

## ZNAČAJ SUPORTIVNE TERAPIJE U LIJEČENJU DJECE S TUMORIMA

GORDANA JAKOVLJEVIĆ, JASMINKA STEPAN, MELITA NAKIĆ\*

*Supportivna terapija u djece s tumorima veoma je važan dio liječenja. Ona je možda jedan od glavnih razloga boljeg preživljavanja te djece u današnje vrijeme. S obzirom da je liječenje tumora mijelosupresivno i imunosupresivno, prevencija infekcija i brze intervencije u slučaju sumnje na infekcije su ključne suportivne mjere. Prevencija i kontrola krvarenja, tromboza i toksičnosti uzrokovane kemoterapijom i zračenjem, važni su aspekti suportivne terapije. Nutriciona potpora, prevencija i liječenje mučnine i povraćanja, njega kože, sluznica i usne šupljine, ugradnja i briga o središnjim venskim kateterima, kupiranje boli, spadaju u široku definiciju suportivne terapije.*

Deskriptori: SUPORTIVNA TERAPIJA, TUMORI

Liječenje djece sa solidnim tumorima povezano je s brojnim komplikacijama koje su posljedica osnovne maligne bolesti kao i terapije koju je neophodno provesti u cilju izlječenja. Terapija kojom pokušavamo prebroditi te komplikacije značajno je napredovala zadnjih godina, te je doprinijela poboljšanju liječenja djece s malignim bolestima. Ona uključuje profilaksu i liječenje bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija, uporabu krvnih pripravaka po principima usmjerne transfuzije, uporabu hematopoetskih faktora rasta, antiemetika, te liječenje akutnih komplikacija kao što su sindrom tumorske lize, sindrom gornje šuplje vene, poremećaja koagulacije, zbrinjavanje akutnih neuroloških komplikacija, rješavanje organ specifične toksičnosti, te nutricionu potpora (1).

### Infekcije

Djeca koja primaju kemoterapiju osjetljiva su na infekcije bakterijama, virusima, gljivicama i protozoama. Oni su kronično mijelo i imunosuprimirani, te u

vrijeme teške mijelosupresije kao posljedice kemoterapije, pojačano su izloženi nozokomijalnim infekcijama. Većina ove djece imaju središnje venske katetere, te oštećenje mukoznih membrana kao posljedicu kemoterapije, što oštećuje integritet obrambene barijere. Pothranjenost igra značajnu ulogu u osjetljivosti na infekcije. Profilaksa infekcija je jedna od najvažnijih mjera suportivnog tretmana djece s tumorima, jer smanjuje mortalitet i morbiditet od infekcija. Opće mjere uključuju izbjegavanje većeg broja ljudi, nošenje maske, pranje ruku, dobra prehrana, provođenje dentalne higijene i higijene perianalne regije.

Pneumocystis carini infekcija velika je opasnost kod imunosuprimiranih osoba, te je neophodno provoditi profilaksu trimetoprim-sulfametoksazolom. Također se preporuča profilaksa subakutnog bakterijskog endokarditisa kod bolesnika s centralnim venskim kateterima koji idu na invazivne postupke koji mogu izazvati prolaznu bakterijemiju. Američki autori preporučuju profilaksu cijepljenjem protiv hemophilus influenzae i streptococcus pneumoniae infekcije kod djece onkoloških bolesnika, unatoč mogućem niskom zaštitnom titru. Također isti autori preporučuju da onkološki bolesnici koji su došli u kontakt s osobom koja ima tešku hemophilus influenzae infekciju,

trebaju primiti rifampin 20 mg/kg/dan kroz 4 dana neovisno o godinama (2).

