawisk związanych z takim działaniem leków stosowanych w chemioterapii dokonuje się na poziomie komórkowym, stąd zrozumienie ich wymaga przypomnienia procesów zachodzących podczas wzrostu i podziałów tkanek prawidłowych i nowotworowych.

Cykl komórkowy (okres od jednego do drugiego podziału komórki)

faza G ₀	komórki spoczynkowe, nieproliferujące, poza cyklem komórkowym, niewrażliwe na chemioterapię, większość nowotworowych pozostaje w przedłużonej tej fazie
faza G ₁	faza wzrostu, produkcja białek swoistych dla danej komórki, jej wzrost, różnicowanie struktur cytoplazmatycznych, produkcja enzymów do syntezy DNA
faza S	faza syntezy DNA, podwojenie materiału genetycznego, podwojenie chromosomów
faza G ₂	krótka faza wzrostu, specjalizacja białek, synteza RNA, produkcja wyspecjalizowanego DNA podziałowego
faza M	faza mitozy czyli podziału komórki na dwie potomne, składa się na nią profaza, metafaza, anafaza, telofaza

Wzrost nowotworu zależy więc od kilku czynników. Są to:

1. czas trwania cyklu podziałowego komórek nowotworowych – w większości nowotworów jest on dłuższy niż komórek zdrowych
2. frakcji wzrostowej tkanki nowotworowej, czyli ilości komórek klonogennych, proliferujących, będących w aktywnych fazach cyklu komórkowego
3. wielkości utraty komórkowej – odbywa się ona wskutek złuszczenia, obumierania komórek, niszczenia w wyniku działania mechanizmów odpornościowych gospodarza.

Największą wrażliwość na chemioterapię wykazują klonogenne komórki proliferujące, dlatego przy tworzeniu programów leczniczych wykorzystano znajomość kinetyki komórek nowotworowych, zależność efektu terapeutycznego od mechanizmu działania, dawki, sposobu podawania cytostatyków. Opracowanie programów obejmujących stosowanie skojarzone cytostatyków zamiast monoterapii stanowiło istotny postęp w onkologii.

Ogólne zasady chemioterapii obejmują:

1. wszystkie leki zastosowane w programie wielolekowym muszą być skuteczne w monoterapii przeciwko danemu rodzajowi nowotworu
2. leki powinny wykazywać działanie synergistyczne a mechanizmy ich działania powinny się wzajemnie uzupełniać
3. nie mogą nakładać się działania niepożądane poszczególnych cytostatyków
4. dawki leków nie powinny być wyższe, niż stosowane w monoterapii

Leki przeciwnowotworowe można podzielić wg budowy chemicznej, mechanizmu działania, wpływu na poszczególne fazy cyklu komórkowego. Wszystkie wpływają na procesy wewnątrzkomórkowe związane z replikacją DNA, transkrypcją mRNA, produkcją i działaniem białek biorących udział w podziałach komórkowych.

W zależności od wpływu na kinetykę komórek nowotworowych cytostatyki można podzielić na 3 grupy:

1. działające niezależnie od cyklu komórkowego – również na fazę G_0 – np. Nitrogranulogen, Encorton
2. działające specyficznie w cyklu komórkowym, niezależnie od jego fazy – nie działają na fazę G_0 – leki alkilujące, antybiotyki przeciwnowotworowe, pochodne nitrozomocznika
3. działające tylko w określonej fazie cyklu komórkowego – antymetabolity, antymitotyki, inhibitory polimerazy, kortykoidy

Wyróżniono 5 podstawowych grup leków przeciwnowotworowych:

1. antymetabolity – działające jako fałszywe substraty w procesach biosyntezy kwasów nukleinowych
 - antagoniści kwasu foliowego – np. metotrexat
 - antagoniści puryn – np. merkaptopuryna, tioguanina
 - antagoniści pirymidyn – np. arabinozyd cytozyny, fluorouracyl
2. antybiotyki przeciwnowotworowe – działające na podwójną spiralę DNA min. jako inhibitory topozomerazy które przez uniemożliwienie rozdzielania składowych helisy DNA indukują proces apoptozy np. doksorubicyna, adriamycyna, aktynomycyna

3. leki alkilujące – działają poprzez wiązania kowalencyjne grup alkilowych do różnorodnych biologicznie czynnych elementów budulcowych DNA, uniemożliwając syntezę kwasów nukleinowych np. cyklofosamid, ifosfamid, dakarbazyna, cis-platyna
4. alkaloidy roślinne – zaburzają procesy powstawania lub rozpadu tubuliny, białka tworzącego wrzeciono kariokinetyczne np. winkrystyna, winblastyna, etoposid, paclitaksel
5. inne – np. asparaginaza – brak aminokwasu asparaginy uniemożliwia niektórym nowotworom syntezę istotnych biologicznie białek.

Warunkiem skuteczności chemioterapii, oprócz prawidłowego doboru leków i ich dawek jest odpowiedni rytm prowadzenia leczenia. Cytostatyki nie wykazują wybiórczości w swoim działaniu i niszczą w takim samym stopniu komórki nowotworowe jak i dzielące się komórki tkanek zdrowych. Wykorzystuje się więc znacznie większe możliwości naprawcze populacji komórek prawidłowych w porównaniu z populacją nowotworową. Przerwy pomiędzy kolejnymi blokami leczenia powinny umożliwić odbudowę tkanek zdrowych, a nie powinny pozwolić na repopulację komórek nowotworowych.

W odniesieniu do nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego chemioterapia jest leczeniem podstawowym i obejmuje **3 fazy**:

1. **indukcję remisji całkowitej**
2. **konsolidację** czyli wzmocnienie remisji
3. **podtrzymywanie uzyskanej remisji**

W standardowym leczeniu guzów litych u dzieci stosuje się:

1. **chemioterapię indukcyjną** – stosowaną przed radykalnym leczeniem miejscowym pozwala na:
 - zmniejszenie masy guza i przywrócenie jego operacyjności
 - likwiduje konieczność wykonywania zabiegów okaleczających np. usunięcia pęcherza moczowego, amputacji kończyn, wyopatroszenia oczodołu
 - niszczy mikroskopijne ogniska rozsiewu, obniża zdolność komórek nowotworowych do przerzutowania
 - usuwa lub zmniejsza zjawisko przyspieszenia wzrostu nowotworu, spowodowanego zmniejszeniem jego masy
 - stwarza możliwość oceny in vivo przez histopatologa skuteczności stosowanego leczenia i umożliwia ew. zmianę postępowania
2. **chemioterapię uzupełniającą** – stosowana po radykalnym leczeniu miejscowym, jakim jest chirurgia i radioterapia guza pierwotnego, ma zapobiegać ujawnieniu się przerzutów i ew. odrostowi guza w przypadku mikroskopijnej nieradykalności
3. **chemioterapię paliatywną** – poprawiającą komfort przeżycia, mającą działanie przeciwbólowe; stosowana jest w dawkach pozbawionych działań ubocznych.

RADIOTERAPIA

Obok chirurgii stanowi podstawową metodę leczenia lokoregionalnego. Współcześnie dysponuje szerokim zakresem metod fizycznych, technicznych i radiologicznych umożliwiających koncentrację

wysokiej dawki promieniowania w obrębie guza z równoczesnym maksymalnym zmniejszeniem ekspozycji tkanek zdrowych. Oprócz tradycyjnych izotopów promieniotwórczych (kobalt-60 – emituje promieniowanie o energii ok. 1,33 MeV) obecnie najczęściej stosuje się liniowe przyspieszacz cząstek, w których wiązka elektronów przyspieszana jest do bardzo wysokich energii (rzędu kilkunastu i kilkudziesięciu MeV) w synchronicznie zmieniającym się polu magnetycznym. Podstawowe znaczenie ma dokładne wyznaczenie pola napromienianego oraz ustalenie współczynnika terapeutycznego czyli dawki promieniowania o największej skuteczności przeciwnowotworowej oraz najmniejszej toksyczności.

Ograniczenie skuteczności tej metody u dzieci wynika z kilku przyczyn:

- z mniejszej promienioczułości guza w części centralnej, ograniczającej radykalność leczenia miejscowego
- z dużej wrażliwości wzrastającego ustroju na napromienianie
- z faktu, że powikłania popromienne są tym większe, im młodsze dziecko poddane jest radioterapii
- z możliwości wystąpienia zahamowania wzrostu lub zaburzeń jego harmonii - wskutek uszkodzenia układu kostnego, chrząstek i mięśni
- z łatwości uszkodzenia tkanek i narządów – napromienienie wątroby, nerek, płuc może prowadzić do wczesnych i późnych uszkodzeń oraz zaburzeń ich funkcji
- z możliwości wystąpienia zaburzeń hormonalnych, rozrodczych i genetycznych (konsekwencją może być opóźnienie dojrzewania płciowego, bezpłodność, niedoczynność tarczycy, niedomoga przysadki)
- z ryzyka rozwoju wtórnego nowotworu w obszarze napromienianym

CHIRURGIA

Operacyjne leczenie guzów nowotworowych u dzieci, poza szczególnymi sytuacjami – zabiegami ze wskazań życiowych, nie powinny być przeprowadzane w trybie pilnym. Zabieg operacyjny powinien być zaplanowany, po określeniu stanu ogólnego chorego, ocenie wyników badań obrazowych i biochemicznych oraz ocenie możliwości wykonania doszczętnego zabiegu operacyjnego.

