

**JOANNA BAUTEMBACH – MINKOWSKA**

**PRACA NA SOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH PT:**

**POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE  
I ICH ODWRACALNOŚĆ U DZIECI  
LECZONYCH Z POWODU OSTRYCH BIAŁACZEK.**

**PROMOTOR : PROF. DR HAB. MED. ANNA BALCERSKA**

---

---

**AKADEMIA MEDYCZNA W GDAŃSKU**  
**GDAŃSK 2006**

*Pracę tę dedykuję Moim Rodzicom.*

*Bardzo serdecznie dziękuję*

***Pani Prof. dr hab. med.***

***Annie Balcerskiej***

*za wyjątkową życzliwość i okazaną pomoc.*

---

*Dziękuję także moim Rodzicom ,Mężowi i Siostrze  
za nieustanne wsparcie miłość.*

## **1. Wykaz skrótów**

ACT – aktynomycyna

ADM – daktynomycyna

AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności

ALAT – aminotransferaza alaninowa

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

AML – ostra białaczka mielolastyczna

ARA-C – arabinozyd cytozyny

AspAT – aminotransferaza asparaginowa

AT III – antytrombina III

ATP – adenozynotrójfosforan

BCNU – karmustyna

BIA – bioelektryczna analiza impedancji

CMV –wirus cytomegalii

CRP –białko C-reaktywne

CTX – cyklofosfamid

CzŻP – częściowe żywienie pozajelitowe

CŻP – całkowite żywienie pozajelitowe

DEXA – densytometria

DNR – daunorubicyna

DTIC – dakarbazyna

EA – wczesny antygen CMV

EBV – wirus Ebsteina Bara

---

EGF – czynnik wzrostu nabłonka

EPA – kwas eikosapentaenowy

FALK – fosfataza alkaliczna

FGF – czynnik wzrostu fibroblastu

G-CSG – rekombinowany ludzki czynnik pobudzający wzrost granulocytów

GGTP – $\gamma$ -glutamylotransferaza

GM-CSF – rekombinowany ludzki czynnik pobudzający wzrost granulocytów i makrofagów

GvHD – choroba “ przeszczep przeciwko gospodarzowi”

HAV – wirus A zapalenia wątroby

HBV – wirus B zapalenia wątroby

HCV – wirus C zapalenia wątroby

HLA – antygeny zgodności tkankowej

HT –toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej

IEA – bezpośredni wczesny antygen CMV

IgA – immunoglobuliny klasy A

IgG – immunoglobuliny klasy G

IgM – immunoglobuliny klasy M

Il-1 – interleukina 1

Il-6 – interleukina 6

INF  $\alpha$  – interferon alfa

INF  $\gamma$  – interferon gamma

iv – dożylnie

LA –późny antygen CMV

L-ASP – L-aparaginaza

LPS – lipopolisacharyd

MCT – tłuszcze średniołańcuchowe

MP – merkaptopryna

MTX – metotreksat

NF- $\kappa$ B – czynnik transkrypcyjny

---

OTZ – ostre zapalenie trzustki

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PCR – reakcja łańcuchowej polimerazy

PGE-1 – prostaglandyna E 1

PGPLBCiGL –Polska Grupa Pediatryczna do spraw Leczenia Białaczek,

Chłoniaków i Guzów Litych

RNA – kwas rybonukleinowy

RTX – powikłania gastrotoksyczne związane z radioterapią

SIRS – zespół uogólnionej reakcji zapalnej

TK – tomografia komputerowa

TNF  $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworów

TYPH – martwicze zapalenie kątnicy

UDCA – kwas uredoksycholowy

USG – ultrasonografia

VCR – vinkrystyna

VOD – zespół niedrożności żył wątrobowych

VZV – wirus opryszczki

Z.J. – zapalenie jelita

Z.J.U. – zapalenie jamy ustnej

FU – fluorouracyl

CPT 11 – irinotekan

## Spis treści

1. Wykaz skrótów.....	4
2. Wstęp.....	
2.1. Wybrane powikłania gastroenterotoksyczne.....	
2.1.1. Stany zapalne błon śluzowych, jamy ustnej i gardła.....	
2.1.2. Uszkodzenie błony śluzowej jelit. Biegunki.....	
2.1.3. Martwicze zapalenie jelita pętniczego – typhlitis.....	
2.1.4. Toksyczne uszkodzenie wątroby.....	
2.1.5. Choroba venookluzyjna naczyń (VOD).....	
2.1.6. Ostre zapalenie trzustki.....	
2.1.7. Uszkodzenie tkanki okołodbytniczej, zakażenia okołodbytnicze.....	
2.2. Rola leczenia żywieniowego w chorobie nowotworowej.....	
2.3. Patogeneza niedożywienia w chorobie nowotworowej.....	
2.4. Konsekwencje żywieniowe nowotworów złośliwych.....	
2.4.1. Zaburzenia metaboliczne.....	
2.4.2. Zaburzenia immunologiczne.....	
2.4.3. Utrata łaknienia.....	
2.4.4. Zaburzenia wchłaniania.....	
2.5. Konsekwencje żywieniowe leczenia onkologicznego.....	

---

2.5.1.	Konsekwencje żywieniowe chemioterapii.....
2.5.2.	Konsekwencje żywieniowe leczenia chirurgicznego.....
2.5.3.	Konsekwencje żywieniowe radioterapii.....
2.5.4.	Konsekwencje żywieniowe zabiegu transplantacji komórek krwiotwórczych.....
2.6.	Ocena stanu odżywienia dzieci z chorobą nowotworową.....
2.7.	Leczenie żywieniowe w chorobie nowotworowej u dzieci.....
2.7.1.	Zapobieganie niedożywieniu.....
2.7.2.	Żywnienie doustne.....
2.7.3.	Żywnienie dojelitowe.....
2.7.4.	Żywnienie pozajelitowe.....
2.7.5.	Żywnienie pacjentów po dokonanym przeszczepie komórek krwiotwórczych.....
2.8.	Farmakoterapia żywieniowa.....
2.9.	Podsumowanie.....
3.	Cel pracy.....
4.	Materiał kliniczny i metody badań.....
4.1.	Charakterystyka badanych dzieci.....
4.2.	Metody badań.....
4.2.1.	Badania diagnostyczne infekcji CMV.....
4.2.2.	Badania diagnostyczne infekcji HBV i HCV.....
4.2.3.	Badania ultrasonograficzne.....
4.2.4.	Ocena stanu odżywienia.....
4.2.5.	Ocena toksyczności leczenia.....
4.2.6.	Analiza statystyczna.....
5.	Analiza porównawcza podgrup IA, IB pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia



- 
- pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.....
6. Analiza porównawcza podgrup IIA, IIB pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.....
7. Analiza porównawcza pacjentów z grup wysokiego (HRG) i standardowego ryzyka (MRG), pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.....
- 7.1. Analiza porównawcza grup standardowego ryzyka ( MRG ) u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML.....
- 7.2. Analiza porównawcza grup wysokiego ryzyka (HRG) u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML ( podgrupa IB i IIB ).....
8. Analiza pacjentów z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej, pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.....
9. Analiza pacjentów ze wznową ostrej białaczki pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.....
10. Analiza pacjentów bez powikłań gastroenterotoksycznych.....
11. Najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki.....
12. Najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne u pacjentów ze wznową ostrej białaczki.

---

13. Zależność rodzaju obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych od stosowanego w terapii protokołu leczniczego.....	
14. Dyskusja.....	142
15. Streszczenie.....	175
16. Aneks.....	177
17. Bibliografia.....	208

## 2.Wstęp.

Dążeniem współczesnej onkologii jest nie tylko uzyskanie trwałego czasu wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS), ale również minimalizacja skutków ubocznych stosowanej radio- i chemioterapii, tak ważna zwłaszcza w populacji dziecięcej.

Stała intensyfikacja leczenia przeciwnowotworowego wiąże się nierozdzielnie z narastającą liczbą jego powikłań. Dlatego coraz większego znaczenia nabiera wczesna i prawidłowa diagnoza oraz odpowiednie leczenie schorzeń pojawiających się u chorego jako wynik działań niepożądanych stosowanych leków.

Powikłania gastroenterotoksyczne jakie obserwuje się w przebiegu leczenia choroby nowotworowej stanowią poważny problem terapeutyczny, a ich niejednokrotnie burzliwy i nasilony przebieg może stać się bezpośrednią przyczyną zgonu chorego, utrudniać realizację planowanego programu leczenia przeciwnowotworowego, prowadzić do upośledzenia stanu odżywienia pacjenta.

---

## 2.1. Wybrane powikłania gastroenterotoksyczne.

### 2.1.1. Stany zapalne błon śluzowych jamy ustnej i gardła.

Uszkodzenie błon śluzowych jamy ustnej jest częstym powikłaniem cytoredukcyjnego leczenia przeciwnowotworowego[171,186,180,197]. Istniejące stany zapalne wpływają negatywnie na jakość życia chorych. Powodują u nich występowanie dolegliwości bólowych utrudniających przyjmowanie pokarmów drogą doustną, ich konsekwencją mogą być zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej ustroju i /lub niedobory kaloryczne jak i szerzące się przez uszkodzoną błonę śluzową zakażenia, głównie bakteryjne i grzybicze. Stanowią one bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego, bowiem współistniejące niedobory immunologiczne sprzyjają uogólnieniu infekcji (SIRS).

Obserwacje kliniczne i badania doświadczalne[171,186] wykazały, że największe ryzyko wystąpienia stanów zapalnych błon śluzowych jamy ustnej i gardła o znacznym stopniu nasilenia obserwuje się u pacjentów otrzymujących w protokołach terapeutycznych antymetabolity, leki alkilujące, alkaloidy roślinne, antracykliny, inhibitory tropoizomerazy, antybiotyki przeciwnowotworowe i prokarbazynę.

Pomimo, że w przeciągu ostatnich 5 lat poszerzyła się nasza wiedza na temat patomechanizmu powstawania uszkodzeń błon śluzowych w przebiegu stosowanej chemio- i/lub radioterapii, faktyczne zrozumienie podstaw molekularnych, komórkowych i tkankowych prowadzących do wystąpienia tego powikłania ciągle jeszcze nie jest pełne.

W przeszłości za główną przyczynę uszkodzenia błon śluzowych uważano bezpośrednio toksyczne działanie leczenia cytoredukcyjnego w stosunku do szybko dzielących się komórek nabłonka przewodu pokarmowego, prowadzące w efekcie do ich zniszczenia i braku zdolności błony śluzowej do regeneracji[180]. Badania ostatnich kilku lat wykazały jednak, że patomechanizmy prowadzące do uszkodzenia bariery śluzówkowej nie są tak proste. Przy obecnym stanie wiedzy wydaje się, że zaburzenia dotyczą nie tylko

warstwy nabłonkowej błony śluzowej ale również warstwy śródłonkowej i mikrokrążenia. Do tego dołączają się zaburzenia immunologiczne, o czym świadczy zwiększone stężenie cytokin prozapalnych we krwi obwodowej (TNF  $\alpha$ , Il - 1 , Il - 6) czy w obrębie błony śluzowej (Il - 1 $\beta$ , ekspresja genu dla TNF-  $\alpha$ )[180,186,187,190].

Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań dotyczących głównie śluzówek jamy ustnej wyróżniono 5 faz rozwoju zapalenia błon śluzowych w przebiegi radio- i lub chemioterapii[180]:

1. **Zapoczątkowanie stanu zapalnego** (*ang. initiation* )
2. **Aktywacja wielu genów prozapalnych i wzrost ilości przekaźników powodujących dalsze uszkodzenie komórek błony śluzowej** (*ang.up-regulation with generation of messengers*).
3. **Nasilanie procesu zapalnego przez cytokiny** (*ang.signaling and amplification* )
4. **Faza rozwoju owrzodzeń** (*ang.ulceration with inflammation* )
5. **Faza gojenia** (*ang.healing* )

### **Faza 1 - Zapoczątkowanie stanu zapalnego**

Po zadziałaniu na błonę śluzową czynników toksycznych takich jak radio- czy chemioterapia dochodzi w jej obrębie do rozwoju stresu oksydacyjnego i nagromadzenia rodników tlenowych. Te aktywne formy tlenowe mają zdolność do aktywacji wielu czynników transkrypcyjnych, jak i działają bezpośrednio toksycznie na komórki i naczynia krwionośne mikrokrążenia. Są one obecnie uważane za czynniki inicjujące fazę zapalną błon śluzowych.

### **Faza 2 - Aktywacja genów prozapalnych i narastanie przekaźników nasilających uszkodzenie komórek błony śluzowej.**

Poprzez uszkodzenie DNA komórek podstawnych nabłonka błon śluzowych wolne rodniki doprowadzają w konsekwencji do ich śmierci. To zjawisko jednak nie wystarcza do wytłumaczenia nasilenia zmian zapalnych obserwowanych w przebiegu mucositis. Obserwując sekwencję zdarzeń zachodzących w błonie śluzowej, zauważono, że czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B wywiera takie działania, dzięki którym wielu badaczy uważa go

obecnie za kluczowy element w patogenezie zapalenia błon śluzowych. Należy on do 10 jak dotąd poznanych u ssaków czynników transkrypcyjnych. Aktywowany jest przez działające na komórkę czynniki prozapalne np. lipopolizacharyd ( LPS ), TNF  $\alpha$  i  $\beta$ , IL - 1, naskórkowy czynnik wzrostu ( EGF ), wolne rodniki i wreszcie radio- i chemioterapię. Czynnikiem transkrypcyjnym NF- $\kappa$ B aktywuje wiele genów o charakterze prozapalnym, między innymi geny dla IL-1 $\beta$ , IL- $\gamma$ , IL-6, czynniki pobudzające kolonie : GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Prowadzi to do uszkodzenia tkanek i apoptozy. Stymulacja innych genów powoduje wzrost ekspresji molekuł adhezyjnych i następczą aktywację szlaku cyklooksigenazy - 2 i w konsekwencji angiogenezę. Poza opisanymi wcześniej przemianami, podczas fazy II dochodzi do uaktywnienia się wielu enzymów. I tak sfingomielinaza i syntetaza ceramidowa, katalizujące przemianę ceramidów, aktywowane są bezpośrednio przez radio- i chemioterapię lub pośrednio przez wolne rodniki i TNF $\alpha$ . Szlak ceramidowy stanowi alternatywną drogę aktywowania apoptozy zarówno

komórek w obszarze podśluzówkowym jak i komórek podstawnych nabłonka[197]. Dodatkowo rozpad fibronektyny prowadzi do aktywacji makrofagów uwalniających z macierzy enzymy uszkadzające otaczające tkanki.

Rezultatem fazy II są jednocześnie toczące się na wielu poziomach zaburzenia prowadzące konsekwentnie do uszkodzenia błony śluzowej.

### **Faza 3 - Nasilanie procesu zapalnego przez cytokiny.**

Cytokiny prozapalne oprócz bezpośredniego działania cytotoksycznego mają również działanie pośrednie zwiększające uszkodzenia błony śluzowej zapoczątkowane przez radio- i/lub chemioterapię. I tak np. TNF $\alpha$  jest bardzo silnym aktywatorem wielu szlaków prowadzących do uszkodzenia tkanek, włączając w to szlak ceramidowy i aktywację czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B[371]. One z kolei prowadzą do dalszej zwiększonej produkcji cytokin takich jak TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6[180,189-192].

---

Ostateczną konsekwencją tej fazy jest stan biologicznej aktywności tkanek. Nawet gdy wyglądem zewnętrznym nie odbiegają one znacznie od normy, może pojawić się niewielkie zaczerwienienie i obrzęk.

#### **Faza 4 - Faza rozwoju owrzodzeń.**

Jest to faza, w której masywne uszkodzenie komórek błony śluzowej doprowadza do manifestacji klinicznej schorzenia. Objawia się ono nalotami włóknikowymi, początkowo w formie wysepek a miarę nasilania się odczynu zapalnego, zlewnymi nalotami włóknika pokrywającymi rozległe obszary zmienionej zapalnie śluzówki, widoczne mogą być również owrzodzenia i ogniska martwicy. Owrzodzenia stają się miejscem kolonizacji bakteryjnej, zarówno przez bakterie G(+),G(-) jak i beztlenowce. Toksyny bakteryjne i składniki ich ścian komórkowych prowadzą do aktywacji tkankowych makrofagów i w konsekwencji do dalszej zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych takich jak TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6. Miejscowe osłabienie odporności związane z

neutropenią, zmniejszonymi poziomami wydzielniczej IgA ułatwiają rozwój i rozprzestrzenianie się infekcji[186,171.191].