Prije uporabe empirijskih antibiotika bakterijemija je kod neutropeničnih bolesnika imala mortalitet >80%. Učestalost i težina infekcija korelira sa stupnjem neutropenije. Incidencija je najveća kada je apsolutni broj neutrofila manji od 100/mikroL. Empirijska uporaba antibiotika širokog spektra značajno je smanjila mortalitet i morbiditet kod tih bolesnika. Izbor empirijskog antibiotika nije lak. To ovisi o iskustvu bolničke ustanove, incidenciji specifičnih infekcija, te vrsti rezistencije (1). Također se javlja problem što učiniti kad je pacijent unatoč prvoj liniji empirijske antibiotske terapije i dalje febrilan, uz negativne hemokulture. Većina bolničkih ustanova ima svoje protokole za mijenjanje antibiotske terapije koja uključuje bolje "pokrivanje" G + mikroorganizama. Važno je podsjetiti da je potreban ponovni pregled pacijenta, ponovno uzimanje hemokultura, te je često potrebna radiološka obrada. Ako nema odgovora nakon daljnjih 48 h, kod pacijenata s visokim rizikom, neophodno je uvođenje antimikotika.

Onkološkim bolesnicima koji imaju izrazito niske vrijednosti IgG, u određenim situacijama preporuča se davanje intravenskih imunoglobulina. To se na-

\*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Gordana Jakovljević, dr. med.  
Onkološki odjel Klinike za pedijatriju  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
10000 Zagreb, Klaićeva 16

ročito odnosi na bolesnike podvrgnute transplantaciji koštane srži. Uobičajene virusne infekcije mogu biti naročito virulentne kod imunokompromitirane djece. Ti virusi su varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), hepatitis A i B virus, respiratorni sincicijalni virus, te rubeola. Infekcija ovim virusima može uzrokovati prolongirano virusno izlučivanje, povećan morbiditet ili smrt. Djeca izložena VZV sa negativnom serologijom, trebala bi primiti varicella-zoster immunoglobulin unutar 3 dana od ekspozicije. Ako se razvije varicella, neophodno je liječenje aciklovirom 5 do 10 dana dok sve lezije ne postanu krute. Djeca s pozitivnom serologijom na herpes simplex virus imaju veliki rizik za reaktivaciju tijekom kemoterapije, te transplantacije koštane srži. Osim terapijske primjene aciklovira, može se provoditi i profilaksa navedenim lijekom.

Prevenција citomegalovirusne infekcije je jako bitna kod CMV negativnih osoba kod kojih će se provesti transplantacija koštane srži. Oni moraju primati depletirane, odnosno od leukocita pročišćene krvne pripravke. To se postiže uporabom leukocitnih filtera ili primanjem isključivo CMV negativnih krvnih pripravaka. Pacijenti koji se liječe kemoterapijom ili koji su iz nekog drugog razloga imunokompromitirani, ne smiju primiti žive virusne vakcine (morbili, parotitis, rubela i oralni polio). Sve ostale vakcine se mogu nastaviti iako su titrovi obično niski. Treba ih provjeriti nakon liječenja zbog mogućeg gubitka zaštitnog titra, te potrebe za booster dozama ili potpunom reimunizacijom.

Gljivična profilaksa je indicirana kod teško imunosuprimiranih bolesnika zbog sklonosti razvoju soora usne šupljine. Mora se provoditi higijena usta uz lokalnu primjenu antimikotika. Osobe koje ne toleriraju lokalnu primjenu antimikotika, te koje su jako izložene riziku od gljivične infekcije, trebaju primiti flukonazol per os ili iv. (2).

## Antiemetici

Antiemetici su važna komponenta suportivne terapije za pacijente koji primaju kemoterapiju i/ili zračenje. Većina citostatika uzrokuje mučninu i povraćanje. Visoki emetogeni potencijal imaju cisplatin  $>50 \text{ mg/m}^2$ , citarabin  $>1000 \text{ mg/m}^2$ , ciklofosamid  $>1500 \text{ mg/m}^2$ . Loše kontrolirano povraćanje može uzrokovati elektrolitski disbalans i dehidraciju. Za visoko emetogenu terapiju preporučuju se blokatori serotonininskih receptora (ondansetron). Citotoksična kemoterapija povezana je s oslobađanjem serotoninina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Oslobađanje serotoninina može stimulirati vagus i injicirati povraćanje. Blokiranjem receptora serotonininski antagonisti inhibiraju povraćanje. Neželjene nuspojave navedenih antiemetika su: proljev, glavobolja, opstipacija, ileus, sinkopa, konvulzije, vaskularni okluzivni incidenti. Kao dodatna emetogena terapija koriste se dexametason, difenhidramin, prometazin i lorazepam (1, 3).

