

# Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci

## Long-term effects of the treatment of malignant neoplasm in children

Teresa Stachowicz-Stencel,  
Joanna Stefanowicz,  
Ewa Bień, Anna Balcerska

Klinika Pediatrii, Hematologii,  
Onkologii i Endokrynologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

W ostatnich latach dzięki intensywnej skojarzonej terapii przeciwnowotworowej zwiększa się liczba dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej. W związku z powyższym wzrasta liczebność populacji, u której obserwuje się późne następstwa samej choroby nowotworowej oraz jej terapii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 485–493

słowa kluczowe: nowotwory, odległe następstwa, leczenie, chemioterapia, radioterapia, dzieci

### ABSTRACT

In recent years aggressive combined treatment has brought about an increase in the number of children cured of neoplastic disease. With this has come about an increase in the population of those in whom late effects of the disease itself and of its treatment are being observed.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 485–493

key words: neoplasms, long-term effects, treatment, chemotherapy, radiotherapy, children

**P**oprawa wyników terapii, którą obserwuje się w onkologii dziecięcej w ostatnich latach, a zatem stale wzrastająca liczba dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej, zobowiązuje lekarzy do monitorowania i terapii odległych następstw choroby i leczenia przeciwnowotworowego.

Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych żyje obecnie 10 milionów obywateli z rozpoznaniem choroby nowotworowej, 3 razy wię-

cej niż w 1971 roku. Wskaźnik 5-letniego przeżycia dla dzieci z chorobą nowotworową wynosi obecnie 80–85% [1]. Sukces ten należy zawdzięczać wprowadzeniu intensywnej chemioterapii i skojarzeniu jej z leczeniem chirurgicznym i radioterapią. Konsekwencją zarówno przebytej choroby nowotworowej, jak i jej leczenia są odległe i późne następstwa — schorzenia powstałe na skutek przebytej choroby i stosowanego leczenia prze-

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Teresa Stachowicz-Stencel  
Klinika Pediatrii, Hematologii,  
Onkologii i Endokrynologii GUMed  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel.: (58) 349–28–80  
e-mail: tsten@amg.gda.pl

Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 1897–3590

**Najwięcej odległych następstw dotyczy dzieci leczonych z powodu białaczek i guzów OUN oraz chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych**

ciwnowotworowego — chemioterapii (CHT), radioterapii (RT) oraz chirurgii, dotyczyć mogą jednego lub wielu narządów, a stopień nasilenia zmian patologicznych zależy od wieku dziecka, specyfiki i intensywności leczenia [1, 2]. Obecność i ciężkość odległych następstw mają ogromny wpływ na stan zdrowia i jakość życia wyleczonego pacjenta. Należy brać pod uwagę, że u dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej obserwuje się późne powikłania charakterystyczne jedynie dla wieku rozwojowego, na przykład zaburzenia wzrastania.

Określone rozpoznanie nowotworu złośliwego determinuje specyfikę prowadzonej terapii, wpływa na częstość występowania i rodzaj powikłań leczenia. Najwięcej odległych następstw dotyczy dzieci leczonych z powodu białaczek i guzów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz chłoniaków ziarniczych i nieziarniczych. W programach terapeutycznych tych nowotworów zalecane jest leczenie skojarzone, obejmujące radio- i chemioterapię OUN. Dlatego też w codziennej praktyce klinicznej najczęściej w tej grupie chorych obserwuje się odległe powikłania przebytej terapii.

Radioterapia pozostaje jedną z głównych metod leczenia skojarzonego nowotworów OUN i stanowi główną przyczynę uszkodzenia tego układu, powodując licz-

ne i różnorodne objawy kliniczne, od ciężkich ogniskowych ubytków i endokrynopatii do łagodnych deficytów intelektualnych. Może być też przyczyną drugich nowotworów. Ryzyko wystąpienia i stopień ciężkości odległych następstw ze strony OUN zależy od wieku pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia, dawki frakcyjnej i całkowitej RT, wielkości napromienianego pola, przebytego zabiegu neurochirurgicznego oraz zastosowanej CHT [1, 3]. Do uszkodzenia tkanki nerwowej dochodzi w wyniku uszkodzenia śródbłonna drobnych naczyń krwionośnych, pierwotnego uszkodzenia komórek glejowych z następową demielinizacją i nieprawidłową proliferacją gleju oraz autoimmunizacji polegającej na efekcie immunologicznym antygeny uwolnionego z uszkodzonych komórek glejowych.