#### **Faza 5 - Faza gojenia.**

Proces gojenia zmian zapalnych błon śluzowych zapoczątkowany jest sygnałem pochodzącym z macierzy międzykomórkowej. Prowadzi to do proliferacji komórek nabłonka i odnowy prawidłowej flory bakteryjnej. Naogół razem z procesem gojenia błony śluzowej inne procesy powracają do normy. I tak na przykład u pacjentów po przeszczepie szpiku razem z odbudową zniszczonego nabłonka obserwuje się narastanie poziomu leukocytów. Po wygojeniu błona śluzowa jamy ustnej wygląda normalnie, jakkolwiek jej funkcje są w znaczny sposób naruszone. Nadal bowiem w jej obrębie dochodzi do miejscowej angiogenezy i pacjent jest w stanie zwiększonego ryzyka wystąpienia powikłań w czasie kolejnego cyklu leczenia[180,198].

### **2.1.2.Uszkodzenie błony śluzowej jelit. Biegunki.**

Biegunki wtórne, uzależnione do uszkodzenia śluzówki jelit w trakcie leczenia cytoredukcyjnego są częstym powikłaniem, bowiem podatność błony śluzowej jelita na uszkodzenie pod wpływem cytostatyków czy promieniowania jonizującego jest bardzo duża. Wynika to z faktu, iż nabłonek przewodu pokarmowego charakteryzuje się dużą frakcją wzrostową - w ciągu minuty złuszczeniu ulega 20 - 30 milionów enterocytów, których ubytek powinien być

szybko uzupełniany[51,52,171]. Działania uboczne, wyrażające się uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego z następowymi biegunkami, dotyczą określonej, stosunkowo niewielkiej grupy cytostatyków. Najczęściej powikłanie to występuje przy stosowaniu antymetabolitów : 5 - fluorouracylu, metotreksatu, i arabinozydu cytozyny, a także pochodnych kamptotecyny takich jak irinotekan, topotekan[154].

Biegunki mają negatywny wpływ nie tylko na stan ogólny i jakość życia chorych ale również mogą uniemożliwiać utrzymanie ciągłości leczenia, a przy niewłaściwym postępowaniu terapeutycznym ich skutkiem mogą być poważne powikłania z zagrożeniem życia włącznie. U chorych na nowotwory mogą one wystąpić nie tylko jako powikłanie chemio- czy radioterapii, ale również ich przyczyną może być szerokospektralna antybiotykoterapia, zakażenia bakteryjne, niemożność podaży pokarmów drogą doustną czy też przebieg kliniczny współistniejącej choroby nowotworowej. Bezpośrednim powikłaniem biegunek są zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Uszkodzona błona śluzowa jelit stanowi wrota zakażenia dla rozprzestrzenienia się miejscowych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych, co przy współistniejących zaburzeniach odporności zwiększa ryzyko rozwoju SIRS. Przedłużająca się biegunka może doprowadzić do upośledzenia stanu odżywienia, a przy masywnym uszkodzeniu błony śluzowej jelita, którym towarzyszą nadżerki i owrzodzenia mogą występować krwawienia z dolnego odcinka przewodu

pokarmowego lub przy mocno nasilonych zmianach jego perforacja. Stopień nasilenia zmian w jelitach zależy od rodzaju czynnika cytotoksycznego, wieku chorego, stanu jego odżywienia, jak również poziomu hormonów jelitowych ( gastryny i cholecystokininy). Nie ma obecnie podstaw by sądzić, że patofizjologia zapalenia błony śluzowej jelita jest mniej złożona niż zapalenia błony śluzowej jamy ustnej[180,171]. Rozwój embriologiczny całego przewodu pokarmowego jest podobny, co powoduje, że jedynie na niewielkich odcinkach patogenezą tego powikłania może

być różna w zależności od miejscowej specjalizacji komórek. Pięciofazowy schemat opracowany na podstawie obserwacji uszkodzeń śluzówek jamy ustnej można z niewielkimi poprawkami przyjąć również dla innych odcinków przewodu pokarmowego. Wiadomo, że po poddaniu błony śluzowej promieniowaniu jonizującemu dochodzi do nasilonej apoptozy komórek nabłonka i to uszkodzenie uważa się obecnie za pierwotne w rozwoju zapalenia błon śluzowych jelita po radioterapii.

Nie było wielu badań dotyczących wpływu chemioterapii na dalsze odcinki przewodu pokarmowego. Te, które wykonano dotyczyły przede wszystkim jelita cienkiego[154,155,190,191]. W jelicie cienkim cytostatyki działają na różnych poziomach

krypt, prowadząc do hipoplazji komórek, po której następuje ich regeneracja. W pierwszym dniu po chemioterapii obserwuje się nasilenie apoptozy. Po niej obserwuje się spływanie krypt, zmniejszenie powierzchni kosmków i indeksu mitotycznego. Największe nasilenie tych zmian obserwowane jest w 3 dobie po podaniu cytostatyków. Naprawczą hiperplazją pojawia się 5 dnia i poprzedza bezpośrednio normalizację[374,375].

Ciekawa jest obserwacja Pritcharda i wsp.[370] że nasilenie apoptozy nie zawsze koreluje z nasileniem zmian w śluzówkach. Badania wykazały, że stosunek genów proapoptotycznych do genów antyapoptotycznych w jelicie cienkim jest większy niż w jelicie grubym, co może ułatwić wyjaśnienie różnic w ujawnianiu się zapalenia błon śluzowych w tych odcinkach przewodu pokarmowego. Różnice w rozmieszczeniu tych genów zapewne są związane z różnymi funkcjami tych odcinków jelita.

Na podstawie powyższych obserwacji można wyciągnąć wniosek, że ponieważ działanie chemioterapii opiera się głównie na nasilaniu apoptozy komórek guza nowotworowego,



to nasze postępowanie mające na celu ochronę śluzówki przewodu pokarmowego w trakcie trwania chemioterapii ( antyapoptotyczne ) musi być bardzo specyficzne w stosunku do komórek błon śluzowych przewodu pokarmowego[373].

Niewiele jest informacji w literaturze dotyczących zmian w przelyku i w błonie śluzowej żołądka. Jelito grube rozpatrywane jest przez badaczy jako narząd mało wrażliwy na chemioterapię. Gibson i wsp.[372]. Wykazali wprawdzie uszkodzenie krypt na tym odcinku jelita po zastosowaniu MTX i CPT 11, ale uszkodzenia te były znacznie mniejsze niż obserwowane w jelicie cienkim.

Gojenie zmian w jelitach odbywa się w dwóch fazach i zależy od rozmiarów uszkodzenia błony śluzowej. Najpierw dochodzi do przywrócenia ciągłości nabłonka a potem do jego odbudowy architektonicznej. Powierzchowne uszkodzenie nabłonka może być wypełnione poprzez jego napełnianie z nieuszkodzonych obszarów bez konieczności podziałów mitotycznych. Natomiast dla odnowy dużych obszarów niezbędna jest zarówno proliferacja w złączach komórkowych jak i angiogeneza. Przez każdy odcinek jelita produkowane są białka troficzne tzw *treofil peptides*, które stanowią natychmiastową odpowiedź jelita na czynnik uszkadzający. Pobudzają one migrację

komórek, ich podział i różnicowanie. W miejscu uszkodzenia pojawia się także czynnik wzrostu nabłonka (EGF), czynnik wzrostu fibroblastu (FGF), TGF $\alpha$  i IL-11, które współdziałają w regeneracji uszkodzonych warstw błony śluzowej. Dla porównania te czynniki odgrywają tylko niewielką rolę w procesie gojenia się zmian w błonie śluzowej jamy ustnej[171]. Nawet po strukturalnej odnowie nabłonka przez kilka tygodni utrzymuje się obniżona aktywność enzymów trawiennych co klinicznie objawiać się może biegunkami związanymi z upośledzeniem absorpcji, a przy współistniejących zakażeniach bakteryjnych również biegunkami „ typu wydzielniczego „.

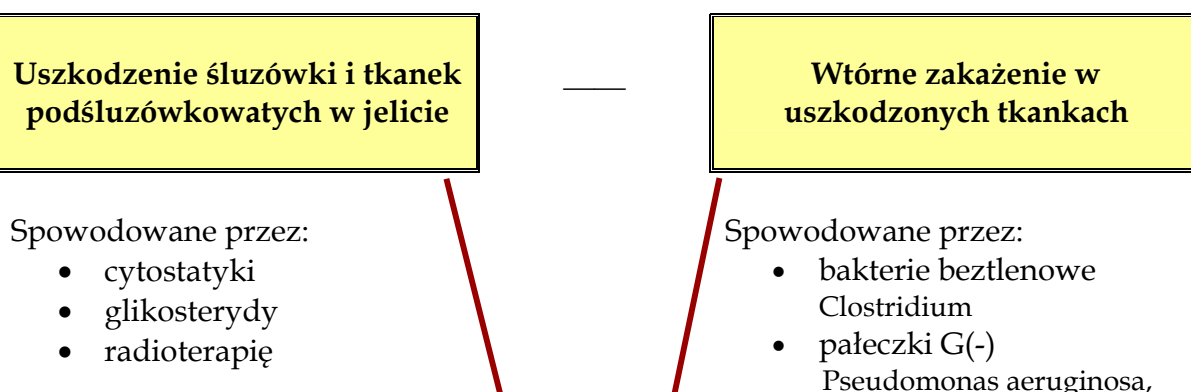
### 2.1.3.Martwicze zapalenie jelita kątniczego - typhlitis

Typhlitis – nazwa pochodząca od greckiego słowa *typhlon* oznaczającego jelito kątnicze – pierwszy raz została użyta w 1960 roku przez Biermana i Amronina dla określenia zmian zapalnych lub martwiczych zlokalizowanych w obrębie kątnicy wyrostka robaczkowego lub innej części jelita końcowego u pacjentów z białaczką[199].

Szczególnie predysponowani są do tego powikłania pacjenci onkologiczni będący w okresie neutropenii. Najczęściej obserwuje się je u chorych z ostrą białaczką. Może wystąpić także u pacjentów z anemią aplastyczną, chłoniakami nieziarniczymi, AIDS, a także u ludzi otrzymujących przewlekłe leki immunosupresyjne. Powikłanie to występuje zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Z równą częstością dotyka mężczyzn jak i kobiet[208,209].

Etiologia tego zespołu jest złożona i wieloczynnikowa. Wydaje się, że najważniejszym czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia jest utrzymująca się neutropenia, zwłaszcza gdy całkowita liczba granulocytów jest niższa niż 1000 /  $\mu$ l. Uszkodzenie śluzówki jelita w przebiegu chemioterapii czy sterydoterapii odgrywa również ważną rolę w rozwoju tego powikłania. Dodatkowym czynnikiem uszkadzającym błonę śluzową jelita mogą być nacieki nowotworowe lub występujące krwawienia śródścienne związane z zaburzeniami krzepnięcia u chorego. W zmienionych chorobowo tkankach

(obrzęk, owrzodzenia, krwawienia) dochodzi do rozwoju wtórnych zakażeń. Najczęściej są to zakażenia mieszane, w których biorą udział bakterie beztlenowe typu *Clostridium* i pałeczki G(-): *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *E.coli*. W części przypadków dołącza się także zakażenie grzybicze, głównie grzybami z rodzaju *Candida*. Te zakażenia u większości chorych pozbawionych zdolności lokalizowania infekcji w okresie neutropenii doprowadzają do rozwoju gwałtownie przebiegającej SIRS[209,212,214].



- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• istniejące nacieki nowotworowe</li> <li>• krwawienie śródścienne (istniejąca u chorego skaza krwotoczna)</li> <li>• niedotlenienie ?</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klebsiella, patogenne E.coli</li> <li>• pałeczki G(+)<br/>Staphylococcus,<br/>Streptococcus</li> <li>• nadkażenie grzybicze</li> </ul> |
|--|---|

**głęboka martwica i perforacja jelita  
rozwój posocznicy ze wstrząsem septycznym**

### **Ryc.1 Etiopatogeneza typhlitis.**

Morfologicznie stwierdza się rozdęcie jelit i obrzęk ścian jelit oraz zmiany o charakterze zapalno-krwotocznym. Zmiany te mogą obejmować także jelito grube czy też wyższe odcinki przewodu pokarmowego. Największe jednak ich nasilenie stwierdza się zazwyczaj w okolicy kątnicy. Objawy kliniczne, których czas pojawienia się i nasilenie mogą być różne obejmują: wodnistą lub krwistą biegunkę, gorączkę z dreszczami,

nudności, wymioty, ból brzucha najczęściej lokalizowany w prawym dolnym kwadrancie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu i pełności w tej okolicy. W badaniu fizykalnym stwierdza się tkliwość jamy brzusznej, wzdęcie brzucha, oraz osłuchowo osłabienie lub brak perystaltyki. Czasami można wyczuć obecność masy patologicznej w jamie brzusznej. U części chorych zauważa się obrzęki kończyn dolnych, okolicy łądźwiowej, czy rzadziej na twarzy, a także obecność płynu w jamie opłucnej i otrzewnej. Objawy te są wynikiem dysproteinemii i hipoalbuminemii w następstwie rozwoju entaropatii wysiękowej[211,214].

W diagnostyce obok dość charakterystycznych objawów klinicznych, bardzo ważną rolę odgrywa ocena ultrasonograficzna obszaru jamy brzusznej. Jako metoda nieinwazyjna i tania może wnieść wiele do wczesnej diagnostyki tego zespołu, a także do oceny dynamizmu przebiegu procesu chorobowego[220,221].

W obrazie USG charakterystycznymi objawami typhlitis są: pogrubiała, zniekształcona hipoechogeniczna ściana jelita ze znacznie pogrubiałą błoną śluzową, obecność płynnej treści w jelitach oraz zmniejszenie lub brak perystaltyki w okolicy dolnego, prawego dołu biodrowego. Obraz w kolorowym dopplerze ukazuje hiperwaskularyzację błony śluzowej i ściany jelita[220].

W przypadku o ciężkim przebiegu klinicznym, kiedy podejrzewa się możliwość istnienia perforacji jelita lub obecności ropnia w jamie brzusznej, diagnostykę można poszerzyć o ocenę radiologiczną i tomokomputerową jamy brzusznej[235].

Należy podkreślić, że przebieg tego schorzenia jest bardzo gwałtowny i stan pacjenta może się dramatycznie pogorszyć wraz z rozwojem wstrząsu septycznego w ciągu paru godzin.

Śmiertelność w zespole typhlitis jest wysoka i sięga 40 – 50% ( ). Przyczyną niepowodzeń terapeutycznych najczęściej jest rozwój SIRS ze wstrząsem septycznym wraz z towarzyszącą niedrożnością jelit lub ich perforacją[208,209].

Należy zawsze dążyć do rozpoznania tego zespołu w okresie prodromalnym, kiedy to energiczne leczenie daje szansę na uratowanie życia chorego. Dlatego pacjenci wymagają podjęcia możliwie wczesnej terapii zachowawczej. Leczenie polega na wprowadzeniu pełnego żywienia pozajelitowego uwzględniającego wyrównanie zaburzeń gospodarki

elektrolitowo-wodnej, kwasowo-zasadowej oraz wyrównaniu niedoborów białkowych. Dążeniu do poprawy obrazu morfotycznego krwi obwodowej poprzez podaż czynników wzrostu i w wybranych przypadkach masy płytkowej i erytrocytarnej. Stosowaniu leczenia przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybicznego. W wybranych przypadkach (trudny do opanowania krwotok z jelit, perforacja jelita, rozwój niedrożności mechanicznej) istnieje konieczność interwencji chirurgicznej, która zawsze jest obarczona dużym ryzykiem zgonu chorego.

#### **2.1.4. Toksyczne uszkodzenie wątroby.**

Uszkodzenie komórek miększu wątroby w trakcie chemio- lub radioterapii jest dosyć często obserwowanym powikłaniem, niemniej efekt ten jest w większości przypadków odwracalny. Tylko u 1-8% chorych stwierdza się trwałe uszkodzenie miększu wątroby prowadzące do marskości tego narządu[127,130].

W patogenezie tego powikłania odgrywają rolę następujące czynniki: łączne podawanie kilku cytostatyków, radioterapia jamy brzusznej obejmująca wątrobę, przebyte schorzenia wątroby oraz współistniejące zapalenia wątroby, wywołane przez wirusy hepatotropowe – HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV, wirus różyczki, odry, świnki, adenowirusy, wirus Coxackie B[143-152].

Wymieniane są następujące cytostatyki, przy stosowaniu których obserwuje się efekt hepatotoksyczny: BCNU, MTX, ACD, DTIC, ARA-C, CTX, 6MP, 5FU, ADM[136-138].

