

POTPORNA TERAPIJA U PEDIJATRIJSKOJ ONKOLOGIJI

Dragana JANIĆ

Univerzitetska dečja klinika,
Beograd, Republika Srbija

Adresa za dopisivanje:
Dragana Janić
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10
11000 Beograd
Republika Srbija
e-mail: dragana.janic@udk.bg.ac.yu

Primljeno: 27. 11. 2008.

Prihvaćeno: 5. 1. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(1):62-71

Tokom poslednje tri decenije, ostvaren je ogroman napredak u lečenju malignih oboljenja kod dece. Ovo je posledica razvoja novih antineoplastičnih lekova i protokola koji određuju njihovo međusobno kombinovanje, ali i krupnih poboljšanja u potpornoj terapiji, koja predstavlja ključnu komponentu sveukupne strategije lečenja. Oblast potporne terapije obuhvata zbrinjavanje urgentnih stanja, transfuzionu terapiju, lečenje infekcija, planiranje ishrane, lečenje simptoma, psihosocijalnu podršku i lečenje kasnih komplikacija proisteklih iz same bolesti ili primenjenog lečenja. Savremena potporna terapija je omogućila intenzifikaciju terapije u dece sa malignim oboljenjima uz istovremenu kontrolu komplikacija takve terapije, te se danas smatra neprihvatljivim da smrtnost izazvana terapijom malignog oboljenja u nekom centru bude veća od jednog procenta. Stoga se savremeno lečenje malignih bolesti kod dece sprovodi isključivo u centrima koji su osposobljeni da u potpunosti pruže sve vidove potporne terapije i time obezbede najbolje moguće izgleda za postizanje izlečenja.

Ključne reči: Potporna terapija ■ Maligna oboljenja ■ Deca

Uvod

U poslednjih 30 godina načinjen je ogroman napredak u lečenju malignih oboljenja u dece zahvaljujući razvoju novih antineoplastičnih lekova i protokola za njihovo kombinovanje. Krupni koraci koji su načinjeni u postizanju izlečenja dece od malignih oboljenja mogu se velikim delom pripisati poboljšanjima u potpornoj terapiji koja je jedna od ključnih komponenti sveukupne strategije lečenja. Ovo je široka oblast koja obuhvata zbrinjavanje urgentnih stanja, transfuzionu terapiju, lečenje infekcija, planiranje ishrane,

lečenje simptoma (pre svega bola), psihosocijalnu podršku i lečenje kasnih komplikacija proisteklih iz same bolesti ili primenjene terapije (1).

Urgentna stanja mogu da iskrсну u bilo kom trenutku tokom lečenja malignog oboljenja kod deteta. Neka od ovih stanja su početne manifestacije bolesti i javljaju se već prilikom postavljanja dijagnoze, a neka nastaju kao posledica terapije ili se razvijaju usled progresije oboljenja (Tabela 1). Svaki

lekar koji leči dete obolelo od maligne bolesti mora da bude u stanju da na vreme prepozna komplikacije koje ugrožavaju život i da brzo i adekvatno reaguje.

Visoka prevalencija malnutricije u dece sa kancerom je već poznata, a njen prognostički značaj je kontroverzan, mada najveći broj studija povezuje kancersku kaheksiju sa lošim ishodom lečenja. Opšti je stav da je planiranje ishrane važna komponenta lečenja dece sa malignitetom (3).