Zabiegi diagnostyczne mają za zadanie dostarczyć dostatecznie dużo materiału badawczego tak, by była możliwa ocena procesu rozrostowego w stosunku do podścieliska. Wymagane jest przestrzeganie następujących zaleceń technicznych:

- cięcie skórne powinno być najmniejsze z możliwych, stosowne do przebiegu naturalnych linii ciała i uwzględniające późniejszy, ostateczny zabieg operacyjny (płaszczyzna cięcia uznawana jest za miejsce rozsiewu)
- oprócz odpowiednio dużego fragmentu należy pobrać tkankę żywą, a nie masy martwicze
- pobierać materiał z odpowiednim marginesem tkanek zdrowych i unikać ich mechanicznego uszkodzenia
- odpowiednio utrwalić pobrany materiał

Przyczyny odraczania zabiegu pierwotnego:

- wielkość guza uniemożliwiająca usunięcie go w całości
- duże ryzyko pęknięcia śródoperacyjnego

- naciekanie lub bezpośrednia łączność z ważnymi życiowo narządami
- konieczność wykonania zabiegu okaleczającego
- zmniejszenie rozmiarów tkanki nowotworowej do guza resztkowego po chemio i radioterapii
- wymagana ocena histopatologiczna tkanki guza i jego zasięgu po wstępnym leczeniu

W operacyjnych wycięciach ogniska pierwotnego stosuje się:

1. operacje doszczętne makro i mikroskopowo - decydujące o wyleczeniu
2. operacje uznane jako doszczętne makroskopowo, po zniszczeniu pozostałości mikroskopowych za pomocą uzupełniającej chemioterapii i ew. radioterapii
3. operacje usunięcia guza pierwotnego, które nie mają decydującego wpływu na końcowy wynik leczenia skojarzonego.

Jednym z rodzajów leczenia chirurgicznego stosowanym u dzieci jest tzw. chirurgia redukcyjna, mająca za zadanie zmniejszyć masę guza i tym samym zwiększyć skuteczność chemioterapii. Te zabiegi stosuje się najczęściej w przebiegu chłoniaków nieziarniczych w lokalizacji brzusznej, w zwojakach zarodkowych rzadziej w mięskach tkanek miękkich.

Leczenie chirurgiczne stosowane jest również w celu leczenia ognisk przerzutowych. Najczęściej zabieg ten dotyczy płuc, wątroby, skóry.

IMMUNOTERAPIA

Dotychczasowymi metodami terapeutycznymi osiągnięto pewne plateau w zakresie poprawy wyników leczenia onkologicznego. Immunoterapia wykorzystuje własne mechanizmy odpornościowe ustroju w celu eliminacji nieprawidłowych komórek nowotworowych. Możemy wyróżnić kilka rodzajów terapii immunologicznej:

I. Czynna – „szczepionki” przeciwnowotworowe –

- peptydy nowotworowe z dodatkiem adjuwantów - mają za zadanie zwiększyć odpowiedź immunologiczną przez wywołanie odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów CD8+
- komórki dendrytyczne – inkubowane ex vivo z białkami nowotworowymi i przetoczone choremu, pobudzają odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów T
- cytokiny – aktywujące swoistą odpowiedź cytotoksyczną (IL-2, IL-12) lub poprawiające prezentację antygeny (GM-CSF)

II. Bierna – przeciwciała monoklonalne – mogą być skierowane przeciwko różnym celom: antygenom nowotworowym, cytokinom, receptorom. Można do nich dołączyć leki przeciwnowotworowe, radioizotopy, toksyny. Stosuje się je również w warunkach in vitro w transplantologii do oczyszczania szpiku kostnego z komórek nowotworowych. W praktyce klinicznej zastosowanie znalazły:

- antyCD52 - MabCampath,
- antyCD-20 - Mabthera,
- antyCD20 skoniugowany z itrem - Zevalin
- antyEGFR (naskórkowy czynniki wzrostu) – Herceptin

III. Pobudzenie odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów T

- LAK – zastosowanie limfocytów cytotoksycznych
 - TIL – zastosowanie limfocytów naciekających nowotwór
 - DLI – podanie limfocytów allogenicznego dawcy szpiku kostnego
 - GVL, GVT – wykorzystanie efektu przeszczep przeciwko białaczce lub przeszczep przeciwko guzowi
- IV. Biologiczne modyfikatory odpowiedzi immunologicznej – zmieniające relacje między układem odpornościowym a komórkami nowotworowymi.
- interferony – oprócz działania przeciwwirusowego, zwiększają ekspresję antygenów nowotworowych, aktywność cytotoksyczną komórek NK, hamują angiogenezę
 - czynniki wzrostu – G-CSF, GM-CSF, EPO.
 - Cytokiny – IL-2, IL-18

Wydaje się, że przyszłość immunoterapii związana jest ze zwiększeniem spektrum możliwości badań genetycznych, lepszym poznaniem biologii nowotworów, które stwarzają nadzieję na znalezienie skuteczniejszych metod kontroli nowotworzenia.

TERAPIA GENOWA

Transformacja nowotworowa jest to złożony wieloetapowy proces, będący konsekwencją zmian ekspresji różnych genów, których produkty są istotne dla wzrostu, różnicowania, proliferacji i śmierci komórki. Terapią genową nazywany jest sposób leczenia polegający na modyfikacji materiału genetycznego, odpowiedzialnego za rozwój schorzenia. Defekty, które są celem podczas terapii molekularnych występują w 3 klasach genów, których produkty stanowią białka biorące udział w systemie przekazywania sygnałów w komórce na różnych etapach jej organizacji.

I. Protoonkogeny – geny komórkowe, zaangażowane w podstawowe funkcje komórki tj. cykl podziałowy, różnicowanie i apoptozę. Kodują:

- czynniki wzrostu i ich receptory
- białka przekaźnikowe (białka G, kinazy białkowe)
- czynniki transkrypcyjne
- elementy struktur komórkowych

Nieprawidłowa aktywacja tych genów może prowadzić do zakłócenia podstawowych funkcji komórki i do transformacji nowotworowej. Przykładem może być protoonkogen RAS, którego produkt białko ras bierze udział w transmisji sygnału mitogennego. Jego mutacja prowadzi do stałego pobudzania podziałów komórkowych i niekontrolowanego wzrostu. Trwają próby zastosowania w terapii inhibitorów białka ras, które uniemożliwiają jego potranslacyjną modyfikację.

II. Geny supresorowe – geny, których utrata aktywności może prowadzić do transformacji nowotworowej

- P53 - „strażnik” genomu
- RB1 – czynnik transkrypcyjny hamujący replikację DNA
- WTI – czynnik transkrypcyjny

III. Geny mutatorowe – odpowiedzialne za utrzymanie integralności DNA i procesy naprawcze oraz kodujące białka punktów kontrolnych cyklu komórkowego.

Można wyróżnić następujące rodzaje terapii genowej:

1 Odwrócenie fenotypu nowotworowego poprzez kontrolę ekspresji onkogenów lub wstawienie genów supresorowych („prawdziwa” terapia genowa)

- zastąpienie uszkodzonego genu jego prawidłowym odpowiednikiem z wykorzystaniem do tego celu nośników wirusowych
- ingerencja w ekspresję genów przez antysensowne oligonukleotydy czyli wprowadzenie fragmentu „blokującego” na różnych poziomach – syntezy DNA, RNA, białek.

2. Poprawa przeciwnowotworowej odpowiedzi gospodarza poprzez:

- uczynnienie komórek infiltrujących nowotwór – wykorzystanie genów kodujących cytokiny np. IL-2
- zwiększenie immunogenności komórek nowotworowych – wprowadzenie genu, którego produkt obecny jest na powierzchni komórki lub zwiększa ekspresję antygenów MHC I klasy.

3. Zniszczenie komórek nowotworowych przez wprowadzenie genów uszkadzających te komórki:

- geny „samobójcze”, aktywujące np. prekursorów leków w komórce nowotworowej

4. Ochrona zdrowych tkanek potencjalnie narażonych na działanie czynników toksycznych jakimi są chemio- i radioterapia:

- wyposażenie prawidłowych komórek w geny, których produkty umożliwiają tolerancję zwiększonych dawek cytostatyków
- wykorzystanie genów oporności wielolekowej MDR.

W terapii genowej wykorzystuje się różne techniki wprowadzania genu do komórek (transfekcja).

A/ chemiczna – za pomocą liposomów, cząsteczek lipidowych otaczających transfekowany gen, chroniących go przed czynnikami gospodarza oraz ułatwiający przejście przez błony komórkowe.

B/ fizyczna – za pomocą mikroinjekcji

C/ biologiczna – poprzez wektory wirusowe (retrowirusy, adenowirusy, HSV)

Terapia genowa jest próbą przyczynowego leczenia nowotworów, jednak do rozwiązania pozostaje jeszcze bardzo wiele metodycznych i technicznych kwestii związanych min. ze swoistością, wydajnością transfekcji oraz bezpieczeństwem dla pozostałej części genomu. Wydaje się, ponadto, że terapia genowa jest najskuteczniejsza w bardzo wczesnych stadiach choroby nowotworowej i najlepsze wyniki uzyskuje się kojarząc ją z innymi sposobami leczenia np. z chemioterapią

TERAPIE UZUPEŁNIAJĄCE

- zastosowanie specyficznych inhibitorów telomerazy – w komórkach nowotworowych stwierdzono wzrost aktywności telomerazy, odbudowywanie i wydłużanie telomerów, przez co komórka nabywa cech nieśmiertelności
- inhibitory angiogenezy – zjawiska mającego kluczowe znaczenie w procesie wzrostu i rozprzestrzeniania się nowotworów – angio-, endostatyna, Talidomid
- inhibitory matrixmetaloproteinaz - enzymów odpowiedzialnych za stabilność macierzy zewnątrzkomórkowej, za wymianę informacji komórek z otoczeniem, których blokowanie utrudnia inwazję guza, upośledza unaczynienie, zmniejsza tendencję do przerzutowania.