Klinicznie efekt hepatotoksyczny może manifestować się żółtaczką, powiększeniem wątroby i skazą krwotoczną. W badaniach dodatkowych obserwuje się podwyższenie poziomu transaminaz, bilirubiny czy fosfatazy alkalicznej. Towarzyszyć może temu obniżenie się wskaźnika protrombinowego i/lub hipoalbuminemia w ciężkich toksycznych uszkodzeniach wątroby.

Biopsje wykonywane u pacjentów z toksycznym uszkodzeniem wątroby w trakcie chemio- i radioterapii wykazywały w badaniu morfologicznym stłuszczenie i podtorebkowe zwłóknienie, a także polimorfizm komórek parenchymy i obecność limfocytów w przestrzeniach wrotnych. W przypadkach diagnozowanych sekcyjnie stwierdzano martwicę krwotoczną wątroby. Opisano także przypadki, gdzie mimo udokumentowanych klinicznie i laboratoryjnie cech upośledzenia funkcji wątroby badania patomorfologiczne wykazywały jedynie przekrwienie narządu. Trudności diagnostyczne mogą stwarzać pacjenci, u których stwierdza się nacieczenie nowotworowe wątroby[126,127,129].

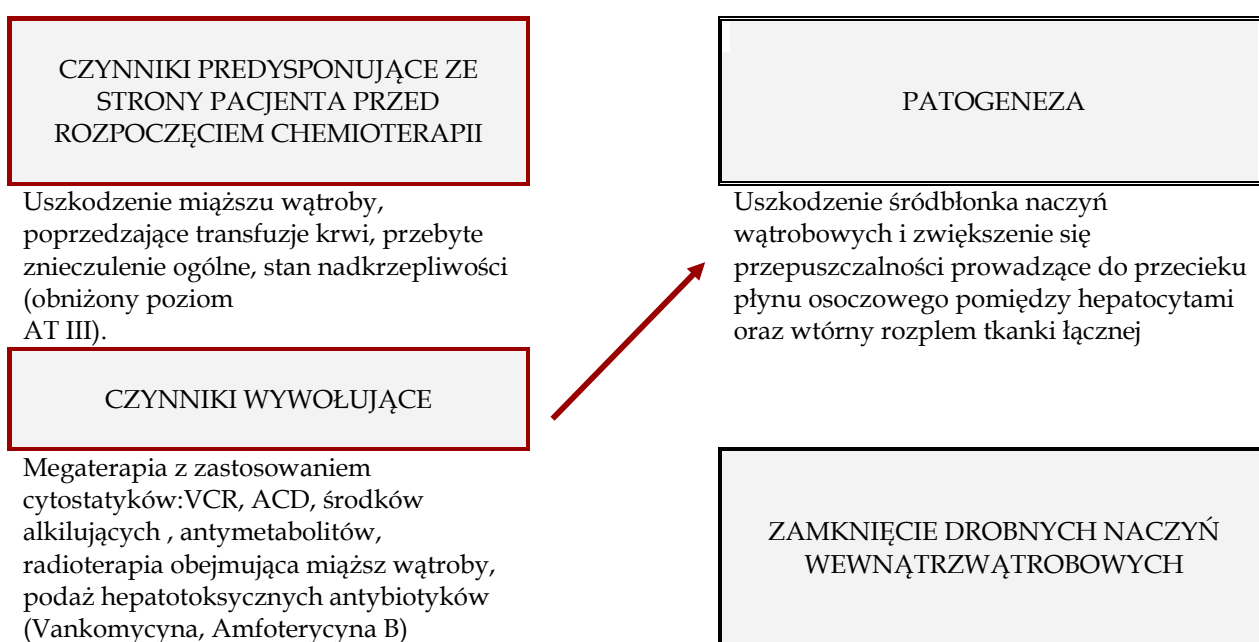
### 2.1.5. Choroba venookluzyjna naczyń ( VOD ).

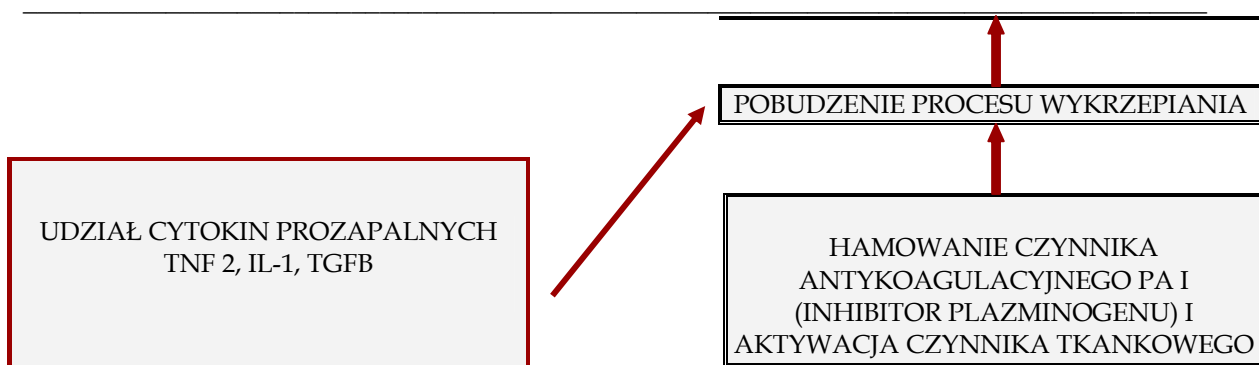
Jest to zespół znany od przeszło 50 lat , początkowo jako powikłanie toksyczne po zatruciu ziołami zawierającymi alkaloidy pirolizydynowe, a obecnie za przyczynę jego wystąpienia przyjmuje się agresywną chemioterapię i radioterapię obejmującą miąższ wątroby u pacjentów onkologicznych. Częstość występowania tego powikłania, którego istotą jest zamknięcie drobnych naczyń wewnątrzwątrobowych waha się od 10-60% wśród poddawanych megachemioterapii, natomiast u pacjentów leczonych chemioterapią konwencjonalną obserwuje się je sporadycznie[140].

Kryteria rozpoznania VOD w oparciu o obraz kliniczny zostały ustalone przez grupy Seattle i Baltimore, które przyjmują za konieczne wystąpienie co najmniej dwóch z czterech podstawowych objawów schorzenia. Są nimi wystąpienie u chorego:

- żółtaczki ( bilirubina > 2mg% )
- hepatomegalii, której towarzyszy bolesność wątroby
- wodobrzusza
- przyrostu masy ciała powyżej 5% wagi wyjściowej/ 24 godz.

Etiopatogenezę VOD przedstawia rysunek 2.





**Ryc. 2 Etiopatogeneza choroby venookluzyjnej (VOD) .**

Istotne znaczenie mają także badania obrazowe: USG jamy brzusznej, które w przypadkach VOD wykazuje zwolnienie i odwrócenie przepływu w żyłę wrotnej, zaś scyntygrafia wątroby ujawnia obraz rozlanego uszkodzenia wątroby. Patognomiczne dla rozpoznania VOD jest także wykazanie w surowicy podwyższenia PAT-1 i prokolagenu III, zaś obniżenie poziomu białka C. Przebieg choroby może się znacznie różnić u poszczególnych chorych. Może mieć przebieg łagodny do bardzo ciężkiego, któremu może towarzyszyć niewydolność wielonarządowa. Stąd istnieje duża rozbieżność w ocenie śmiertelności, która waha się u różnych autorów od 3-53%.

Do leczenia kwalifikuje się postacie umiarkowane i ciężkie. Poza regulacją gospodarki elektrolitowo-wodnej z zastosowaniem leków moczopędnych oszczędzających potas oraz w przypadkach wykazanego niedoboru podaży Antytrąbiny III. Brak jest jednolitości poglądów, co do postępowania terapeutycznego. Podejmowane są próby leczenia z zastosowaniem aktywatorów plazminogenu i heparyny, a także wysokich dawek glikokortykosterydów i prostaglandyny PGE-1. Skuteczność leczenia oceniana jest na 29-40%. Próby leczenia chirurgicznego VOD nie zyskały aprobaty. W przypadkach wystąpienia u pacjenta niewydolności nerek, kwalifikuje się go do dializoterapii, a przy niewydolności oddechu do prowadzenia wentylacji mechanicznej. U pacjentów po dokonanym przeszczepie komórek krwiotwórczych w Japonii zalecana jest

---

profilaktyczna podaż kwasu UDCA, a wstępna ocena tego postępowania jest pozytywna[140].

### 2.1.6.Ostre zapalenie trzustki.

Obecnie powikłanie to u pacjentów onkologicznych występuje rzadko, co związane jest z mniejszą toksycznością stosowanych preparatów L-asparaginazy ( zmiana preparatów przez *E.coli* na *Ervinia carotovora* ). Zmiany zapalne w trzustce związane z podażą innych cytostatyków: Arabinozydu cytozyny, Azatopiryny, Merkaptopuryny oraz glikoproteidów występuje w trakcie leczenia przeciwnowotworowego pacjentów jedynie sporadycznie. Także sporadycznie rozwijający się w tym narządzie nowotwór (np.mięsak) może stać się przyczyną stanu zapalnego trzustki. Patomechanizm indukujący rozwój stanu zapalnego tego narządu związanego z podażą leków nie jest dobrze poznany. Uważa się, że L-asparaginaza poprzez hamowanie syntezy proteaz może powodować toksyczne uszkodzenie trzustki jak i wątroby. Wiadomo także, iż uszkodzenie trzustki prowadzi do aktywacji enzymów trawiennych, co może uruchamiać procesy samotrąwienia tego narządu. Za czynniki

predysponujące pacjenta poza konstytucjonalnymi uważa się hipertrójglicydemię, oraz podwyższony poziom estrogenów w surowicy krwi.

Obraz kliniczny schorzenia może się bardzo różnić u poszczególnych chorych od postaci klinicznie niemych ( rozpoznawanych w oparciu o badania obrazowe) do bardzo ciężkich postaci określanych jako krwotoczne zapalenie i martwicze zapalenie trzustki. Postacie klinicznie jawne manifestują się silnym bólem zlokalizowanym w śródbrzuszu, któremu towarzyszą nudności i wymioty o znacznym stopniu nasilenia. Dalsze etapy niekorzystnego przebiegu schorzenia to rozwój niedrożności porażennej oraz wstrząsu. Wystąpienie krwotocznego lub martwiczego zapalenia trzustki stwarza bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego, zaś u pacjentów, którzy przeżyli grozi im poważnymi



komplikacjami: wytworzeniem się pseudotorbielki narządu oraz wystąpieniem niedomogi zarówno zewnątrz jak i wewnątrzwydzielniczej narządu. Diagnostyka schorzenia opiera się obecnie przede wszystkim o ocenę ultrasonograficzną trzustki. Badanie to pozwala rozpoznać postacie klinicznie i biochemicznie nieme (pacjent bez dolegliwości ma prawidłowy poziom diastaz i lipaz w surowicy), a także prześledzić dynamizm procesu chorobowego. Pewnym wskaźnikiem korelującym z przebiegiem schorzenia są zmiany w badaniu morfologicznym krwi: wzrost leukocytozy i spadek poziomu hemoglobiny świadczy o agresywnym przebiegu schorzenia, Natomiast poziom diastaz i lipaz w surowicy nie zawsze koreluje z intensywnością zmian toksycznych w trzustce. Leczenie postaci ciężkich poza walką z bólem i osłonową antybiotykoterapią polega na odbarczeniu przewodu pokarmowego przez zastosowanie pełnego żywienia pozajelitowego oraz odsysaniu treści pokarmowej przez sondę. Pozytywnie oceniane jest w OTZ wprowadzenie do leczenia drogą dożylną analogu somatostatyny, który blokuje sekrecję enzymów trzustkowych oraz wydzielanie enterohormonów gastryny i VIP. Jedynie utrzymujące się długotrwale pseudotorbiele trzustki są wskazaniem do leczenia operacyjnego.

### **2.1.7. Uszkodzenia tkanki okołodbytniczej, zakażenia okołodbytnicze.**

Uszkodzenia okołodbytnicze stanowią wrota zakażenia dla bakterii gram ujemnych (*Pseudomona aeruginosa*, *E. coli*), enterokoków i beztlenowców, które są przyczyną zapalenia tkanki okołodbytniczej (*cellulitis perianalis*) [296]. Schorzenie to sprawia niekiedy ogromne dolegliwości bólowe wymagające stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych. Często pomimo stosowania celowanej antybiotykoterapii dochodzi do powstawania owrzodzeń i rozpadlin, których powikłaniem może być tworzenie się ropni okołodbytniczych wymagających interwencji chirurgicznej. Znaczne dolegliwości

---

bólów przy oddawaniu stolca i stosowanie narkotycznych leków przeciwbólowych może prowadzić do przewlekłych zaparć, wtórnych zaburzeń perystaltyki jelitowej aż po rozwój niedrożności.

## **2.2.Rola leczenia żywieniowego w chorobie nowotworowej**

Prawidłowe odżywianie dostosowane do aktualnej sytuacji klinicznej i metabolicznej pacjenta stanowi bardzo ważny, chociaż przez wiele lat niedoceniany element leczenia chorych onkologicznych. Obecnie w zakresie leczenia wspomagającego nowotworów coraz większą rolę zaczyna odgrywać właśnie leczenie żywieniowe. Wykazano bowiem, że dobry stan odżywienia pacjentów onkologicznych wpływa korzystnie na tolerancję stosowanego leczenia przeciwnowotworowego, co wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań. Zatem ma istotny wpływ na ostateczny efekt terapeutyczny u tych chorych i jakość ich życia w trakcie aktywnego leczenia.

Zgodnie z zaleceniem Amerykańskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ASPEN) siedmiodniowe niewystarczające odżywianie doustne jest maksymalnym, dopuszczalnym okresem, który pacjent może tolerować bez zastosowania wspomaganie żywieniowego[8].

Powikłania gastroenterotoksyczne są jednymi z częstszych przyczyn kiedy ten okres siedmiu dni bez całkowitego zaspokajania potrzeb kalorycznych jest przekraczany i pacjenci wymagają włączenia wspomaganie lub nawet leczenia żywieniowego.

## **2.3.Patogeneza niedożywienia w chorobie nowotworowej**

Niedożywienie jest procesem wynikającym z niedostosowanej podaży pokarmu do aktualnych potrzeb chorego. Przyczyny niedożywienia to niedostateczna ilość pożywienia lub wzrost potrzeb białkowo – energetycznych, zaburzenia trawienia ,

wchłaniania lub wykorzystywania substratów na poziomie komórkowym oraz zwiększone straty komórkowe. Niedożywienie należy rozpatrywać jako dynamiczny proces chorobowy, ze względu na konsekwencje jakie może powodować[22].  
Doprowadza ono niezależnie od wieku chorego do

- Zmniejszenia masy ciała
- Obniżenia sprawności fizycznej i umysłowej
- Zmniejszenia siły mięśniowej
- Zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej
- Zaburzeń gospodarki białkowo-węglowodanowo-tłuszczowej
- Niedokrwistości ( niedobór Fe , Cu , kwasu foliowego , Wit B12 , B6 ,C )
- Zaburzeń odporności zarówno humoralnej jak i komórkowej
- Niewydolności krążeniowo-oddechowej (z powodu chociażby osłabienia siły mięśni oddechowych)
- Zaburzeń trofiki wszystkich tkanek (upośledzone gojenie ran i regeneracja śluzówek)
- Zmniejszenia wydzielania enterohormonów prowadzące do zaburzeń motoryki i trofiki przewodu pokarmowego
- Uszkodzenia narządów mięszowych występującego w późnej fazie głodzenia. Spowodowane jest ono wykorzystaniem przez ustrój białek strukturalnych i czynnościowych ( enzymy , hormony ) jako źródła energii co w efekcie prowadzi do autokanibalizmu.

Objawy i skutki niedożywienia są szczególnie groźne dla dzieci. Dodatkowymi problemami wynikającymi z przewlekłego niedożywienia są u dzieci zaburzenia: wzrastania, dojrzewania płciowego, rozwoju funkcji poznawczych i emocjonalnych, dojrzewania centralnego układu nerwowego i siatkówki występujące przede wszystkim u dzieci głodzonych w okresie noworodkowo – niemowlęcym[22] .

