

Komentarz do prac

Najbardziej spektakularną poprawę wyników leczenia w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat osiągnięto na polu nowotworów dziecięcych. W ciągu tych lat wyleczalność dziecięcych nowotworów wzrosła z 20% do 80%. Jednym z najważniejszych czynników, który przyczynił się do poprawy wyników leczenia jest integracja badań naukowych z opieką nad pacjentem onkologicznym.

Kolejny w ciągu ostatnich kilku miesięcy numer „Postępów Nauk Medycznych”, który poświęcony jest całkowicie onkologii i hematologii dziecięcej potwierdza ten fakt. W tym numerze „Postępów Nauk Medycznych” przedstawiamy 9 oryginalnych prac, 3 prezentacje przypadków oraz 3 artykuły poglądowe.

Dr K. Drabko ze współautorami przedstawia retrospektywną analizę niepowodzeń leczenia u 119 dzieci i młodzieży z mięsakiem Ewinga leczonych w polskich ośrodkach onkologii dziecięcej. Większość tych niepowodzeń (92%) była spowodowana przez chorobę podstawową i jej postęp. Na podstawie przedstawionej analizy można stwierdzić, że wyniki leczenia mięsaka Ewinga są w dalszym ciągu niezadowalające. Megachemioterapia u pacjentów z czynnikami wysokiego ryzyka przyczynia się do zredukowania liczby nawrotów u tych pacjentów natomiast nie zwiększa liczby zgonów związanych z toksycznościami.

Ośrodek w Bydgoszczy ocenił wartość pozytonowej tomografii emisyjnej u 22 pacjentów z nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. U 86% pacjentów stwierdzono wzrost poboru znacznika FET, natomiast brak takiego poboru stwierdzono u 3 pacjentów. Opierając się na analizie kinetyki poboru FET stwierdzono zgodność stopnia złośliwości z badaniami histologicznymi u 5 spośród 6 pacjentów. Dostępne wyniki wskazują, że pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem znacznika FET jest potencjalnie efektywną metodą do rozpoznawania zmian o charakterze złośliwym w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, do monitorowania przebiegu choroby, a także do oceny stopnia złośliwości procesu w przypadku braku badań histologicznych.

Kolejny artykuł z tego samego ośrodka przedstawia ocenę metody badania choroby resztkowej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną przy pomocy cytometrii przepływowej i walidację metody przez laboratorium referencyjne. Wykazano bardzo dużą korelację pomiędzy wynikami uzyskanymi w laboratorium w Bydgoszczy oraz w laboratorium referencyjnym w punktach czasowych dzień 15 i dzień 33.

L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Dr M. Czogała ze współpracownikami z Krakowa analizowała wpływ obniżania się aktywności L-ASPAs i reakcji alergicznych na wyniki leczenia w tej grupie pacjentów. W badaniach uczestniczyło 87 pacjentów leczonych przy pomocy protokołu ALL IC BFM 2002. Aktywność poniżej wartości terapeutycznych stwierdzono u 21 pacjentów, natomiast reakcje alergiczne wystąpiły u 49 pacjentów. Czas przeżycia wolnego od choroby nie różnił się znacząco pomiędzy grupą z terapeutycznymi i niskimi aktywnościami L-ASPAs. Autorzy wnioskują, że spadek aktywności L-ASPAs u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej nie powoduje pogorszenia efektów leczenia, ale jest znaczącym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na lek.

Inna praca z tego samego ośrodka koncentruje się na problemach ciężkich powikłań u pacjentów leczonych wysokimi dawkami metotreksatu. Jednym z najważniejszych enzymów na drodze metabolicznej folianów zaburzanej przez metotreksat jest reduktaza metylenotetrahydrofolianowa. Aktywność tego enzymu zależy od polimorfizmów genetycznych. Autorzy próbowali powiązać występowanie i stopień nasilenia toksyczności związanych z leczeniem metotreksatem u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną w korelacji do polimorfizmu genu 677C>T MTHFR. Bardziej nasilone toksyczności ze strony wątroby, wymioty, zapalenie jamy ustnej i infekcje były obserwowane u homozygot TT. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość korelacji pomiędzy obecnością allelu T i wysokim ryzykiem ciężkich toksyczności w terapii wysokodawkowanej metotreksatu.

Pomimo intensywnego leczenia wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką szpikową są w dalszym ciągu niesatysfakcjonujące. Dla lepszego zrozumienia biologii ostrej białaczki szpikowej prowadzone były wielośrodkowe badania genetyczne analizy genów fuzyjnych *RUNX1(AML1)-RUNX1T1(ETO)*, *PML-RAR α* , *CBFB-MYH11*, jak również nadekspresji genu *WT1* u 174 dzieci poniżej 18 r.ż. z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową. Wbadanej grupie transkrypt genu fuzyjnego *RUNX1(AML1)-RUNX1T1(ETO)*, w badanej grupie był nieco wyższy, podczas gdy *CBFB-MYH11*, *PML-RAR α* , a także nadekspresja *WT1* i obecność mutacji FLT3/ITD była rzadsza, niż w innych publikowanych dotychczas badaniach.

W obecnych czasach transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych jest ważnym komponentem leczenia onkologicznego u dzieci, zwłaszcza w tych chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego i leczeniem z wyboru w niektórych wrodzonych i nabytych chorobach nienowotworowych. Prof. J. Wachowiak w imieniu 5 polskich ośrodków przeszczepiania szpiku przedstawił przegląd dotychczasowej aktywności i osiągnięć w latach 1989-2012. Wskaźnik transplantacji wzrósł z 0,8/10 mln do 201/10 mln w latach 1999-2012.

