

©Borgis

Monika Pogorzała¹, *Jan Styczyński¹, Krzysztof Czyżewski¹, Olga Gryniwicz-Kwiatkowska², Aneta Czajńska-Deptuła², Elwira Kulicka², Bożenna Dembowska-Bagińska², Patrycja Zalas-Więcek³, Eugenia Gospodarek-Komkowska³, Magdalena Dziedzic¹, Katarzyna Semczuk⁴, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat⁴, Liliana Chelmecka-Wiktorczyk⁵, Walentyna Balwierz⁵, Joanna Klepacka⁶, Weronika Stolpa⁷, Grażyna Sobol-Milejska⁷, Paweł Wawryków⁸, Tomasz Ociepa⁸, Filip Pierlejewski⁹, Wojciech Młynarski⁹, Olga Zajac-Spychała¹⁰, Jacek Wachowiak¹⁰, Ewa Bień¹¹, Elżbieta Drożyńska¹¹, Marcin Płonowski¹², Maryna Krawczuk-Rybak¹², Mariusz Wysocki¹

Powikłania infekcyjne u dzieci z guzami kości

Infectious complications in children with bone tumors

¹Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Katedry: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

²Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Bożenna Dembowska-Bagińska

³Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Eugenia Gospodarek-Komkowska

⁴Zakład Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

⁵Katedra i Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie,

Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz

⁶Zakład Mikrobiologii Klinicznej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Dyrektor Szpitala: dr hab. med. Maciej Kowalczyk

⁷Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik Oddziału: dr med. Grażyna Sobol

⁸Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Urański

⁹Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Młynarski

¹⁰Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

¹¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Elżbieta Drożyńska

¹²Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maryna Krawczuk-Rybak

Słowa kluczowe

mięsak Ewinga, *osteosarcoma*, chemioterapia, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe

Keywords

Ewing sarcoma, osteosarcoma, chemotherapy, bacterial infections, fungal infections, viral infections

Streszczenie

Wstęp. Pacjenci z guzami kości są poddawani intensywnej chemioterapii, której konsekwencjami są neutropenia i stan immunosupresji, prowadzące do powikłań infekcyjnych.

Cel pracy. Analiza zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych u dzieci z guzami kości.

Materiał i metody. W latach 2014-2015 w Polsce w 9 ośrodkach onkologii dziecięcej leczeniu poddano 52 dzieci z nowo rozpoznanymi guzami kości, w tym 25 dzieci z mięsakiem Ewinga (ES) oraz 27 dzieci z mięsakiem kościopochodnym (OS).

Wyniki. Zakażenia wystąpiły u 21 dzieci, w tym u 15 z ES i 6 z OS. Zakażenia bakteryjne: stwierdzono łącznie 30 epizodów, w tym 23 w ES i 7 w OS. Mediana czasu do rozpoznania zakażenia od rozpoczęcia terapii p/nowotworowej: 8,1 miesiąca (zakres: 0,9-17,8). Czas terapii: mediana 10 dni (zakres: 7-20). W 27 (90%) przypadkach leczenie zakończyło się sukcesem. W 3 przypadkach zakażenia były związane ze zgonem pacjenta. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u pacjentów z ES wyniosła 60%, a w OS 22,2% ($p = 0,005$).

Zakażenia grzybicze (ang. *invasive fungal disease* – IFD): stwierdzono 2 epizody IFD możliwego pod postacią zapalenia płuc, w tym 2/25 (8%) w ES, 0/27 (0%) w OS ($p = ns$). Czas do zakażenia: 9-12 miesięcy, czas terapii: 12-104 dni. Obydwaj pacjenci przeżyli epizod IFD. Dodatkowo terapię empiryczną p/IFI zastosowano w 8 epizodach gorączki neutropenicznej (6 w ES, 2 w OS).

Zakażenia wirusowe: rozpoznano 6 zakażeń przewodu pokarmowego: 4/25 (16%) w ES (3 x rotawirus, 1 norowirus) oraz 2/27 (7,4%) w OS (2 x rotawirus) ($p = ns$).

Wnioski. U dzieci z guzami kości stwierdza się stosunkowo wysoką częstość powikłań bakteryjnych, zwłaszcza u pacjentów z ES, natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe mają charakter epizodyczny.

S u m m a r y

Introduction. Patients with bone tumors are treated with intensive chemotherapy, often followed by neutropenia and immunosuppression, leading to infectious complications.

Aim. Analysis of bacterial, fungal and viral infectious complications in children treated for bone tumors.

Material and methods. In 2014-2015 in 9 Polish centers of pediatric oncology 52 children were treated for newly diagnosed bone tumors, including 25 children with Ewing sarcoma (ES) and 27 children with osteosarcoma (OS).