Tabela 1 Podela hitnih stanja u dečjoj onkologiji*

Table 1 Emergency Conditions in Childhood Oncology*

Pritisak ekspanzivnih promena na vitalne strukture/Pressure of expansive lesions on vital structures	Poremećaji metabolizma pod dejstvom malignih ćelija/Metabolic disturbances by malignant cells	Komplikacije citopenija nastalih dejstvom bolesti ili lekova/Complications of drug or disease-induced cytopenias	Toksična dejstva lekova na različite organe/Drug toxicity to various organs	Ostalo/Other
Sindrom gornjeg medijastinuma/Upper mediastinal syndrome	Sindrom raspadanja tumora/Tumor lysis syndrome	Anemija/Anemia	Veno-okluzivna bolest jetre/Veno-occlusive liver disease	Komplikacije centralnog venskog katetera/Complications of central venous catheters
Hiperleukocitoza/Hyperleukocytosis, Leukostaza/Leukostasis, Ileus/Ileus	Povišena temperatura/Fever, Hiperkalcemija/Hypercalcemia	Neutropenija/Neutropenia, Infekcija/Infection, Hemoptizija/Hemoptysis	Poremećaji koagulacije/Coagulation disorders	Postoperativne komplikacije/Postoperative complications
Retencija urina/Urinary retention	Diseminovana intravaskularna koagulacija/Disseminated intravascular coagulation	Trombocitopenija/Thrombocytopenia, Krvarenje/Bleeding	Retencija urina/Urinary retention	Splenektomija, fulminantne infekcije/Splenectomy, fulminant infections
Neurološki poremećaji/Neurological disorders	-	-	Ileus/Ileus	Tumori mozga/Brain tumors, Konvulzije/convulsions
-	-	-	Neurološki poremećaji/Neurological disorders	-

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

Malignitet i lečenje maligniteta su povezani sa mučninom, povraćanjem, malaksalošću, poremećajima pražnjenja creva, mukozitisom i alopecijom. U lečenju simptoma važno je sagledati celokupnu kliničku situaciju pacijenta. U nekim slučajevima lečenje jednog simptoma može da prouzrokuje ili da pogorša drugi. Najbolji primer za to je sedacija ili nauzeja zbog opijata primenjenih za lečenje bola.

Obaveza pedijatrijskog onkologa nije samo izlečenje, nego i obezbeđivanje adekvatne adaptacije deteta u toku i po završenom lečenju. Briga za kvalitet života uključuje adekvatnu edukacionu, psihološku i psihijatrijsku podršku detetu i njegovoj porodici (1,2).

Danas se procenjuje da je svaki hiljaditi mladi odrastao čovek lečen od kancera u detinjstvu. Primena antikancerske terapije u dece može da dovede do komplikacija koje se manifestuju tek više godina ili decenija po završetku lečenja. Po definiciji, kasne komplikacije su one koje se pojavljuju najmanje pet godina od postavljanja dijagnoze. Najčešće se viđaju zaostatak u rastu i razvoju, neurokognitivna disfunkcija, kardiopulmonalni, endokrini, bubrežni i mišićno-skeletni poremećaji. Stoga je neophodno da pedijatrijski onkolog bude uključen u praćenje bolesnika lečenih od malignog oboljenja u detinjstvu, bez obzira na njihov uzrast (2).

Lečenje infekcije

Infekcija je jedna od najozbiljnijih komplikacija lečenja maligniteta i najčešći uzrok mortaliteta. Saznanja o riziku koji nosi infekcija kod bolesnika u neutropeniji dovela su do formulisanja doktrinarnog stava da se antibiotici širokog spektra moraju uvesti u terapiju nakon pojave febrilnosti kod bolesnika u neutropeniji, bez čekanja na rezultate bakterioloških analiza i razvoj kliničke slike.

Najvažniji faktor rizika za nastajanje sistemskih infekcija je neutropenija (4). Ipak,

treba napomenuti da učestalost i težina infekcija zavise od kompleksne interakcije mnoštva faktora koji uključuju prirodu osnovnog oboljenja, defekte imunskog sistema, prisustvo trajnog venskog katetera, promene u fizičkim barijerama - koži i sluzokoži, kao i mikrobiološku floru domaćina i okoline. Pod neutropenijom se podrazumeva smanjenje broja neutrofilnih granulocita u perifernoj krvi ispod $1500/\text{mm}^3$. Rizik za pojavu sistemskih bakterijskih infekcija raste kada neutrofilni padnu ispod $1000/\text{mm}^3$ a naročito ispod $500/\text{mm}^3$. Ipak, za definisanje rizika je važan ne samo apsolutni broj neutrofila, već i trend promene ovog broja. Naime, bolesnici kod kojih postoji trend oporavka od neutropenije imaju značajno manji rizik nego oni kod kojih se očekuje dalji pad apsolutnog broja neutrofila ili duže trajanje neutropenije. Svaka infekcija u neutropeniji ima veliki potencijal da preraste u sepsu i dovede do septičkog šoka. Septički šok je najčešće fatalan inflamatorni odgovor na infekciju koji pokreće endotoksin, odnosno lipopolisaharid (LPS) oslobođen iz gram-negativnih bakterija ili drugi produkti gram-pozitivnih bakterija. Neki od efekata endotoksina, kao što su plućna vazokonstrikcija, sistemski vazodilatacija, diseminovana intravaskularna koagulacija i povećana permeabilnost krvnih sudova kulminiraju insuficijencijom bubrega, srca, pluća i jetre te, ukoliko se ne primeni odgovarajuća terapija, najzad dovode do smrtnog ishoda.