Wymienione rodzaje terapii przeciwnowotworowych znajdują się w większości na etapie różnie zaawansowanych prób klinicznych. Wydaje się, że zastosowane łącznie z konwencjonalnym leczeniem mogą wnieść istotny wkład w poprawę wyników leczenia onkologicznego.

XIV

LECZENIE PREPARATAMI KRWI W CHOROBYCH NOWOTWOROWYCH U DZIECI

Z uwagi na liczne powikłania występujące po transfuzji preparatów krwi, decyzję o podaniu ich należy dokładnie rozważyć – indywidualnie każdy przypadek, szczególnie u dzieci poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Przy podejmowaniu decyzji należy brać pod uwagę nie tylko wyniki badań laboratoryjnych, lecz także stan ogólny dziecka, obecność objawów niedotlenienia i skazy krwotocznej, czas trwania niedokrwistości i obecność innych schorzeń wpływających na przenoszenie tlenu, jak np. upośledzenie czynności płuc, niedostateczny rzut serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zmiany chorobowe zarówno krążenia mózgowego jak i naczyń obwodowych. Dane z piśmiennictwa wykazują, że transport tlenu jest utrzymywany, w większości przypadków przy wartościach Hb nawet rzędu 7 g/dl, a w sercu nie wytwarza się kwas mlekowy dopóty, dopóki Ht nie obniży się do 15-20%, a do niewydolności mięśnia sercowego dochodzi przy spadku Ht poniżej 10%.

Niedokrwistość przewlekła jest lepiej znoszona niż ostra.

Dzieci poddane immunosupresji są szczególnie narażone na infekcje bakteryjne, wirusowe, są również wielokrotnymi biorcami. Z uwagi na możliwość przeniesienia przez krew wirusów oraz immunizacji antygenami HLA powinny otrzymywać preparaty ugoboleukocytarne. Różnorodność tych antygenów sprawia, iż dobranie krwi dla pacjenta zimmunizowanego nastręcza duże trudności, a procedury pozwalające dobrać krew zgodną są bardzo skomplikowane i znacznie podrażają koszty transfuzji. Infekcja natomiast wikała leczenie.

Decyzję o przetaczaniu preparatów ubogoleukocytarnych należy podjąć już przy pierwszej transfuzji, ponieważ każdy organizm ma indywidualną zdolność do immunizacji.

KKCz - koncentrat krwinek czerwonych 1j = 400 ml pobrana od jednego dawcy przetoczona pacjentowi o m.c. 70kg powoduje wzrost Hb o 2-3 g/dl.

1 j pediatryczna = wielokrotność 60 ml czyli 60, 120, 180, 240 ml

Wskazania:

1. poziom Hb poniżej 7 g/dl i są kliniczne objawy niedotlenienia,
2. każda niedokrwistość z objawami niedotlenienia ze współistniejącymi zaburzeniami funkcji płuc, układu krążenia, naczyń mózgowych i obwodowych,
3. każda niedokrwistość w czasie radioterapii - działanie energii jonizującej jest skuteczniejsze przy dobrym utlenowaniu
4. każda niedokrwistość w trakcie ciężkiego, potencjalnie mielosupresyjnego cyklu chemioterapii
5. niedokrwistość z planowanym szczególnie agresywnym cyklem chemioterapii

6. przed dużym zabiegiem chirurgicznym - wyrównujemy do poziomu Hb-10g/dl (pacjent lepiej znosi znieczulenie, łatwiej się wybudza),

7. krwotok

Dawkowanie:

10 ml/kg/dobę

w/w dawka powoduje wzrost Hb o 2-3g/dl.

Należy ostrożnie przetaczać KKCz u pacjentów z niedokrwistością normowolemiczną - szybka transfuzja grozi przeciążeniem krążenia. Jeżeli Hb < 5g/dl bez zaburzeń hemodynamicznych najlepiej krew toczyć w dwóch porcjach - 2 x po 3-5 ml/kg mc/4 godz.

Szybka transfuzja może doprowadzić do przeciążenia krążenia z obrzękiem płuc.

U dzieci w immunosupresji wszystkie preparaty powinny być ubogoleukocytarne (w celu zapobiegania alloimmunizacji antygenami HLA) oraz napromieniane w celu zapobieżenia chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

KKP - koncentrat krwinek płytkowych - otrzymany z 1 j krwi metodą konwencjonalną zawiera 0.6×10^{11} krwinek płytkowych w 50 ml osocza. Preparat ten powinien spowodować wzrost liczby płytek o 5-10 tys.

1 op. z separatora otrzymany od jednego dawcy poddanemu zabiegowi trombaferezy zawiera 3.5×10^{11} płytek w 120 ml osocza, odpowiada to 5-6 j KKP konwencjonalnym. Przetoczenie powinno spowodować wzrost liczby płytek o ok. 60 tys. Wzrost liczby płytek jest przewidywalny jeśli pacjent nie ma gorączki, krwawienia, DIC, allo- lub autoimmunizacji.

Wskazania:

1. małopłytkowość z masywnym krwotokiem
2. dysfunkcja płytek niezależnie od liczby płytek z towarzyszącym krwotokiem
3. przed dużym zabiegiem operacyjnym gdy liczba płytek jest < 50 000
4. punkcja lędźwiowa lub drobny zabieg operacyjny gdy liczba płytek jest < 20 000
5. liczba płytek < 20 000 i gorączka
6. liczba płytek < 5 000
7. liczba płytek < 20 000 oraz ciężka skaza krwotoczna

Dawkowanie:

1 j / 10 kg m.c. przy niewielkiej skazie krwotocznej

1 j / 5 kg m.c. przy znacznie nasilonej skazie krwotocznej

1 op. z sep. dziecko o m.c. > 50 kg

1/2 op. z sep. dziecko o m.c. 15-50 kg

Należy przetaczać preparaty ubogoleukocytarne i napromieniane.

FFP - osocze świeżomrożone (zamrożone do 6 h od pobrania, zawiera białko, labilne - V, VIII oraz stabilne czynniki krzepnięcia, 1j=200ml)

Wskazania:

- 1.zaburzenia krzepnięcia ze złożonym niedoborem czynników krzepnięcia
- 2.uszkodzenie wątroby z zaburzeniem krzepnięcia
- 3.niedobór jednego z czynników krzepnięcia, gdy brak jest preparatu liofilizowanego
- 4.natychmiastowe odwrócenie działania antykoagulantów
- 5.DIC
- 6.plamica zakrzepowa małopłytkowa
- 7.hipowolemia – wskazanie względne - tu w pierwszej kolejności krystaloidy, albuminy.
- 8.chorzy krwawiący z jednoczesnym niedoborem czynników krzepnięcia i zaburzeniami krzepnięcia wywołanymi masywnymi przetoczeniami

Dawkowanie:

10-15 ml/kg mc/dobę

KRIOPRECYTAT:

1 j - objętość 20-30ml otrzymuje się z 1 j FFP i zawiera: cz. VIII - C 80-120 j., czynnik von Willebranda - 40-60% fibrynogen - 250mg, cz.XIII - 20%, fibronektynę

Wskazania:

1. choroba von Willebranda
2. hemofilia A
3. wrodzony lub nabyty niedobór fibrynogenu
4. niedobór czynnika XIII
5. DIC

Dawkowanie:

1 op. / 10 kg mc co 12 godzin

Czynnik VIII i IX:

- liofilizowane preparaty stosowane w leczeniu hemofilii A i B

Czynnik VII:

- liofilizowany preparat stosowany w niedoborze czynnika VII

Albumina:

preparaty 5 i 20 %

Wskazania:

- 1.hypoalbuminemia z obrzękami (albuminy utrzymują ciśnienie onkotyczne w łożysku naczyniowym)
- 2.enteropatia wysiękowa

3.hypowolemia

4.zabiegi wymiany osocza (plazmafereza lecznicza)

Dawkowanie:

10-20 ml/kg mc/d albuminy 5 %

0.5 - 1 g / kg mc/d albuminy 20 %

Dawkę oblicza się tak, aby osiągnąć poziom białka całkowitego w osoczu większy niż 52 g/l.

Immunoglobuliny:

- swoiste: zapewnienie podatnym osobom okresowej (biernej) odporności po ekspozycji na zakażenie (w celu zapobiegania zakażeniom wirusowym , WZW B – Hepatect – iv, immunoglobulina anty-HBs im, ospie - Varitect, cytomegalii - Cytotect)
- nieswoiste: dostarczanie immunoglobulin chorym z niedoborem przeciwciał w leczeniu wtórnych niedoborów odporności humoralnej spowodowanych leczeniem immunosupresyjnym.

Preparaty domięśniowe i dożylne (preparatów domięśniowych nie można podawać dożylnie). Okres półtrwania w krążeniu 18-21 dni.