Profesor J. Styczyński i jego zespół przeanalizowali 369 pacjentów w wieku poniżej 20 r.ż., u których wykonano allotransplantację komórek krwiotwórczych. Zidentyfikowano 20 przypadków poprzyszczepowego zespołu

limfoproliferacyjnego zależnego od zakażenia EBV, 3/4 pacjentów z tym zespołem udało się wyleczyć dzięki leczeniu z zastosowaniem rytuksimabu. Stwierdzono przy tym, że niewydolność wielonarządowa, ostra lub przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, wzrost replikacji EBV po tygodniu terapii wskazywały na niekorzystne zejście.

Ta sama grupa badaczy zajęła się też częstością występowania bakterii opornych u dzieci z chorobami nowotworowymi w ośrodkach onko-hematologii i transplantacji komórek krwiotwórczych. Analiza obejmująca okres 24 miesięcy wykazała, że u 33,6% dzieci poddawanych chemio- i/lub radioterapii oraz 26,2% poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych występowała przynajmniej 1 określona mikrobiologicznie bakteryjna infekcja. Infekcje bakteryjne znamienne częściej występują u pacjentów poddawanych transplantacji. Wśród szczepów gram ujemnych częstość oporności wielolekowej bakterii wynosiła 56,1%, w tym 52,2 % u pacjentów po chemioterapii i/lub radioterapii i 64,5% u pacjentów przeszczepianych.

Kolejne 3 prace poświęcone są diagnostycznym i terapeutycznym problemom u poszczególnych pacjentów. Pierwsza publikacja przedstawia przypadek 13-letniej dziewczynki, u której stwierdzono występowanie zlokalizowanego guzka podskórnego na prawym ramieniu. Biopsja wykazała infiltrację monomorfotyczną tworzoną przez komórki o charakterze limfoidalnym z komórek T. Prawie rok później została rozpoznana u niej ostra białaczka limfoblastyczna dwuliniowa. Białaczka skóry obserwowana jest głównie u pacjentów z białaczką szpikową, szczególnie mielomonocytową, albo monocytową i raczej u młodzieży lub dorosłych, u dzieci takie zmiany są bardzo rzadkie.

Krwawienia wewnątrz jamy brzusznej z objawami szoku pokrwotocznego u pacjentów z hemofilią A są rzadko obserwowanym powikłaniem w tej chorobie. U 14-letniego chłopca z łagodną postacią hemofilii A – takie powikłanie obserwował zespół autorów z Lublina. Badanie ultrasonograficzne i tomografia komputerowa jamy brzusznej potwierdziła obecność dużego pozaotrzewnowego krwiaka dwunastnicy z ogromną ilością krwi w jamie otrzewnowej. W trakcie laparotomii uzyskano 2 000 ml wolnej krwi w jamie brzusznej i ogromny śródścienny krwiak dwunastnicy.

W następnej pracy przedstawiono różnorodne powikłania związane z leczeniem 16-letniej dziewczynki z ostrą białaczką o mieszanym fenotypie. Jest to przykład, jak wielorakie powikłania mogą wpływać na proces chemioterapii. Ciężkie objawy uboczne prowadzą do przerw w leczeniu, wydłużonej hospitalizacji i pogarszają wyniki leczenia, a także wpływają negatywnie na psychikę dziecka.

W tym numerze „Postępów Nauk Medycznych” przedstawiamy również 3 artykuły przeglądowe. Artykuł prof. M. Samardakiewicza i współpracowników poświęcony jest krioprezerwacji kory jajnika jako eksperymentalnej lecz bardzo obiecującej metody zachowania płodności skierowanej przede wszystkim do młodych kobiet, również przed okresem pokwitania. W przeciwieństwie do innych metod nie wymaga stymulacji hormonalnej przed pobraniem tkanki, dzięki czemu nie opóźnia leczenia przeciwnowotworowego. Po upływie przynajmniej 2 lat od zakończenia leczenia i wykluczeniu nawrotu choroby można przeszczepić tkankę jajnika w sposób orto-lub heterotropowy.

Artykuł przedstawiony przez K. Pawelec przedstawia rolę telomerów w patogenezie i wpływ ich długości na wyniki leczenia pacjentów z ciężką anemią aplastyczną. W ciągu ostatnich lat zwrócono również uwagę na telomery w rozwoju zwłóknienia płuc, marskości wątroby lub różnych chorób nowotworowych.

Jednym z kluczowych elementów leczenia wspomagającego w dziecięcej onko-hematologii jest profilaktyka i leczenie infekcji. Powikłania infekcyjne mogą znacząco wpływać na śmiertelność u dzieci poddawanych chemioterapii, albo przeszczepianiu hematopoetycznych komórek krwiotwórczych. Prof. J. Styczyński przedstawia przegląd współczesnej wiedzy na temat profilaktyki w leczeniu infekcji wirusowych i grzybiczych i dzieci w ośrodkach onko-hematologicznych opierając się na wytycznych ECIL.

Niniejszy numer „Postępów Nauk Medycznych”, chociaż prezentuje tylko niewielki wycinek tematyki z zakresu współczesnej onkologii i hematologii dziecięcej, pozwala na zorientowanie się w osiągnięciach tej dziedziny medycyny w Polsce. Daje to możliwość poszerzenia wiedzy lekarzy różnych specjalności, szczególnie zajmujących się pacjentami w wieku rozwojowym.

prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk