

SPECIFIČNOSTI TERAPIJE SOLIDNIH MALIGNIH TUMORA DJEČJE DOBI – LIJEČENJE TUMORSKE BOLESTI UZ PRIMJERENU POTPORNU TERAPIJU

JASMINKA STEPAN, GORDANA JAKOVLJEVIĆ, ALEKSANDRA BONEVSKI, MILAN RIMAC, MELITA NAKIĆ, MLADEN ČEPULIĆ*

U radu su iznesene osnovne postavke liječenja solidnih malignih tumora dječje dobi: intenzitet terapije je definiran rizičnošću bolesti, a terapija se provodi uz primjerenu potpornu terapiju.

Deskriptori: TUMORI; TERAPIJA

Uvođenje citostatika u liječenju leukemija prije 60 godina znači veliki preokret u liječenju malignih tumora dječje dobi - dolazi do velikog poboljšanja izlječenja djece. Isti opseg bolesti koji je u predkemoterapijskoj fazi liječenja bio fatalan za dijete, uz uvođenje citostatika se uspješno liječi u 78% djece. Ovim poboljšanjem izlječenja kemoterapija je uz kirurške zahvate i radioterapiju svrstana u nezaobilazan dio multimodalne terapije. Ona dovodi do lokalne kontrole tumorske bolesti i onemogućavanja diseminacije solidnog malignog tumora. Krajnji cilj multimodalne terapije, a tako i kemoterapije, izlječenje je djeteta sa solidnim malignim tumorom (1, 2).

Model liječenja kemoterapijom je sličan modelu liječenja infektivnih bolesti. Koristi se mogućnost djelovanja citostatika na stanice zloćudnog tumora. Potentnost „ubijanja“ malignih stanica je važna značajka lijekova koji su u fazi otkrivanja, ispitivanja i uklapanja u terapijske postupke. Lijekovi se primjenjuju u najvišoj dozi koju tolerira organizam, uz najveću mogućnost djelovanja na maligne stanice. U liječenju se najčešće primjenjuju kombinacije citostatika koji djeluju u različitoj

fazi ciklusa stanične diobe, uz svjesnost da će se primjenom primjerene potporne terapije smanjiti broj komplikacija liječenja citostaticima (3).

Tako se u prvoj fazi kliničkog ispitivanja definira maksimalna doza koju tolerira organizam (MTD) i koja znači kreiranje optimalne doze lijeka. Slijedi II. faza kliničkog ispitivanja - lijek se testira u maloj skupini bolesnika s različitim vrstama tumora, kako bi se ispitala aktivnost lijeka koja je prihvatljiva kad se redukcija tumora postiže za više od 50% u dimenzijama kod 20-30% bolesnika. Kod konvencionalne primjene kemoterapijskih protokola uključena je i primjena potporne terapije (od primjene hematopoetskih faktora rasta pa do autologne transplantacije matičnih stanica) (3).

Primjena kombinacije lijekova u liječenju ima veliku prednost od davanja jednog lijeka: uz kombinaciju citostatika bolest se liječi u 95% bolesnika, dok kod primjene jednog lijeka remisija uslijedi tek kod 60% bolesnika i brže dolazi do povrata bolesti.

Adjuvantna kemoterapija

Citostatici su najučinkovitiji kad se primjenjuju adjuvantno kod bolesnika koji nemaju evidentnu rezidualnu tumorsku bolest, nakon lokalne terapije u smislu kirurškog zahvata ili lokalne radioterapije, ali su zbog prirode svoje bolesti u velikoj opasnosti od relapsa ili diseminacije bolesti. Retrospektivno gledajući, ovi

bolesnici su prije uvođenja adjuvantne kemoterapije imali povrat bolesti u 60-95% nakon lokalnog liječenja. Cilj adjuvantne terapije je preveniranje razvoja metastatske bolesti eliminacijom mikrometastatske bolesti, koja može biti prisutna u vrijeme postavljanja dijagnoze na plućima, kostima, koštanoj srži, limfnim čvorovima ili drugim lokalizacijama. Adjuvantna terapija se učinkovito primjenjuje u pedijatrijskoj onkologiji, u liječenju Wilmsovog tumora, Ewingovog sarkoma, limfoma, rhabdomyosarkoma, astrocytoma i osteosarkoma (4).