Results. Infections occurred in 21 children, including 15 with ES and 6 with OS. Bacterial infections: a total number of 30 episodes were reported, including 23 in ES and 7 in OS. Median time from the beginning of anticancer therapy to diagnosis of infection was: 8.1 months (range: 0.9-17.8). Time of therapy: median 10 days (range: 7-20). In 27 (90%) cases, treatment was successful. In 3 cases bacterial infections contributed to death of patients. Cumulative incidence of bacterial infections in ES patients was 60%, while in OS patients 22.2% ($p = 0.005$).

Invasive fungal disease (IFD): only two episodes of possible IFD occurring as pneumonia were reported, including 2/25 (8%) ES, 0/27 (0%) OS ($p = ns$). Time to infection: 9-12 months, time of therapy: 12-104 days. Both patients survived IFD. Additionally, empirical antifungal therapy was administered in 8 episodes of neutropenic fever (6 in ES, 2 in OS).

Viral infections: 6 infections of gastrointestinal tract were reported only: 4/25 (16%) in ES (3 x rotavirus, 1 norovirus) and 2/27 (7.4%) in OS (2 x rotavirus) ($p = ns$).

Conclusions. In children treated for bone tumors relatively high incidence of bacterial infectious complications was observed, especially in children with ES, while fungal and viral infections were reported sporadically.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Jan Styczynski
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
– Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. +48 (52) 585-48-60
jstyczynski@cm.umk.pl

WSTĘP

Pacjenci z guzami kości są poddawani intensywnej chemioterapii, której powikłaniami są neutropenia i stan immunosupresji. Najczęstsze guzy kości u dzieci to mięsak Ewinga (ang. *Ewing sarcoma* – ES) i mięsak kościopochodny (łac. *osteosarcoma* – OS). Aktualnym standardem postępowania w ES jest leczenie skojarzone, oparte na: chemioterapii neoadjuwantowej, zabiegu operacyjnym, chemioterapii adjuwantowej, połączonej z chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation* – auto-HSCT) w przypadku stopnia zaawansowania IV oraz radioterapii (1). W przypadku OS postępowanie obejmuje chemioterapię neoadjuwantową, zabieg operacyjny i chemioterapię adjuwantową (2). W OS nie stosuje się radioterapii, natomiast możliwe jest operacyjne leczenie przerzutów.

Stosowanie chemioterapii wielolekowej jest często związane z występowaniem powikłań, z których najczęstsze to: nudności i wymioty, neutropenia, uszkodzenie błon śluzowych przewodu pokarmowego i powikłania toksyczne. Ich konsekwencją jest zwiększone ryzyko występowania powikłań infekcyjnych.

Pomijając opisy przypadków oraz analizy zakażeń rozwijających się po wszczepieniu protezy przez ze-

społy ortopedyczne, w literaturze dostępne są zaledwie pojedyncze raporty dotyczące powikłań infekcyjnych u dzieci z guzami kości; co więcej, dotyczą one wyłącznie zakażeń bakteryjnych.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych u dzieci z guzami kości.

MATERIAŁ I METODY

W latach 2014-2015 w Polsce w 9 ośrodkach onkologii dziecięcej (Bydgoszcz, Białystok, Gdańsk, Warszawa-IPCZD, Katowice, Kraków, Łódź, Poznań, Szczecin) leczeniu poddano 52 dzieci z nowo rozpoznanymi guzami kości, w tym 25 dzieci z ES oraz 27 dzieci z OS. Jednocześnie, w analizowanym okresie nie raportowano leczenia dzieci z tymi chorobami w 5 ośrodkach onkologii dziecięcej (Kielce, Olsztyn, Chorzów, Zabrze, Warszawa WUM). Retrospektywnej analizie poddano zakażenia bakteryjne, grzybicze (IFD) i wirusowe u tych pacjentów.

Analiza statystyczna

Częstość wystąpienia zakażeń porównano testem chi-kwadrat, wyznaczono iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*) i 95% przedział ufności (95%CI, ang. *confidence interval*). Kumulacyjną częstość (ang. *incidence*) zaka-

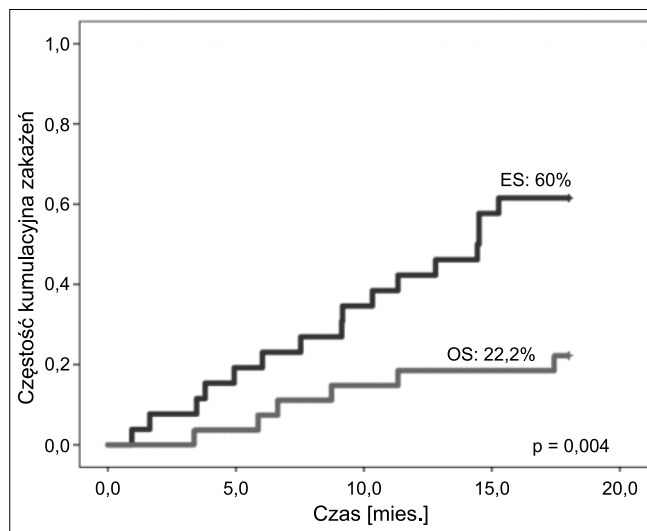
żeń bakteryjnych wyznaczono metodą Kaplana-Meiera i porównano testem log-rank.

