

TERAPIJSKI POSTUPCI U DJECE S KOMPLIKACIJAMA LIJEČENJA MALIGNIH BOLESTI I VIŠESTRUKIM ZATAJENJEM ORGANA

IVANČICA ŠKARIĆ*

Velik broj djece oboljele od malignih bolesti zahtijeva liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) zbog komplikacija onkološkog liječenja. Komplikacije kao što su infekcije, respiracijska, kardiovaskularna i bubrežna insuficijencija mogu zahtijevati dugotrajno i skupo liječenje. Broj disfunkcija organa je najbolji prognostički pokazatelj preživljenja.

Deskriptori: VIŠESTRUKO ZATAJENJE ORGANA – komplikacije, mortalitet, terapija; TUMORI – mortalitet, patologija; DIJETE, HOSPITALIZIRANO

UVOD

Posljednjih godina svjedoci smo bolje prognoze, kakvoće života i dužeg preživljavanja djece oboljele od malignih bolesti. Ovaj napredak je rezultat ranije i kvalitetnije dijagnostike te novih metoda liječenja, koje uključuju kombinaciju kemoterapije, kirurškog liječenja, zračenja, transplantacije hematopoetskih matičnih stanica i potpornih mjera.

Djeca oboljela od malignih bolesti liječe se u JIL-u zbog više razloga. Poslije visokorizičnih operacijskih zahvata, zbog primarnih komplikacija opasnih za život izazvanih tumorom, kao što je kardiorespiracijska insuficijencija u tumorskih tvorbi prednjeg medijastinuma, ali i zbog komplikacija liječenja samog tumora (1).

Prognoza liječenja u JIL-u poslije operacijskog zahvata je obično dobra i liječenje je kratkotrajno. Liječenje u JIL-u zbog terapijskih komplikacija malignih bolesti je dugotrajnije, manje uspješno, uz primjenu skupih i kompliciranih postupaka (2). Liječenje djece oboljele od ma-

lignih bolesti uključuje terapiju koja oštećuje zdrave organe, narušava imunološku zaštitu organizma te tako povećava mogućnost nastanka infekcija i komplikacija opasnih za život, kao što su sepsa, septički šok, kardiorespiracijska i bubrežna insuficijencija. Uzrok smrti u ovih bolesnika često nije primarna maligna bolest, već komplikacije liječenja koje dovode do višestrukog zatajavanja organa. Svaki organ i organski sustav može biti uključen u ovakvo zbivanje.

FEBRILNA NEUTROPENIJA I INFEKCIJE

Neutropenija je vrlo česta nuspojava intenzivnih kemoterapijskih protokola. Definira se kao broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9$ /L ili manji od $1,0 \times 10^9$ /L s predviđenim padom u sljedeća dva dana. Neutropenija je u ovih bolesnika najznačajniji faktor rizika pojave infekcija opasnih za život. Što je niži broj granulocita i duže trajanje granulocitopenije to je veći rizik infekcije. Zbog visokog rizika infekcije neutropeničnih febrilnih bolesnika, uz graulocitni čimbenik rasta (G-CSF ili GM-CSF), preporučuje se liječenje empirijskom antibiotskom terapijom, a katkad i antifungalnim i antivirusnim lijekovima (3, 4).

Pojava simptoma sepse i progresija bolesti prema teškoj sepsi, unatoč antibiotskoj terapiji, znači ozbiljnu komplika-

ciju s visokom smrtnošću i tijekom liječenja u JIL-u. Epidemiološka studija Watsona i sur. (5) izvještava o učestalosti od 12,8% teške sepse u onkološke djece u dobi od 1-9 godina tijekom liječenja od malignih bolesti i 17,4% u djece od 10-19 godina. Smrtnost onkološke djece liječene zbog sepse u ovoj studiji je 16%, dok je u općoj populaciji djece liječene od sepse smrtnost 10%. Slične rezultate bilježe i drugi autori. Ovi rezultati su još nepovoljniji u bolesnika liječenih od limfoma i leukemija. Viscoli sa sur. (6) izvještava o neutropeničnoj bakterijemiji u 84% bolesnika liječenih od leukemije, u odnosu na 47% bolesnika liječenih zbog solidnih tumora.