Niedożywienie w pediatrycznej populacji onkologicznej stwierdza się u 8 - 32 % pacjentów. Tak znaczna ilość dzieci z cechami niedożywienia wiąże się nie tylko z obecnością w ustroju choroby nowotworowej i stosowanym leczeniem , wynika również z fizjologii młodego organizmu[4]. Niedojrzałość funkcjonalna i strukturalna przewodu pokarmowego prowadzi częściej w tej grupie wiekowej do wystąpienia ciężkich

zaburzeń wchłaniania i trawienia po zastosowanej chemio i radioterapii. Dziecko ze względu na odbywający się wzrost i rozwój organizmu ma większe potrzeby żywieniowe. Pacjenci ci ze względu na większą zawartość w ich organizmie wody aniżeli tłuszczu mają mniejsze niż dorośli rezerwy kaloryczne. Określona populacja młodych pacjentów jest szczególnie narażona na wystąpienie niedożywienia. Są to dzieci z zaawansowaną chorobą nowotworową w momencie ustalenia rozpoznania, pacjenci będący w progresji choroby nowotworowej, którzy nie odpowiadają na leczenie, dzieci u których w czasie trwania leczenia dochodzi do nawrotu choroby oraz pacjenci, u których pierwotna zmiana zlokalizowana jest w jamie brzusznej. Przeprowadzone do tej pory obserwacje kliniczne pozwoliły podzielić pacjentów onkologicznych na dwie grupy ryzyka wystąpienia niedożywienia, które uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby oraz budowy histologicznej nowotworu[1]. Zależności te obrazuje to tabela 1.

**Tab.1 Ryzyko rozpoznania niedożywienia w zależności od rodzaju nowotworu.**

DUŻE RYZYKO NIEDOŻYWIENIA	MAŁE RYZYKO NIEDOŻYWIENIA
Guz Wilmsa ST.III lub IV	Guzy nieprzerzutujące
Neuroblastoma ST.III lub IV	ALL niskiego i średniego ryzyka
Rhabdomiosarcoma	Remisja choroby nowotworowej
Guz Ewinga	
AML	
Białaczka oporna na leczenie	
Medulloblastoma	

Postępujące niedożywienie doprowadza do wyniszczenia, którego obraz kliniczny może przybierać trzy różne postaci: wyniszczenie typu **marasmus**, typu **kwashiorkor** oraz typu **mieszanego**[35].

**Niedożywienie typu marasmus**, charakteryzuje się zmniejszeniem masy ciała spowodowanym ubytkiem mięśni i tkanki tłuszczowej z zachowaniem prawidłowego stężenia albumin w surowicy krwi, które ulega obniżeniu dopiero w krańcowym stadium niedożywienia. Ten typ niedożywienia jest następstwem przewlekłego głodzenia.

**Niedożywienie typu kwashiorkor** jest to ostre niedożywienie przebiegające z hypoalbuminemią i obrzękami oraz zmniejszeniem odporności komórkowej. Występuje

zwykle u chorych w okresie nasilonego katabolizmu i niedostatecznego odżywiania. Ponieważ rozwój niedożywienia u tych chorych jest bardzo szybki, nie dochodzi u nich do zmniejszenia masy ciała, a nawet ze względu na obrzęki spowodowane m.in. hipoaalbuminemią może dojść do jej zwiększenia.

**Niedożywienie typu mieszanego** charakteryzuje się zmniejszeniem masy ciała, obniżeniem stężenia albumin i odporności komórkowej oraz rozwojem niedokrwistości i zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Występuje u hiperkatabolicznych chorych nie otrzymujących odpowiedniej podaży białka i energii.

Wyniszczenie nowotworowe jest nie całkowicie jeszcze zrozumiałym zespołem klinicznym o bogatym obrazie, w skład którego wchodzi następujące objawy: postępujące osłabienie, anoreksja, anemia, hipoaalbuminemia, hipoglikemia, kwasica metaboliczna, hiperlipidemia, zaburzenia funkcji wątroby, nietolerancja glukozy, nasilona glukoneogeneza, atrofia mięśni szkieletowych i narządów wewnętrznych, anergia. Jest to jedna z przyczyn zgonów młodych pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej. U dzieci w progresji choroby nowotworowej kacheksję rozpoznaje się aż w 40% przypadków [1,29,41].

Pierwsze doniesienia na temat roli niedożywienia w onkologii sięgają lat 30 ubiegłego stulecia, kiedy to zasugerowano, że bezpośrednią przyczyną zgonu pacjentów onkologicznych jest wyniszczenie spowodowane przez nowotwór. W latach 1970 - 1980 wykazano istnienie u tych chorych zaburzeń metabolicznych takich jak: proteoliza,

hiperlipidemia i hiperglikemia [33,34]. Z kolei lata 1980 - 1990 to m.in. doniesienia Langa i wsp. [376,377], którzy wiązali występowanie niedożywienia z fazą odpowiedzi immunologicznej gospodarza na obecność guza, stwierdzając u tych pacjentów znaczne podwyższone poziomy TNF i innych cytokin zapalnych. Obecnie wiadomo, że niedożywienie i kacheksja rozwijają się u tych pacjentów na drodze wieloczynnikowych mechanizmów mających związek zarówno z samą chorobą jak i jej leczeniem [29,36,38].

---

## 2.4. Konsekwencje żywieniowe nowotworów złośliwych

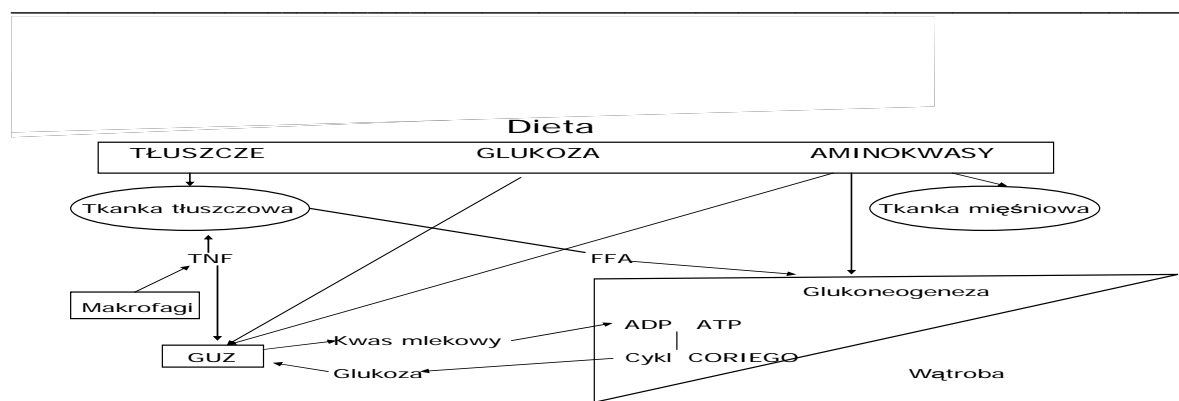
Obecność nowotworu w organizmie dziecka wywołuje szereg zaburzeń metabolicznych i immunologicznych. Towarzyszące im zmiany narządowe i strukturalne mogą manifestować się utratą łaknienia lub zaburzeniami wchłaniania substancji odżywczych.

### 2.4.1. Zaburzenia metaboliczne.

Zaburzenia przemiany materii w niedożywieniu i wyniszczeniu nowotworowym są głębokie i przypominają zmiany towarzyszące cukrzycy oraz przewlekłym stanom zapalnym ze zwiększonym poziomem w surowicy krwi takich hormonów stresu jak: kortyzol, glukagon i katecholaminy. Zaburzenia metabolizmu tłuszczów wynikają ze zwiększonej lipolizy spowodowanej zahamowaniem aktywności lipazy lipoproteinowej przez następujące cytokiny: TNF  $\alpha$  , IL-6 , INF  $\gamma$  i INF  $\alpha$  [44,97] .Na skutek wzmożonej mobilizacji kwasów tłuszczowych wzrasta uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu , oraz rośnie poziom trójglicerydów w surowicy. U pacjentów tych dochodzi do nasilonej przemiany węglowodanów i wątrobowej produkcji glukozy na drodze glukoneogeny oraz w cyklu Coriego (synteza glukozy z mleczanów). Cykl Coriego jest procesem wymagającym znacznych nakładów energetycznych, a zatem prowadzi do powstania u chorego ujemnego bilansu energetycznego. U ludzi z chorobą nowotworową spowodowane nim straty sięgają 300 kcal na dobę. Powstająca w procesie glukoneogeny i cyklu Coriego glukoza jest jednak tylko w niewielkim stopniu

wykorzystywana przez tkanki obwodowe ze względu na współistnienie u tych chorych insulinooporności [37,38]. Bardzo ważnym zjawiskiem jest przyśpieszenie metabolicznego obrotu białek. U pacjentów tych dochodzi do zaburzeń mechanizmów adaptacyjnych uruchamianych u ludzi zdrowych w momencie głodzenia. Nie są oni w stanie ograniczyć glukoneogeny z aminokwasów pochodzących głównie z mięśni szkieletowych co prowadzi do ciągłej utraty białek i masy ciała [39,44].

**Rys. 3. Zaburzenia metaboliczne występujące w przebiegu choroby nowotworowej.**



### 2.4.2.Zaburzenia immunologiczne.

Przez ponad trzy dekady próbowano wyjaśnić jaki ma wpływ nowotwór na metabolizm gospodarza - co w nim zmienia? Obecnie wiadome jest, że podanie egzogennej Il-1 i TNF  $\alpha$  zdrowym zwierzętom może powodować: anoreksję , zwiększenie wydatku energetycznego i przemiany białek z uwolnieniem aminokwasów z mięśni , utratę masy ciała i kacheksję. Uważa się, że działanie TNF  $\alpha$  zależy od jego stężenia w surowicy i czasu ekspozycji tkanek na jego działanie. Nagłe i duże wzrosty stężenia tej cytokiny powodują wstrząs podobny w swoim przebiegu do wstrząsu wywołanego przez bakterieG(-), natomiast ciągła ekspozycja na niewielkie stężenia TNF  $\alpha$  jak to a miejsce w przebiegu nowotworu złośliwego zazwyczaj prowadzi do kacheksji[25]. Nie udało się do tej pory ustalić jakie stężenia TNF  $\alpha$  i Il-1 mogą wpływać na wystąpienie niedożywienia

(nie udokumentowano statystycznych zależności). Problem jest trudny do rozwiązania ze względu na naturę reakcji wywołanych przez cytokiny, dużą ich dynamikę i zależność od niewielkich różnic w stężeniach cytokin inicjujących dany rodzaj reakcji[41]. Wykazano również że TNF powoduje zaburzenia hormonalne, powodując zwiększenie stężenia jedynie glukagonu w surowicy jeżeli jest podawany w subletalnych dawkach a zwiększenie stężenia glukagonu i katecholamin jeżeli dawka jest znacznie zwiększona. Ponieważ TNF $\alpha$  hamuje także lipolizę i powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych,co

nie jest obserwowane u pacjentów z chorobą nowotworową, dlatego pewne wydaje się, że sam TNF $\alpha$  nie jest odpowiedzialny za całość zaburzeń metabolicznych występujących w organizmach tej grupy pacjentów. Inne cytokiny uczestniczą w tym procesie wspólnie nasilając swoje działanie. Ostatnie badania biochemiczne wykazały że ubikwityzacja białek przy udziale proteasomów ( *ubiquitin proteasome pathway* ) prawdopodobnie modulowana przez TNF  $\alpha$  lub IL-6 może być odpowiedzialna za nieustanny rozpad białek obserwowany u pacjentów z chorobą nowotworową[7]. W tym ATP zależnym procesie białka są aktywowane, selekcjonowane i wiązane przez ubikwityny ,aby następnie mogły ulec one proteolizie przy udziale proteasomów do peptydów, które z kolei szybko ulegają rozpadowi do aminokwasów w cytoplazmie. Aktywację ubikwityzacji białek wykazano w organizmach szczurów z guzami nowotworowymi i w liniach ludzkich komórek. Jej rola w powstawaniu kacheksji u ludzi nie jest do końca wyjaśniona, ale może ona stać się przyszłym celem leczenia wyniszczenia nowotworowego[25,29,35,41].

W patogenezie wyniszczenia nowotworowego istotna jest również rola IL-1.W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano że powoduje ona zmniejszenie łaknienia oraz zaburza syntezę białek w wątrobie. Nasila także degradację białek mięśniowych i powoduje wzrost poziomu glukozy w surowicy poprzez działanie na komórki beta trzustki[25]. Bierze się również pod uwagę rolę innych czynników w rozwoju kacheksji nowotworowej. Ostatnio opisany proteoglikan o ciężarze 24 - kDa - czynnik kacheksji nowotworów, został wykryty w moczu wyniszczonych pacjentów [25,29,41]. Obecności tego czynnika nie wykazano u chorych z prawidłową masą ciała zaś podany zdrowym

zwierzętom powoduje u nich rozwój ciężkiego niedożywienia w krótkim czasie. Dodatkowo ostatnie doniesienia sugerują , że wywołujące kacheksję guzy nowotworowe produkują czynnik nasilający lipolizę w tkankach , który można wykryć zarówno w surowicy jak i w moczu pacjentów. Aktywność tego czynnika koreluje z ciężkością choroby nowotworowej. Może on być neutralizowany przez niezbędne kwasy tłuszczowe i kwas eikosapentaenowy (EPA ) [29].



Zmiany w stężeniu poszczególnych cytokin w centralnym układzie nerwowym lub zmiany w stężeniach innych neuroregulatorów apetytu również mogą mieć znaczenie w rozwoju kacheksji, jakkolwiek danych na ten temat w literaturze jest niewiele. Niedawno zidentyfikowane białka takie jak **leptyna**, jej receptory, receptory dla melanokortyny i inne, mogą również zaburzać regulację masy ciała i metabolizm energetyczny ustroju[36]. Jednakże w żadnych badaniach nie oceniano ich roli w rozwoju niedożywienia u chorych nowotworowych.

### 2.4.3.Utrata łaknienia.

Anoreksja o różnym stopniu nasilenia to jeden z częściej występujących objawów w przebiegu choroby nowotworowej u dzieci. Jej etiologia nie jest jednorodna i w pełni poznana. Dotychczas poznane przyczyny ze strony guza powodujące utratę łaknienia to występujące u chorego zaburzenia czuciowe i objawy ogólne (zaburzenia doznań zapachowych, smakowych, przykre uczucie przesyty, ból), oraz zaburzenia mechaniczne funkcji przewodu pokarmowego takie jak zaparcia czy biegunki. Niekorzystny wpływ na łaknienie mają także produkty metabolizmu tkanki nowotworowej oraz stan psychiczny dziecka chorego wynikający ze świadomości istniejącej choroby oraz związanych z nią i jej leczeniem dolegliwości[15,378].

### 2.4.4.Zaburzenia wchłaniania.

Do najczęstszych przyczyn zaburzeń wchłaniania spowodowanych rozwojem choroby nowotworowej w ustroju należą:

- Zaburzenia czynności przewodu pokarmowego
- Zaburzenia drożności przewodu pokarmowego
- Zespół nadmiernego wydzielania

- Obniżona podaż pokarmów spowodowana stanem klinicznym pacjenta

## 2.5.Konsekwencje żywieniowe leczenia onkologicznego.

Wielokierunkowe leczenie choroby nowotworowej może dodatkowo wpływać na pogorszenie stanu odżywienia pacjenta. Może się ono przyczyniać się do wystąpienia tylko niewielkich, przejściowych zaburzeń w odżywieniu lub prowadzić do ciężkich przewlekłych problemów związanych z przyjmowaniem, wchłanianiem i trawieniem pokarmu[15].

### 2.5.1.Konsekwencje żywieniowe chemioterapii.

Objawy uboczne związane z uszkodzeniem przewodu pokarmowego często towarzyszą chemioterapii. Wynika to z mechanizmu działania leków cytostatycznych, których celem są wszystkie komórki szybko dzielące się. Dotyczy to zarówno komórek nowotworowych jak i innych z dużym potencjałem mitotycznym. Mowa tu o komórkach mieszków włosowych, komórkach macierzystych szpiku i nabłonka przewodu pokarmowego[4]. Stopień nasilenia zmian gastroenterotoksycznych w przewodzie pokarmowym zależy od rodzaju leku, jego dawki, długości leczenia, szybkości metabolizmu leku i wrażliwości osobniczej samego pacjenta[1,4]. Przykłady często

używanych leków w hematologii dziecięcej i ich toksyczność w stosunku do przewodu pokarmowego przedstawiono w tabeli 2.

**Tab.2. Gastroenterotoksyczność cytostatyków stosowanych w leczeniu ostrych białaczek.**

NAZWA CYTOSTATYKU	GASTROENTEROTOKSYCZNOŚĆ
----------------------	-------------------------

<b>Buslfan</b>	Nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, hepatotoksyczność
<b>Cyklofosfamid</b>	Nudności, wymioty, zaburzenia smaku
<b>Cytarabina</b>	Nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego
<b>Daunomycyna</b>	Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka
<b>Doxorubicyna</b>	Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, nudności, wymioty, biegunka
<b>Etopozyd</b>	Nudności, wymioty
<b>Idarubicyna</b>	Nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, biegunka
<b>L-asparaginaza</b>	Zapalenie trzustki, hepatotoksyczność, zaburzenia smaku
<b>Merkaptopuryna</b>	Hepatotoksyczność, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zaburzenia smaku
<b>Metotreksat</b>	Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, biegunka, hepatotoksyczność
<b>Tioguanina</b>	Nudności, wymioty, hepatotoksyczność
<b>Vinkrystyna</b>	Zapalenie jelita, zaparcia.