W leczeniu niedoborów odporności należy wybierać preparaty III generacji, dożylne, niemodyfikowane, zawierające całą cząsteczkę immunoglobuliny z fragmentem Fc niezbędnym do fagocytozy:

- Endoglobulin,
- CytoGam - preparat ma wysokie miano p/ciał anty - CMV
- Gammagard - preparat ma wysokie miano p/ciał anty - CMV
- Flebogamma - preparat ma wysokie miano p/ciał anty – CMV

Półokres trwania 24 dni.

Dawkowanie: 0,5 g/kg/dawkę

Antytrombina III

- inhibitor krzepnięcia
- uaktywnia działanie heparyny jako antykoagulantu
- hamuje działanie trombiny. cz. IX, X, XI, XII

Norma 75 - 120 %. Niedobór < 75% grozi zakrzepicą.

Wskazania:

- niedobór - zwiększone ryzyko zakrzepicy - zwłaszcza w trakcie stosowania preparatów L-aspraginazy.

Dawkowanie:

50 tys. j / kg mc do uzyskania poziomu > 75% wartości prawidłowej.

$$AT\ III = \frac{\text{masa ciała} \times (100 - \text{obecne stężenie AT III}) \times 2}{3}$$

XV NASTĘPSTWA LECZENIA CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Intensywna wielolekowa chemioterapia powoduje, iż większość dzieci z chorobą nowotworową zostaje wyleczonych. Jednocześnie wraz ze wzrostem intensywności leczenia obserwuje się częstsze występowanie objawów toksycznych zarówno w trakcie, jak i wiele lat po zakończeniu chemioterapii. Mogą być one powodem opóźnień czasowych w realizacji protokołów terapeutycznych, a niekiedy stwarzać zagrożenie życia (zaburzenia hemostazy, infekcje). Obserwowane po wielu latach następstwa leczenia przeciwnowotworowego prowadzić mogą do trwałego inwalidztwa lub przedwczesnej śmierci (kardiomiopatia, niewydolność nerek).

Powikłania wczesne

narząd	objawy niepożądane	cytostatyki
Szpicz kostny	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość	wszystkie, z wyjątkiem steroidów, bleomycyny, L-asparaginazy
Przewód pokarmowy	nudności, wymioty zapalenie śluzówek jamy ustnej zapalenie przełyku biegunka niedrożność porażenna	większość cytostatyków adriamycyna, metotrexat, aktynomycyna, bleomycyna, metotrexat, adriamycyna metotrexat, fluorouracyl winkrystyna
Skóra	wyłysienie hiperpigmentacja	adriamycyna, aktynomycyna, cyklofosfamid busulfan, bleomycyna
Układ nerwowy	mrowienie, neuropatia obwodowa głuchota senność	winkrystyna, winblastyna, etopozyd cisplatyna, karboplatyna L-asparaginaza
Serce	Niewydolność krążenia, kardiomiopatia	antracykliny (daunorubicyna, adriamycyna)
Układ moczowy	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego ostra niewydolność nerek	cyklofosfamid, ifosfamid metotrexat, cisplatyna
Wątroba	toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej zarostowe zapalenie naczyń żylnych wątroby	większość cytostatyków, głównie, cyklofosfamid, metotrexat aktynomycyna, adriamycyna

Nasilenie objawów ubocznych klasyfikuje się wg stopni przyjętych przez WHO:

Objawy uboczne	Stopnie toksyczności				
	0	1	2	3	4
Leukocyty (mm ³) granulocyty (mm ³) płytki krwawienia	> 4.0 > 2.0 > 100 000 brak	3.0 - 3.9 1.5 - 1.9 75 - 99 000 wybroczyny	2.0 - 2.9 1.0 - 1.4 50 - 74 000 mała utrata krwi	1.0 - 1.9 0.5 - 0.9 25 - 49 000 duża utrata krwi	< 1.0 < 0.5 < 25 000 niebezpieczna utrata krwi
zmiany w jamie ustnej	brak	bolesność, zaczerwienienie	owrzodzenia, można jeść pokarmy stałe	owrzodzenia wymagające diety płynnej	karmienie doustne niemożliwe
nudności, wymioty	brak	nudności	przejściowo wymioty	wymioty wymagające leczenia	wymioty nie poddające się leczeniu
biegunka	brak	przejściowa <2 dni	umiarkowana, > 2dni (3-4 stolce dziennie)	uporczywa > 4 stolców dziennie, wymagająca leczenia	krwotoczna z odwodnieniem
hepatotoksyczność, bilirubina ALAT, ASPAT fosfataza alkaliczna	1.25 x norma	1.25 - 2.5 x norma	2.6 - 5 x norma	5.1 - 10 x norma	10 x norma
zaburzenia świadomości	przytomny	przejściowe zaburzenia świadomości	senność > 50% czasu czuwania	senność, drgawki, psychozy	śpiączka
polineuropatia	brak	parestezje i/lub osłabienie odruchy ścięgniste	ciężkie parestezje i/lub łagodne zmniejszenie siły mięśniowej	bardzo ciężkie parestezje i/lub upośledzona zdolność poruszania się	porażenia centralne porażenia obwodowe
skórne	brak	rumień	suche złuszczenia, tworzenie pęcherzyków świąd łagodne, plackowate	wilgotne, złuszczenia, owrzodzenia	złuszczące zapalenie skóry, martwica całkowite nieodrwalne
wyłysienie	brak	minimalna utrata włosów		całkowite, odwracalne	
kardiotoksyczność	brak	niecharakterystyczne zaburzenia funkcji	przejściowe objawy dysfunkcji, nie wymagające leczenia	dysfunkcje reagujące na leczenie	dysfunkcje nie reagujące na leczenie
zakażenia	brak	niewielkie nasilenie	średnio ciężkie	ciężkie	ciężkie ze spadkiem ciśnienia

Powikłania późne:

1. zaburzenia endokrynologiczne

- zaburzenia wzrastania – spowodowane mogą być zaburzeniami funkcji osi podwzgórzowo-przysadkowej, stanami niedożywienia, kortykoterapią, chemioterapią. Wystąpieniu ich sprzyja szczególnie radioterapia OUN w dawce powyżej 20Gy (leczenie zajęcia OUN) oraz naświetlanie całego ciała (TBI), będące jednym ze sposobów przygotowania pacjenta do przeszczepu allogenicznego.
- przedwczesne pokwitanie u dziewcząt
- otyłość – przyczyną główną jest kortykoterapia. Nie bez znaczenia jest również zmniejszona aktywność fizyczna, przekarmianie przez rodziców
- zmniejszenie zdolności rozrodczych – dotyczy głównie chłopców, u których obserwuje się wzrost FSH i LH, zmniejszoną objętość jąder oraz zaburzoną spermatogenezę (głównie) i steroidogenezę (w mniejszym stopniu). To powikłanie najczęściej jest opisywane u chłopców po leczeniu ziarnicy złośliwej programami MOPP i MVPP, (zawierają leki alkilujące), po napromienianiu jamy brzusznej
- obniżona płodność kobiet, rzadziej wady płodu
- zaburzenia czynności tarczycy – związane są najczęściej z napromienianiem okolicy szyi. Obserwuje się subkliniczną i jawną niedoczynność tarczycy, rzadziej chorobę Graves-Basedowa. W badaniu usg stwierdza się guzki tarczycy. Opisywane są również przypadki wtórnych nowotworów tarczycy u dorosłych leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej (zwłaszcza ziarnicy złośliwej).

2. kardiotoxyczność cytostatyków – dotyczy głównie antybiotyków antracyklinowych, jest zależna od rodzaju leku, jego dawki kumulacyjnej oraz wieku dziecka. Występuje najczęściej pod postacią kardiomiopatii przerostowej.
3. uszkodzenie płuc w wyniku radioterapii i chemioterapii. Cytostatykami, które powodują śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie tkanki płucnej z wtórnym spadkiem pojemności oddechowej są bleomycyna, cyklofosfamid, rzadziej metotrexat, arabinozyd cytozyny.
4. zaburzenia czynności nerek – uszkodzenie kłębków i kanalików nerkowych może powodować większość cytostatyków, szczególnie wtedy, gdy nie stosowano odpowiedniego nawodnienia. Najbardziej nasilone działanie nefrotoksyczne ma cisplatyna i karboplatyna oraz metotreksat. Radioterapia w obrębie jamy brzusznej może być przyczyną przewlekłego zapalenia kłębków nerkowych. Cyklofosfamid może powodować krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.
5. zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego – obserwuje się:
 - zwłóknienie, przewlekłe stany zapalne jelit po radioterapii
 - zespoły złego wchłaniania, enteropatie po chemioterapii (metotrexat)
 - toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej
 - towarzyszące często zakażenia wirusowe wątroby: hepatitis B i C, CMV zwiększające ryzyko marskości lub nowotworu wątroby
 - uszkodzenie trzustki z objawami niedomogi zewnątrz i wewnątrzwydzielniczej (L-asparaginaza)
6. zaburzenia neurologiczne – o różnym nasileniu i charakterze. Występują zaburzenia koncentracji, pamięci, trudności w uczeniu się, nadpobudliwość. Najczęstszą przyczyną jest tu profilaktyczne i lecznicze napromienianie OUN. W skrajnych przypadkach może dojść do leukoencefalopatii z rozległą martwicą tkanki mózgowej. Powikłanie to może wystąpić w różnym czasie od zakończenia leczenia, nawet po wielu latach. Objawy ubytkowe mogą spowodowane procesem chorobowym toczącym się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz jego leczeniem (guzy mózgu, rdzenia kręgowego). Winkrystyna i winblastyna często powodują polineuropatię obwodową.
7. występowanie wtórnych nowotworów – dotyczy około 8% pacjentów w ciągu 20 lat od zakończenia terapii. Do ich występowania predysponują:
 - skłonność genetyczna
 - rodzaj leczenia przeciwnowotworowego: szczególnie stosowanie leków alkilujących oraz radioterapii.
 - niektóre rodzaje typów histologicznych nowotworu pierwotnego np. retinoblastoma, osteosarcoma. Największe ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu występuje po leczeniu skojarzonym ziarnicy złośliwej (do 20%).

