

# **Rozdział 2. Aspekty leczenia onkologicznego – chemioterapia, czyli leczenie systemowe i jej powikłania**

## **2.1 Czym jest chemioterapia i kto ją dostaje?**

Chemioterapia stanowi podstawę leczenia większości nowotworów dziecięcych, a onkolog-hematolog dziecięcy to osoba nadzorująca i prowadząca leczenie onkologiczne u tych pacjentów. Na pewno spotkałeś/spotkałaś takiego kogoś na swojej drodze!

Chemioterapia to rodzaj leczenia onkologicznego, podczas którego leki zwane cytostatykami wprowadzane są do ciała pacjenta w różnej postaci – doustnej, dożylniej (najczęściej) lub dokanałowej. Cytostatyki działają na wszystkie komórki organizmu (zdrowe i chore), ale komórki nowotworowe są na to leczenie dużo bardziej wrażliwe, bo częściej się dzielą powodując wzrost masy guza. W zależności od podtypu wyróżniamy leki zależne od cyklu i leki działające w określonej fazie podziału komórki. Protokoły terapeutyczne wykorzystują leki z różnych grup, tak aby efekt leczenia był jak najlepszy, a odsetek powikłań akceptowalny. Dzięki stosowanej terapii, aktualnie możemy wyleczyć około 80% dzieci u których rozpoznano nowotwór. Leczenie jest bardzo często skomponowane z wielolekowej chemioterapii, zabiegu operacyjnego i radioterapii.

## 2.2 Kiedy stosujemy chemioterapię i jakie są jej rodzaje?

Leczenie systemowe, czyli chemioterapia, to u większości dzieci podstawowy element leczenia choroby nowotworowej. Wyróżniamy kilka dróg podania chemioterapii: dożylną (najczęstszą), dokanałową (do kanału kręgowego), doustną oraz miejscową.

W zależności rodzaju i zaawansowania choroby nowotworowej możemy wyróżnić:

- **chemioterapię radykalną** - główna metoda leczenia, której celem jest wyleczenie z choroby;
- **chemioterapię paliatywną** - metoda leczenia w sytuacji, kiedy mamy wyczerpane inne możliwości leczenia; ma na celu złagodzenie objawów choroby, poprawę komfortu i jakości życia, a często też wydłużenie przeżycia).

Inny podział chemioterapii uwzględnia:

- **chemioterapię indukcyjną** - stosowana na początku leczenia onkologicznego w białaczkach i chłoniakach lub przed zabiegiem operacyjnym w guzach litych, która ma na celu zmniejszenie guza;
- **chemioterapię konsolidującą i reindukcyjną** - stosowana w białaczkach i chłoniakach, ma na celu „utrwalenie” remisji choroby;
- **chemioterapię podtrzymującą - stosowana na zakończenie leczenia białaczek i chłoniaków nieziarnicznych i/lub po zabiegu operacyjnym/ i/lub radioterapii w guzach litych i guzach mózgu, ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby; często stosowana jest w formie doustnej)**

Chemioterapia może być również stosowana w połączeniu z radioterapią, z immunoterapią lub leczeniem tzw. celowanym. Mówimy wówczas o **chemioterapii równoczesowej**. Połączenie chemioterapii z radioterapią ma na celu uwrażliwienie komórek nowotworowych na działanie promieniowania jonizującego.

## 2.3 Chemioterapia – ile to trwa i jak to wygląda?

Chemioterapia, czyli leczenie systemowe, jest podawana w wielokrotnie powtarzanych dawkach. Plan leczenia i sposób podawania poszczególnych leków zależy od tego na co choruje pacjent i jak bardzo zaawansowana jest choroba. O tym, jaki schemat jest najlepszy decyduje onkolog dziecięcy w oparciu o wykonane badania.