Febrilna neutropenija se definiše kao jedna epizoda povišene temperature $>38,5^\circ\text{C}$ ili dve epizode $> 38^\circ\text{C}$ u maksimalnom razmaku od 12 sati, u oba slučaja uz apsolutni broj neutrofila $< 1000 \text{ mm}^3$. Dijagnostičke procedure uključuju pretragu čestih mesta okultne infekcije (nokti, perianalni predeo), krvnu sliku sa leukocitarnom formulom, hemokulturu, druge mikrobiološke analize (prema indikaciji) i rendgenski snimak pluća (ukoliko je potrebno).

Najčešći prouzrokovajući bakterijskih infekcija kod bolesnika u jatrogenoj neutropeniji su, od gram-pozitivnih bakterija, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupe A), *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, koagulaza-negativni sojevi roda *Staphylococcus*, kao i *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium*, *Clostridium* i *Nocardia asteroides*; a od gram-negativnih bakterija *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Fusobacterium* i *Bacteroides*. U poslednje dve dekade učestalost Gram-pozitivnih mikroorganizama je u porastu u odnosu na Gram-negativne. Ovome je pre svega doprinela upotreba centralnih venskih katetera, snažnih antacida uz kortikosteroidnu terapiju i razvoj sve agresivnijih kombinacija citostatika koji dovode do izraženog mukozitisa.

U traganju za najboljom empirijskom kombinacijom antibiotika učinjena su brojna ispitivanja. I pored ogromnog broja studija o ovom problemu doktrinarni stav ne postoji. Dugo je kombinacija cefalosporina druge generacije, aminoglikozida i penicilina sa antipseudomonasnim delovanjem smatrana standardom. Studije Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka (EORTC - European organisation for research and treatment of cancer) iz devedesetih godina posvećene ovom problemu favorizovale su kombinaciju ceftazidima i amikacina. Sem toga, širok spektar antibakterijskog dejstva ceftazidima i novosintetisani antibiotici cefepim, imipenem i meropenem otvorili su mogućnosti monoterapije febrilnih epizoda neutropeničnih bolesnika. Kako sepsa izazvana streptokokom *viridans* može da bude fulminantnog toka i da u roku od nekoliko sati dovede do smrtnog ishoda, nameće se pitanje potrebe uključivanja vankomicina u inicijalnu empirijsku kombinaciju. Nekoliko velikih kontrolisanih studija dalo je kontro-

verzne podatke o efektu uključivanja vankomicina u empirijsku kombinaciju lekova. Razlike se najverovatnije baziraju na činjenici da je vankomicin značajan u onim institucijama u kojima je velika učestalost streptokoknih infekcija koje mogu da imaju fulminantan tok.

Rezultati studija EORTC u smislu procenta pozitivnih odgovora predstavljaju standard na osnovu koga se mere rezultati novih pokušaja. Pozitivnim odgovorom na antibiotsku terapiju se smatra pad temperature ispod 38 °C uz regresiju drugih simptoma i znakova infekcije, ukoliko je infekcija bila klinički evidentna. Odgovor na empirijsku kombinaciju antibiotika procenjuje se najčešće 72 do 96 sati od početka terapije, ukoliko bolesnik nije u međuvremenu razvijao znake šoka ili pneumonije uzrokovane organizmom *Pneumocystis jiroveci*. U slučaju negativnog odgovora na empirijsku kombinaciju antibiotika, terapija se modifikuje na osnovu rezultata bakterioloških analiza ili kliničkih kriterijuma, a ukoliko su ove analize negativne i klinički simptomi odsutni, na osnovu empirijski donete odluke. Uz modifikaciju antibiotske terapije, 4. do najkasnije 7. dana perzistentne febrilnosti uvodi se i antifungicidna terapija (1).