Mikroskopski ostatci tumora su na temelju kinetike stanica osjetljiviji na lijekove, jer se aktivno dijeli veći dio stanica i postoji manja opasnost od rezistencije na lijekove.

Adjuvantnu terapiju treba započeti što prije nakon definitivne lokalne terapije. Kašnjenje s postoperativnom kemoterapijom i radioterapijom može imati za posljedicu povrat bolesti. Primjenom neo-adjuvantne terapije mogu se provjeriti moguće nuspojave liječenja i tako u njegovoj postoperativnoj fazi započeti pravodobno liječenje. Ovim se pristupom također poboljšava lokalna kontrola bolesti i smanjivanje primarne tumorske mase, čime se olakšava kirurški zahvat, a time se omogućava i žurnije uključivanje postoperativne kemoterapije.

Kod većine citostatika malo povećanje količine lijeka uvjetuje značajno povećanje njegovog djelovanja. Tako je npr. kod ani-

* Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Jasminka Stepan, Klinika za pedijatriju,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Tablica 1. Povoljni utjecaj adjuvantne kemoterapije u liječenju malignih tumora dječje dobi
Table 1. Favourable effects of adjuvant chemotherapy in treatment of malignant tumors in children

Vrsta tumora Type of tumor	Adjuvantna terapija Adjuvant therapy	Preživljenje Survival (%)
Wilmsov tumor Wilms tumor	bez terapije no therapy s terapijom with therapy (vincristin, actinomycin, doxorubicin)	40% 90%
Ewingov sarkom Ewing's sarcoma	bez terapije no therapy s terapijom with therapy (vincristin, actinomycin, cyclophosphamide)	5% 50-60%
Lymphoma	bez terapije no therapy s terapijom with therapy CHOP, COMP, LSA2-I2	50% 90%
Rhabdomyosarcoma	bez terapije no therapy s terapijom with therapy: vincristine, actinomycin, cyclophosphamide	10-20% 65%
Osteosarcoma	bez terapije no therapy s terapijom with therapy : HDMTX, doxorubicin, cisplatin, BCD	15% 65%
Astrocytoma pylociticum	bez terapije no therapy s terapijom with therapy	20% 45%

malnih modela uz dvostruko povećanje doze cyclophosphamida uslijedilo 10 puta većem antitumorskim djelovanjem.

Klinička farmakologija lijekova

Kemoterapija je neizostavan dio multimodalne terapije solidnih malignih tumora dječje dobi. Provodi se preoperativno radi smanjivanja tumora i sveukupne tumorske bolesti, te postoperativno radi liječenja rezidualne tumorske bolesti. Kod liječenja nekih solidnih tumora nastavlja se kao i kod leukemija i terapijom održavanja.

Važno je naglasiti da se samom kemoterapijom ne može izlječiti dijete sa solidnim tumorom, već je neminovan operativ-

ni zahvat. Nakon završene preoperativne kemoterapije slijede detaljni slikovni pregledi i priprema za operativni zahvat, kojim će se maksimalno ukloniti tumor (do u zdravo). Tada slijedi i odluka o ev. mutilirajućem zahvatu, (npr. amputacija ekstremiteta kod koštanih tumora).