Osim neutropenije, na pojavu sepse utječe stadij maligne bolesti, vrsta citostatske terapije i komorbiditet.

RESPIRACIJSKE KOMPLIKACIJE

Respiracijska insuficijencija kao uzrok prijava djece oboljele od malignih bolesti u JIL javlja se pri metastaziranju u pluća (neuroblastom, Wilmsov tumor, osteosarkom...), leukemiji, limfomima, opstrukciji dišnog puta intraluminalnom masom ili vanjskom kompresijom bronha ili traheje te kao komplikacija liječenja tumora. U studijama Heynga (7) i Meerta sa sur. (8) respiracijska insuficijencija kao

* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za anesteziologiju reanimatologiju i intenzivno liječenje

Adresa za dopisivanje:
Dr. Ivančica Škarić, spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb, e-mail: ivanica.skarić@zg.t-com.hr

komplikacija liječenja tumora (pneumonija, ARDS) ima znatno lošiju prognozu i smrtnost iznad 50%, u odnosu na respiracijsku insuficijenciju uzrokovanu primarnim tumorom ili metastazama.

Respiracijska insuficijencija je često povezana s neuobičajenim uzročnicima kao što su gljivice, *Mycobacterium*, *Pneumocystis carinii* ili malignom invazijom pluća, što otežava postavljanje egzaktne dijagnoze, a time i provođenje liječenja. Primjena invazivnih dijagnostičkih pretraga, bronhoalveolarne lavaže ili biopsije pluća, koje nose niz dodatnih rizika i komplikacija, osobito u mehanički ventiliranih hipoksemičnih bolesnika, pridonosi točnoj dijagnozi i terapiji te boljem ishodu liječenja. Biopsija pluća je kontraindicirana u bolesnika s koagulopacijom i saturacijom arterijske krvi nižom od 90% (9, 10).

Respiracijska insuficijencija gotovo uvijek prati septičke komplikacije i dio je multiorganskog zatajenja. Povezana je s potrebom endotrahealne intubacije i mehaničke ventilacije. Ranim zbrinjavanjem hipoksemijske respiracijske insuficijencije neinvazivnom ventilacijom u imunosuprimiranih bolesnika s plućnim infiltratima i temperaturom smanjuje se učestalost intubacija. Izbjegavanjem intubacije u imunokompromitiranih bolesnika manji je broj pneumonija vezanih za mehaničku ventilaciju i niži smrtni ishod liječenja (11). Znači, hipoksemijsku respiracijsku insuficijenciju u onkoloških bolesnika treba početi odmah zbrinjavati u JIL-u neinvazivnom ventilacijom, kako bi se smanjila potreba za intubacijom i komplikacijama vezanim za nju.

Opsežni pleuralni izljevi, koji nastaju kao posljedica metastaza ili primarnih tumorskih infiltracija pluća, zbog smanjenja respiracijske površine dovode do respiracijske insuficijencije te zahtijevaju evakuaciju sadržaja putem torakocenteze ili drenaže prsišta uz kardiorespiracijski monitoring i potporu.

KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Zatajivanje srca kao razlog prijma u JIL u djece liječene antineoplastičkim lijekovima može nastati zbog kardiomiopatije, disfunkcije koronarnih arterija ili bolesti perikarda. Kardiomiopatija sa sniženjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke najčešće se javlja u bolesnika koji su liječeni antraciklinskim kemoterapeutima i ciklofosamidom. Prva linija terapije

je diuretik, periferni vazodilatator i digoxin, a progresija zatajivanja srca i razvoj kardiogenog šoka zahtijeva hemodinamski monitoring, titraciju inotropne i vazodilatatorne terapije prema hemodinamskim mjerenjima, radi postizanja perfuzije svih vitalnih organa (mozak, bubrezi, jetra, probavni sustav), kako bi se izbjegla multiorganska disfunkcija.

Kronične promjene perikarda s perikardijalnim izljevom ili konstriktivnim perikarditisom najčešće su posljedica zračenja, pa su stoga nešto rjeđe komplikacije u dječjoj onkologiji.

Arterijska hipertenzija je česta nuspojava terapije kortikosteroidima, a do hipertenzijske krize mogu dovesti i simpatički medijatori sintetizirani u tumorima (neuroblastomu, nefroblastomu i feokromocitomu). Hipertenzijska kriza je stanje koje zahtijeva hitni prijem u JIL, invazivno mjerenje krvnog tlaka te intravenoznu titraciju antihipertenziva.