Niezależnie od rodzaju działających mechanizmów, mózg dzieci jest bardzo wrażliwy na działanie RT [3]. Narządowe powikłania RT przedstawiono w tabeli 1.

Uszkodzenia narządów zmysłu obserwowane są również jako odległe następstwa CHT i steroidoterapii.

Niektóre cytostatyki, takie jak cysplatyna (CDDP) i ifosfamid (IFO, *ifosfamide*), wykazują działanie ototoksyczne. W przypadku CDDP polega ono na upośledzeniu przeka-

**Tabela 1**

**Późna toksyczność radioterapii ośrodkowego układu nerwowego**

Narząd	Odległe następstwo	Dawka RT
Rdzeń kręgowy	Przewlekłe postępujące zapalenie rdzenia kręgowego	45 Gy
Mózgowie	Martwica popromienna	60 Gy
Okło: soczewka siatkówka	Zaćma popromienna Retinopatia popromienna	8 Gy 45 Gy
Siatkówka	Zapalenie nerwu II	50 Gy
Ucho wewnętrzne	Spadek lub utrata przewodzenia dźwięków, zwłóknienie błony bębenkowej i kosteczek, przewlekłe popromienne zapalenie ucha środkowego, późne popromienne uszkodzenie słuchu	40–50 Gy

zu dźwięków z ucha zewnętrznego do narządu spiralnego, uszkodzenia komórek zwójów spiralnych, neuronów i naczyń krwionośnych ślimaka, zaburza słyszenie dźwięków na wysokiej częstotliwości, powodując występowanie szumów usznych. Stopień uszkodzenia słuchu zależy od dawki kumulacyjnej cytostatyku, a także od tego, czy u chorego zastosowano równocześnie napromienianie OUN [1, 4].

Narząd wzroku może niekorzystnie reagować zarówno na CHT, RT, jak i steroidoterapię. Kortykosteroidy mogą powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego z towarzyszącą jaskrą oraz rozwój zaćmy torebki tylnej (15–52% pacjentów). Podobne zmiany mogą powodować cytostatyki. Obserwuje się „zespół suchego oka”, uszkodzenie siatkówki oraz zazwyczaj przemijające zapalenie nerwu wzrokowego [4, 5].

Uszkodzenie osi przysadka–podwzgórze występuje u większości pacjentów z napromienianym OUN z powodu nowotworów mózgu. Wiek pacjenta (szczególnie dotyczy to dzieci < 10. rz.) w czasie leczenia i dawka całkowita napromieniania mają podstawowy wpływ na stopień uszkodzenia funkcji przysadki i podwzgórza [1, 3, 6]. Z tego powodu w leczeniu guzów OUN nie stosuje się RT mózgowia u dzieci poniżej 3. rz.

Niedobór hormonu wzrostu jest najczęstszą występującą i nierzadko jedynym zaburzeniem ze strony przysadki obserwowanym po napromienianiu. Uważa się, że napromienianie osi przysadka–podwzgórze dawką całkowitą powyżej 3500 cGy powoduje niedobór hormonu wzrostu u wszystkich tak leczonych pacjentów. Obecnie w przypadku udokumentowanego zahamowania wzrostu i niedoboru hormonu wzrostu u dzieci przed zakończeniem procesu wzrastania stosowana jest terapia zastępcza [1, 6].

U około 10–20% napromienianych pacjentów występuje niedobór gonadotropin objawiający się opóźnionym dojrzewaniem lub jego brakiem, ryzykiem wystąpienia nie-

plodności u obu płci oraz zaburzeniami miesiączkowania i wtórnym brakiem miesiączki u kobiet. Z ostatnich badań wynika, że są też pacjenci, u których po napromienianiu OUN stwierdza się objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego.

Niedobór hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulating hormone*) występuje rzadko i często przebiega subklinicznie. Całkowity niedobór hormonu adrenokortykotropowego praktycznie nie występuje u dzieci [1, 3, 4, 6].