Większość z powikłań w szczególności we wczesnym okresie choroby prowadzi do utraty masy ciała u chorych, co jest spowodowane wystąpieniem u nich następujących objawów klinicznych: utraty łaknienia, nudności, wymiotów, zaburzeń smaku, bólów brzucha o różnym stopniu nasilenia, aż po objawy ostrego brzucha. W rezultacie dochodzi do zaburzeń w składzie flory jelitowej i rozwoju wtórnego zespołu złego wchłaniania. Patogenezę i symptomatologię wybranych powikłań gastroenterotoksycznych omówiono w rozdziale 1.1.

### 2.5.2.Konsekwencje żywieniowe leczenia chirurgicznego.

Leczenie chirurgiczne nierzadko prowadzi do niedożywienia lub nasila istniejące już wcześniej zaburzenia odżywienia. Często po operacji trudno jest uzyskać poprawę stanu

odżywienia. Zabiegi w obrębie głowy i szyi mogą powodować trudności w przyjmowaniu i połykaniu pokarmu[1,3,15]. Po rozległych zabiegach w obrębie jelita cienkiego często mamy do czynienia z zespołami złego wchłaniania , niedrożnością porażenną lub mechaniczną[9,35].

### 2.5.3.Konsekwencje żywieniowe radioterapii.

Promieniowanie jonizujące powoduje uszkodzenie zarówno komórek nowotworowych jak i prawidłowych. Wyższą wrażliwością na napromienianie cechują się komórki o największej aktywności podziałowej i najbardziej niedojrzałe, stąd komórki nowotworowe reagują szybciej na napromienianie niż komórki zdrowe. U dzieci ze względu na dużą aktywność podziałową wielu tkanek występuje większe ryzyko popromiennego uszkodzenia tkanek i narządów. Objawy gastroenterotoksyczne i ich nasilenie zmieniają się w zależności od regionu objętego naświetlaniami, dawki, frakcjonowania, czasu naświetlań, rozmiaru pola naświetlanego, jednocześnie stosowanego innego leczenia przeciwnowotworowego oraz wyjściowego stanu odżywienia pacjenta[1,4]. Powikłania gastroenterotoksyczne związane ze stosowaniem radioterapii mogą mieć ostry charakter i występować jeszcze w czasie trwania naświetlań ustępując po zakończeniu leczenia lub przejść w przewlekłe postępujące zaburzenia utrzymujące się nawet po zakończeniu terapii. Mogą one przybierać bardzo różnorodną postać. Od popromiennego zapalenia śluzówki o niewielkim nasileniu, poprzez zaburzenia wchłaniania i trawienia, do włóknienia jelita czy niedrożności włącznie[34]. Te ostatnie często są procesami nieodwracalnymi i pacjent wymaga wówczas przewlekłego leczenia żywieniowego.

**Tab. 2. Powikłania po radioterapii w zależności od regionu objętego naświetlaniami.**

GŁOWA SZYJA	KLATKA PIERSIOWA	BRZUCH MIEDNICA	NAŚWIETLANIE CAŁEGO CIAŁA
Nudności	Zapalenie gardła i przetyku	Nudności i wymioty	Nudności i wymioty
Anoreksja	Ból gardła	Biegunka	Biegunka
Oslabienie poczucia smaku i zapachu	Dysfagia	Owrzodzenia przewodu pokarmowego	Zapalenie śluzówek

Uszkodzenie zawiązków zębów		Popromienne zapalenie jelita	Zaburzenia smaku
Zamieszenie wydzielania śliny		Zespół złego wchłaniania	Zmniejszenie wydzielania śliny
		Zaburzenia wodnelektrolitowe	Anoreksja
			Opóźnienie wzrostu i rozwoju

#### 2.5.4. Konsekwencje żywieniowe zabiegu transplantacji komórek krwiotwórczych.

Wpływ transplantacji komórek krwiotwórczych na stan odżywienia pacjenta wynika z:

- Powikłań terapii konsolidującej
- Towarzyszących infekcji i stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwwirusowego i przeciwgrzybicznego i podaży leków immunosupresyjnych.
- Nasilenia reakcji przeszczep przeciwko nowotworowi ( GVHD ).

Wynikające ze stosowanego leczenia i utrzymującej się mielosupresji powikłania często negatywnie wpływają na możliwość podaży doustnej pokarmów. Do najczęściej występujących należą stany zapalne śluzówek przewodu pokarmowego i wtórne zespoły złego wchłaniania, które w efekcie mogą prowadzić do dysfunkcji wielonarządowej[1,29]. Pacjent uskarża się na uczucie suchości w jamie ustnej, brak łaknienia, nudności i wymioty, zaburzenia smaku. Występują u niego bóle brzucha, biegunki i stolce tłuszczowe. Długość trwania i nasilenie tych objawów jak również stres związany z leczeniem uniemożliwiają żywienie doustne przez okres 1 – 7 tygodni po

transplantacji i konieczne jest wtedy zastosowanie żywienia pozajelitowego. Pacjenci , którzy zostali poddani alogenicznej transplantacji szpiku lub komórek macierzystych krwi obwodowej są narażeni na wystąpienie różnie nasilonej reakcji przeszczep przeciw nowotworowi ( GVHD ).Ostra GVHD może dotyczyć skóry , wątroby lub przewodu pokarmowego[1]. Objawy kliniczne dotyczące przewodu pokarmowego mogą wynikać z uszkodzenia jego dolnego lub górnego odcinka co obrazuje tabela 4.

**Tab.4. Objawy kliniczne GVHD obejmującej dolny lub górny odcinek przewodu pokarmowego.**

GVHD W OBRĘBIE GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO	GVHD W OBRĘBIE DOLNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO
Anoreksja	Biegunka
Dyspepsja	Krwawienie
Zapalenie śluzówek	Silne bóle brzucha
	Oporne na leczenie nudności i wymioty

## 2.6. Ocena stanu odżywienia dzieci chorobą nowotworową.

W onkologicznej opiece pediatrycznej konieczne jest stosowanie obiektywnych metod stanu odżywienia. Związane jest to z szybkim metabolizmem rozwijającego się organizmu a także koniecznością dokładnego analizowania rozwoju dziecka podczas prowadzonego leczenia. Zadanie to w populacji dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej jest niezmiernie skomplikowane. Pomimo opisanego wielu parametrów określających stopień odżywienia, tzw. **złoty standard** w chorobie nowotworowej u dzieci nie został jednoznacznie zdefiniowany. I tak na przykład rekomendowany wskaźnik **masa ciała do wzrostu** przez Światową Organizację Zdrowia do oceny stanu odżywienia u dzieci nie spełnia swojej roli u dzieci z chorobą nowotworową[25]. Może on być bowiem niemiarodajny zwłaszcza u pacjentów z guzami litymi zlokalizowanymi w obrębie jamy brzusznej Masa takiego guza może przekraczać nawet 10% całkowitej

masy ciała dziecka[7,32]. U takich pacjentów poleca się wykorzystanie pomiaru fałdu skórno - tłuszczowego ramienia, jako że jego wartość nie zależy od masy guza. Pamiętać również należy że u pediatrycznych pacjentów nowotworowych dojść może do zahamowania wzrostu pod wpływem stosowanego leczenia chemicznego. Może to zaburzać wartość wskaźnika masa ciała do wzrostu Wprawdzie u wielu z nich po

zakończeniu terapii obserwuje się skok wzrostowy , to u pacjentów którzy zostali poddani napromienianiu OUN przyspieszenie wzrastania może nigdy nie nastąpić [14].

Badania biochemiczne tj. oznaczanie stężenia **albuminy, białka wiążącego retinol, prealbuminy transferyny** mają również ograniczoną użyteczność. Są one wszystkie białkami ostrej fazy i na ich poziom mają wpływ takie czynniki jak gorączka i stan zapalny. U dzieci z chorobą nowotworową ich stężenia są często obniżone lecz nie korelują one z innymi wskaźnikami stanu odżywienia[7,8,21,30].

Spośród innych nowych metod oceny stanu odżywienia warto wymienić metody służące ocenie składu ciała a mianowicie: **bioelektryczną analizę impedancji (BIA), aktywację neutronową i densytometrię (DEXA)**. Ta ostatnia technika była wykorzystywana do oceny składu ciała dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną zarówno podczas terapii jak i po jej zakończeniu i wydaje się być dobrym miernikiem zawartości procentowej tłuszczu u tych pacjentów. Niemniej należy dodać że nie są to ogólnie dostępne metody oceny stanu odżywienia a również dopracowania wymagają stosowane w nich normy dla populacji dziecięcej[91-93,97].

Podsumowując, po analizie opublikowanych badań dotyczących problemu stanu odżywienia dzieci z chorobą nowotworową na plan pierwszy wysuwa się konieczność znalezienia takiej metody , która mogłaby być wykorzystywana u dzieci z wszystkimi rodzajami nowotworów . Wydaje się, że obecnie godne polecenia są obok dokładnie zebranego wywiadu dietetycznego i przeprowadzonego badania przedmiotowego, proste badania antropometryczne takie jak pomiar fałdu skórniego i obwodu ramienia, zwłaszcza u dzieci z guzami litymi. Obiecujące stają się również metody nieinwazyjne służące do pomiaru składu ciała. Lecz aby mogły stać się one standardem w tej grupie chorych konieczne są dalsze dobrze zaplanowane badania.

## 2.7. Leczenie żywieniowe w chorobie nowotworowej.

Rola i miejsce leczenia żywieniowego w leczeniu nowotworów pozostają ciągle zagadnieniami dyskutowanymi. Istnieje wiele doniesień wskazujących na skuteczność tego sposobu leczenia w stosunku do poprawy odżywienia chorych, lepszą tolerancję

stosowanego leczenia przeciwnowotworowego a także poprawę jakości życia pacjentów[15,20,25,29,30,41,42,247-261]. Nie potwierdzone są natomiast dane o specyficznym działaniu leczenia żywieniowego w stosunku do samej tkanki nowotworowej. Jego rola i wpływ na sam przebieg choroby nowotworowej są nadal badane.

Celem leczenia żywieniowego dzieci onkologicznych jest zapewnienie im prawidłowego wzrostu i rozwoju poprzez zapobieganie i wyrównywanie niedoborów białkowo-kalorycznych, oraz poprawa jakości i długości życia.

Odpowiednio wczesne wykrycie cech niedożywienia u dziecka z chorobą nowotworową lub zakwalifikowanie go do grupy pacjentów szczególnie na nie narażonych, umożliwia wprowadzenie postępowania zapobiegawczego.

### **2.7.1.Zapobieganie niedożywieniu.**

Najprostszym sposobem zapobiegania niedożywieniu jest zachęcanie do jedzenia i przyjmowania takiej ilości pokarmu , która nie tylko zlikwiduje uczucie głodu ale przede wszystkim pokryje obecne zapotrzebowanie pacjenta na energię. Taka dieta powinna być złożona z wysokoenergetycznych posiłków lub zdrowej diety naturalnej wzbogaconej w diety polimeryczne o różnych smakach akceptowane przez chorych. Dziecko powinno mieć zawsze pod ręką coś do przekąszenia. Mogą to być orzechy, rodzynki, suszone kandyzowane owoce , krakersy , lody , popcorn , żółty ser[1,19,378].Wśród dzieci chorych na nowotwory złośliwe a szczególnie tych, którzy są poddawani chemio i lub radioterapii, u których stwierdzono cechy niedożywienia postępowanie zapobiegawcze ustępuje miejsca leczeniu żywieniowemu.

Przy uzupełniającym leczeniu żywieniowym stosuje się w kolejności następujące drogi podaży pokarmu : doustna , dojelitowa i pozajelitowa.

### **2.7.2.Żywnienie doustne.**



Drogę doustną określa się jako fizjologiczną, bezpieczną i ekonomiczną. Warunkiem jej wykorzystania jest prawidłowa funkcja przewodu pokarmowego przy zwiększonym zapotrzebowaniu na składniki odżywcze. Wspomaganie żywieniowe mające na celu zwiększenie ilości przyjmowanych kalorii drogą doustną wymaga indywidualnego podejścia i współpracy z rodziną lub opiekunami. Poprzez odpowiedni dobór i kompozycje posiłków można zmniejszyć związane z terapią dolegliwości i umożliwić kontynuację podaży doustnej pokarmu[1,35]. Nieoceniona jest tu pomoc dietetyczki szpitalnej.(Tabela 5).

Oprócz zróżnicowanej i tak zwanej zdrowej diety naturalnej posiłki można uzupełniać odżywkami przemysłowymi o różnej, w zależności od potrzeb, zawartości energii (Nutridrinki , Survimed , Nutrini ) lub preparatami węglowodanów ( Fantomalt ) albo białek ( Protifar ).Pacjent powinien mieć możliwość wyboru preparatu najbardziej smakowo mu odpowiadającego. Należy jednak dodać , że dzieci które wymaga ją takiej suplementacji niezbyt chętnie przyjmują takie preparaty[1,19,25,35].

W przypadku chorych z zaburzeniami struktury błony śluzowej jelita cienkiego lub zmniejszeniem powierzchni wchłaniania jelitowego można rozważyć zastosowanie diet opartych o hydrolizaty białkowe i wzbogaconych w tłuszcze średniołańcuchowe (MCT). Obecnie chętnie podkreśla się rolę kwasów omega-3. Stwierdzono ich ochronny wpływ na układ krążenia , jak również na odpowiedź komórkową , konsekwencją czego jest zmniejszenie proliferacji komórek nowotworowych.U dzieci do 3 roku życia można zastosować typowe diety eliminacyjne – niemowlęce. Należy podkreślić , że dzieci te w zasadzie nie wymagają diet opartych na mleku sojowym[19].

**Tab.5. Proponowane modyfikacje diety doustnej w zależności od objawów ubocznych leczenia przeciwnowotworowego[1].**

<p><b>ZABURZENIA SMAKU</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie różnorodnych przypraw poprawiających smak potraw</li> <li>• Zimne, bezzapachowe potrawy</li> <li>• Soki owocowe</li> <li>• Higiena jamy ustnej</li> <li>• Popijanie podczas posiłków może pomóc w usunięciu przykrego smaku z ust</li> </ul>
<p><b>ANOREKSJA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częste spożywanie małych ilości posiłków o dużej zawartości kalorii i białka</li> <li>• Stosowanie preparatów podnoszących kaloryczność posiłków i zawartości w nich białka ( Protifar, Fantomalt )</li> <li>• Włączanie dziecka w proces przygotowywania posiłków</li> <li>• Nie należy zmuszać dziecka do jedzenia</li> <li>• Unikanie ostrych zapachów</li> <li>• Techniki relaksacyjne i lekkie ćwiczenia przed posiłkami mogą poprawić przyjmowanie pokarmów</li> </ul>
<p><b>XEROSTOMIA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soczyste posiłki ( np.owoce z puszki )</li> <li>• Dodawanie większych ilości sosów , masła , margaryny do jedzenia</li> <li>• Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów podczas posiłku</li> <li>• Cukierki do ssania mogą stymulować produkcję śliny</li> <li>• Higiena jamy ustnej</li> </ul>
<p><b>ZAPALENIE ŚLUZÓWEK</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mielona wilgotna żywność ( miksowane zupy, piure ziemniaczane )</li> <li>• Unikanie potraw bardzo zimnych lub gorących, ostro przyprawionych, kwaśnych</li> <li>• Używanie słomki do picia</li> <li>• Higiena jamy ustnej</li> </ul>
<p><b>NUDNOŚCI I WYMIOTY</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożywanie wysokowęglowodanowych posiłków</li> <li>• Spożywanie często małych porcji posiłków</li> <li>• Do picia obojętne, chłodne napoje</li> <li>• Unikanie nadmiernie słodkich i tłustych potraw</li> <li>• Popijanie niewielkich ilości płynów w krótkich odstępach czasu</li> <li>• Unikanie karmienia dziecka w dusznym, zbyt nagrzanym pomieszczeniu</li> <li>• Nie należy zmuszać dziecka do spożywania jego ulubionych posiłków. Może to spowodować niechęć do ich spożywania nawet po ustąpieniu objawów</li> </ul>
<p><b>BIEGUNKA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta ubogotłuszczowa , ubogoresztkowa i niskolaktozowa</li> <li>• Unikanie kofeiny</li> <li>• Napoje chłodne lub o temperaturze pokojowej</li> <li>• Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów</li> </ul>
<p><b>ZAPARCIE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie ilości przyjmowanych płynów i jeśli to możliwe wysiłku fizycznego</li> <li>• Gorące napoje rano lub wieczorem mogą stymulować perystaltykę</li> <li>• Dieta bogatobiałkowa</li> </ul>

Stosowane u dorosłych pacjentów farmakologiczne próby poprawy apetytu nie mają w zasadzie zastosowania u dzieci. Brak jest jak na razie doświadczeń klinicznych w tej grupie wiekowej, a ponadto wiele tych leków nie spełnia początkowo stawianych im wymagań. **Kortykosteroidy** znane są ze swego działania stymulującego apetyt i przyrost wagi. Jednakże randomizowane, prospektywne badania wykazały, że zwiększający łaknienie efekt dexamethazonu, metylprednizolonu i prednizonu jest krótkotrwały. Długotrwały efekt obserwowany jest wyłącznie przy stosowaniu wysokich dawek, które niosą za sobą wiele działań ubocznych jak zanik mięśni i osteoporozę. Poza tym anaboliczne działanie kortykosteroidów nie powoduje zwiększenia beztłuszczowej masy tkankowej u chorych z wyniszczeniem nowotworowym a wzrost masy ciała jest wynikiem nagromadzenia w organizmie znacznej ilości wody[25]. Leki te nie są obecnie zalecane w terapii anoreksji w chorobie nowotworowej i to zarówno u dzieci jak i pacjentów dorosłych.