Dječji onkolog ima vrlo zahtjevu ulogu o određivanju primjerene količine lijeka u pravo vrijeme. Redukcije lijekova i odgađanje kemoterapije, na žalost, mogu dovesti do progresije i relapsa bolesti. S druge strane, pomno provođenje potporne terapije omogućit će primjenu adekvatne doze lijeka u pravo vrijeme. Kod methotexata je moguće monitoriranje lijeka i određivanje dostatne doze antidota leucovorina. Poznavanje načina djelovanja lijeka, njegove farmakokinetike i farmakogenetike, spektra toksičnosti, moguće interakcije s drugim lijekovima i poznavanje razvoja rezistencije nezaobilazno je u svakodnevnom liječenju djeteta s malignim tumorom (5).

Citostatici

Konvencionalni citostatici

Iako postoji veliki napredak u fizičkom poimanju patogeneze tumora dječje dobi, i dalje se u liječenju upotrebljavaju „klasični“ citostatici s neselektivnim mehanizmima djelovanja, koji su upućeni na vitalne makromolekule-DNA ili važne metaboličke putove malignih, ali i zdravih stanica. Rezultat djelovanja neselektivnih stanica je uništavanje malignoga klon stanica, uz nuspojave koje su rezultat štetnog neselektivnog djelovanja citostatika na zdrave stanice.

Alkilirajući lijekovi kovalentnim vezanjem za nuklearne baze kemijski uništavaju DNA. Antimetaboliti blokiraju sintezu prekursora nukleotida ili se izravno inkorporiraju u DNA kao zamjenska baza. Topoizomeraze su također važan cilj djelovanja citostatika. To su nuklearni enzimi koji cijepaju i ponovo restrukturiraju DNA te omogućavaju održavanje trodimenzionalne strukture DNA i stoga su važne u replikaciji, transkripciji, rekombinaciji i popravku DNA. Inhibitori topoizomeraza su raznolika i mnogobrojna skupina lijekova koji djeluju na ovom području.

Apoptoza je krajnji cilj djelovanja citostatika, a rezultat je direktnog djelovanja lijekova i pogodne protutumorske aktivnosti onkogeni (npr. C-myc i N-myc amplifikacije).

Ciljna terapija i bioterapija

Otkrićem bcr-abl inhibitora imatiniba i njegovim odobrenjem primjene od strane FDA-a za liječenje kronične mijeloične leukemije 10.5.2001. započela je era molekularne ciljne terapije u onkologiji. Došlo je do velike transformacije u kreiranju lijekova. Kod ciljne terapije lijek je ciljno usmjeren na molekularni defekt neke tumorske stanice. Postiže se veliki antitumorski učinak uz minimalnu toksičnost. Primjenom imatiniba uvelike se poboljšalo liječenje kronične mijeloične leukemije i gastrointestinalnog stromalnog tumora.

Kod djece se pri uzimanju u obzir za primjenu određenog ciljnog lijeka u liječenju određenog tumora mora krenuti od činjenice da on treba dovesti do povećanja izlječenja djece s određenom dijagnozom, a ne produljenje života, što znači uspjeh u odrasloj dobi. Treba naglasiti da se klinička ispitivanja lijekova u dječjoj dobi teže odobravaju te da postoji nastojanje dječjih onkologa da se ta situacija promijeni. S druge strane, dijete se treba maksimalno zaštititi, jer ono nema pravo samostalnog izbora i odlučivanja.

Da bi se razvili novi ciljni lijekovi za liječenje dječjih tumora, prije toga je važno točno poznavanje genskog profila i molekularne osnove tumora.

Inhibitori vazoendotelnog faktora rasta (VEGF-vaso-endothelial growth factor) veliki su izazov kod mnogobrojnih tumora dječje dobi. Prema preliminarnim ispitivanjima imaju pozitivni antitumorski učinak, iako je potreban oprez zbog suprimiranja rasta te modela i duljine davanja lijeka (pitanje reverzibilnosti angiogeneze).

Inhibitori VEGF-a se daju u kombinaciji s klasičnim citostaticima ili s drugim ciljnim lijekovima, čime se postiže veća mogućnost za uništenje tumora.