U każdego dziecka z chorobą nowotworową istnieje ryzyko wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych. Opieki psychologicznej szczególnie wymagają te dzieci, u których zastosowano RT OUN oraz pacjenci, u których zastosowano duże dawki metotreksatu i steroidów. W tej grupie chorych istnieje duże ryzyko wystąpienia zaburzeń prawidłowego funkcjonowania intelektualnego. Największy wpływ na częstość występowania i nasilenie tych zaburzeń ma wiek pacjenta w momencie leczenia. Dzieci poniżej 6. roku życia, a szczególnie do 3. roku życia, są najbardziej narażone na wystąpienie głębokich ubytków funkcji poznawczych, warunkujących ich rozwój psychospołeczny. Ubytki te stwierdza się w następujących zakresach: ogólnej inteligencji (skala IQ), rozwoju psychoruchowego, osiągnięć akademickich (czytanie, słownictwo, liczenie, pamięć werbalna i niewerbalna) oraz koncentracji [1–3, 6, 7].

Częstym powikłaniem RT okolicy szyi i śródpiersia górnego są uszkodzenia gruczołu tarczowego, objawiające się najczęściej niedoczynnością tarczycy. Dotyczą one chorych z rozpoznaniem chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), guzów mózgu wymagających napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej, guzów rdzenia odcinka szyjnego i/lub piersiowego oraz nerwiaka zarodkowego współczulnego (NB, *neuroblastoma*). Wystąpienie dysfunkcji tarczycy zależy od dawki RT, wieku i płci pacjenta oraz



**Częstym powikłaniem RT okolicy szyi i śródpiersia górnego są uszkodzenia gruczołu tarczowego, objawiające się najczęściej niedoczynnością tarczycy**

**”  
Upóźnienie funkcji  
gonad opisywane jest  
po zastosowaniu wielu  
cytostatyków**

czasu, który upłynął od zakończenia leczenia [8, 9]. W grupie ryzyka niedoczynności tarczycy są także pacjenci, którzy mieli napromieniane całe ciało (TBI, *total body irradiation*) [10]. Wiele przypadków podklinicznej pierwotnej niedoczynności tarczycy jest opisywanych u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym poddanych terapii <sup>131</sup>I-metaiodo-benzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) [11].

Zaburzenia **endokrynologiczne** stanowią również jedno z najistotniejszych następstw leczenia chemicznego. Upóźnienie funkcji gonad opisywane jest po zastosowaniu wielu cytostatyków. Duże dawki tych leków są bardzo toksyczne dla jajników [4, 12]. Męskie komórki płciowe są podatne na uszkodzenia, spowodowane zarówno CHT, jak i RT. Leki alkilujące (cyklofosamid, pochodne nitrozomocznika) powodują zmniejszenie liczby i uszkodzenie spermatocytów, co wiąże się z wysokim ryzykiem niepłodności. Kliniczna symptomatologia uszkodzenia komórek płciowych obejmuje zmniejszenie wielkości jąder oraz podwyższenie stężenia FSH (*folicule stimulating hormone*) w osoczu [13]. Ryzyko bezpłodności w zależności od rozpoznania i związanego z nim leczenia przedstawiono w tabeli 2 [1].

Zaburzenia wzrastania należą do specyficznych dla wieku dziecięcego odległych następstw leczenia przeciwnowotworowego. Wzrastanie dziecka zależy od stanu odżywienia w niemowlęctwie, działania hormonu wzrostu w okresie dojrzewania i synergistycznego działania hormonów płciowych. Znac-

ne opóźnienie lub zahamowanie wzrastania dziecka może spowodować napromienianie OUN (osi podwzgórze–przysadka) z następowym deficytem hormonu wzrostu.

Znacznego stopnia niskorosłość definiowaną jako wzrost poniżej 5. percentyla stwierdza się u 30–35% leczonych z powodu nowotworów mózgu. Niedobory wzrostu występują również jako powikłanie napromieniania rdzenia kręgowego (opóźnienie wzrostu trzonów kręgowych). Pacjenci po leczeniu nowotworów OUN wymagający napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej rosną niesymetrycznie. Objawia się to wzrostem kości długich — kończyn górnych i dolnych z zahamowaniem wzrostu tułowia [1, 3, 4].

Odległe następstwa ze strony układu mięśniowo-szkieletowego występują u 11–38% ozdowieńców. Najbardziej wrażliwe na napromienianie są przynasady kości.

Uszkodzenie chondroblastów powoduje zaburzenia wzrostu kości, prowadząc do spowolnienia lub zahamowania wzrostu i skrzywienia kręgosłupa (skolioza lub kyfoza), dysproporcji wzrostu kości, zniekształceń w obrębie stawów i tworzenia wyrostki chrzęstno-kostnych. Następstwem napromieniania może być również przejściowa demineralizacja kości i złamania patologiczne spowodowane zwłóknieniem tkanki kostnej i utratą jej elastyczności. Opisywane są również przypadki popromiennej martwicy kości.