SEPTIČKI ŠOK

U djece s malignim bolestima mogući su svi tipovi šoka, ali je septički šok najteže stanje u liječenju onkoloških bolesnika u JIL-u. Daje kliničku sliku kardiovaskularne insuficijencije u septičkog bolesnika i dovodi do multiorganskog zatajivanja (12). Na razvoj septičkog šoka treba posumnjati kada dijete s temperaturom, tahikardijom i vazodilatacijom počne razvijati promjene u mentalnom statusu, kao što je iritabilnost, pospanost, smušenost, poremećaj u komunikaciji. Klinička dijagnoza se postavlja u djece koja imaju suspektu infekciju s povišenom ili sniženom temperaturom, kliničkim znakovima poremećene tkivne perfuzije, koja se prezentira bilo kojim od sljedećih znakova:

1. poremećaj u kapilarnom punjenju
2. promijenjen mentalni status
3. diureza manja od 1 ml/kg TT/h.
4. hipotenzija (nije nužna za dijagnozu septičkog šoka, ali ga potvrđuje).

U intenzivističkoj literaturi se stavlja naglasak na ABC u prvom satu resuscitacije ovakvih bolesnika. Cilj u resuscitaciji tijekom prvog sata je uspostaviti dišni put, oksigenaciju i ventilaciju te postići cirkulaciju definiranu kao normalna perfuzija, za dob normalan krvni tlak i srčana frekvencija.

Krajnje točke terapije septičkog šoka su kapilarno punjenje kraće od 2 sekunde, normalan puls i krvni tlak za dob, uredan

mentalni status i diureza te koncentracija glukoze i kalcija u krvi.

Da bi se postiglo zadano, potreban je sveobuhvatan monitoring dostupan samo u JIL-u, koji uz standardni puls oksimetar, EKG, invazivno mjerenje krvnog tlaka, centralnog venskog tlaka, podrazumijeva i hemodinamski monitoring. U djece se kao hemodinamski monitor najčešće primjenjuje kontinuirano mjerenje minutnog volumena srca analizom pulsog vala-PiCCO zbog manje invazivnosti, a zadovoljavajućih hemodinamskih pokazatelja u odnosu na zlatni standard, plućni arterijski kateter.

Liječenje septičkog šoka se započinje volumnom nadoknadom 20 ml/kg TT kristaloida ili koloida sve do 60 ml/kg TT u prvom satu, odnosno do postizanja kliničkog odgovora.

Šok refrakteran na tekućinu treba liječiti inotropima i/ili vazopresorima (dopaminom do 10 mcg/kg/min epinefrinom 0,05-0,3 mcg/kg/min), a topli šok noradrenalinom do postizanja normalnog tlaka i perfuzije. U djece sa sumnjom na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde ili na poremećaj osovine hipotalamus hipofiza primjenjuje se intermitentna ili kontinuirana infuzija hidrokortizona minimalno 1-2 mg/kg/dan do 50 mg/kg/dan, odnosno titracijom do reverzije šoka.

Ove mjere su prva faza u liječenju septičkog šoka i često ne dovode do željenih krajnjih točaka, pa liječenje zahtijeva titriranje inotropne, vazopresorne ili vazodilatatorne terapije prema saturaciji kisika u centralnoj venskoj krvi ($ScvO_2$) i indeksiranom minutnom volumenu srca, (CI), radi postizanja $ScvO_2 > 70\%$, $CI > 3,3$ L/min/m² < 6,0 L/min/m² i normalnog perfuzijskog tlaka za dob.

Ako je šok refrakteran na ove mjere, potrebno je dijagnostiku usmjeriti na moguće druge razloge nedjelotvornosti terapije, kao što je pneumotoraks, perikardni izljev, neočekivani gubitak krvi. Teška imunosupresija je najčešći razlog neuspjeha liječenja djece sa septičkim šokom tijekom liječenja maligne bolesti.

Baš zbog imunosupresije i neutropenije rezultati liječenja septičkog šoka u djece s malignim bolestima su lošiji nego u općoj dječjoj populaciji.