W przypadku ostrych białaczek limfoblastycznych leki podawane są w formie dożylniej co kilka lub kilkanaście dni. Dodatkowo równocześnie stosowane są leki doustne: sterydy lub cytostatyki doustne. Leczenie intensywne trwa ok. 6 miesięcy i realizowane jest w Oddziale szpitalnym. Kolejno dzieci otrzymują cytostatyki doustne, jest to tzw. leczenie podtrzymujące remisję, które trwa ok. 1,5 roku.

W przypadku ostrych białaczek szpikowych, guzów litych i guzów mózgu, cytostatyki zwykle podawane są dożylnie, w tzw. cyklach trwających kilka dni. Leczenie realizowane jest w Oddziale szpitalnym. Po każdym cyklu następuje 2 lub 3 tygodniowa przerwa pomiędzy kolejnymi podaniami leków. Celem takiego postępowania jest zapewnienie maksymalnego efektu terapeutycznego przy jednoczesnym umożliwieniu regeneracji organizmu pacjenta. Czas trwania chemioterapii i ilość cykli zależą od rodzaju choroby, odpowiedzi na leczenie i wybranego protokołu terapeutycznego.

Oprócz chemioterapii w leczeniu nowotworów u dzieci coraz częściej wprowadzana jest immunoterapia. Ten rodzaj leczenia polega na podawaniu dożylnie białka, którego zadaniem jest odnalezienie celu/punktu uchwytu na komórkach nowotworowych i zniszczenie ich. Taki rodzaj terapii stosowany jest u dzieci w pierwszej linii leczenia, (czyli po rozpoznaniu) w niektórych postaciach chłoniaków nieziarnicznych. Leczenie to jest skomponowane z chemioterapią. W białaczkach i neuroblastoma ten rodzaj terapii znajduje również swoje miejsce, ale w przypadku choroby nie odpowiadającej na leczenie (oporność na leczenie) lub w przypadku wznowy choroby.

Innowacją w terapii nowotworów u dzieci jest leczenie tzw. celowane. Polega ono na podaniu do organizmu białka, które ma na celu zablokowanie drogi aktywującej podziały komórek nowotworowych. W onkologii dziecięcej leczenie to jest stosowane jako terapia drugiej i kolejnych linii (w bardzo trudnych, nie odpowiadających na leczenie przypadkach) i jest ono połączone z chemioterapią. Leczenie to ma bardzo dużą przyszłość, wymaga jednak dalszych badań.

Duże nadzieje na poprawę wyleczeń, szczególnie trudnych przypadków dzieci z ostrymi białaczkami limfoblastycznymi z grupy B, daje terapia z zastosowaniem limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T). Leczenie to polega na pobraniu własnych limfocytów T od pacjenta, odpowiednim zmodyfikowaniu ich, tak aby nastawione były na niszczenie komórek białaczkowych, i kolejno podaniu ich pacjentowi. Metoda ta jest stosowana w Polsce od 2021 roku i daje szansę na 70% wyleczeń dzieci o szczególnie złym rokowaniu. Warto dodać, że istnieją badania nad wykorzystaniem własnych limfocytów T do walki z innymi, szczególnie źle rokującymi rodzajami nowotworów.

## 2.4 Późne powikłania po leczeniu systemowym – wiadomości ogólne

Powikłania późne to takie, które mogą powstać wiele lat po zakończonym leczeniu onkologicznym. Co to dla Ciebie oznacza? Nawet wiele lat po zakończonym leczeniu onkologicznym będziesz potrzebować wizyty kontrolnej u lekarza celem sprawdzenia stanu sprawności swojego organizmu. Do późnych powikłań po chemioterapii u dzieci leczonych z powodu białaczek, chłoniaków, guzów mózgu i guzów litych zaliczamy:

### **Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.**

Powikłania kardiologiczne niejednokrotnie towarzyszą pacjentom po leczeniu nowotworów wieku dziecięcego. Czynnikiem sprzyjającymi

wystąpieniu kardiotoksyczności są m.in.:

- młody wiek dziecka w trakcie terapii,
- płeć żeńska,
- wrodzone wady serca,
- współistnienie cukrzycy czy nadciśnienia,
- łączne stosowanie leków mających wpływ na funkcję serca
- zastosowanie radioterapii na obszar klatki piersiowej.