ZAKAŻENIA U DZIECI Z CHOROBAJĄ NOWOTWOROWĄ

Zakażenia są częstym powikłaniem terapii przeciwnowotworowej i mają istotny wpływ na ostateczne wyniki leczenia. Przyczyną głębokiej niedomogi odpornościowej są chemioterapia, promieniowanie jonizujące, kortykoterapia oraz sama choroba nowotworowa

Czynniki usposabiające do rozwoju zakażeń:

1. zaburzenia odporności humoralnej i komórkowej ustroju, niedomoga niespecyficzných mechanizmów obronnych:
 - neutropenia
 - zaburzenia fagocytozy i wewnątrzkomórkowej lizy bakterii
 - zaburzenia funkcji limfocytów T i B
 - zmniejszenie produkcji immunoglobulin surowiczych i sekrecyjnej IgA
 - zaburzenia funkcji dopełniacza
 - uszkodzenie naturalnych barier ochronnych (skóra, śluzówki)
2. kolonizacja skóry i błon śluzowych florą bakteryjną szpitalną
3. niedobory białkowe i energetyczne
4. alkalizacja płynów ustrojowych (inwazja patogennych drobnoustrojów np. *Pseudomonas aeruginosa*)
5. zakażenia przez cewniki dożylné
6. inwazyjne zabiegi naruszające ciągłość tkanek (biopsje szpiku, nakłucia żył, opuszek palca, lędźwiowe)
7. zaburzenia pasaży przewodu pokarmowego

Charakterystyka zakażeń

U dzieci z obniżoną odpornością w zakażeniu udział biorą różnorodne czynniki: bakteryjne, wirusowe, grzybicze i pierwotniakowe. Wskutek zaburzeń miejscowych organizmów obronnych zakażenia mają tendencje do szybkiego rozprzestrzeniania się i przebiegają często w formie bakteriemii, fungemii czy posocznicy. Cechą charakterystyczną jest skąpoobjawowy przebieg kliniczny, jedynym objawem może być gorączka i pogarszający się stan ogólny dziecka. Częstym i groźnym powikłaniem jest wstrząs septyczny. W przebiegu immunosupresji dochodzić może do zakażeń oportunistycznych florą saprofityczną bytującą w przewodzie pokarmowym lub na powierzchni skóry.

Obecnie najczęściej izoluje się florę bakteryjną gram-dodatnią (*Staphylococcus epidermidis*, *aureus*, *albus*, *Streptococcus species*). Wśród bakterii gram-ujemnych stwierdza się głównie *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*. Wśród zakażeń grzybiczych najczęściej występują kandydiaza i aspergilloza, rzadziej kryptokokozy, wśród infekcji wirusowych dominują zakażenia HSV, CMV, RSV, EBV oraz hepatotropowe HBV i HCV. U chorych z obniżoną odpornością komórkową i osłabioną produkcją interferonu zakażenia te często mają charakter rozsiany z zajęciem licznych narządów. Istnieje również możliwość reaktywacji wirusów latentnych. Infekcja wirusowa pogłębia istniejące immuno- i mielosupresję stwarzając dobre warunki nadkażenia bakteryjnego i grzybiczego, często przebiega z groźnymi powikłaniami krwotocznymi. Obserwuje się ciężki przebieg ospy wietrznej i półpaśca u chorych z nowotworami układowymi, zakażenie cytomegalowirusem dotyczy szczególnie dzieci po transplantacji szpiku kostnego, zakażeniu wirusem opryszczki, poza rozległymi zmianami na skórze i błonach śluzowych, towarzyszy często wtórne zajęcie narządów wewnętrznych. Wśród zakażeń należy zwrócić uwagę na infestację *Pneumocystis carini*, przebiegającą jako masywne, śródmiąższowe zapalenie płuc z szybko narastającą niewydolnością oddechową.

Zakażenie wirusami hepatotropowymi HBV i HCV przez wiele lat stanowiło istotny problem dziecięcych oddziałów onko-hematologicznych. Skąpoobjawowy przebieg, długotrwałe nosicielstwo, aktywna replikacja

wirusa z trwałym uszkodzeniem komórki wątrobowej prowadziły w konsekwencji do marskości lub wtórnych nowotworów wątroby. Wprowadzenie czynno-biernej immunoprofilaktyki i poprawa doboru dawców preparatów krwi spowodowały znaczące zmniejszenie częstości zakażeń HBV. Wzrasta niestety ilość zakażeń HCV.

Postępowanie w zakażeniach u dzieci z chorobą nowotworową

1. **Profilaktyka zakażeń** – odgrywa bardzo ważną rolę w ograniczaniu zakażeń u dzieci w trakcie immunosupresji. W jej skład wchodzi:

- izolacja chorych – w otoczeniu pacjenta nie powinny przebywać osoby chore. Dzieci powinny unikać dużych skupisk ludzkich, wymagają nauczania indywidualnego.
- przestrzeganie reżimu sanitarnego i zasad aseptyki – zachowanie czystości pomieszczeń, dezynfekcja urządzeń sanitarnych, sprzęt jednorazowego użytku, mycie rąk, w razie konieczności sterylne ubrania ochronne, maski, rękawice. Szczególną ostrożność należy zachować przy zabiegach z przerwaniem ciągłości tkanek (wkłucia, biopsje, cewniki naczyniowe)
- dekontaminacja przewodu pokarmowego oraz powłok skórnych – podawanie nie wchłaniających się antybiotyków i leków przeciwwgrzybiczych, płukanie jamy ustnej środkami odkażającymi, stosowanie laktulozy w celu utrzymania prawidłowego pasażu jelitowego.
- profilaktyka zakażenia *Pneumocystis carini* – przewlekłe stosowanie preparatów trimetoprimu doustnie (2-3 x / tydzień)
- selekcja dawców krwi
- profilaktyka nieswoista – podawanie poliwalentnych immunoglobulin w okresach granulocytopenii
- profilaktyka swoista:

a/ bierna – podawanie immunoglobulin o wysokim stężeniu specyficznych przeciwciał:

VARITECT – profilaktyka ospy wietrznej, półpaśca

CYTOTECT – profilaktyka CMV

HEPATECT – profilaktyka HBV

b/ czynna – szczepienia przeciwko HBV – podwójną dawką szczepionki Engerix B

Po ok. 6 miesiącach od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego należy kontynuować, przerwane w momencie zachorowania, szczepienia ochronne wg obowiązującego kalendarza szczepień.

2. Leczenie zakażeń

U dzieci z neutropenią należy wykonywać badania bakteriologiczne, mykologiczne, wirusologiczne krwi, wydzielin i wydaliny, wymazy i posiewy z naturalnych otworów ciała i miejsc podejrzanych o istnienie infekcji. Należy pamiętać, że w związku z zaburzeniem odporności humoralnej można otrzymywać fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

Jeśli zakażenie przebiega tylko z gorączką, bez innych uchwytnych objawów klinicznych i nie udaje się ustalić czynnika etiologicznego mówimy o tzw. FUO (fever of unknown origin) – gorączce nieznanego pochodzenia. FUO wymaga zastosowania szerokowachlarzowej antybiotykoterapii. Obecnie zalecane schematy zakażeń obejmują:

- cefalosporyna III lub IV generacji

- aminoglikozyd + antybiotyk beta-laktamowy
- dwa antybiotyki beta-laktamowe
- karbapenem
- wankomycyna + cefalosporyna III/IV generacji+ aminoglikozyd

Po 48 – 72 godzinach antybiotykoterapii należy dokonać powtórnej oceny mikrobiologicznej i ew. zweryfikować zastosowane leczenie.

Przy utrzymującej się gorączce, mimo zastosowania w/w reżimów przeciwbakteryjnych, po około 3 – 5 dniach należy włączyć leki przeciwgrzybicze (Amfoterycyna B, Ambisome).

W leczeniu zakażeń wirusowych stosowany jest Acyclovir przy zakażeniach Varicella, Zoster, Herpes, Ganciclovir - przy zakażeniu cytomegalowirusem.

W przewlekłych zapaleniach wątroby typu B i C stosuje się interferon oraz podejmowane są próby łączenia go z rybawiryną, w celu zmniejszenia lub wyeliminowania replikacji wirusa.

XVI

TRANSPLANTACJA KOMÓREK MACIERZYSTYCH I SZPIKU KOSTNEGO. MEGACHEMIOTERAPIA

Transplantacja szpiku kostnego (Bone Marrow Transplantation - BMT) jak i komórek macierzystych z krwi obwodowej (PBSCt - peripheral blood stem cells transplantation) polega na dożylnym wprowadzeniu zdrowych komórek szpiku w miejsce nieprawidłowo funkcjonujących. Przeszczep szpiku stanowi postępowanie z wyboru w leczeniu szeregu chorób tego układu, w których komórka podstawna charakteryzuje się:

1. defektem wrodzonym (aplazje, wrodzone niedobory odporności, zaburzenia metabolizmu);
2. transformacją blastyczną (białaczki).