Hallahan (13) u svojoj skupini djece s malignom bolešću, liječenih zbog septičkog šoka u JIL-u, bilježi smrtnost od 43%. Ovaj visoki postotak još je veći u hematoloških bolesnika, pa u studiji da Silva i sur. (14) iznosi 66%.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Neurološki poremećaji se često manifestiraju kao konvulzivni napadaji i epileptički status s nizom neuroloških odstupanja. Mogu se javiti u primarnim kao i metastatskim tumorima mozga, zbog metaboličkog i elektrolitskog poremećaja, u infekcijama, kao nuspojave zračenja i antineoplastičke terapije. Na terapiju refrakterne i ponavljajuće konvulzije i konvulzivni status obično se liječe tiopentalom u bolusima ili u kontinuiranoj infuziji. Ovakvo liječenje najčešće zahtijeva osiguranje dišnog puta i mehaničku ventilaciju. Poremećaj svijesti koji se manifestira stanjem duboke kome, Glasgow koma skala niža od 8, indikacija je za prijem u JIL i osiguranje dišnog puta, oksigenaciju i mehaničku ventilaciju (2).

Cilj je spriječiti sekundarno oštećenje mozga i dijagnostičkim postupcima utvrditi razlog nastanka poremećaja svijesti. Metabolički, elektrolitski i infektivni razlozi ciljanom terapijskim postupcima dovest će do oporavka, a neočekivano napredovanje tumorskog ili metastatskog procesa zahtijeva timsko sagledavanje mogućnosti daljnjeg liječenja.

BUBREŽNE KOMPLIKACIJE

Akutna bubrežna insuficijencija u djece s tumorima najčešće je prolazno stanje, a može nastati zbog opstrukcije mokraćnog sustava tumorom ili raspadnim produktima tumora (urična kiselina, precipitati kalcija i fosfora), zbog kemoterapije (metotrexat, cisplatina) zračenja, ili u sklopu septičnog multiorganskog zatajivanja. Pravodobnom prevencijom nastanka hiperurikemične akutne bubrežne insuficijencije pri sindromu lize tumora najveći broj zatajenja bubrega javlja se kao posljedica sepse i septičkog šoka na prije toga kemoterapijom oštećenim bubrezima. Ako se bubrežna funkcija ne oporavlja uklanjanjem uzroka nastanka, pa nastane elektrolitski poremećaj, osobito hiperkalemija, hipervolemija i azotemija, indiciran je neki od oblika akutne hemodijalize. Kod djece u obzir dolazi i peritonejska dijaliza (1).

GASTROINTESTINALNE KOMPLIKACIJE

Kao dio multiorganske disfunkcije u stanjima poremećene tkivne perfuzije nastaju različiti gastrointestinalni poremećaji. Najblaža reakcija sluznice želuca je erozivni gastritis, no često se razvija

peptički ulkus i difuzno krvarenje opasno za život. Uz protekciju sluznice antacidima ili sukralfatom i upotrebu antagonista H_2 receptora, ili danas sve češće inhibitora protonske pumpe, enteralna prehrana je vrlo važna mjera prevencije. Oporavak disfunkcije probavnog sustava nastat će uspostavljanjem perifuzije i oksigenacije probavnih organa.

Hemoragična nekroza probavnog trakta s ozbiljnim krvarenjem može biti uzrokovana infekcijom herpes virusom, citomegalo virusom i Epstein-Barrom.

Tiflitis je upala cekuma i okolnog tkiva, nalazi se u 10% obduciranih bolesnika s leukemijom (15). Dijagnoza se zbog neutropenije i izostanka kliničke slike abdominalne infekcije može previdjeti, ako se ne posumnja i ne učini dodatna ultrazvučna ili CT dijagnostika. Ezofagitis izazvan *Candidom* i kolitis *Clostridium difficile* česte su komplikacije dugotrajne antibiotske terapije i imunosupresije. Disfunkcija jetre izazvana virusnim infekcijama, toksičnim djelovanjem lijekova, osobito kemoterapije (metotrexat), te septičkim šokom dovodi do prolaznog povišenja bilirubina, transaminaza i poremećaja sinteze faktora zgrušavanja krvi, pa u kombinaciji s trombocitopenijom do krvarenja. Osobito teški hepatitis i pankreatitis može nastati pri liječenju hematoloških malignih bolesti L-asparaginazom.