WYNIKI

Zakażenia wystąpiły u 21 dzieci, w tym u 15/25 z ES i 6/27 z OS. Dzieci były w wieku 3,1-17,2 roku (mediana 12,8 roku).

Zakażenia bakteryjne

Stwierdzono łącznie 30 epizodów, w tym 23 epizody u 15 dzieci z ES i 7 epizodów u 6 pacjentów z OS. Mediana czasu do rozpoznania zakażenia od rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej wynosiła 8,1 miesiąca (zakres: 0,9-17,8). Bakterie izolowano z krwi (n = 10), moczu (n = 14), kału (n = 5), wymazu z rany (n = 1). Wyizolowano następujące patogeny: *Escherichia coli* (n = 10), *Clostridium difficile* (n = 5), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4), *Staphylococcus epidermidis* (n = 2), *Staphylococcus sp.* (n = 2), *Enterococcus sp.* (n = 1), *Acinetobacter lwoffii* (n = 1), *Enterococcus faecium* (n = 1), *Proteus mirabilis* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 1), *Staphylococcus mitis* (n = 1). Czas antybiotykoterapii wynosił 7-20 dni (mediana 10 dni). W 27 (90%) przypadkach leczenie zakończyło się sukcesem. W 3 przypadkach zakażenia były związane ze zgonem pacjenta: w 2 przypadkach jako współistniejące zakażenie układu moczowego (*E. coli*, *Enterococcus faecium*) w fazie progresji OS (n = 1) i ES (n = 1), natomiast jeden zgon nastąpił we wstrząsie septycznym z powodu zakażenia wieloopornym szczepem *Pseudomonas aeruginosa* (oporność na karbapenemy) u pacjenta z ES. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u pacjentów z ES wyniosła 60% (15/25), a w OS 22,2% (6/27), $p = 0,005$ (OR = 5,2, 95%CI = 1,3-21) (ryc. 1).



Ryc. 1. Częstość kumulacyjna zakażeń bakteryjnych u dzieci z guzami kości

Zakażenia grzybicze (IFI)

Stwierdzono 2 epizody IFI możliwego pod postacią zapalenia płuc, w tym 2/25 (8%) w ES, 0/27 (0%)

w OS ($p = ns$). Czas od rozpoczęcia terapii przeciwnowotworowej do rozpoznania zakażenia wynosił 9-12 miesięcy, a czas terapii przeciwgrzybiczej 12-104 dni. W leczeniu zastosowano liposomalną amfoterycynę B (12 dni, n = 1) lub worykonazol (104 dni, n = 1). Obydwaj pacjenci przeżyli epizod IFD. Dodatkowo terapię empiryczną przeciwgrzybiczą zastosowano w 8 epizodach gorączki o nieustalonej etiologii (ang. *fever of unknown origin* – FUO) u 6 pacjentów z ES i 2 pacjentów z OS.

Zakażenia wirusowe

W analizowanej grupie rozpoznano 6 zakażeń przewodu pokarmowego: 4/25 (16%) w ES (3 x rotawirus, 1 norowirus) oraz 2/27 (7,4%) w OS (2 x rotawirus) ($p = ns$). We wszystkich przypadkach stosowano leczenie objawowe.

DYSKUSJA

Wprowadzenie chemioterapii jako wzmocnienie radioterapii i terapii chirurgicznej guzów kości spowodowało istotny wzrost wyleczalności, wynikający ze zmniejszenia masy guza przed zabiegiem operacyjnym zwiększającym szanse radykalności postępowania chirurgicznego, minimalizacji ryzyka przerzutów, leczenia ognisk przerzutowych i zapobiegnięcia nawrotom choroby. Ubocznym skutkiem stosowania chemioterapii wielolekowej są jednak objawy niepożądane, w tym powikłania infekcyjne.