Stosowanie **rekombinowanego hormonu wzrostu** jako środka anabolicznego u osób z chorobą nowotworową może być szkodliwe. Efekt metaboliczny jaki wywołuje hormon wzrostu odbywa się bowiem poprzez IGF-1. Wykazano natomiast, że komórki nowotworowe posiadają receptory dla IGF-1 więc podaż hormonu wzrostu pacjentom z chorobą nowotworową może potencjalnie powodować wzrost nowotworu. Potwierdzono badaniami, że blokada receptorów dla IGF-1 hamuje wzrost komórek nowotworowych[5,25]. Nie jest to więc również lek zalecany w leczeniu anoreksji w przebiegu choroby nowotworowej. Inne leki, które były testowane w leczeniu zaburzeń łaknienia w tej grupie chorych nie okazały się skuteczne. Mowa tu o **cyproheptadynie**[17] (leku antyhistaminowym i antagoniście serotoniny) **siarczanie hydralazyny** i **petoksyilinie** (pochodnej ksatyny działającej fibrynolitycznie i hamującej wyrzut TNF $\alpha$ ). Obecnie na liście leków poprawiających apetyt znajdują się **octan megestrolu** i **pochodne tetrahydrocannabinolu (Dronabinol)**. Stosowanie ich u dzieci nie jest zalecane ze względu na brak badań określających ich bezpieczeństwo i skuteczność w tej grupie wiekowej[3,10]. Octan megestrolu wprawdzie powoduje przyrost masy ciała ale jest to efekt anaboliczny spowodowany zwiększeniem zawartości tkanki tłuszczowej i wody w organizmie niż beztłuszczowej masy ciała. Natomiast Dronabinol, naturalny składnik wyciągu z marihuany jest dobrze znanym lekiem przeciwwymiotnym i poprawiającym

łaknienie u chorych na AIDS[2]. Są próby stosowania go u dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową. Należy wspomnieć o **Talidomidzie** potencjalnym tertogenie, którego działanie powodujące przyrost masy ciała zostało wykazane u chorych z AIDS[27]. I chociaż mechanizm jego anabolicznego działania jest jeszcze nieznan, wiadomo, że hamuje on in vitro produkcję TNF $\alpha$  poprzez makrofagi i moduluje działanie układu immunologicznego. Dzięki temu działaniu może stać się on poważnym kandydatem w leczeniu anoreksji i kacheksji nowotworowej.

Osobnego omówienia wymaga **dieta zalecana u dzieci z neutropenią**. Wiele klinik onkologicznych opracowało swoje zalecenia dietetyczne na okres leczenia immunosupresyjnego[28]. Ze względu na zwiększone ryzyko infekcji florą endogenną wprowadza się do diety określone ograniczenia.

Zalecane jest wówczas:

- Wyłącznie gotowane posiłki
- Przy leukocytozie < 500, dieta bezglutenowa
- Po pojawieniu się pierwszych stolców biegunkowych związanych z uszkodzeniem śluzówki przewodu pokarmowego zaleca się stosowanie diety bezglutenowej i bezmlecznej
- W miarę nasilania się nudności, wymiotów, zapalenia śluzówek jamy ustnej i jelit a także w związku z postępującą utratą łaknienia, wprowadza się żywienie dożylnie częściowe aż do całkowitego odżywiania pozajelitowego.

Pokarmy przeciwwskazane u dzieci będących w okresie neutropenii to:

- Surowe i niepasteryzowane mleko i jego przetwory , włącznie z serem i jogurtem
- Surowe nie gotowane mięso , ryby , jaja , wędzone ryby
- Stare sery np. brie , camembert , feta
- Ostra papryka
- Sałatki z dodatkiem majonezu lub sera
- Niemyte surowe warzywa lub owoce
- Niepasteryzowane soki owocowe lub warzywne

### 2.7.3.Żywienie dojelitowe.

Żywienie enteralne zalecane jest dla dzieci, które mają sprawnie funkcjonujący przewód pokarmowy, nie mogą jednak otrzymywać odpowiedniej ilości pokarmu drogą doustną. Żywienie dojelitowe ma kilka praktycznych zalet w porównaniu z żywieniem pozajelitowym. Mowa tu o mniejszym ryzyku infekcji, większej niż przy żywieniu pozajelitowym swobodzie ruchu, a co za tym idzie uczestnictwie w codziennych czynnościach i zabawach, niższych kosztach leczenia [1,25,29,35].

Komplikacje związane z żywieniem enteralnym to biegunka i zaburzenia opróżniania żołądka. W zapobieganiu tym powikłaniom bardzo ważna jest obserwacja pacjenta, dotycząca m.in. okresu wystąpienia biegunki. Należy wykluczyć jako jej przyczynę współistniejące zakażenie lub powikłania stosowanego leczenia. Najbardziej odpowiednim sposobem odżywiania takich pacjentów jest podaż składników odżywczych drogą sondy dożołądkowej lub gastrostomii. W badaniu obejmującym 25 niedożywionych dzieci z chorobą nowotworową wykazano bezpieczeństwo, skuteczność w odwracaniu niedożywienia i niskie koszty żywienia drogą gastrostomii [35,261,263]. Żywienie z użyciem sondy dożołądkowej może być źle akceptowane ze względów psychologicznych przez starsze niemowlęta i małe dzieci. Dodatkowo warunkiem podaży pokarmu przez zgłębnik nosowo – żołądkowy jest funkcjonujący przewód pokarmowy oraz brak zaburzeń w układzie krzepnięcia. Trombocytopenia będąca częstym powikłaniem chemioterapii czyni tę metodę mniej użyteczną zwłaszcza u chorych po przeszczepie szpiku.

### 2.7.4.Całkowite żywienie pozajelitowe.

Niemожność wykorzystania przewodu pokarmowego do przyjmowania, trawienia i wchłaniania pokarmu uzasadnia żywienie drogą pozajelitową. Całkowite żywienie pozajelitowe może wnieść wiele korzyści do poprawy tolerancji leczenia i zmniejszenia ilości związanych z nim powikłań. W 3 randomizowanych badaniach prospektywnych wykazano poprawę tolerancji chemioterapii u dzieci z ALL po przeszczepie szpiku. Wykazano również lepszą tolerancję radioterapii u dzieci, które wymagały naświetlania jamy brzusznej [245,255,257]. W tych badaniach znamiennej poprawę stanu odżywienia

uzyskiwano po zastosowaniu CŻP. Tak dużej poprawy nie obserwowano jeżeli wspomaganie żywieniowe prowadzone było drogą enteralną z podażą dodatkowych składników odżywczych drogą naczyń obwodowych. Decyzja czy do żywienia pozajelitowego wykorzystamy naczynia obwodowe czy centralne zależy od stanu odżywienia chorego, spodziewanego czasu terapii żywieniowej i wytrzymałości żył obwodowych. Dzieci z chorobą nowotworową mają zakładane cewniki do żył centralnych więc wykorzystanie ich do żywienia wydaje się oczywistym rozwiązaniem. Należy jednak dodać, że CŻP jest нефизjologiczną drogą podaży pokarmu, wprowadzie łatwą w zastosowaniu u dzieci posiadających cewnik centralny ale niosącą za sobą także szereg powikłań. Zawsze jeżeli jest to możliwe należy stosować enteralną drogę podaży pokarmu.

W całkowitym żywieniu pozajelitowym u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się:

- Zastosowanie żywienia pokrywającego podstawowe zapotrzebowanie energetyczne tzw. normonutrition.
- Chorzy w stanie hipermetabolizmu wymagają podaży niezbędnych kwasów tłuszczowych i tłuszczu jako źródła energii do granic ich metabolicznej tolerancji, nawet do 50% zapotrzebowania energetycznego. Tłumaczy się to działaniem TNF i innych cytokin , które nasilają lipogenezę i glukoneogenezę w wątrobie. Nadmierne pokrycie potrzeb energetycznych węglowodanami u pacjenta niedożywionego, będącego w stresie metabolicznym może doprowadzić do nasilenia lipogenezы i w efekcie do stłuszczenia wątroby. Pamiętać należy, że wzrost trójglicerydów w surowicy tych chorych nie jest najczęściej wynikiem nadmiernej podaży tłuszczów a efektem „ przeładowania „ węglowodanami. Należy wówczas ograniczyć podaż tego rodzaju energii na korzyść tłuszczów i to najlepiej tych o średniej długości łańcucha[33].
- Pomimo, że u tych chorych obserwuje się nietolerancję glukozy nadal pozostaje ona podstawowym substratem energetycznym. Egzogenna podaż glukozy powinna być monitorowana, a w przypadku obserwowanej hiperglikemii zaleca się włączenie insuliny krótkodziałającej. Maksymalna dawka glukozy u dzieci nie powinna przekraczać 16g/kg/dobę a u noworodków i niemowląt 18g/kg/dobę.

- W przypadku stwierdzenia zakażenia u pacjenta żywionego pozajelitowo należy pokryć tylko jego podstawowe potrzeby energetyczne, zwiększyć podaż azotu do granic tolerancji, wstrzymać podaż pierwiastków śladowych i monitorować poziom glikemii tak aby nie przekraczała ona 130 mg% a w razie potrzeby zastosować insulinę krótkodziałającą. Należy również pamiętać o wyrównywaniu poziomu jonów w surowicy krwi nie zapominając o fosforanach, które są podstawowym źródłem ATP. Zaczynamy pacjenta żywić po opanowaniu zakażenia zwiększając odpowiednio podaż energii.

W chwili ustąpienia objawów świadczących o toksycznym uszkodzeniu błony śluzowej przewodu pokarmowego i poprawie łaknienia, stopniowo redukuje się żywienie pozajelitowe i wprowadza żywienie doustne.

Kolejność wprowadzania zmian w żywieniu doustnym przedstawia się następująco :

1. dieta bezresztkowa
2. dieta bezglutenowa i bezmleczna
3. stopniowe wycofywanie się z diety bezglutenowej
4. stopniowe wycofywanie się z diety bezmlecznej
5. dieta zwykła lekkostrawna ( jeżeli dziecko jest w aplazji szpiku to obowiązują zalecenia dietetyczne jak w neutropenii ).

### **2.7.5.Żywienie pacjentów po dokonanym przeszczepie komórek krwiotwórczych.**

Żywienie pozajelitowe jest standardowo stosowane u tych chorych. W wielu badaniach wykazano, że wpływa ono korzystnie na bilans białkowo-energetyczny chorego, pozwala w szybkim czasie na stopniowy przyrost masy ciała oraz sprzyja szybszej odbudowie szpiku kostnego po dokonanej transplantacji[1]. Podaż enteralna pokarmu szczególnie w początkowym okresie po zabiegu, wykorzystywana jest u tych pacjentów wyjątkowo rzadko ze względu na często występujące u nich liczne powikłania gastrotoksyczne, które są przeciwwskazaniem do stosowania tego typu żywienia. Żywienie doustne rozpoczyna się tak wcześnie jak to jest tylko możliwe. Należy przy tym przestrzegać zaleceń dietetycznych obowiązujących w okresie neutropenii[1].

## 2.8. Farmakoterapia żywieniowa

Immunokompetencja organizmu zależy od prawidłowego stanu odżywienia. Na negatywny wpływ niedożywienia na funkcję układu immunologicznego zwrócono uwagę w dziewiętnastym stuleciu. W czasie ostatniej dekady opisano wiele zależności pomiędzy określonymi składnikami diety a wydolnością układu immunologicznego. Mowa tu o takich składnikach odżywczych jak kwasy  $\omega$ -3, rybonukleotydy i „pólniezbędne” aminokwasy tj. arginina i glutamina. Postęp w tej dziedzinie nauki przyczynił się do rozwoju nowej strategii leczenia żywieniowego, którą nazwano immunonutrition[18]. Stanowi ona kombinację interwencji farmakologicznej i żywienia, wzbogaconego w immunomodulujące lub mające działanie przeciwzapalne substraty, których dobór jest zależny od sytuacji klinicznej. Immunoterapia jest obecnie jedną z najbardziej fascynujących dziedzin badawczych dotyczących leczenia żywieniowego pacjentów z chorobą nowotworową.

Najwięcej uwagi poświęca się w chwili obecnej L-argininie, niezbędnym kwasom tłuszczowym a w szczególności kwasowi eikosapentaenowemu (EPA), oraz aminokwasom o rozgałęzionym łańcuchu[6].

### **Arginina.**

U pacjentów z chorobą nowotworową obserwuje się znaczny niedobór tego aminokwasu. Arginina jest pólniezbędnym aminokwasem, ponieważ może być ona syntetyzowana w komórce w cyklu moczniowym w stanie katabolizmu. Wykazano jej pozytywny wpływ na bilans azotowy i gojenie się ran. Badania na zwierzętach wykazały jej działanie immunomodulujące polegające na poprawie odpowiedzi limfocytów T na mitogeny i produkcji IL2, zwiększeniu aktywności cytotoksycznej makrofagów powodującej zmniejszenie syntezy DNA w docelowych komórkach nowotworowych, oraz zwiększeniu aktywności komórek NK i LAK[6,12,16,18,41].



---

**Niezbędne kwasy tłuszczowe.**

Kwas eikosapentaenowy (EPA) i kwasy omega-3 występujące w olejach rybich są dobrze znanymi czynnikami zwiększającymi produkcję prostaglandyny E-3 ( PGE-3 ) i zmniejszającymi syntezę prostaglandyny E-2 (PGE-2), która działa bardziej immunosupresyjnie niż poprzednia. Przeprowadzono szereg badań oceniających immunomodulujące działanie u pacjentów z chorobą nowotworową zarówno EPA jak i kwasów omega-3. Wykazano wydłużenie przeżycia pacjentów z guzami litymi , którzy otrzymywali suplementację witaminy E i olejów rybich i to zarówno dobrze odżywionych jak i niedożywionych.

**Aminokwasy o rozgałęzionym łańcuchu.**

Wykazano, że podobnie jak w przypadku argininy również poziom tych aminokwasów znacznie się obniża u pacjentów chorobą nowotworową. Całkowite żywienie pozajelitowe wzbogacone o te składniki odżywcze znacznie poprawia bilans azotowy pacjentów krytycznie chorych. Wykonano także badania u szczurów z guzami nowotworowymi, które wykazały, że suplementacja diety aminokwasami o rozgałęzionym łańcuchu wydłużyła ich okres przeżycia i wpłynęła na zmniejszenie się rozmiarów guza. Jednakże trzeba pamiętać, że wiele immunomodulatorów wykorzystywanych w leczeniu żywieniowym u chorych bez choroby nowotworowej wpływało bardzo pozytywnie na metabolizm chorych, jednakże przeprowadzane w późniejszym okresie badania wykazywały stymulujące działanie tych składników diety na wzrost tkanki nowotworowej[6,12,16,18,41].

**Glutamina.**

L-glutamina, prekursor dla syntezy innych aminokwasów, puryn i pirymidyn jest ważnym składnikiem odżywczym dla wielu rodzajów komórek, a głównie enterocytów, kolonocytów i fibroblastów. Wykazano iż parenteralna suplementacja L-glutaminy poprawia bilans azotowy, zmniejsza ilość infekcji i skraca długość hospitalizacji u pacjentów po przeszczepie szpiku i z rakiem jelita grubego. Podobnie pozytywne wyniki suplementacji L-glutaminą wykazano u chorych z rakiem prostaty i u pacjentów ,którzy przeszli naświetlania na jamę brzuszną. Jednakże istnieją także doniesienia o stymulującym działaniu glutaminy na komórki nowotworowe in vitro[6,12,16,18,41].