POREMEĆAJ
HEMATOPOETSKOG SUSTAVA

Poremećaj košane srži očekivana je nuspojava citotoksične i radijacijske terapije, pa vrlo često prati liječenje onkoloških bolesnika u JIL-u zbog drugih indikacija, osobito infekcija. Najčešće su pogođene sve tri loze krvnih stanica, a javlja se kao još jedan od disfunkcijskih sustava. Kako je već prije u tekstu spomenuto, granulocitopenija se liječi upotrebom granulocitnih čimbenika rasta, dok anemiju i trombocitopeniju korigiramo eritrocitnim i trombocitnim krvnim pripravcima. Primjena eritropoetina u višestrukom zatajivanju organa je u fazi ispitivanja (16). Zasad se provode ispitivanja primjene čimbenika rasta trombocita trombocitopeniji izazvanoj kemoterapijom, te se ova terapija još ne primjenjuje u svakodnevnom liječenju (17).

ZAKLJUČAK

U prethodnom tekstu bilo je riječi o pojedinačnoj disfunkciji organa i organ-

skih sustava u djece s malignim bolestima radi jasnoće prikaza. U praksi se svakodnevno susrećemo s različitim kombinacijama višestruke disfunkcije organa i multiorganskog zatajivanja, što iziskuje individualni, multidisciplinski pristup svakom bolesniku, kombinacijom postupaka i terapijskih mjera primjerenih težini patofizioloških zbivanja.

Rezultati liječenja najčešće nisu odraz uloženog truda, potrošenih sredstava i mogućnosti potpore organa, već težine i broja disfunkcije organa. Visoka smrtnost prema brojnim studijama ovisi o broju organa koji su zatajili. Navodim samo jednu od posljednjih studija u kojoj se, unatoč svim sadašnjim mogućnostima intenzivnog liječenja, smrtnost kreće od 25%, 54%, 67% do 100% u bolesnika s jednim, dva, tri, odnosno četiri ili više zatajenja organa (18).

LITERATURA

1. Holbrook PR. Textbook of Pediatric Critical Care. WB Saunders, 1993.
2. Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek P. Textbook of Critical Care. 5th ed. Saunders/Elsevier, 2005.
3. Hughes TW, Armstrong Bodey DG. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
4. Mendes AVA, Sapolsnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr (RioJ) 2007;83:S54-63.
5. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble W. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am Respir Crit Care Med 2003;167:695-701.
6. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Pediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. Eur J Cancer 1999;35:770-4.
7. Heyn R, Schneider DT, Korholz D. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. Crit Care Med 2001;29:2276-80.
8. Meert K, Lieh-Lai M, Sarnaik I. The role of intensive care in managing childhood cancer. Am J Clin Oncol 1991;14:379-82.
9. Kornecki A, Shemie SD. Open lung biopsy in children with respiratory failure. Crit Care Med 2001;29:1247-50.
10. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1997;25:440-6.
11. Hilbert G, Gruson D, Vargas F. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 2001;344:481-7.
12. Brierley J, Carcillo A, Choong K, Cornell T. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2009;37:666-86.

13. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowel G. Improved outcome of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28:3718-21.
14. Da Silva ED, Koch Nogueira PC, Russo Zamarato TM. Risk factor for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:513-8.
15. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. Arch Intern Med 1973;131: 538-44.
16. Lacroix J, Toledano B. Erythropoietin for critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2003;4:123-4.
17. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. Semin Hematol 2009;46:S26-32.
18. Dursan O, Hazar V, Karasu GT. Prognostic factor in the pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:481-4.

S u m m a r y

TREATMENT OF CHILDREN WITH COMPLICATIONS OF CANCER THERAPY AND MULTIPLE ORGAN FAILURE

I. Škarić

The large number of paediatric patients with oncological problems requires an intensive care unit because of the complications of oncology therapies. These complications such as infectious problems, respiratory, cardiovascular, and renal insufficiency may require long and expensive treatments. The number of organ dysfunctions is the best prognostic factor of survival.

Descriptors: MULTIPLE ORGAN FAILURE – complications, mortality, therapy; TUMORS – mortality, pathology; CHILD INSTITUTIONALIZED

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.