Najczęstszym powikłaniem radioterapii jest niedorozwój napromienianych mięśni,

**Tabela 2**

**Ryzyko bezpłodności w zależności od rozpoznania i związanego z nim leczenia**

Ryzyko bezpłodności	Rozpoznanie
Niskie < 20%	ALL, nerczak płodowy, MTM, guzy gonad, guzy OUN
Średnie	ANLL, wątrobiak zarodkowy, mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga, MTM, NB, chłoniak ziarniczny i niezarniczny, guzy OUN
Wysokie > 80%	Guzy jąder, chłoniak ziarniczny, MTM z przerzutami

ALL (*acute lymphoblastic leucemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; MTM — mięsaki tkanek miękkich; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; ANLL (*acute nonlymphotic leucemia*) — ostra białaczka nielimfocytarna; NB (*neuroblastoma*) — nerwiak zarodkowy współczulny

mogą również wystąpić zwłóknienie mięśni z ograniczeniem ruchomości w sąsiadujących stawach i dolegliwości bólowe [1, 3, 4].

Późna **kardiotoksyczność** stanowi jedno z najpoważniejszych działań niepożądanych prowadzonego leczenia. Najczęstszym objawem klinicznym późnej kardiotoksyczności u dzieci jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (zastoinowa) pogarszająca jakość życia i skracająca czas przeżycia pacjenta, mimo pomyślnego zakończenia leczenia choroby nowotworowej. Najczęściej jest spowodowana podawaniem antracyklin. Leki te wiążą się z późnym rozwojem kardiomiopatii, która może być przyczyną zastoinowej niewydolności i zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne zastosowanie antracyklin i napromieniowań na klatkę piersiową zwiększa ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego [1, 4].

Kardiomiopatia może się rozwijać podstępnie, nie dając początkowych objawów, w różnym czasie po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Dlatego konieczne jest monitorowanie funkcji układu krążenia po zakończeniu terapii. Do czynników ryzyka późnej kardiotoksyczności zalicza się: kumulacyjną dawkę antracyklin powyżej 300 mg/m<sup>2</sup>, wiek pacjenta poniżej 5. roku życia w czasie leczenia, płeć żeńską, napromienianie śródpiersia, TBI i jednoczesne podawanie cyklofosfamidu [14, 15].

Objawy poantracyklinowej kardiomiopatii prezentują szerokie spektrum kliniczne — od przypadków skąpoobjawowych do ciężkiej niewydolności serca kończącej się zgonem, mimo farmakoterapii. Najczęściej stwierdza się skargi na męczliwość, postępujący spadek tolerancji wysiłku, duszność wysiłkową, przyspieszenie akcji serca, bladeść, potliwość, skłonność do infekcji dróg oddechowych. Osłuchiwaniami serca stwierdza się tachykardię, rytm cwałowy, ciche tony serca, szmer skurczowy zależny od niedomykalności zastawki mitralnej. W badaniu EKG może początkowo występować normogram, a w razie postępu choroby

stwierdza się przyspieszony rytm zatokowy, niski lub wysoki woltaż załamków R, zaburzenia okresu repolaryzacji (płaskie, ujemne lub ujemnododatnie załamki T). Złym objawem rokowniczym jest wystąpienie migotania przedsionków. Mogą również występować zaburzenia rytmu pod postacią pobudzeń przedwczesnych nadkomorowych i komorowych oraz napadowe tachyarytmie. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdza się kardiomegalię z dominującym poszerzeniem jam lewego serca. Wynik badania echokardiograficznego wykazuje poszerzenie jam serca, zwłaszcza lewej komory i lewego przedsionka, upośledzoną kurczliwość lewej komory — obniżoną frakcję wyrzutową i frakcję skracania, słaby przyrost grubości ścian lewej komory w skurczu, zaburzenia funkcji rozkurczowej lewej komory, mogą występować cechy niedomykalności zastawki mitralnej w mechanizmie dysfunkcji mięśni brodawkowatych lewej komory, czasem stwierdza się skrzepliny w jamach lewego serca i płyn w worku osierdziowym.