## Uporaba hematopoetskih faktora rasta

To su granulocitni faktor rasta (filgrastim), granulocitno makrofagni faktor rasta (sargramostim), te eritropoetin. Indikacije za njihovu upotrebu ovise o intenzitetu kemoterapije. Filgrastim stimulira proliferaciju, maturaciju i funkciju granulocita. Iako apsolutni broj granulocita može pasti i s njim kao i bez njega, trajanje neutropenije je kraće. On je indiciran kod pacijenata koji primaju više različitih citostatika i kod kojih će se vjerojatno razviti febrilna, odnosno teška, prolongirana neutropenija. Dolaze u obzir i kod pacijenata kod kojih prolongirana neutropenija uzrokuje redukciju i odgađanje kemoterapije. Ne smije se dati isti dan kad se daje kemoterapija ili provodi zračenje, odnosno, treba ga početi davati između 24 i 72 h nakon zadnje doze mijelosupresivne terapije ili zračenja, a nastaviti provoditi dok apsolutni broj neutrofila ne poraste na  $>5000/\text{mikroL}$  kroz 1 do 2 dana. Kad se započne s tom terapijom, kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku treba raditi bar  $2 \times$  tjedno. Neželjeni efekti su bol u kostima, visoka acidum uricum, LDH i alkalna fosfataza. Rijetko može uzro-

kovati povišenu temperaturu, mučninu i povraćanje, proljev, splenomegaliju, te eritem na mjestu uboda. Sargramostim stimulira proliferaciju i maturaciju granulocita i makrofaga. Ima važnu ulogu u oporavku koštane srži nakon transplantacije. Preporuča se pacijentima koji su upravo primili alogeni ili autologni transplantat koštane srži ili nakon transplantacije perifernih matičnih stanica.

Rekombinantni humani eritropoetin također spada u suportivnu terapiju djece onkoloških bolesnika. Klinički pokusi za ispitivanje njegove sigurnosti i efikasnosti u liječenju kemoterapijom uzrokovane anemije kod djece su još u toku. Pokusi kod odraslih bolesnika su obećavajući naročito kod pacijenata koji primaju cisplatin. Prije njegove uporabe treba prvo isključiti ostale uzroke anemije (nutricijska anemija, hemoliza, gubitak krvi). Terapija eritropoetinom dolazi u obzir u sljedećim situacijama: odbijanje transfuzije zbog religijskih uvjerenja, anemija povezana sa zračenjem, anemija kronične bolesti ili kao posljedica vrlo mijelosupresivne kemoterapije. Početna doza eritropoetina je  $150 \text{ U/kg/doza}$  subkutano ili iv.  $3 \times$  tjedno. Ako nema odgovora za 2 do 4 tjedna, doza se može povećati na  $300 \text{ U/kg/doza}$ . Potrebna je adekvatna rezerva željeza, ili njegova nadoknada da bi se postigao optimalan odgovor eritropoetinom. On se može davati za vrijeme kemoterapije ili zračenja. Najčešći neželjeni efekt eritropoetina je hipertenzija, lokalna bolnost na mjestu injekcije, glavobolja, povišena temperatura i proljev (2, 3).

## Transfuzije krvnih pripravaka

Koncentrati eritrocita i trombocita neizostavan su dio liječenja djece onkoloških bolesnika. Moraju biti jasne indikacije za njihovu primjenu, te ih dati kad je neophodno potrebno, te minimalizirati djecu njihovoj ekspoziciji kad je god to moguće. Transfuzija krvnih komponenti koje sadrže leukocite može prenijeti infekciju, naročito CMV infekciju. To može dovesti do primarne CMV infekcije kod seronegativnog primatelja. Zbog toga je kod onkoloških bolesnika prilikom transfuzije eritrocitnih i trombocitnih koncentrata neophodno provoditi leuko-

depleciju uporabom leukocitnih filtera. Svi krvni produkti sadrže aloreaktivne limfocite i NK stanice. Te stanice unesene transfuzijom kod imunosuprimiranih bolesnika mogu uzrokovati graft-versus-host disease koja je gotovo uvijek fatalnog ishoda. Da bi se to izbjeglo, neophodno je zračiti krvne pripravke (3).