## 2.9. Podsumowanie.

Stałe dążenie do poprawy wyników terapeutycznych w onkologii klinicznej obejmuje: poszukiwanie specjalnych znaczników choroby nowotworowej u dzieci ułatwiających jej wczesną diagnozę i ocenę uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie, dobór optymalnych protokołów terapeutycznych oraz zastosowanie we właściwym czasie leczenia wspomagającego. Leczenie żywieniowe włączone w czasie intensywnej chemio i radioterapii choroby nowotworowej może przyczynić się do lepszej jej tolerancji zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań toksycznych ze strony przewodu pokarmowego.

Celem leczenia żywieniowego pacjentów z chorobą nowotworową jest taka kompozycja diety oraz dobór możliwej dla chorego drogi jej podaży, które by umożliwiły poprawę jego stanu odżywienia i minimalizowały istniejące dolegliwości uzależnione od istniejącej choroby nowotworowej oraz będące skutkami ubocznymi stosowanego leczenia.

Dlatego też poza zgłębianiem wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych zachodzących w organizmie pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej, istotne znaczenie mają badania kliniczne analizujące symptomatologię i wczesną diagnostykę powikłań gastroenterotoksycznych oraz dobór właściwego leczenia żywieniowego dla tych chorych.

Postęp w wielodyscyplinarnej terapii nowotworów dziecięcych przyczynia się do wzrastającej liczby wyleczonych pacjentów. Intensywna chemioterapia, radioterapia, leczenie chirurgiczne, leczenie wspomagające w tym leczenie żywieniowe wdrożone w odpowiednim momencie może przyczynić się do lepszej tolerancji prowadzonej terapii i zmniejszenia ilości występujących powikłań. Obecnie celem leczenia żywieniowego pacjentów z chorobą nowotworową jest taka kompozycja diety która poprawiałaby stan odżywienia tych chorych bez stymulacji wzrostu guza. W tym kierunku zmierzają obecnie wszystkie badania mające na celu zgłębienie wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych zachodzących w organizmie pacjentów.





### 3. Cel pracy

Celem pracy była retrospektywna ocena częstości występowania i obrazu klinicznego powikłań gastroenterotoksycznych u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek oraz ustalenie wskazań do wprowadzenia diet eliminacyjnych, całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego.

Cel pracy realizowano poprzez :

1. Analizę porównawczą symptomatologii klinicznej powikłań ze strony przewodu pokarmowego, które wystąpiły u pacjentów leczonych z powodu ostrych białaczek, w uzależnieniu od fenotypu białaczki, grupy ryzyka, okresu leczenia i ostatecznego efekty terapeutycznego.
2. Określenie etapu leczenia, w którym występowały najczęściej powikłania gastroenterotoksyczne.
3. Ocenę częstości i rodzaju stosowanego leczenia żywieniowego w zależności od rodzaju i nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych.
4. Prześledzenie „ losów chorych z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi i porównanie ich z grupą chorych wolnych od skutków ubocznych ze strony przewodu pokarmowego w okresie całego procesu terapeutycznego.
5. Próbę dokonania oceny stanu odżywienia chorych będących w okresie aktywnego leczenia i porównania go z przebiegiem choroby nowotworowej.

## 4. Materiał kliniczny i metody badań

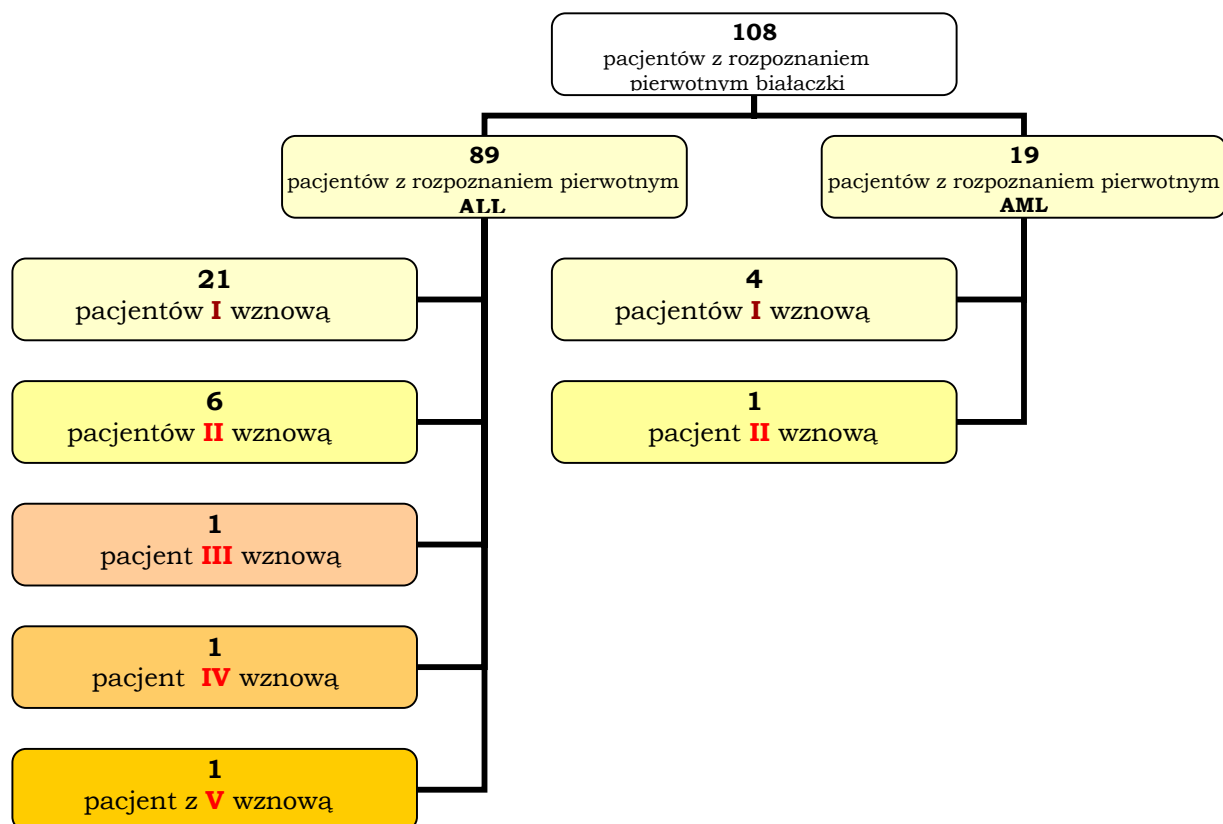
### 4.1. Charakterystyka badanych dzieci.

Badaniem objęto 108 pacjentów leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1995 - 2002 z powodu ostrych białaczek. Analiza miała charakter retrospektywny, a wszystkie dane uzyskano z dokumentacji medycznej pacjentów.

W grupie chorych analizowano :

108	zachorowań pierwotnych
35	zachorowań wtórnych
25	I wznów
7	II wznów
1	III wznowę
1	IV wznowę
1	V wznowę

Łącznie 143 zachorowania

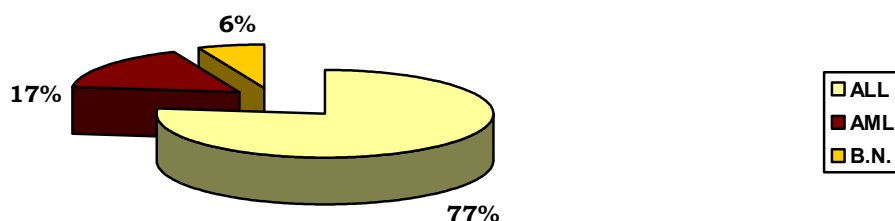


**Rys.4. Struktura zachorowań w analizowanej grupie pacjentów.**

W oparciu o rozpoznanie histologiczne i przebieg kliniczny zdarzenia oraz wiek chorego (powyżej i poniżej 1 roku życia) pacjentów podzielono na cztery główne grupy i cztery podgrupy:

1. **Grupa I** – pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej
  - **Podgrupa IA** – pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka
  - **Podgrupa IB** – pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka
2. **Grupa II** – pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej
  - **Podgrupa II A** – pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka
  - **Podgrupa II B** – pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka
3. **Grupa III** - białaczki rozpoznane pierwotnie u dzieci, które nie ukończyły pierwszego roku życia i wznowy
4. **Grupa IV** – pacjenci ze wznową białaczki

Białaczki wieku niemowlęcego wyodrębniono z uwagi na specyfikę przebiegu schorzenia w tej grupie wiekowej, oraz odmienność postępowania terapeutycznego.

**Rys.5. Rozkład rozpoznań w grupie zachorowań pierwotnych**

Rozpoznanie histologiczne oraz klasyfikację do poszczególnych „grup ryzyka” stawiano według kryteriów diagnostycznych przyjętych przez Polską grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych oraz Guzów Litych (PGPLBCiGL).

Pacjenci byli leczeni według programów terapeutycznych obowiązujących w Polskiej grupie Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych oraz Guzów Litych. Były to protokoły: BFM 90, BFM 91, BFM 93, BFM 95, BFM 96, BFM 2002, New York II, LMB 89, MURPHY, Dana Faber Cancer Institute 1994, Interfant 99

Na przeprowadzenie badań będących przedmiotem pracy uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku Numer NKEBN/781/2000.

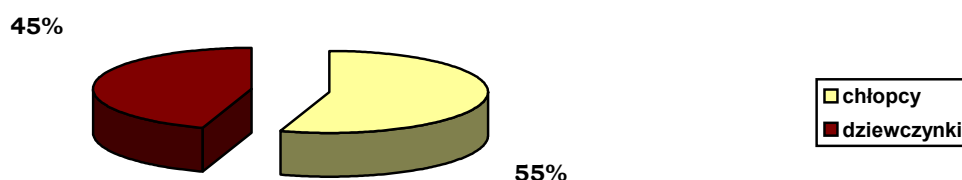


## GRUPA I

Grupę stanowiło 83 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej w wieku od 1 3/12 do 16 2/12 lat (średni wiek 6,82 lat). W badanej grupie stwierdzono przewagę płci męskiej – 49 chłopców (59,03%).

W dalszej analizie wyróżniono dwie podgrupy IA, IB w zależności od grupy ryzyka, do której zostali zakwalifikowani pacjenci.

**PODGRUPA IA** - Stanowili ją pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka (MRG). Liczyła ona 60 dzieci w wieku od 1 3/12 do 16 2/12 lat (średni wiek 6,40 lat). W badanej podgrupie stwierdzono nieznaczną przewagę płci męskiej – 33 chłopców (55%).



**Rys.6. Płeć badanych dzieci podgrupy IA.**

Strukturę rozpoznań u dzieci z podgrupy IA według klasyfikacji FAB i według fenotypu immunologicznego przedstawiają tabele poniżej:

**Tab.6. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB w podgrupie IA.**

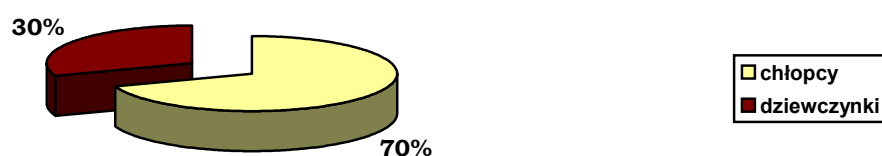
	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>L2</b>	38	63,33
<b>L1/L2</b>	6	10,0
<b>L1</b>	14	23,33

<b>L2/L3</b>	2	3,33
--------------	---	------

Tab.7. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego w podgrupie IA.

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>Common I</b>	33	55,0
<b>Common II</b>	14	23,33
<b>T-cell</b>	4	6,66
<b>B-cell</b>	1	1,66
<b>pre-pre T</b>	1	1,66
<b>pre T</b>	2	3,33
<b>pre-pre B</b>	3	5,0

**PODGRUPA IB** - Stanowili ją pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka ( HRG ). Liczyła ona 23 pacjentów w wieku od 1 7/12 do 15 lat ( średni wiek 7,19 lat ). W badanej podgrupie stwierdzono przewagę płci męskiej – 16 chłopców (69,56%).



Rys.7. Płeć badanych dzieci w podgrupie IB.

Tab.8. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB w podgrupie IB.

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>L2</b>	11	47,82
<b>L1/L2</b>	5	21,73

<b>L1</b>	3	13,04
<b>L3</b>	4	17,39

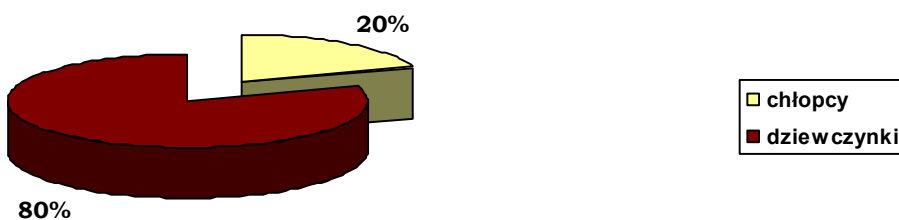
**Tab.9. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego podgrupy IB.**

	<b>LICZBA PACJENTÓW</b>	<b>PROCENT</b>
<b>Common I</b>	10	43,47
<b>Common II</b>	4	17,39
<b>T-cell</b>	2	8,69
<b>B-cell</b>	4	17,39
<b>pre T</b>	1	4,34
<b>pre-pre B</b>	2	8,69

## **GRUPA II**

Grupę stanowiło 18 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej w wieku od 1 6/12 do 14 8/12 lat ( średni wiek 9,04 lat ). W badanej grupie było 9 chłopców i tyle samo dziewczynek ( 50% ). W dalszej analizie wyróżniono dwie podgrupy IIA, IIB w zależności od grupy ryzyka, do której zostali zakwalifikowani pacjenci.

**PODGRUPA IIA** - Stanowili ją pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, którzy zostali zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka .Liczyła ona 5 pacjentów w wieku od 1 6/12 do 13 10/12 lat ( średni wiek 9,54 lat). W badanej grupie stwierdzono przewagę płci żeńskiej - 4 dziewczynki ( 80%).

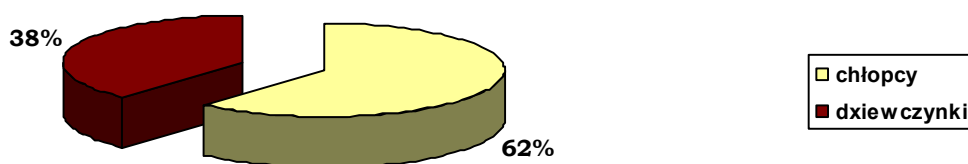


Rys.8. Płeć badanych dzieci podgrupy IIA.

Tab.10. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB w podgrupie IIA.

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>M4</b>	1	20,0
<b>M2</b>	1	20,0
<b>M7</b>	1	20,0
<b>M1</b>	2	40,0

**PODGRUPA IIB** - Stanowili ją pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, którzy zostali zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka. Liczyła ona 13 pacjentów w wieku od 3 4/12 do 14 8/12 lat (średni wiek 8,85 lat). W badanej grupie stwierdzono niewielką przewagę płci męskiej – 8 chłopców (61,53%).



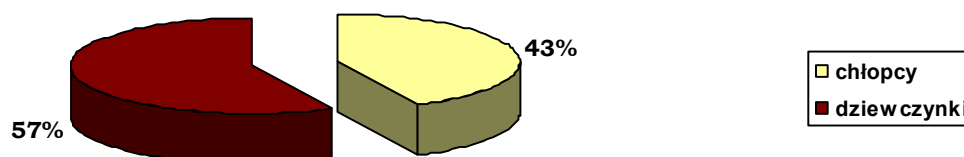
Rys.9. Płeć badanych dzieci w podgrupie IIB.

**Tab.11. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB w podgrupie IIB.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>M4</b>	6	46,15
<b>M2</b>	5	38,46
<b>M1</b>	1	7,69
<b>M5</b>	1	7,69

### GRUPA III

Grupa badana liczyła 7 pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki u dzieci w wieku od 2/12 do 1 rż. ( średni wiek 0,52 lat ). W badanej grupie stwierdzono niewielką przewagę płci żeńskiej – 4 dziewczynki ( 57,14% ).

**Rys.10. Płeć badanych dzieci w grupie III.**

Analizowano 7 zachorowań pierwotnych i 2 wznowy. Wśród dzieci z zachorowaniami pierwotnymi u 6 rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną ( 85,7% ), u 1 ostrą białaczkę szpikową ( 14,28 %).