Leczenie farmakologiczne poantracyklinowej kardiomiopatii jest takie samo jak w każdej zastoinowej niewydolności serca. Polega na stosowaniu leków odciążających lewą komorę, zwłaszcza z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny w maksymalnej tolerowanej dawce, zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (preparaty naporstnicy) oraz zmniejszających obciążenie wstępne (leki moczopędne). Największą śmiertelność stwierdza się w ciągu dwóch pierwszych lat od rozpoznania kardiomiopatii. U pacjentów wolnych od choroby nowotworowej słabo reagujących na leczenie farmakologiczne zaleca się przeszczepienie serca [1, 4, 16].

Równie poważnym powikłaniem terapii przeciwnowotworowej jest **pulmonotoksyczność**. Uszkodzenie tkanki płucnej po leczeniu cytostatykami może być wynikiem ich działania toksycznego, alergicznego i idiosynkrazji. Podobnie jak w przypadku działania promie-



**Najczęstszym objawem klinicznym późnej kardiotoksyczności u dzieci jest kardiomiopatia rozstrzeniowa (zastoinowa)**



**Leczenie farmakologiczne poantracyklinowej kardiomiopatii polega na stosowaniu leków odciążających lewą komorę, zwłaszcza z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz zmniejszających obciążenie wstępne (leki moczopędne)**





**Objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane nie tylko toksycznością stosowanej terapii, ale również nieswoistym procesem zapalnym, jak i zatorami do płuc**

niowania w wyniku aktywacji kaskady cytokin w tych procesach zostaje pobudzony proces włóknienia śródmiąższowej tkanki płucnej. Dochodzi do ścięnięcia przegród między-pęcherzykowych, zmniejszenia ich ilości i proliferacji tkanki łącznej [4]. Wiele cytostatyków powoduje uszkodzenie tkanki płucnej. Najczęściej jednak powikłanie to występuje po bleomycynie [1, 4, 17]. Pneumopatia może mieć łagodny przebieg z objawami kaszlu, skróconego oddechu i stanami podgorączkowymi. W postaci zaawansowanej objawy są bardziej nasilone, chory odczuwa duszność i ból w klatce piersiowej. W najcięższej postaci dochodzi do niewydolności oddechowej z objawami „serca płucnego” i zgonu pacjenta. Rozpoznanie pneumopatii może początkowo stanowić duży problem diagnostyczny. Objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane nie tylko toksycznością stosowanej terapii, ale również nieswoistym procesem zapalnym, jak i zatorami do płuc, na przykład w przebiegu zaburzeń krzepnięcia. W RTG klatki piersiowej widoczne są rozlane, drobne zaciemnienia w różnych częściach pól płucnych przypominające obraz tłuczonego szkła. W tomografii komputerowej stwierdza się wzmożoną gęstość tkanki płucnej i plamiste zaciemnienia jako wyraz upośledzonej powietrzności płuc. Natomiast w scyntygrafii perfuzyjnej uwidacznia się uszkodzenie perfuzji w różnych częściach mięszu płucnego. Spirometria ujawnia głównie zmiany typu restrykcyjnego z obniżeniem pojemności życiowej i maksymalnej pojemności wydechowej, czasami też występują zmiany restrykcyjno-obturacyjne typu mieszanego [1]. Spirometria jest czułym i swoistym parametrem, którego wynik ujawnia patologię płuc przed wystąpieniem objawów klinicznych.

Następstwa radioterapii u dzieci w obrębie układu oddechowego dobrze poznano zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaniem przerzutów do płuc nerczaka płodowego. W tej grupie chorych zaobserwowano zmniejszenie objętości oddechowej i pojemności

życiowej, znacznie nasilające się w trakcie wysiłku. U pacjentów poddawanych radioterapii opisywano również zniszczenie pęcherzyków płucnych oraz nieprawidłowy rozwój ściany klatki piersiowej [1, 4].

Do cytostatyków o udowodnionej **nefrotoksyczności** należą CDDP, karboplatyna, IFO, cyklofosamid. Cysplastyna indukuje nerkowe straty magnezu i potasu, które mogą prowadzić do poważnej hipomagnezмии i hipokalcemii. Czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerek spowodowanego CDDP są kumalcyjna dawka powyżej 200 mg/m<sup>2</sup> oraz jednoczesne podawanie innych nefrotoksycznych leków (np. aminoglikozydów) [18]. Ifosfamid powoduje głównie uszkodzenie cewek nerkowych pod postacią zespołu Fanconiego (kwasica cewkowa proksymalna, hipofosfatemia, glikozuria i aminoacyduria), który może prowadzić do krzywicy hipofosfatemicznej. W piśmiennictwie opisywane jest również uszkodzenie kłębuszków spowodowane terapią IFO [19]. Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju i ciężkości nefrotoksyczności IFO jest jego kumulacyjna dawka powyżej 60 g/m<sup>2</sup> [20].