Standardni način lečenja febrilnog neutropeničnog bolesnika sa malignim oboljenjem predstavlja primenu intravenske antibiotske terapije koja i nakon pada temperature i povlačenja drugih simptoma infekcije traje sve do porasta neutrofila preko 500/mm³. Postoji sve više studija koje potvrđuju da je lečenje febrilnih neutropeničnih bolesnika moguće sprovesti u vanbolničkim uslovima nakon kratkotrajnog boravka u bolnici ili čak i u toku cele epizode febrilnosti. Ovakav pristup je pouzdan i efikasan kod onih bolesnika koji nemaju faktore visokog rizika, tj. one koji su udruženi sa nepovoljnim ishodom. U takve faktore spadaju hipotenzija, izmenjeno stanje svesti, respiratorna insuficijencija, dehidracija

uz neadekvatan peroralni unos, masivno krvarenje, aktivna osnovna bolest. Kao faktori niskog rizika najčešće se navode brz prestanak febrilnosti po uvođenju antibiotske terapije, dobro opšte stanje, odsustvo tendencije pada broja neutrofila, kao i odsustvo faktora koji onemogućavaju upotrebu lekova peroralno (kao što su mukozitis, malapsorpcija, teška dijareja, mučnina i povraćanje).

Postoje brojni pokušaji profilaktičke upotrebe antimikrobnih agenasa u cilju prevencije infekcije koja nastaje kao komplikacija lečenja malignog oboljenja. Dugo korišćeni pristup - primena antibiotika koji se ne resorbuju iz digestivnog trakta da bi se sprečile infekcije gram-negativnim bakterijama poreklom iz creva nije dao rezultate, pre svega zbog razvoja rezistentnih sojeva bakterija. Slično tome, profilaksa gljivičnih infekcija flukonazolom, iako je pokazano da snižava incidencu gljivičnih infekcija, dovodi do ozbiljnih infekcija rezistentnim sojevima kandidate (*Candida krusei*), pa se u dece preporučuje samo u situacijama sa visokom incidencom gljivičnih infekcija, kao što je period nakon transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Upotreba kinolona, koja je moguća tek kod dece starije od 12 godina, dovela je do povećanja broja infekcija rezistentnim sojevima stafilokoka, streptokoka i anaeroba. U pedijatrijskoj praksi jedina univerzalno prihvaćena profilaktička mera je primena trimetoprim-sulfametoksazola u profilaksi pneumonije izazvane pneumocistom (*Pneumocystis jiroveci*). U literaturi se često pominje i potreba za uvođenjem profilaktičke terapije aciklovirom kod bolesnika sa stomatitisom, zbog mogućnosti reaktivacije herpes simpleksa koja se manifestuje pojavom vezikula u usnoj duplji. Naime, smatra se da herpes simpleks infekcija produžava trajanje stomatitisa, koji predstavlja faktor rizika za nastanak bakterijemije izazvane alfa-hemolitičkim streptokokom.

Izolacija pacijenata u uslovima reverzne barijere ili prostorija sa pozitivnim pritiskom

i filtriranim vazduhom u fazama neutropenije ne doprinosi smanjenju učestalosti infekcija. Jedini pozitivan efekt je smanjenje infekcija aspergilusom kada se za prečišćavanje vazduha koriste HEPA (high efficiency particulate air) filteri.

Zbog varijabilnosti prouzrokovaca infekcije u neutropeniji kod bolesnika sa malignitetom teško je preporučiti jedinstveni režim kao najbolju empirijsku terapiju koja se može koristiti u svim institucijama. Iskustva pojedinih institucija u smislu zastupljenosti različitih prouzrokovaca infekcije i njihove osetljivosti na antibiotike su neophodna za odabiranje optimalne terapije. Naime, brojne studije pokazuju da su infekcije u visokom procentu prouzrokovane patogenima koji su naselili kožu i sluzokože bolesnika nakon prijema u bolnicu. To je još jedan razlog za neophodnost da se empirijska kombinacija antibiotika odabere u zavisnosti od mikrobiološke situacije u konkretnoj ustanovi, ali i argument za skraćivanje trajanja boravka u bolnici koliko je to god moguće, kako ne bi došlo do kolonizacije bolesnika rezistentnim bolničkim patogenima (1, 4).