#### Nutriciona potpora

Loša nutritivna, odnosno bolje rečeno, nemogućnost održavanja zadovoljavajućeg nutritivnog statusa česta je kod djece s malignim bolestima. Uzrokovana je malignom bolešću, efektima terapije, lošim oralnim unosom, te prisutnim komplikacijama kao što su infekcije. Može dovesti do još većeg oštećenja imunološke funkcije, intolerancije terapije, te letalnog ishoda (4). Početna nutritivna potpora sastoji se od normalne hrane visoke kalorijske vrijednosti. U to se mogu dodati polimeri glukoze ili kompletni nutritivni suplementi. Pacijenti sa značajnim gubitkom na težini, koji primaju veoma intenzivnu kemoterapiju, kao i jako mala djeca mogu trebati uporabu nazogastrične sonde. Nazogastričnom sondom hrana se daje u malim i čestim

obrocima, a nazojunalno hranjenje zahtijeva kontinuiranu infuziju. Da bi se izbjegao proljev, koncentracija i volumen hrane postupno se povećava. Pacijenti sa specifičnim abnormalnostima gastrointestinalne funkcije, kao što je sindrom kratkog crijeva ili malapsorpcija, zahtijevaju specifično priređene formule (kao hidrolizirani proteini, peptidi ili elementarna hrana) koje zahtijevaju nazoenteralno hranjenje. Nutriciona potpora u slučaju teškog mukozitisa može biti nekad nemoguća bez totalne parenteralne prehrane. Smatra se da je glutamin najvažniji izvor energije za intestinalne epitelne stanice, te da se davanjem glutamina može skratiti period teškog mukozitisa nakon kemoterapije. Ipak, osim želje za postizanjem zadovoljavajućeg nutritivnog statusa, moramo imati na umu da pojačana nutritivna potpora može nepoželjno utjecati na rast tumora (3, 4).

#### ZAKLJUČAK

Supportivna terapija kod liječenja djece s tumorima, značajno je uznapredovala, te omogućila provođenje vrlo intenzivne citostatske terapije, čime su se povećale šanse za preživljenje i izlječenje djece s tumorskim bolestima.

#### Summary

#### THE IMPORTANCE OF SUPPORTIVE CARE FOR CHILDREN WITH CANCERS

G. Jakovljević, J. Stepan, M. Nakić

*The supportive care for children with cancers is very important, and nowadays, it is maybe one of the main reasons for better survival of those children. Because cancer treatment is generally immunosuppressive as well as myelosuppressive, prevention of infection and quick intervention if infection is suspected are key supportive measures. Prevention and control of hemorrhage, thrombosis and drug and radiation toxicities are extremely important aspects of supportive care. Of course, nutritional support, prevention and treatment of nausea and vomiting, skin and mouth care, indications for and care of venous access devices and pain management all fall under the broad definition of supportive care.*

Descriptors: SUPPORTIVE CARE, CANCERS

#### LITERATURA

1. Lowis SP, Goulden N, Oakhill A. Late effects and supportive care. In Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R (ed), *Pediatric Oncology*, 3th ed., Arnold, 2004; 621-715.
2. Hastings C. Supportive care of the child with cancer. In *The Children's Hospital Oakland Hematology/Oncology Handbook*, Mosby, 2002; 127-37.
3. Altman AJ, Wolff LJ. The prevention of infection. In Ablin AR(ed), *Supportive Care of Children with Cancer*, 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1997; 1-12.
4. Berde CB, Billett AL, Collins JJ. Symptom management in supportive care. In Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and practice of pediatric oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002; 1301-32.