Do **uszkodzenia przewodów pokarmowych** dochodzi zazwyczaj w trakcie leczenia. W późniejszym okresie pod wpływem RT, przebytych zabiegów operacyjnych w obrębie jamy brzusznej lub CHT, mogą się dołączyć objawy rozlanego włóknienia z towarzyszącym zwężeniem światła naczyń limfatycznych i krwionośnych unaczyniających jelita, przewlekłe zapalenie jelit oraz marskość wątroby [1, 3, 4]. U osób po przeszczepieniu mogą się pojawić objawy przewlekłej choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ból brzucha, zaburzenia perystaltyki, utrata masy ciała, anoreksja) [4].

Uważa się, że u 1–8% chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia mięszu wątroby prowadzącego do włóknienia i marskości.

Obecnie ze względu na obowiązkowe szczepienia dzieci przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B rzadko obserwuje się

przewlekłą formę tej choroby. Natomiast problem stanowi zakażenie wirusem wątroby typu C, mogące prowadzić do marskości i raka wątroby.

Do najważniejszych odległych następstw leczenia należą **drugie nowotwory**, które zmniejszają szanse chorego na przeżycie. Wieloośrodkowe badania poświęcone są określeniu czynników ryzyka rozwoju drugich nowotworów. Wśród nich za najważniejszy uważa się przebytą radioterapię. Przynajmniej 80% drugich nowotworów rozwija się w polu uprzednio poddanemu radioterapii, gdzie średni czas ujawnienia się drugiego nowotworu wynosi około 10 lat. Różne tkanki charakteryzują się odmienną wrażliwością na promieniowanie. Jest to spowodowane cechami własnymi tkanek, takimi jak: funkcja enzymów naprawczych, indeks mitotyczny oraz funkcja układu immunologicznego i endokrynologicznego. Drugimi nowotworami rozwijającymi się w polu naświetlań najczęściej są guzy złośliwe mózgowia, raki tarczycy, skóry, piersi, głowy i szyi, szczególnie ślinianki i języka. Uważa się, że najwcześniej po napromienianiu występują guzy kości i tkanek miękkich oraz białaczki. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia drugiego popromiennego nowotworu zalicza się: młody wiek dziecka w czasie napromieniania, wysoką dawkę promieniowania, rodzaj źródła energii promieniowania, kojarzenie RT z CHT oraz predyspozycje genetyczne [21, 22].

Prowadzenie CHT również predysponuje do wystąpienia drugiego nowotworu. Drugimi nowotworami występującymi po zastosowaniu CHT są najczęściej ostre białaczki nielimfoblastyczne oraz raki pęcherza moczowego. W tych przypadkach podkreśla się również znaczenie wieku w chwili rozpoznania pierwszego nowotworu oraz rodzaj i wielkość dawki podawanych cytostatyków [23–25].

Wśród prawdopodobnych czynników odpowiedzialnych za rozwój drugich nowotworów wymienia się genetycznie uwarun-

kowane predyspozycje do rozwoju mnogich nowotworów, obciążenie chorobami nowotworowymi w wywiadzie rodzinnym oraz zaburzenia immunologiczne w przebiegu infekcji wirusem HIV bądź występujące po transplantacji szpiku kostnego [1]. Znane są również zespoły chorobowe niosące ze sobą szczególne ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych. Wśród nich należy wymienić neurofibromatozę typu 1, zespół ataksja–teleangiektazja, zespół Li-Fraumeni, zespół Turcota, zespół polipowatości gruczołakowatej [1, 24–26]. Czynniki środowiskowe odgrywają tu zdecydowanie mniejszą rolę [1]. Dane z piśmiennictwa pokazują, że u pacjentów leczonych z powodu białaczki najczęstsze drugie pierwotne nowotwory to nowotwory OUN po radioterapii, chłoniaki nieziarnicze i rak tarczycy, u pacjentów z HL — rak tarczycy, piersi oraz nowotwory skóry (*non-melanoma*), natomiast u pacjentów wyleczonych z chłoniaków nieziarniczych — rak tarczycy i guzy OUN [27–29].