Nuspojave kemoterapije i potporna terapija

Suočavanje roditelja s dijagnozom tumora donosi brigu, kako zbog težine bolesti tako i zbog težine liječenja. Dječji onkolog ima zadaću zbrinjavanja nuspojava liječenja, uz informiranje djeteta i roditelja da se većina problema može riješiti. Simptomi se zbrinjavaju u okviru cijele kliničke situacije bolesnog djeteta, što pridonosi ukupnoj kakvoći života (QOL- quality of life). Bol je često prvi simptom na koji se reagira. Može biti ve-

zana za medicinske intervencije (intra-tekalna terapija) i primjenu lijekova (flu-like sindrom kod davanja citostatika, mukozitis). Bol treba detektirati i multidimenzionalno zbrinjavati. Mučnina i povraćanje su simptomi koji uz trenutačnu neugodu donose i psihološki strah od daljnjeg provođenja kemoterapije. Prije 15 godina su se na tržištu pojavili djetelotvorni antiemetici - antagonisti 5 HT3 receptora. Pravilnim (redovitim) i dostatnim davanjem antiemetika ove nuspojave više ne prate istim intenzitetom kemoterapiju i radioterapiju. Mora se misliti i na odgođenu mučninu i povraćanje koje uslijede nakon završenog ciklusa kemoterapije. Radi smanjivanja komplikacija liječenja, u protokole liječenja uključeni su i antidoti (folna kiselina kod primjene methotrexata), uoprotektivi (mesna kod primjene alkilirajućih agensa) i alopurinol (kod raspada tumorskih stanica). Kod ovih lijekova je bitno da eliminiraju toksični učinak metabolita, ali da istodobno ne interferiraju s primarno primijenjenim citostatikom (3, 4, 5).

Primjerena hidracija te kontrola i korekcija acido-baznog statusa je nužna za vrijeme intenzivnog kemoterapijskog liječenja. Time se čuva i bubrežna funkcija.

Kod pada vrijednosti crvene krvne slike slijedi transfuzija filtriranih i prema potrebi ozračenih koncentrata eritrocita, a kod pada trombocita slijedi transfuzija koncentrata trombocita.

Neselektivno djelovanje citostatika na stanice sluznice probavnog trakta dovodi do mukozitisa, koji se može manifestirati disfagijom, proljevom, kolitisom i perianalnim upalama. Primjena analgetika, lokalnih „mučkalica“ (antimikotik, dezinficijens, NaHCO_3), sistemske antifungalne terapije i parenteralne ishrane mjere su za pomoć u ovoj situaciji.

Uz mukozitis i pad hematoloških vrijednosti, osobito leukopeniju i neutropeniju, često se javljaju i infektivna stanja. Febrilitet uz nizak broj neutrofila ($<0,5 \times 10^9$) kliničko je stanje febrilne neutropenije. Kod febrilne neutropenije uvodi se empirijska antimikrobna terapija (antibiotik i antimikotik), primjenjuje citokin-

GCSF (Growth colony stimulating factor) i dijete se stavlja u uvjete izolacije.

U suvremenoj pedijatrijskoj onkologiji nastoji se jasno definirati težina bolesti i moguće komplikacije terapije, pa provesti terapiju definiranu zbirom rizika tumora i komplikacija liječenja - tzv. *risk adapted therapy* (5).

Neki se lijekovi primjenjuju peroralno, a neki parenteralno. Neki se mogu primjenjivati parenteralno, iv. vincristin se može primijeniti samo intravenozno. Prema podacima iz literature intratekalna primjena ovog lijeka može imati fatalni ishod.

Za doze lijekova provode se prospektivne randomizirane studije. Takav je slučaj kod methotrexata, koji se može primijeniti u nižoj ili višoj dozi (1g vs. 5g). U slučaju primjene cytosara kod malih doza od 100 mg/m^2 dolazi do gastrointestinalnih tegoba, a kod primjene 500 mg^2 moguća su i oštećenja mozga (od cerebralne ataksije do bulbarne paralize).