Transfuziona terapija

Pacijenti sa malignim oboljenjima primaju komponente krvi usled nedovoljnih nivoa hemoglobina i sniženog broja trombocita, najčešće izazvanih aplazijom koštane srži usled primene citostatske i zračne terapije ili infiltracije tumorskim ćelijama (1).

Glavna indikacija za transfuziju eritrocita je neadekvatan kapacitet krvi za prenos kiseonika. Koncentracija hemoglobina koja predstavlja apsolutnu indikaciju za transfuziju eritrocita kod pacijenata sa dečjim malignitetima nije definisana. U skorije vreme se prihvata preporuka da se hemoglobin održava na približno 7 do 8 g/dl, ukoliko ne postoje druga klinička stanja koja bi zahtevala više nivoe hemoglobina. Pri odlučivanju da

Tabela 2 Najčešće korišćeni antimikrobni agensi u inicijalnoj terapiji febrilne neutropenije u dece sa malignim bolestima***Table 2** Commonly used antimicrobial agents in initial treatment of febrile neutropenia in childhood malignancies*

Lek/Drug	Spektar/Spectrum	Komentar/Comment
Ceftazidim/ Ceftazidime	Enterobakterije, <i>P.aeruginosa</i> , neki gram-pozitivni aerobi, bez dejstva na anaerobe/ Enterobacteria, <i>P.aeruginosa</i> , some Gram-positive aerobes, no action on anaerobes	Monoterapija ili u kombinaciji sa amikacinom ili drugim beta-laktamskim antibiotikom/Alone or combined with amikacin or another beta-lactam antibiotic
Cefepim/ Cefepime	Enterobakterije, gram-pozitivni aerobi, neki sojevi <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> i <i>Serratia spp.</i> rezistentne na ceftazidim/Enterobacteria, Gram-positive aerobes, <i>P.aeruginosa</i> (some strains), <i>Enterobacter</i> and <i>Serratia</i> resistant to ceftazidime	Monoterapija ili u kombinaciji sa amikacinom ili drugim beta-laktamskim antibiotikom/Alone or in combination with amikacin or another beta-lactam antibiotic
Ceftriakson/ Ceftriaxone	Enterobakterije, gram-pozitivni aerobi, bez dejstva na <i>P.aeruginosa</i> i anaerobe/ Enterobacteria, Gram-positive aerobes, no action on <i>P.aeruginosa</i> or anaerobes	U kombinaciji sa amikacinom/Combined with amikacin
Amikacin/ Amikacin	Gram-negativne bakterije/gram-negative bacteria	U kombinaciji sa beta-laktamskim antibioticima/Combined with beta-lactam antibiotics
Imipenem/ Imipenem	Većina Gram-negativnih i gram-pozitivnih aeroba, <i>P. aeruginosa</i> , enterokok, anaerobi; ne deluje na <i>Burkholderia cepacia</i> / Most Gram-negative and Gram-positive aerobes, <i>P.aeruginosa</i> , enterococcus, anaerobes; no action on <i>Burkholderia cepacia</i>	Monoterapija ili u kombinaciji sa amikacinom ili drugim beta-laktamskim antibiotikom/Alone or in combination with amikacin or other beta-lactam antibiotic
Meropenem/ Meropenem	Kao imipenem/As imipenem	Kao imipenem/As imipenem
Piperacilin/ Piperacillin	Crevni aerobi, neki sojevi <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> i <i>Serratia</i> , anaerobi/Intestinal aerobes, some strains of <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> and <i>Serratia</i> , anaerobes	U kombinaciji sa cefalosporinom i amikacinom/Combined with a cephalosporin and amikacin
Vankomicin/ Vancomycin	Isključivo gram-pozitivne/Gram-positive bacteria only	Poželjno dodati u slučaju visoke incidence <i>S.viridans</i> sepse u ustanovi/Desirable in case of high incidence of <i>S.viridans</i> sepsis in the institution

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

li je transfuzija neophodna treba razmotriti kardiopulmonalni status i fizičko stanje pacijenta, dužinu trajanja anemije i mogućnost korigovanja deficita hemoglobina na drugi način.