Największe ryzyko powikłań infekcyjnych związanych ze stosowaną chemioterapią występuje u pacjentów z ostrymi białaczkami, chłoniakami niezłośliwymi oraz poddawanych przeszczepianiu allogenicznym komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Mniej jest natomiast danych dotyczących pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu guzów kości. Pomijając opisy przypadków i pojedyncze raporty dotyczące zakażeń związanych z wszczepieniem protezy, to według bazy PubMed w ostatnich 20 latach ukazały się zaledwie cztery artykuły poświęcone powikłaniom infekcyjnym (włącznie bakteryjnym) u pacjentów z guzami kości.

W analizie epizodów gorączki neutropenicznej (ang. *neutropenic fever* – FN) po bloku VIDE w badaniu francuskim obejmującym młodzież i młodych dorosłych (ang. *adolescents and young adults* – AYA) w wieku 15-25 lat, leczonych w ośrodku pediatrycznym (n = 26) lub internistycznym (n = 18) według protokołu EURO-EWING 99, wykazano, że pacjenci leczeni w ośrodku dla dorosłych są rzadziej (mediana incydentów FN: 2 vs 3, $p = 0,008$) i krócej (mediana pobytu: 4,5 vs 16 dni, $p = 0,008$) hospitalizowani, bez różnic w przeżyciu, liczbie udokumentowanych infekcji, transfuzji, modyfikacji dawek, opóźnień w chemioterapii, pobytu w oddziale intensywnej terapii (3).

Odsetek zakażeń bakteryjnych u wszystkich pacjentów z guzami kości (*chondrosarcoma*, mięsak Ewinga, osteosarcoma i inne rzadkie nowotwory kości) wynosił 15% u pacjentów niepoddawanych rekonstrukcjom

kostnym, rozwijającym się w okresie o medianie 8 miesięcy od rozpoznania. W analizie wielowariantowej, jedynie operacja kostna była czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań bakteryjnych (4). Z kolei, wśród 231 pacjentów z OS (w tym 90% dzieci), infekcję cewnika centralnego stwierdzono u 5,6% z nich (5). Natomiast przewlekłe zlokalizowane zakażenia (ale nie systemowe zakażenia) stwierdzono u 4% pacjentów z OS (6). Dodatkowo, w analizie Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Guzów Litych z roku 1998 obejmującej zakażenia u dzieci leczonych z powodu OS w latach 1989-1998 według protokołu OS-SFOP-94 stwierdzono, że jedynie jedno dziecko zmarło z powodu powikłań infekcyjnych (7).

Porównując dane własne oraz nieliczne dane literaturowe, należy podkreślić, że w stosunku do chorób

z zakresu onkohematologii dziecięcej, zakażenia bakteryjne u pacjentów z guzami kości są obserwowane z różną częstością, najczęściej dotyczą zakażeń krwi i moczu oraz zakażeń rozwijających się po wszczępieniu protezy. Bakteriemię mogą przyczyniać się do zgonu pacjenta, zwłaszcza po zabiegu rekonstrukcji kostnej oraz w przypadku zakażenia szczepem wieloopornym.

WNIOSKI

U dzieci z guzami kości stwierdza się stosunkowo wysoką częstość powikłań bakteryjnych, zwłaszcza u pacjentów z mięsakiem Ewinga, natomiast zakażenia grzybicze i wirusowe mają charakter epizodyczny.

PIŚMIENNICTWO

1. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC et al.: Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: Results of the EURO-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3284-3291.
2. Woźniak W, Karwacki M, Rychłowska-Pruszyńska M et al.: Leczenie mięsaka kościopochodnego u dzieci i młodych osób dorosłych. Polska Pediatryczna Grupa Guzów Litych. Instytut Matki i Dziecka. Warszawa 2009.
3. Penel-Page M, Normand C, Bertrand A et al.: Management of febrile neutropenias in adolescents and young adults: Differences of practice between adult and pediatric units. *Bull Cancer* 2015; 102: 915-922.
4. Angelini A, Drago G, Trovarelli G et al.: Infection after surgical resection for pelvic bone tumors: An analysis of 270 patients from one institution. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472: 349-359.
5. Longhi A, Rimondi E, Loro L et al.: Pulmonary nodules in osteosarcoma patients: Differential diagnosis of central venous catheter-related infections in the lungs. *Radiol Med* 2006; 111: 192-201.
6. Chen YU, Xu SF, Xu M et al.: Postoperative infection and survival in osteosarcoma patients: Reconsideration of immunotherapy for osteosarcoma. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 495-500.
7. Chybicka A, Jaworski W, Liebhart M et al.: The analysis of failures in therapy of osteosarcoma in children treated according to SFOP-94 protocol in the studies of polish pediatric solid tumors treatment group (Polish). *Wiad Lek* 1998; 51 (suppl. 4): 40-44.

otrzymano/received: 06.07.2016
zaakceptowano/accepted: 27.07.2016