1. niszczeniem przez proces toksyczno –alergiczny lub zapalno- immunologiczny;

Przeszczepia się szpik kostny, macierzyste komórki krwiotwórcze izolowane z krwi obwodowej lub z krwi pępowinowej.

RODZAJE PRZESZCZEPÓW:

I Autologiczny - podanie choremu własnego szpiku lub komórek macierzystych:

1. Auto-BMT – autologus bone marrow transplantation –autologiczny przeszczep szpiku;
2. Auto-PBPCT – peripheral blood progenitor cells transplantation – autologiczny przeszczep komórek macierzystych krwi obwodowej

Stosuje się u osób z chorobami nowotworowymi szpiku lub guzami litymi innych narządów. Dysponując pobranym od chorego szpikiem lub PBSC, można zastosować u niego letalną w innych warunkach dawkę cytostatyków i/lub promieniowania.

Auto-BMT wykonuje się u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne (w drugiej lub kolejnych remisjach), którzy nie mają odpowiedniego dawcy szpiku lub u chorych z guzami litymi, u których jedynie **megadawki cytostatyków**, prowadzące do nieodwracalnej mieloablacji, dają szansę na całkowitą eliminację przetrwałych komórek nowotworowych, a przetoczenie im własnego, uprzednio pobranego i zamrożonego szpiku lub PBSC umożliwia rekonstrukcję krwiotworzenia.

Warunkiem przeprowadzenia autotransplantacji jest uzyskanie remisji oraz nienaciekanie szpiku kostnego.

Szpik pobiera się drogą wielokrotnych nakłuć talerza biodrowego. Ostatnio częściej pobiera się autologiczne komórki macierzyste z krwi obwodowej (PBSC- peripheral blood stem cell) po mobilizacji za pomocą rekombinowanych, ludzkich krwiotwórczych czynników wzrostu (G-CSF). Przeszczepianie komórek progenitorowych układu krwiotwórczego pobieranych z krwi obwodowej pozwala na agresywną chemioterapię u pacjentów ze szpikiem pierwotnie nacieczonym lub hypoplastycznym w wyniku wcześniejszego leczenia. Odnowa hematologiczna jest szybsza w porównaniu z autologiczną transplantacją

szpiku kostnego. Liczba dni granulocytopenii i małopłytkowości jest mniejsza. Skraca to pobyt pacjenta w oddziale transplantacyjnym, eliminuje infekcje wikłające okres aplazji lub skraca czas ich trwania, zmniejsza substytucję preparatami krwi i koszty leczenia.

Separacja PSPC nie wymaga znieczulenia ogólnego i można ją wykonać ambulatoryjnie.

Zalety:

- przed i po transplantacji autologicznej nie stosuje się leków immunosupresyjnych,
- nie ma ryzyka odrzucenia przeszczepu,
- parametry morfologiczne szybciej powracają do normy, krótszy okres pancytopenii
- pacjent krócej przebywa w szpitalu.

Wady:

- niebezpieczeństwo wznowy spowodowanej opornością komórek białaczkowych na megachemioterapię oraz niedoskonałością metod oczyszczania szpiku.

II Allogeniczny - szpik pochodzi od zgodnego w układzie HLA dawcy spokrewnionego (allo-BMT), głównie od rodzeństwa lub niespokrewnionego, dobraneo w specjalnie tworzonych bankach (MUD-BMT-matched unrelated donors-bone marrow transplantation).

Podstawowym warunkiem wykonania allo-BMT i przyjęcia się przeszczepu jest dobór dawcy szpiku, najlepiej wśród rodzeństwa, zgodnego z biorcą w układzie HLA (human leukocyte antigens) klasy I i klasy II, wykonanych metodą biologii molekularnej na poziomie wysokiej rozdzielczości (high resolution - HR). Badanie antygenów zgodności wykonuje się u całej rodziny celem uniknięcia pomyłek.

Tylko dla ok. 30% udaje się znaleźć odpowiedniego dawcę rodzinnego.

Dopuszcza się możliwość transplantacji od dawcy alternatywnego - tj. częściowo zgodnego dawcy rodzinnego.

Transplantacja allogeniczna musi być poprzedzona odpowiednim przygotowaniem chorego - prep-reg (preparative regiment for BMT), które ma na celu:

1. stworzenie miejsca dla przeszczepionego szpiku;
2. wytrzebieenie zasiedlających szpik komórek nowotworowych
3. stłumienie reakcji immunologicznych prowadzących do odrzucenia przeszczepu.

Dwa pierwsze cele, czyli mieloablację osiąga się stosując napromienianie całego ciała (TBI – Total Body Irradiation) lub podając duże dawki cytostatyków- szczegóły prep-reg zależą od choroby podstawowej biorcy.

Transplantacja szpiku kostnego od dawcy niespokrewnionego obciążona jest ogromnym ryzykiem niepowodzeń związanych z:

- opóźnionym przyjmowaniem się przeszczepu lub jego odrzuceniem,
- ciężką GvHD (Graft-versus- host disease) w ostrej postaci,
- z towarzyszącymi zakażeniami.

Okolo 40 % dzieci ginie z powodu powiklań związanych z zabiegiem przeszczepiania od dawcy niespokrewnionego, a jedynie 10%, jeżeli szpik pochodzi od dawcy spokrewnionego.

Komórki szpiku CD 34+ w ilości 2-6 x 10⁸ /kg m.c. biorcy, uzyskuje się od dawcy za pomocą wielokrotnych nakłuć talerza kości biodrowej. Zabieg wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym, ryzyko powiklań dla dawcy jest minimalne.

Komórki progenitorowe pobiera się także z krwi obwodowej w czasie zabiegu leukaferazy. Doskonalenie metod separacji komórkowej spowodowało, że krew obwodowa stała się alternatywnym wobec szpiku źródłem komórek macierzystych do transplantacji. Separacje PBSC nie wymagają znieczulenia ogólnego i można je wykonać w trybie ambulatoryjnym, a przy zastosowaniu odpowiedniego separatora nawet u dzieci poniżej 15 kg.

Minitransplantacja – (zwana też niemieloablacyjną, zredukowanej intensywności, mieszanego chimeryzmu) w ostatnim czasie ma coraz większe znaczenie. Jest to allotransplantacja w której procedury ablacyjne (przygotowawcze) są znacznie złagodzone i ograniczone jedynie do osłabienia układu odpornościowego pacjenta bez drastycznych procedur atakujących jego szpik i zrab. Dzięki uniknięciu toksycznych procedur przygotowawczych możliwe jest przeszczepienie szpiku u tych pacjentów, którzy nie mogą być przeszczepieni ze względu na wiek, zbyt cytotoksyczne efekty reżimu ablacyjnego lub współistnienie z białaczką innej choroby. W minitransplantacji dobiera się zupełnie zgodnego dawcę rodzinnego lub niespokrewnionego. Wskutek niecałkowitego zniszczenia szpiku biorcy w przebiegu minitransplantacji uzyskuje się mieszany chimeryzm – współistnienie w organizmie chorego hematopoetycznych komórek dawcy i biorcy. Ma to na celu uzyskanie trwałego zasiedlenia zdrowych limfocytów dawcy, które będą eliminowały komórki patologiczne (w tym nowotworowe), a jednocześnie nabyły tolerancję wobec zdrowych tkanek biorcy. Występuje tu silny efekt ostrej lub przewlekłej GvHD (Graft versus host disease) wyrażający się stanem zapalnym skóry, przewodu pokarmowego i wątroby – odpowiedzialny za pożądaną efekt GvL (Graft versus leukemia - przeszczep przeciwko białaczcze). Ten sam efekt obserwuje się w przeszczepie z mieloablacją, po infuzji limfocytów dawcy (DLI – Donor lymphocyte infusion). GvL nie dopuszcza do rozwoju choroby lub pozwala na wyjście ze wznowy i uzyskanie wieloletniej remisji przy jednoczesnym mniej toksycznym przygotowaniu.

Najsilniejsze odpowiedzi antynowotworowe uzyskuje się tam, gdzie występuje efekt GvL (graft versus leukemia) W przypadku minitransplantacji ewentualne odrzucenie przeszczepu nie wiąże się z aplazją szpiku -szpik własny chorego powraca do stanu wyjściowego (a w przypadku zwykłego przeszczepu po pełnej mieloablacji jest to powikłanie zagrażające życiu). Zostaje natomiast możliwość powtórnego przeszczepiania po pełnej mieloablacji.

Natomiast istnieje zwiększone ryzyko infekcji, głównie oportunistycznych (utrzymuje się długo i wymaga czujnego nadzoru lekarskiego i szybkiej interwencji w przypadku podejrzenia lub rozpoznania infekcji)

III Syngeniczny – dawcą jest bliźniak jednojajowy.

WSKAZANIA DO ALLO-BMT U DZIECI:

1. AML:

- I remisja w grupie wysokiego ryzyka (HR)
- II remisja

2. ALL:

- I remisja w grupie bardzo wysokiego ryzyka (oporność na kortykosteroidy i/lub t(9;22) i/lub t(4;11) i/lub wykładniki średniego ryzyka – wiek <1 r.ż. lub =6 lat lub WBC=20 G/l i blasty w 8 dobie>1 G/l) oraz szpik >24% blastów w 15 d leczenia i/lub szpik > 5% blastów w 33 d leczenia i/lub wysoki poziom choroby resztkowej w 12 tyg. ($>10^{-3}$)
- II remisja

3. zespoły mielodysplastyczne.