Davanju koncentrovanih eritrocita se gotovo uvek daje prednost nad punom krvlju,

koja je gotovo napuštena. Uklanjanje leukocita iz ovog preparata je danas *conditio sine qua non*. Oprani ili smrznuti eritrociti treba da budu razmotreni kao mogućnost kod pacijenata koji često primaju transfuziju i koji imaju rizik razvoja febrilnih ili urtikarijskih transfuzionih reakcija.

Infuzija eritrocita može da izazove raznovrsne neželjene reakcije, uključujući akutne hemolitičke reakcije usled nepodudarnosti glavnih eritrocitnih antigena i antitela, kasne transfuzijske reakcije (3 do 10 dana nakon transfuzije) kao rezultat nepodudarnosti antigena-antitela van ABO sistema, alergijske reakcije uzrokovane antitelima na proteine plazme, febrilne reakcije uzrokovane antitelima protiv leukocita ili proteina plazme, hipervolemijske reakcije, sepsu kao rezultat kontaminirane krvi i infektivne komplikacije. Bolest kalem-protiv-domaćina koja nastaje kao rezultat transfuzije limfocita kod imunokompromitovanih pacijenata sa malignitetom je retka, ali potencijalno teška komplikacija koja se sprečava ozračivanjem komponenti krvi pre transfuzije radi onesposobljavanja limfocita davaoca (5).

Trombocitna potpora je od kritičnog značaja kod pacijenata podvrgnutih intenzivnim citostatskim režimima i transplantaciji koštane srži, koji imaju duge periode trombocitopenije. Broj trombocita koji je neophodan da se obezbedi ili održava adekvatna hemostaza je i dalje predmet opsežnih istraživanja. Uopšteno, granični broj trombocita od $50000/\text{mm}^3$ uzima se kao neophodni minimum kada je potrebno izvoditi manje dijagnostičke procedure, a kod pacijenata koji se podvrgavaju krupnim hirurškim zahvatima, kao što je laparotomija ili kraniotomija, zahteva se najmanje 75000 do $100000/\text{mm}^3$. Manje je jasno da li je transfuzija trombocita potrebna pre minimalno invazivnih procedura, kao što je aspiracija koštane srži ili lumbalna punkcija kod asimptomatskog pacijenta. Smatra se da se lumbalna punkcija može bezbedno izvoditi ukoliko je broj trombocita $20000/\text{mm}^3$ ili više. Kod dece sa akutnom limfoblastnom leukemijom je pokazano da se, mada trombocitopenični pacijenti ne doživljavaju neurološke komplikacije lumbalne punkcije, njihov rizik kontaminacije cerebrospinalne tečnosti (CST) krvlju povećava pri malom broju trombocita. Kontaminacija CST krvlju ili »traumatska lumbalna punkcija«

kod novodijagnostikovane dece sa leukemijskim blastima u cirkulaciji nosi lošiju prognozu, što je verovatno uzrokovano unošenjem leukemijskih ćelija u centralni nervni sistem.

Broj koncentrata trombocita koji treba dati zavisi od kliničke situacije. Jedna jedinica trombocita je uglavnom dovoljna da izazove porast od približno 10000 do 15000 trombocita/ mm^3 po kvadratnom metru telesne površine kod deteta. Tako se deci uobičajeno daje pola do jedne jedinice trombocita na svakih 10 kg telesne težine. Veće doze mogu da budu potrebne ako je bolest komplikovana sepsom. Kao i kod koncentrata eritrocita i pune krvi, trombociti treba da budu ozračeni da bi se sprečila bolest kalem-protiv-domaćina. Pacijenti vremenom razvijaju antitrombocitna antitela koja smanjuju preživljavanje trombocita unetih transfuzijom. Približno 50 do 60% pacijenata sa aloimunizacijom i refrakternošću na unete trombocite će odgovoriti na HLA-podudarne trombocite dobijene putem separatora od jednog davaoca (1, 2).