Ako je zbog davanja bleomycina uslijedila fibroza pluća, potrebno je izbjegavati primjenu 100% kisika pri anesteziji.

Uz primjenu alkilirajućih agensa vezan je veći postotak steriliteta nakon liječenja od tumora dječje dobi, osobito u muškaraca. Razvoj sekundarnog tumora je rezultat genetske podloge bolesnika uz kancerogeno djelovanje samih citostatika.

Imunoterapija - primjena tumorskih antigena, cjepiva i antitijela se nakon faza ispitivanja provodi u protokolima liječenja osteosarkoma (EURAMOS- MTP-Pe) i glioblastoma (tumorsko cjepivo) i neuroblastoma (anti GD_2 antitijela) (7).

Radi smanjivanja štetnih posljedica terapije daju se i univerzalni protektivi (amifostine i Na tiosulfat kod primjene cisplatine) i ciljni protektivi (smanjivanje kardiotsičnosti-dextrazoxane). Radi smanjivanja kardiotsičnosti umjesto klasičnih antraciklina doksoorubicina i daunorubicina u upotrebi su lioposomni oblici. U slučaju primjene manje toksičnog analoga važno je da uz manju toksičnost ostane jednaka djelotvornost lijeka. (npr.

manje toksična erwinase je manje djetelotvorna od klasične l-asparaginaze).

Postoje i novi izomeri klasičnih citostatika (npr. treosulfan umjesto busulfana, etopophos umjesto etoposida, clofarabin umjesto citozin arabinozida), koji imaju manji broj toksičnih komplikacija i veći učinak na tumorsku bolest.

Kod primjene „druge“ ili „treće“ linije kemoterapije nužno je prije toga izračunati kumulativnu dozu citostatika, što će biti važan podatak u izboru lijekova (8).

U slučaju nemogućnosti primjene citostatika (stanja uz koja bi primjena kemoterapije ubrzala loš ishod) dogovorno se ordinira potporna terapija te tako uz to i palijativna kemoterapija.

Kod alergijskih reakcija na klasičnu l-asparaginazu primjenjuje se pegilirani oblik ovog lijeka uz koji se pokazao manji broj teških senzibilizacija.

Prije primjene terapijskog postupka potrebno je detaljno informirati roditelje o planu liječenja i njegovim mogućim nuspojavama i komplikacijama te zatražiti njihov pristanak na liječenje.

Dobro je provoditi liječenje u sklopu randomiziranih terapijskih protokola, gdje se zbirno prijavljuju komplikacije, a i jasnije se prikazuje uspješnost pojedine terapije.

LITERATURA

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007.
2. Casciato: Manual of Clinical Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
3. Pinkerton RP, Philip T. Evidence Based Pediatric Oncology. British Medical Association Book, 2002.
4. Voute PA, Barret A. Cancer in Children - Clinical Management. Oxford University Press, 2005.
5. Brock P. Using chemotherapy wisely in the 21st century. SIOP education book 2007., International Society for Pediatric Oncology 2007.
6. Graf N, Tournade M-F, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. Urol Clin North Am 2000;27: 443-54.
7. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 1999;341:1165-73.
8. Saylor RL, Stine KC, Sullivan J. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol 2001;19:3463-9.

S u m m a r y

SPECIFIC ISSUES IN TREATMENT OF SOLID MALIGNANT TUMORS IN CHILDHOOD – TREATMENT OF TUMORS WITH APPROPRIATE SUPPORT THERAPY

J. Stepan, G. Jakovljević, A. Bonevski, M. Rimac, M. Nakić, M. Čepulić

The paper presents the basic facts about therapy in the treatment of solid malignant tumors in childhood. Knowing the side effects of chemotherapy and various combinations of given drugs plays an important role in deciding how to treat a child with a malignant tumor.

Descriptors: NEOPLASMS; DRUG THERAPY

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.