4. przewlekła białaczka szpikowa.

5. NHL – II remisja, I remisja – wysokie ryzyko

6. anemia aplastyczna

7. niedokrwistość Fanconiego

8. niedokrwistość Blackfana-Diamonda

9. wrodzone niedobory odporności

10. lizosomalne choroby spichrzeniowe

11. hemoglobinopatie

WSKAZANIA DO AUTO-BMT:

1. AML, ALL, NHL – przy braku dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.

2. Choroba Hodgkina

- przy progresji w czasie wstępnego leczenia
- w II remisji przy wczesnej wznowie

3. Guzy lite (neuroblastoma IV°) przed megachemioterapią.

Megachemioterapia wspomagana transplantacją komórek progenitorowych układu krwiotwórczego jest uznaną metodą leczenia chorych z nowotworami złośliwymi należących do grupy wysokiego ryzyka zarówno w nowotworach narządowych jak i w nowotworach układu krwiotwórczego (nieziarnicze chłoniaki złośliwe, ziarnica złośliwa oporna na konwencjonalną megachemioterapię, mięsak Ewinga, neuroblastoma z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi).

Szczególnym wskazaniem do megachemioterapii jest pierwotna lekooporność manifestująca się późno osiągniętą remisją lub remisją częściową po standardowej terapii, a także wtórna lekooporność. Późna intensyfikacja leczenia przez zastosowanie cytostatyków w dawkach submaksymalnych daje szansę eliminacji mikroognisk nowotworowych pozostałych po zakończeniu leczenia konwencjonalnego. Megachemioterapia nie tylko niszczy ogniska nowotworowe, ale powoduje nieodwracalne uszkodzenie

szpiku kostnego. Komórki macierzyste pobiera się z krwi obwodowej lub szpiku i zamraża przed podaniem wysokich dawek cytostatyków, a następnie po mieloablacji - podaje dożylnie.

Warunkiem przeprowadzenia takiego leczenia jest uzyskanie remisji całkowitej lub częściowej i brak komórek nowotworowych w szpiku.

Z uwagi na złożoność procedury transplantacji, wymogów zachowania odpowiednich warunków przeszczepu wykonywane są w odpowiednio ku temu przygotowanych ośrodkach.

Każdy pacjent ma prawo wyboru ośrodka transplantacyjnego.

Badania jakie należy wykonać przed zgłoszeniem dziecka do przeszczepu szpiku lub komórek macierzystych.

1. Grupa krwi, fenotyp Rh i innych układów na erytrocytach.

2. HLA kl. I i II.

3. Badania wirusologiczne:

- antygen HBS i markery,
- HCV,
- CMV,
- HIV,
- EBV
- w kierunku w HSV, VZV

4. badania biochemiczne oceniające funkcję nerek i wątroby

5. Toxoplazmoza.

6. Badanie laryngologiczne.

7. Badanie stomatologiczne.

8. Badanie pediatryczne - ocena stanu ogólnego w chwili obecnej.

Dawca - badania jak wyżej oraz zgoda rodziny i dawcy przeszczepu, gdy dawca nie jest pełnoletni - zgoda Sądu Rejonowego.

Zgłoszenie do ośrodka przeszczepowego.

XVII

OPIEKA PALIATYWNA

Definicja według Brytyjskiego Towarzystwa Pediatrów (Royal College of Paediatrics and Child Health – RCPCH)

- **OPIEKA PALIATYWNA** nad dziećmi i młodzieżą ze schorzeniami ograniczającymi życie jest aktywnym i całościowym podejściem obejmującym **fizyczne, emocjonalne, społeczne i duchowe** elementy. Skupia się na podniesieniu jakości **życia dzieci i wspieraniu rodziny**. Obejmuje leczenie nieprzyjemnych objawów, niesienie ulgi i wytchnienia rodzinie oraz opiekę **w czasie umierania i żałoby**.

Schorzenia ograniczające życie to takie, które nie rokują wyleczenia i prowadzą nieuchronnie do śmierci dziecka. Kiedy choroba pacjenta osiąga stadium, w którym leczenie przyczynowe, przedłużające życie, nie tylko nie przynosi korzyści, ale może stać się źródłem dodatkowych cierpień podstawowym zadaniem osób opiekujących się staje się łagodzenie dolegliwości.

Daleko zaawansowany okres choroby przewlekłej rozpoczyna się w momencie gdy odstępuje się od leczenia przedłużającego życie. Wyróżnia się w nim zazwyczaj kilka następujących po sobie faz:

Okres przedterminalny – jest taką fazą choroby, w której pacjent jest jeszcze w dość dobrym stanie ogólnym, czasami może realizować swoje marzenia. Okres ten może trwać różnie długo od kilku miesięcy do kilku lat.

Okres terminalny – jest to faza w której dochodzi do nieodwracalnego pogorszenia stanu ogólnego, może trwać kilka tygodni.

Okres umierania – bezpośrednio poprzedza śmierć chorego, trwa kilka dni, rzadziej kilka godzin. Obserwuje się wtedy narastanie niewydolności poszczególnych narządów, zaburzenia świadomości.

Opieka paliatywna odnosi się do daleko zaawansowanego okresu choroby terminalnej i jej nadrzędnym celem jest poprawa jakości życia, łagodzenie dolegliwości skupiając się na zaspokojeniu potrzeb dziecka i rodziny. W myśl przytoczonej definicji rozciąga się ona w czasie, wykraczając poza moment samej śmierci. Osobami zaangażowanymi w jej sprawowanie są pielęgniarki, lekarze, pracownicy socjalni, psycholodzy, duchowni, wolontariusze.

Podstawę opieki paliatywnej stanowi **zespół** pracowników cechujących się właściwą postawą - empatią, ciepłem, szczerością, akceptacją pacjenta i akceptacją nieuchronności śmierci.

Najczęściej spotykaną formą organizacyjną są obecnie hospicja stacjonarne i domowe. W odniesieniu do dzieci opieka najlepiej realizowana jest w domu.

Filozofię holistycznej opieki paliatywnej ilustruje model Twycrossa – „DOM-HOSPICJUM”

► *ze strony układu krążenia:*

- niewydolność mięśnia sercowego
- nadciśnienie tętnicze

► *ze strony układu limfatycznego:*

- obrzęk limfatyczny

Ocena i leczenie bólu u dzieci z chorobą nowotworową

„W przeciwieństwie do dorosłych, dzieci nie potrafią samodzielnie poszukiwać ulgi w bólu, co powoduje, że są szczególnie bezbronni. Potrzebują dorosłych do rozpoznania swojego bólu, zanim otrzymają właściwe leczenie” (T. Dangel „Leczenie bólu nowotworowego i opieka paliatywna nad dziećmi”).

Problem ten dotyczy nie tylko dzieci najmłodszych, bez kontaktu werbalnego, ale również dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym, które również często, z wielu powodów, ukrywają swoje doznania, nie chcą lub nie potrafią o nich opowiedzieć.

Podstawowe zasady oceny bólu u dzieci opracowane przez WHO są następujące:

- **Assess (ocena)** : zawsze należy brać pod uwagę możliwość odczuwania bólu przez dziecko, ponieważ dzieci mogą odczuwać ból nawet wtedy gdy nie potrafią go zwerbalizować lub kłamią ze strachu
- **Body (ciało)**: badanie przedmiotowe zwracając uwagę na ból, określenie lokalizacji i potencjalnego źródła, obserwacja dziecka: reakcje obronne, grymasy twarzy, napięcie mięśni
- **Context**: ocena środowiska dziecka, rodziny oraz opieki medycznej - mogą mieć wpływ na odczuwanie bólu
- **Document (dokumentacja)**: regularna ocena stopnia nasilenia odpowiednia do stopnia rozwoju dziecka
- **Evaluate (weryfikacja)**: systematyczna ocena efektywności leczenia przeciwbólowego aż do całkowitego uśmierzenia bólu

„Cancer pain relief and palliativ care in children „ WHO 1998

Reakcje bólowe u dzieci

1. Reakcje behawioralne – to wszystkie elementy zachowania przez obserwację których możemy wnioskować o obecności bólu oraz starać się ocenić ilościowo ból dziecka. Jest to szczególnie ważne u noworodków i niemowląt, ale również u małych dzieci. Uważa się bowiem, że zachowania niewerbalne są bardziej wiarygodnym i obiektywnym wskaźnikiem bólu niż opisy słowne dzieci.