Indikacije za svežu smrznutu plazmu (SSP) su ograničene i uključuju nadoknadu kombinovanog deficita faktora koagulacije ili jednog faktora ali samo kada nisu dostupni koncentrovani preparati. Komplikacije davanja SSP su retke. Međutim, antitela u plazmi mogu da reaguju sa eritrocitima primaoca, izazivajući pozitivan direktan antiglobulinski test. U retkim slučajevima, nekardiogeni plućni edem (akutno oštećenje pluća povezano sa transfuzijom) može da se razvije usled antitela u plazmi davaoca koja reaguju sa primaočevim leukocitima. Jedan od pristupa ograničavanju komplikacija vezanih za SSP je osiguravanje da je plazma ABO-kompatibilna sa primaočevim eritrocitima.

Infuzije granulocita, kao sredstvo za ojačanje odbrane primaoca, budile su pažnju više od 60 godina. Međutim, mislilo se da je napredak ograničen neadekvatnim prinosima funkcionalnih granulocita davalaca. U poslednje vreme,

ova prepreka je zaobiđena davanjem granulocitnog faktora stimulacije kolonija, G-CSF, sa ili bez kortikosteroida, davaocima 12 sati pre leukofereze. Korist od ovog pristupa ostaje da se dokaže u velikim randomizovanim studijama. Optimalna doza, učestalost i trajanje transfuzije granulocita nisu utvrđeni (6).

Upotreba komponenti krvi je i dalje skopćana sa znatnim rizicima. Stoga je pridržavanje ustanovljenih smernica za upotrebu komponenti krvi u terapiji, koje su tako osmišljene da pacijent dobije ovaj vid potpore samo onda kada je to apsolutno neophodno, postalo važan aspekt kliničkog pristupa. Sa druge strane transfuziona potpora je ključna za preživljavanje dece koja primaju intenzivnu citostatsku terapiju, tako da poslednju ne treba ni primenjivati van centara gde su komponente krvi, pripremljene na savremen način, dostupne u neograničenim količinama i u svakom trenutku.

Lečenje bola

Etiologija bola kod pacijenata sa malignim oboljenjima je raznovrsna. Deca sa malignim oboljenjem doživljavaju bol u vezi sa osnovnom bolešću, bol izazvan postupcima za postavljanje dijagnoze i praćenje toka bolesti, kao i bol u vezi sa terapijskim intervencijama (postoperativni bol ili bol povezan sa hemoterapijom ili radioterapijom). Usled brojnosti i složenosti čimilaca koji su uključeni u patogenezu bola kod dece sa malignim oboljenjima, potrebno je da dijagnostičke i terapijske strategije u lečenju bola budu prilagođene potrebama svakog pacijenta ponaosob. Plan lečenja najčešće obuhvata višestruke farmakološke i nefarmakološke intervencije, sprovedene od strane multidisciplinarnog tima koji uključuje pedijatre, onkologe, anesteziologe, sestre, psihologe i fizioterapeute (1, 7).

Lekovi izbora u lečenju blagog nociceptivnog bola su antipiretici. Alternativa kod blagog bola je kodein (0,5 mg/kg oralno na

4h). Deset procenata kavkaske populacije nije u stanju da metabolize kodein u morfin; stoga u ovoj grupi kodein nema analgetički efekt. Sve nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) treba koristiti uz najveći mogući oprez kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega, istovremenom upotrebom diuretika ili hipovolemijom, budući da ovi agensi mogu da izazovu bubrežnu insuficijenciju.

Snažan nociceptivni bol je moguće kontrolisati intermitentnim davanjem morfina (0,3 mg/kg oralno na svakih 4 sata ili 0,1 mg/kg i.v. na svakih 4 sata). Kada se očekuje dugotrajni bol (npr. u ranom mukozitisu), može da bude pogodnije da se otpočne sa kontinuiranom infuzijom morfina u dozi od 0,01 do 0,04 mg/kg na sat, uz početni bolus od 0,05 mg/kg, kao i da se razmotri upotreba analgezije kontrolisane od strane pacijenta (eng. PCA).