U pacjentów pierwotnie leczonych z powodu guzów litych najczęściej drugie nowotwory rozwijają się po terapii siatkówczaka, rdzeniaka płodowego (i innych pierwotnych guzów mózgu), zwojaka zarodkowego współczulnego, nerczaka zarodkowego oraz mięsaków tkanek miękkich [1, 30].

Siatkówczak wiąże się z ryzykiem wystąpienia mięsaka kościopochodnego, rzadziej czerniaka, guzów mózgu i mięsaków tkanek miękkich; rdzeniak płodowy — guzów ślinianek i tarczycy, drugich guzów mózgu oraz ostrych białaczek limfoblastycznych; zwojak zarodkowy współczulny — białaczek, raka piersi, raka tarczycy oraz zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*) [25]; nerczak płodowy — nowotworów kości, piersi i tarczycy [24]. U pacjentów leczonych z powodu pierwotnych guzów OUN również występują drugie nowotwory. Najczęściej są to drugie nowotwory OUN, następnie białaczki, chłoniaki, mięsaki tkanek miękkich i kości oraz raki tarczycy [3].



**Najwcześniej  
po napromienianiu  
występują guzy kości  
i tkanek miękkich  
oraz białaczki**



**Przeszczepianie komórek krwiotwórczych zwiększa szanse chorego na przeżycie, ale niesie za sobą zwiększone ryzyko rozwoju drugich nowotworów**



**Późne powikłania hematologiczne należy różnicować z nawrotem procesu nowotworowego z zajęciem szpiku, a także uszkodzeniem toksycznym, polekowym oraz poinfekcyjnym**

Obecnie w terapii wielu schorzeń nowotworowych wieku dziecięcego jedną z metod stosowanego leczenia jest przeszczepianie komórek krwiotwórczych. Należy pamiętać, że ta metoda zwiększa szanse chorego na przeżycie, ale niesie za sobą zwiększone ryzyko rozwoju drugich nowotworów. Wśród nich najczęściej występują guzy mózgu, raki tarczycy, języka i ślinianki przyusznej [24].

Późne **powikłania hematologiczne i immunologiczne** leczenia przeciwnowotworowego obejmują zmniejszoną rezerwę krwiotwórczą szpiku oraz obniżoną odporność immunologiczną organizmu. Rzeczywista częstość tych powikłań występujących po wielu miesiącach i latach po terapii onkologicznej jest trudna do określenia. Rozpoznanie stawia się zwykle, gdy objawy kliniczne są w pełni wyrażone. Należą do nich: osłabienie, bóle i zawroty głowy, skłonność do wybroczyn i krwawień, nawracające infekcje oraz stany podgorączkowe. Zmiany wczesne lub skąpoobjawowe wykrywa się w czasie przypadkowych badań krwi, niekiedy jednak dla potwierdzenia rozpoznania konieczna jest ocena szpiku kostnego oraz badania immunologiczne.

Przewlekła lub późno ujawniająca się zmniejszona rezerwa krwiotwórcza szpiku kostnego najczęściej występuje u chorych z pierwotnym zajęciem szpiku przez proces nowotworowy, leczonych dużymi dawkami cytostatyków, z napromienianymi obszarami miednicy i kręgosłupa oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego. Późne po-

wikłania hematologiczne należy różnicować z nawrotem procesu nowotworowego z zajęciem szpiku, a także uszkodzeniem toksycznym, polekowym oraz poinfekcyjnym. Największy problem stanowi rozwój wtórnego MDS, charakteryzującego się nieefektywną mielopoezą i obwodową pancytopenią [1].

Obniżenie odporności typu humoralnego i komórkowego u pacjentów onkologicznych wiąże się z chorobą podstawową, jak i jej leczeniem. Cytostatyki powodują upośledzenie wewnątrzkomórkowej syntezy kwasów nukleinowych w tkance chłonnej, hamują podział i różnicowanie komórek immunologicznie kompetentnych i syntezę immunoglobulin, co prowadzi do zablokowania odpowiedzi immunologicznej na różnych etapach. W efekcie następuje upośledzenie funkcji limfocytów, makrofagów oraz produkcji przeciwciał, zatem u chorych onkologicznych dochodzi do upośledzenia homeostazy immunologicznej ustroju oraz zwiększa się ryzyko występowania zakażeń o ciężkim przebiegu klinicznym [1].