Należy zwrócić uwagę na: ułożenie tułowia, ruchy rąk, reakcje cofania, reakcje obronne, ułożenie nóg, mimikę, płacz

2. Reakcje fizjologiczne – które opierają się na tym, że stymulacji bólowej zazwyczaj towarzyszą :

- przyśpieszenie akcji serca (może wystąpić jednak odruchowa bradykardia, zwłaszcza u noworodków)
- przyśpieszenie oddechów
- wzrost ciśnienia tętniczego krwi
- objawy pobudzenia układu współczulnego : poprawienie przepływu obwodowego krwi, przyśpieszenie motoryki przewodu pokarmowego, uniesienie włosów

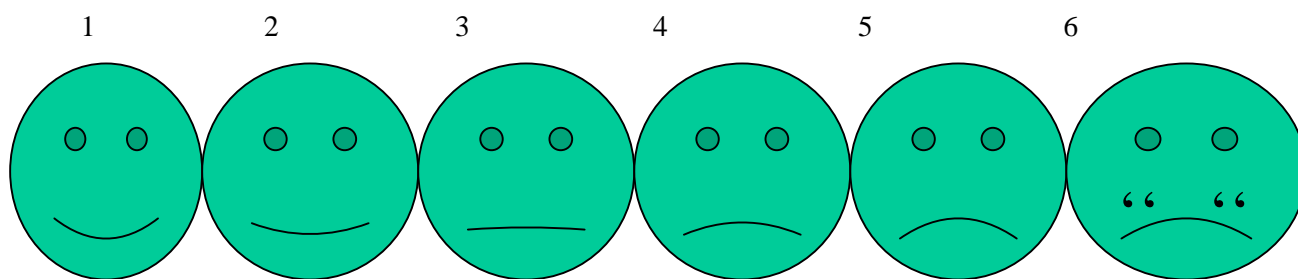
3. Reakcje psychologiczne – które są najtrudniejsze do uchwycenia i ich rozpoznanie wymaga doświadczenia wspartego opinią opiekunów, np. rodziców dostrzegających odmienną zachowania się dziecka.

Objawiać się mogą :

- lękiem
- depresją
- “zamknięciem się w sobie ”
- apatią, zaniechaniem aktywności
- wycofaniem i niechęcią do nawiązywania kontaktów

Dla uproszczenia do potrzeb klinicznych najczęściej posługujemy się dwiema podstawowymi skalami oceny bólu u dzieci, wykorzystującymi wymienione wyżej elementy.

Dzieci powyżej 2,5 lat – „skala uśmiechu”



2. Dzieci poniżej 2,5 lat – skala numeryczna.

Objaw	tak	nie
Krzyk/płacz	1	0
Niepokój/płaczliwość	1	0
Drażliwość	1	0
Napięcie	1	0
Mało ruchliwe	1	0
Źle śpi	1	0
Zamknięte w sobie	1	0
Mało zjada	1	0
Mało się bawi	1	0
Nie skupia uwagi	1	0

Terapia bólu w chorobie nowotworowej u dzieci

Przyczyny bólu w chorobie nowotworowej są złożone i często zależą od wielu czynników. Taki ból łączy w sobie cechy bólu ostrego (z wyraźną komponentą somatyczną) i przewlekłego.

Może być spowodowany :

- ❖ bezpośrednio chorobą nowotworową 24%
- ❖ bolesnymi zabiegami diagnostycznymi i terapeutycznymi 52%
- ❖ innymi czynnikami 24%

Odmienne niż u dorosłych, co jest charakterystyczne dla dzieci, dominuje problem bolesnej diagnostyki i terapii.

Ból spowodowany rozwojem guza lub rozlanego procesu nowotworowego może występować jako ból:

- tkanek miękkich i dotyczyć np. narządów jamistych takich jak żołądek, jelita, drogi moczowe (owrzodzenia, zmiany zapalne, zmiany drążące, zwężenia, perforacje)
- mięśni szkieletowych – nacieczenie
- narządów mięsaszowych, np. trzustki – martwica
- narządów otoczonych torebką – wzrost ciśnienia i napięcia torebki np. wątroba
- kości, okostnej i szpiku – zmiany osteolityczne i osteoklastyczne, zaburzenia stabilności
- naczyń tętniczych, żylnych i chłonnych – nacieczenie, zapalenie, niedrożność
- ból neuropatyczny – spowodowany uciskiem lub zajęciem ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego np.

a/ neuropatie obwodowe – spowodowane uciskiem i/lub uszkodzeniem nerwów lub splotów nerwowych

b/ objawy ośrodkowe – spowodowane uciskiem lub uszkodzeniem rdzenia kręgowego i/lub mózgu

c/ kaulgalgia (ból współczulny) – uszkodzenie lub dysfunkcją układu nerwowego z reakcją współczulną.

Lecząc ból nowotworowy postępujemy zgodnie ze strategią „ małych kroków”, które mają na celu:

1. zlikwidowanie bólów nocnych, poprawę snu
2. zlikwidowanie bólów spoczynkowych w ciągu dnia
3. zlikwidowanie bólów związanych z poruszaniem się
4. poprawę sprawności ogólnej i kondycji psychicznej

Obecnie dysponujemy następującymi metodami leczenia:

I/ leczenie onkologiczne: paliatywne, radioterapia, chemioterapia i chirurgia

II/ analgetyki

III/ metody nieinwazyjne: przezskórna stymulacja nerwów obwodowych, fizykoterapia, psychoterapia

IV/ inne: blokady

Dobór metody zależy od typu bólu i stanu pacjenta.

FARMAKOTERAPIA BÓLU W CHOROBIE NOWOTWOROWEJ

Zasady stosowania leków przeciwbólowych:

1. Zgodnie z drabiną
 2. Zgodnie z zegarem
 3. Zgodnie z najlepszą drogą podania
 4. Zgodnie z dzieckiem

1. U dzieci podobnie jak u dorosłych znajduje zastosowanie tzw. „drabina analgetyczna”

opracowana przez WHO :

stopień 1 – lek nieopiodowy +/- lek wspomagający

stopień 2 – słaby opioid +/- lek nieopiodowy; +/- lek wspomagający

stopień 3 – silny opioid +/- lek nieopiodowy; +/- lek wspomagający

2. Podawanie leków, zgodnie z farmakologią, w stałych odstępach czasowych, nie w trybie „w razie bólu”

3. Wybór najlepszej drogi podania leku: optymalna doustna, ale w zależności od sytuacji uwzględnienie innych możliwości: podjęzykowo, doodbytniczo, podskórna, dożylna, zewnątrzoponowa, podpajęczynówkowa

4. Rodzaj analgetyku, dawka, droga podania leku dobierane są indywidualnie dla każdego dziecka. Dobrze dobrany lek = lek skuteczny

LEKI PRZECIWBÓLOWE

1. LEKI NIEOPIOIDOWE

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Uwagi
Paracetamol	10-15mg/kg co 4-6 godz 20mg/kg co 6 godz	p.o. czopki	Nie ma powikłań żołądkowo - jelitowych
Ibuprofen	5-10mg/kg co 6-8godz	p.o. czopki	Powikłania żołądkowo–jelitowe najslabsze z NLPZ
Naproksen	5mg/kg co 8-12 godz	p.o. czopki	W bólach stawowvch

2. SŁABE OPIOIDY

Lek	Dawkowanie	Droga podania	Uwagi
Tramal	1mg/kg co 4-6 godz	p.o. i.v.	Czysty agonista receptorów opioidowych 10-15mg Tramalu i.v. =1mg Morfiny
Kodeina	0,5-1mg co 3-4 godz	p.o.	Powyżej 6 mż < 6m.ż. 1/4-1/3dawki

3. SILNE OPIOIDY

Lek	Dawka	Droga podania	Uwagi
Morfina	0,2-0,3mg/kg co 4 godz 0,1mg/kg co 2-4 godz 0,03mg/kg/h	p.o. i.v. ciągły wlew	Miareczkowanie. W silnym bólu Gdy droga doustna jest niemożliwa
Morfina retard	0,6mg/kg - 0,9mg/kg co 8- 12 godz	p.o.	Po ustaleniu zapotrzebowania
Fentanyl	0,5-2mcg /kg/h	Ciągły wlew przezskórnice	Ból stabilny

Morfina jest podstawowym lekiem w leczeniu bólu nowotworowego o znacznym nasileniu. Mity o morfinie stanowią ciągle problem w racjonalnym jej wykorzystaniu. Przy długotrwałym stosowaniu leczniczym należy spodziewać się tolerancji oraz zależności fizycznej. Nie można ich jednak mylić z uzależnieniem psychicznym typowym dla narkomanii. Niezrozumienie tego problemu przez lekarzy, chorych i ich rodziny prowadzi do stosowania morfiny w sposób nieskuteczny i nie zabezpieczający pacjenta przed bólem.

LEKI WSPOMAGAJĄCE

1. przeciwdepresyjne
2. przeciwdrgawkowe
3. antyarytmiczne
4. uspokajające i przeciwłękowe
5. obniżające napięcie mięśni
6. kortykoidy.
7. przeciwymiotne
8. przeczyszczające

PROBLEMY ETYCZNE W OPIECE PALIATYWNEJ

Omówienie wszystkich ważnych problemów etycznych, pojawiających się w trakcie opieki paliatywnej przekracza ramy niniejszego opracowania. Najtrudniejsze dotyczą decyzji o zakończeniu leczenia przyczynowego – który moment jest właściwy?

Konieczność przekazania trudnej informacji rodzicom i dziecku w sposób prosty, uczciwy, pełen ciepła stawia przed lekarzem wyzwanie, by zweryfikować własne poglądy na temat śmierci, kształtować postawę prawdy i zrozumienia wobec swoich pacjentów. W jaki sposób prowadzić rozmowę, tak by pozyskać zaufanie dziecka i jednocześnie nie odebrać nadziei na godne życie? Czy rozmawiać o śmierci z chorym dzieckiem?

Nie ma prostych odpowiedzi i wskazówek, które byłyby dla każdego jednakowe. Tylko atmosfera szczerości i zaufania, akceptacji wyborów pacjenta i jego rodziny może pozwolić przekroczyć próg niedoskonałości medycyny.