Trebalo bi da većina pacijenata koji primaju opioidne lekove duže od 1 ili 2 dana redovno dobija laksative (kako zapreminske, tako i stimulantne, kao što su kombinacija sene ili laktuloza) kako bi se sprečio zatvor izazvan opioidima.

Vrednost adekvatne analgezije za pedijatrijske pacijente koji bivaju podvrgnuti bolnim procedurama nije moguće dovoljno naglasiti. Psihosocijalni distres koji doživljavaju pacijenti i njihovi roditelji kao posledicu invazivnih postupaka traje i nakon završetka lečenja, kako za decu, tako i za roditelje.

Većina bolnih procedura u pedijatrijskoj onkologiji su kratke, jako bolne i izvode se u kliničkom okruženju. Za male procedure nezamenljiva je eutektička mešavina lokalnih anestetika (eng. EMLA). To je krem koji se sastoji od 2,5% lidokaina i 2,5% prilokaina u uljano-vodenoj emulziji. Za postizanje dovoljne anestezije za kliničke procedure, EMLA treba da bude primenjena pod okluzivnim zavojem najmanje 1 sat.

Nefarmakološke intervencije, prilagođene uzrastu, takođe mogu da se koriste za smanjenje bola. Ove intervencije postižu najbolji

efekt kada se primene rano u toku razvoja bolesti, u sklopu multimodalnog terapijskog pristupa. Ne treba ih smatrati zamenom za analgetike, već sredstvom da se uveća delotvornost farmakološkog lečenja. Na raspolaganju je širok spektar intervencija koje delotvorno čine bol podnošljivijim za neku decu, naročito za vreme medicinskih procedura. Odvlačenje pažnje se uopšteno smatra strategijom koja umanjuje bol, budući da otklanja pažnju od bolne draži, bilo pasivnim usmeravanjem pažnje deteta ili aktivnim uključivanjem deteta u izvođenje nekog zadatka koji odvlači pažnju (7).

Literatura

1. Pui CH, editor. Childhood leukemias. Second Edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
2. Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G. et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(4):377-93.
4. Neth OW, Bajaj-Elliott M, Turner MW, Klein NJ. Susceptibility to infection in patients with neutropenia: the role of the innate immune system. *Br J Haematol.* 2005;129(6):713-22.
5. Bell MD. Consultation with the specialist: red blood cell transfusions. *Pediatr Rev.* 2007;28(8):299-304.
6. Van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, Caron HN, Kuijpers TW. Granulocyte transfusions in neutropaenic children: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer.* 2007; 43(14):2082-92.
7. Stevens B. Pain assessment and management in infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49(7 Suppl): 1097-101.

Zaključak

Savremena potporna terapija je omogućila intenzifikaciju terapije u dece sa malignim oboljenjima i time doprinela povećanju procenta izlečenja. Danas se smatra neprihvatljivim da smrtnost izazvana terapijom malignog oboljenja u nekom centru bude veća od jednog procenta. Stoga se u odnosu na mogućnosti svakog pojedinog centra da primeni kompleksne mere potporne terapije određuje tip i stadijum malignog oboljenja koji je moguće lečiti.

Summary

SUPPORTIVE THERAPY IN PEDIATRIC ONCOLOGY

Dragana JANIĆ

University Childrens' Hospital, Belgrade, Serbia

The last three decades have seen great progress in the treatment of childhood malignant diseases. This progress is largely due to the development of new antineoplastic drugs and protocols for combining these drugs, but also due to significant improvements in supportive therapy that is a key component of the overall treatment strategy. The area of supportive therapy encompasses management of emergencies, transfusion therapy, treatment of infections, nutritional support, treatment of symptoms, psychosocial support and management of late complications of the disease, as well as those arising from its treatment. Modern supportive therapy has made intensification of treatment possible for children suffering from malignant disease, with control of the consequences of such treatment, resulting in the current standard that treatment-related mortality over one percent in children with malignant diseases, in any pediatric oncological center, is to be seen as unacceptable. Treatment of malignant disease in children is, therefore, now performed exclusively in centers that are capable of providing the full extent of all aspects of supportive therapy, thereby ensuring the best possible outlook for the patient.

Key words: Supportive therapy ▪ Malignancy ▪ Children

Received: December 12, 2008

Accepted: January 5, 2009