Ważne jest, żeby lekarz rodzinny jak najwcześniej dostrzegł pierwsze symptomy omawianych odległych następstw choroby nowotworowej i jej leczenia, następnie skierował pacjenta do odpowiedniej Poradni Specjalistycznej, aby tam występujące zaburzenia można było zdiagnozować, leczyć i rehabilitować i w ten sposób zwiększyć prawdopodobieństwo powrotu dziecka do normalnego funkcjonowania w rodzinie i grupie rówieśniczej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Dreyer Z.E., Blatt J., Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. W: Pizzo P., Poplack D. (red.). Principles and practice of pediatric oncology. Wyd. 4. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; 1431–1462.
2. Fitch M.I. Living after cancer: challenges in being a survivor. Can. Oncol. Nurs. J. 2008; 18: 47–50.
3. Dembowska-Bagińska B., Filipek I., Olczak-Kowalczyk D. Odległe następstwa leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. W: Perek D., Roszkowski M. (red.). Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego u dzieci. Diagnostyka i leczenie. Fundacja NEURONET, Warszawa 2006; 163–181



4. Krawczuk-Rybak M. Powikłania narządowe leczenia skojarzonego wczesne i odległe. W: Chybicka A., Sawicz-Birkowska K. (red.). *Onkologia i Hematologia Dziecięca*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 1042–1062.
5. Rosenblatt E., Brook O.R., Erlich N., Miller B., Joachims H.Z., Kuten A. Late visual and auditory toxicity of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Tumori* 2003; 89: 68–74.
6. Hass-Kogan D., Fisch B.M. Advances in radiation therapy. W: Gupta N., Banerjee A., Hass-Kogan D. (red.). *Pediatric CNS Tumors*. Springer-Verlag, Berlin 2004; 261–75.
7. Spiegler B.J., Bouffet E., Greenberg M.L., Rutka J.T., Mabbott D.J. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 706–713.
8. Sklar C., Whitton J., Mertens A. i wsp. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease (HD): data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3227–3232.
9. Sklar C., Whitton J., Mertens A. i wsp. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease (HD): data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3227–3232.
10. Ogilvy-Stuart A.L., Clark D.J., Wallace W.H.B. i wsp. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch. Dis. Child* 1992; 67: 1107–1110.
11. Van Santen H.M., de Kraker J., van Eck B.L.F. i wsp. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during <sup>131</sup>I-metaiodo-benzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. *Cancer* 2002; 94: 2081–2089.
12. Sklar C. Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Med. Pediatr. Oncol.* 1999; 33: 2–8.
13. Laverdiere C., Gurney J., Sklar C.A. Late effects of treatment. W: Cheung N.-K.V., Cohn S. (red.). *Neuroblastoma*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2005; 277–291.
14. Steinherz L.J., Steinherz P.G., Tan C.T. i wsp. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 266: 1672–1677.
15. Gupta M., Steinherz P.G., Cheung N.K. i wsp. Late cardiotoxicity after bolus versus infusion anthracycline therapy for childhood cancers. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 40: 343–347.
16. Aleszewicz-Baranowska J., Ereciński J. Powikłania kardiotoxyczne leczenia choroby nowotworowej u dzieci. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 156–159.
17. Bölling T., Könemann S., Ernst I., Willich N. Late effects of thoracic irradiation in children. *Strahlenther Onkol.* 2008; 184: 289–295.
18. Goren M.P. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41: 186–189.
19. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41: 190–197.
20. Loebstein R., Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
21. Nguyen F., Rubino C., Guerin S. i wsp. Risk of second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70: 908–915.
22. Neglia J.P., Friedman D.L., Yasui Y. i wsp. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93: 618–629.
23. Henderson T.O., Whitton J., Stovall M. i wsp. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivors Study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 300–308.
24. Vazquez E., Castellote A., Piqueras J. i wsp. Second malignancies in pediatric patient: imaging findings and differential diagnosis. *Radiographics* 2003; 23: 1155–1157.
25. Dickermann J.D. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 554–568.
26. Meadows A.T. Second tumours. *Eur. J. Cancer* 2001; 37: 2074–2081.
27. Maule M., Scelo G., Pastore G. i wsp. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 790–800.
28. Kowalczyk J.R., Nurzyńska J., Armata J. i wsp. Second malignant neoplasms in children: a multicenter study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 38: 421–423.
29. Stefanowicz J., Bień E., Stachowicz-Stencel T. i wsp. Drugie nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Doświadczenia własne. *Pediatr. Pol.* 2005; 80: 38–42.
30. Cardous-Ubbink M.C., Heinen R.C., Bakker P.J.M. i wsp. Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 351–362.