Najczęstsze objawy to:

- łatwe męczenie
- duszość
- sinica
- obrzęki kończyn
- uczucie kołatania serca
- omdlenia

Powikłania kardiologiczne najczęściej są efektem stosowania leków z grupy antracyklin (daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna), a poza nimi negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy wykazuje mitoksantron oraz leki alkilujące (cyklofosamid, ifosfamid) stosowane w białaczkach, chłoniakach, wybranych guzach mózgu, mięsakach, neuroblastoma, guzach kości i guzach germinalnych.

### **Powikłania płucne.**

Powikłaniom płucnym stosowanej chemioterapii „sprzyjają”:

- młody wiek w czasie terapii (poniżej 16. lat),
- płeć żeńska,
- zastosowanie radioterapii na obszar klatki piersiowej.

Najczęstsze objawy to:

- duszność
- płytki oddech
- nietolerancja wysiłku

Leki o potencjalnym toksycznym wpływie na tkankę płucną to bleomy-

cyna (stosowana w nowotworach germinalnych zarówno centralnego systemu nerwowego, jak i poza nim), aktynomycyna D (stosowana w mięsakach i nerczakach), jak również cyklofosamid, doksorubicyna, busulfan i melfalan.

### **Powikłania ze strony przewodu pokarmowego.**

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego najczęściej są wczesne i dotyczą jego śluzówki lub nieprawidłowej funkcji wątroby. Powikłania późne występują rzadko i są zwykle następstwem powikłań ostrych.

Najczęstsze objawy to:

- zaczerwienienie śluzówek,
- suchość w jamie ustnej,
- stany zapalne jamy ustnej i kącików ust,
- ból za mostkiem,
- uczucie zgagi,
- bóle brzucha,
- uczucie pełności w jamie brzusznej,
- zażółcenie białek,
- biegunki,
- ból i zaczerwienienie okolicy odbytu.

Nasilenie objawów późnych ze strony przewodu pokarmowego może zostać spotęgowane zastosowaniem radioterapii i leczenia chirurgicznego w obszarze jamy brzusznej. Większość cytostatyków stosowanych w onkologii dziecięcej w trakcie terapii prowadzi do uszkodzenia śluzówki przewodu pokarmowego.

### **Powikłania ze strony układu moczowego.**

Nerki, jako narząd wydalniczy, są szczególnie narażone na uszkodzenie przez cytostatyki. Dodatkowo funkcję nerek mogą pogarszać ewentualne zmiany w nerkach w przebiegu choroby nowotworowej oraz leki wspomagające (niektóre antybiotyki, środki przeciwwgrzybicze).

Najczęstsze objawy to:

- skąpe lub nadmierne oddawanie moczu,
- pienienie się moczu,
- nadciśnienie tętnicze,
- obrzęki kończyn,
- obrzęki powiek.

Najpowszechniejsze leki działające nefrotoksycznie to ifosfamid, cisplatylna, karboplatyna i metotreksat.

### **Zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego.**

Powikłania neuroendokrynne związane są z **zaburzeniem produkcji hormonów przysadki mózgowej**. Najczęściej z takimi powikłaniami mamy do czynienia u chorych leczonych z powodu guzów mózgu. **Zaburzenia wzrastania** są obserwowane jako powikłania późne u dzieci po radioterapii mózgowia i osi mózgowo-rdzeniowej. Mogą wystąpić również po leczeniu białaczki, szczególnie po zastosowaniu radioterapii na obszar mózgowia czy też merkaptopuryny, winkrystyny, arabinozydu cytozyny.

**Niedoczynność tarczycy** (objawiająca się: ospałością, suchą skórą, wypadaniem włosów, niskim ciśnieniem krwi) może dotyczyć pacjentów po leczeniu guzów mózgu, białaczek i chłoniaków. Leczenie neuroblastoma metajodobenzylguanidyną i stosowanie imatinibu czy sorafenibu również może zaowocować niedoczynnością tarczycy.

**Zaburzenia funkcji gruczołów płciowych** mogą dotyczyć obu płci prowadząc do niepłodności. Niedoczynność jąder najczęściej występuje po radioterapii jąder u chłopców oraz po chemioterapii środkami alkilującymi (takimi jak cyklofosamid, busulfan czy melfalan). Niedoczynność jajników najczęściej może wystąpić u chorych po leczeniu guzów mózgu oraz u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego. Zdecydowanie większy negatywny wpływ na czynność jajników ma radioterapia (zarówno

mózgowia, jak i miednicy małej, w której znajdują się jajniki) względem chemioterapii. Spośród cytostatyków największy wpływ na funkcję jajników mają: cyklofosfamid, ifosfamid, cytarabina, winblastyna oraz prokarbazyna. Szczegółowe informacje dotyczące klinicznych objawów zaburzeń hormonalnych znajdziesz w dalszej części lektury.

### **Otyłość.**

Pacjenci w trakcie i po leczeniu białaczki limfoblastycznej i guzów mózgu szczególnie narażeni są na wystąpienie otyłości. W przypadku białaczek limfoblastycznych w leczeniu stosowane są m.in. sterydy, które sprzyjają rozwojowi otyłości. W przypadku guzów mózgu o lokalizacji podwzgórzowo-przysadkowej, centralne „sterowanie” apetytem może być zaburzone, co przekłada się na niekontrolowaną chęć jedzenia i ostatecznie otyłość. Dodatkowo w terapii guzów mózgu sterydoterapia bardzo często jest stosowana jako leczenie wspomagające (przeciwobrzękowe), a czego skutkiem może być nadmierny apetyt i otyłość.

### **Osteoporoza.**

Narażeni na osteoporozę są głównie pacjenci po sterydoterapii oraz po zastosowaniu terapii metotreksatem, ifosfamidem czy cisplatyną. Radioterapia mózgowia i towarzyszący niedobór hormonu wzrostu również mogą przyczynić się do wystąpienia osteoporozy.

Objawy:

- bóle kości
- skłonność do złamań

### **Powikłania ze strony narządu wzroku.**

Oczy są bardzo narażone na uboczne skutki działania zarówno cytostatyków, sterydoterapii, jak i radioterapii. Najczęściej obserwujemy wczesne powikłania w trakcie terapii. Powikłania późne, rzadziej obserwowane są często konsekwencją powikłań wczesnych.

Objawy:

- upośledzone widzenie,
- wzrost ciśnienia śródgałkowego,
- upośledzenie rozróżniania kolorów,
- upośledzenie ostrości wzroku,
- zez.

Objawy ze strony oczu mogą wystąpić po cisplatynie, winrystynie czy cyklosporynie.

### **Powikłania ze strony narządu słuchu.**

Chemioterapia zawierająca pochodne platyny obarczona jest wysokim ryzykiem umiarkowanego i ciężkiego upośledzenia słuchu. Rzadziej powikłania ze strony narządu słuchu obserwowane są po leczeniu z ifosfamidem.

Objawy:

- upośledzenie słuchu,
- szumy w uszach.

Szczególnie na deficyty słuchu narażone są dzieci leczone z powodu guzów mózgu, neuroblastoma, guzów wątroby czy guzów germinalnych.

Jak wspomniano powyżej, stosowana chemioterapia w wieku dziecięcym niesie za sobą liczne, wielonarządowe powikłania wymagające wielospecjalistycznej opieki po leczeniu onkologicznym. Powikłania te, dzięki umiejętnemu prowadzeniu przez lekarzy specjalistów najczęściej pozwalają cieszyć się dobrą kondycją u dzieci i dorosłych, którzy pokonali nowotwór. Więcej o powikłaniach, ich profilaktyce i leczeniu przeczytasz w kolejnych rozdziałach poświęconym poszczególnym układom i narządom. Zajrzyj koniecznie!