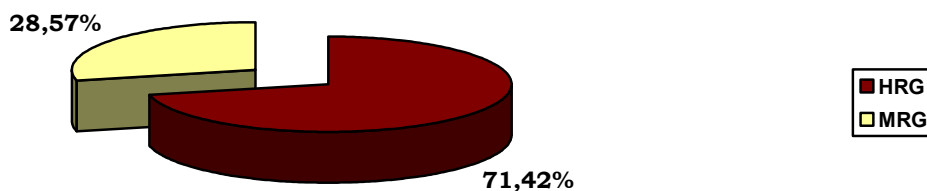
**Tab.12. Struktura rozpoznań według klasyfikacji FAB u pacjentów grupy III.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>L2</b>	2	28,5%
<b>L1</b>	4	57%
<b>M5</b>	1	14,2%

**Tab.13. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego u dzieci z grupy III z rozpoznaniem ALL.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>Common I</b>	3	50%
<b>Common II</b>	2	33,33%
<b>B-cell</b>	1	16,66%

Przeważali pacjenci zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka – 5 / 7 pacjentów (71,42%), nad dziećmi, które zostały po postawieniu diagnozy zakwalifikowane do grupy standardowego ryzyka – 2/ 7 pacjentów ( 28,57% ).

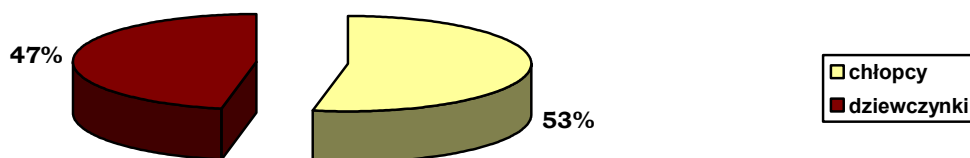


**Rys.11. Klasyfikacja pacjentów z grupy III do grupy standardowego i wysokiego ryzyka.**

## GRUPA IV

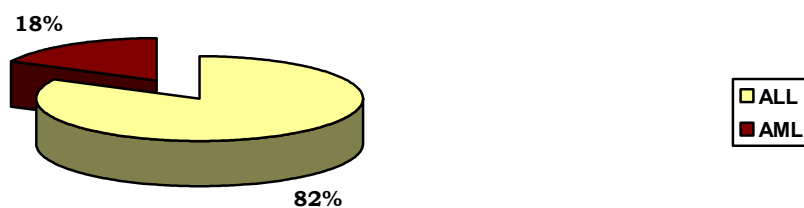
Stanowiło ją 24 pacjentów, u których obserwowano 5 epizodów nawrotu choroby nowotworowej.

**U 17 pacjentów obserwowano jeden nawrót choroby.** Wiek chorych w momencie rozpoznania I nawrotu wynosił od 1 8/12 do 15 5/12 lat (średni wiek 9,38 lat). W badanej grupie stwierdzono niewielką przewagę płci męskiej – 9 chłopców (52,94%).



**Rys.12. Płeć badanych pacjentów grupy IV z jednym nawrotem choroby podstawowej.**

Wśród tych chorych było 14 pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (82,3%), a 3 z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej (17,6%).



**Rys.13. Rozpoznanie hematologiczne badanych pacjentów grupy IV z jednym nawrotem choroby podstawowej.**

**Tab.14. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB u pacjentów z grupy IV z jednym nawrotem ALL.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>L2</b>	7	50%
<b>L1/L2</b>	2	14,2%
<b>L1</b>	3	21,4%
<b>L3</b>	1	7,1%
<b>L2/L3</b>	1	7,1%

**Tab.15. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego u pacjentów grupy IV z jednym nawrotem ALL.**

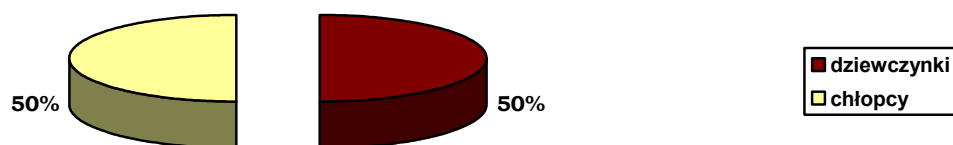
	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>Common I</b>	9	64,2%
<b>Common II</b>	4	28,6%
<b>B-cell</b>	1	7,1%

**Tab.16. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB u pacjentów z grupy IV z jednym nawrotem AML.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>M1</b>	1	33,3%
<b>M2</b>	1	33,3%
<b>M4</b>	1	33,3%

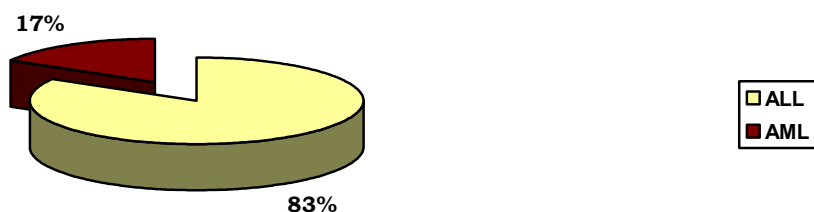
**U 6 pacjentów rozpoznano dwa nawroty choroby.** Wiek chorych w momencie postawienia rozpoznania pierwszego nawrotu wynosił od 4 8/12 do 17 10/12 (średni wiek 10,8 lat), natomiast w momencie postawienia drugiego nawrotu pacjenci byli w wieku od 5 4/12 do 19 2/12 lat (średni wiek 11,63 lat). W grupie tej nie stwierdzono przewagi żadnej z płci – 3 chłopców i 3 dziewczynki.





**Rys.14. Płeć badanych pacjentów grupy IV z dwoma nawrotami choroby podstawowej.**

U 5 z tych pacjentów postawiono rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej (83,3%), u 1 ostrej białaczki szpikowej o fenotypie M2 (16,7%).



**Rys.15. Rozpoznania hematologiczne badanych pacjentów grupy IV z dwoma nawrotami choroby podstawowej.**

**Tab.17. Struktura rozpoznań wg klasyfikacji FAB u pacjentów grupy IV z dwoma nawrotami ALL.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>L2</b>	4	80%
<b>L3</b>	1	20%

**Tab.18. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego u pacjentów grupy IV z dwoma nawrotami ALL.**

	LICZBA PACJENTÓW	PROCENT
<b>Common I</b>	2	40%

<b>Common II</b>	1	20%
<b>B-cell</b>	1	20%
<b>T-cell</b>	1	20%

U jednego pacjenta [60.1 ; 60.2 ; 60.3 ; 60.4 ; 60.5 ; 60.6] obserwowano 5 nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej. Szczegółową epikryzę dotyczącą przebiegu choroby przedstawiono w rozdziale (wznowy).

## 4.2. Metody badań.

Warunkiem kwalifikacji pacjentów do analizy było rozpoznanie u dziecka ostrej białaczki i wykonanie podstawowych badań kwalifikujących pacjentów do poszczególnych grup ryzyka.

Dane kliniczne poszczególnych pacjentów oraz dane dotyczące przebiegu procesu terapeutycznego, a także wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych uzyskano w oparciu o dokumentację medyczną. Powyższe dane udało się uzyskać u wszystkich pacjentów.

Na podstawie dokumentacji medycznej u chorych przeanalizowano:

- Częstość występowania takich powikłań gastroenterotoksycznych jak: martwicze zapalenie kątnicy, biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, toksycznego uszkodzenia komórki wątrobowej oraz innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego (krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, rozpadliny okołodbytnicze). Zwrócono także uwagę na etap leczenia, podczas którego doszło do ww. powikłań.

- Oceny współistniejącego zakażenia wirusami hepatotropowymi ( HBV,HCV,CMV) w czasie stwierdzanych cech klinicznych i biochemicznych toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Częstość stosowanego leczenia chirurgicznego z powodu powikłań gastroenterotoksycznych.
- Częstość, okres trwania i przyczyny włączania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego.
- Częstość zgonów i ich przyczyny w grupach badanych.

#### 4.2.1. Badania laboratoryjne.

Badania biochemiczne wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez Prof. dr hab. Andrzeja Szutowicza. Wartości referencyjne analizowanych parametrów zawarte są w aneksie nr. 4.

**Tab.19. Analizowane badania biochemiczne oraz metodyka ich wykonania.**

PARAMETR	JEDNOSTKA	METODA OZNACZENIA	
<b>ALAT</b>	U/l	spektrofotometryczna	Autoanalizatory Hitachi Modular
<b>AspAT</b>	U/l		
<b>Bilirubina całkowita</b>	mg/dl	kolorymetryczna	Hitachi 917

#### 4.2.2. Badania diagnostyczne infekcji CMV.

**Badania serologiczne miana swoistych przeciwciał anti-CMV w klasie IgM i IgG:**

Badania wykonywane były w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez dr A. Sameta.

Obecność swoistych immunoglobulin anti-CMV w klasie IgM w surowicy pacjenta badano metodą ELFA (Enzyme Lidek Fluorescent Assai) za pomoca zestawu REF 30 205

VIDAS® CMV IgM (CMVM) firmy bioMérieux według zalecanej przez producenta procedury w oparciu o analizator Midas. Za wynik dodatni przyjmowano stężenia powyżej 0,9 U/ml.

Obecność swoistych immunoglobulin anty-CMV w klasie IgG w surowicy pacjenta badano metodą ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assai) za pomocą zestawu REF 30 204 VIDAS® CMV IgG (CMVG) firmy bioMérieux według zalecanej przez producenta procedury w oparciu o analizator Midas. Za wynik dodatni przyjmowano stężenia powyżej 6 U/ml.

#### **Badanie antygeny pp65 w leukocytach:**

Testy wykonywane były w Zakładzie Immunopatologii AMG kierowanym przez prof. dr hab. J. Stępińskiego.

Badano obecność antygeny pp65 w leukocytach metodą APPAP za pomocą zestawu Clona CMV: APAAP-Kit firmy Biotest według zalecanej przez producenta procedury.

#### **Badanie DNA wirusa CMV:**

Badania wykonywane były w Zakładzie Medycyny Molekularnej Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez prof. dr hab. T. Pawelczyka.

Materiał do badań stanowiły:

- Krew pełna pobrana na EDTA
- Mocz pobrany do jałowego pojemnika

Badanie przeprowadzano metodą gniazdowego PCR (ang.nested PCR) z użyciem 2 par specyficznych starterów, komplementarnych do regionu kodującego wczesny antygen CMV. Wartością prawidłową był brak produkcji reakcji PCR. Badanie przeprowadzano w aparacie Termocycler Eppendorf. Wynik uznawano jako ujemny jeśli nie uzyskano produktu PCR. Wynik uznawano jako dodatni jeśli uzyskano produkt PCR.

---

### 4.2.3. Badania diagnostyczne infekcji HBV i HCV.

Badania wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez Prof. dr hab. Andrzeja Szutowicza.

Materiał do badań stanowiła surowica ludzka.

Diagnostykę przeprowadzano przy użyciu testu ARCHITECT HBsAg REF 6C36 i testu ARCHITECT Anty-HCV REF 6C37. Są to metody immunochemiczne z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego służące do jakościowego oznaczenia antygeny powierzchniowego wirusa B zapalenia wątroby (HBsAg) i przeciwciał przeciwko wirusowi C zapalenia wątroby (anty-HCV) w ludzkiej surowicy lub osoczu. Badania przeprowadzano w analizatorze ARCHITECT.

Interpretacja wyników:

HBsAg: Próbki o wartościach  $< 0,05$  IU/ml uważane są za ujemne (niereaktywne), próbki o wartościach  $\geq 0,05$  IU/ml uważane są za dodatnie (reaktywne) w teście ARCHITECT HBsAg.

Anty-HCV: Wynik obliczany jest w oparciu o S/CO. Próbki o wartościach  $S/CO < 1,00$  uważane są za ujemne (niereaktywne). Próbki o wartościach  $\geq 1,00$  uważane są za dodatnie (aktywne) w teście ARCHITECT Anty-HCV.

### 4.2.4. Badania ultrasonograficzne.

Badania ultrasonograficzne wykonywano aparatem typu GE LOGIQ 500 z zastosowaniem głowic szerokospektralnych Convex 2 – 5 MHz i liniowej 8,2 – 11 MHz w Pracowni Ultrasonografii przy Klinice Nefrologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii AMG ( dr

med. Wojciech Kosiak, dr med. Piotr Czarniak, Kierownik Kliniki : dr med. Ewa Marczak a od roku 2004 doc. dr hab. med. Aleksandra Żurowska ).

Oceniano :

- Obecność perystaltyki w jelitach
- Grubość i echogeniczność ściany jelita
- Grubość i echogeniczność błony śluzowej jelita
- Szerokość światła jelita
- Treść obecną w jelitach
- Obecność wolnego płynu w jamie brzusznej
- Wątrobę , śledzionę , pęcherzyk żółciowy

Przy współistnieniu objawów klinicznych charakterystycznych dla martwiczego zapalenia kątnicy (ból brzucha w prawym dolnym kwadrancie, neutropenia, wodnista lub krwista biegunka, wymioty) typhlitis rozpoznawano i włączano typowe dla tego schorzenia leczenie w momencie stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym objawów charakterystycznych dla tego schorzenia. Do nich zaliczono:

- pogrubienie (  $\geq 0,3$  cm ) i zniekształcenie ściany jelita ze znacznie pogrubiałą błoną śluzową
- zatarcie warstwowej struktury jelita
- brak perystaltyki w obrębie kątnicy, często również w pozostałych odcinkach jelita
- bardzo wąskie światło jelita lub poszerzone z obecnością w nim płynnej treści
- obecność wolnego płynu międzypętlowo, często płyn jest widoczny we wszystkich typowych miejscach
- obecność hiperechogenicznych odbić w ścianie jelita ( pęcherzyki gazu )
- obecność gazu pod prawą kopułą przepony
- objawy nieswoiste : powiększenie wątroby, śledziony, pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego z objawami zagęszczenia żółci w jelitach.

#### 4.2.5. Ocena toksyczności leczenia.

Działania niepożądane stosowanego leczenia przeciwnowotworowego oceniano według Common Toxicity Criteria version 2,0 z 1998 roku.

**Tab.20. Kryteria rozpoznawcze stopni wybranych powikłań gastroenterotoksycznych według Common Toxicity Criteria version 2,0.**

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ 0	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
<b>Biegunka</b>	Nie występuje	2-3 stolce na dobę powyżej poprzedniego rytmu	4-6 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, wypróżnienia nocne, umiarkowane kurcze jelitowe	7-9 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, nietrzymanie kału, nasilone kurcze jelitowe	≥10 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, krwista biegunka, konieczność żywienia pozajelitowego
<b>Zapalenie śluzówek jamy ustnej</b>	Nie występuje	Bezbolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, umiarkowana tkliwość	Bolesne zaczerwienienie obrzęk, owrzodzenia; zachowana zdolność jedzenia.	Bolesne zaczerwienienie, owrzodzenie, obrzęk; niemożność jedzenia	Konieczne żywienie pozajelitowe lub dojelitowe
<b>Wątroba</b>					
<b>Bilirubina</b>	Norma	-	<1,5 x N	1,5 - 3,0 x N	>3,0 x N
<b>AspAT/ALAT</b>	Norma	≤ 2,5 x N	2,6 - 5,0 x N	5,1 - 20,0 x N	> 20 x N

#### 4.2.6. Ocena stanu odżywienia

Ze względu na retrospektywny charakter pracy, oceny stanu odżywienia dokonano na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej: wiek i płeć pacjenta, masa ciała i wzrost pacjenta przed leczeniem, masa ciała i wzrost pacjenta po zakończonym leczeniu. Masę ciała i wzrost standardowy odczytano z siatek centylowych.

Na podstawie aktualnego indeksu masy ciała i porównania go ze standardowym indeksem masy ciała, przewidującym obliczenia dla 50 percentyla wzrostu i masy ciała został wyliczony wskaźnik Cole'a.

*masa ciała x wysokość ciała (50 centyl)*

*Wskaźnik Cole'a = ----- x 100*

*masa ciała (50 centyl) x wysokość ciała*

#### Analiza uzyskanych wyników:

- 
- > 110% - *odżywienie nadmierne*
  - 90 - 100% - *norma*
  - 85-90% - *nieznaczące niedożywienie*
  - 75-85% - *niedożywienie*
  - < 75% - *wyniszczenie*

#### 4.2.7. Analiza statystyczna.

Badany materiał empiryczny obejmował cech jakościowe i ilościowe. Zebrane wyniki obserwacji zapisano w arkuszu danych programu Statistica dla Windows, wersja 7,0 . W zapisie statystycznym zastosowano odpowiednie miary położenia rozproszenia oraz wskaźniki struktury. W przypadku opisu związków między tymi cechami zastosowano dla cech mierzalnych czteropolowe i wielopolowe tablice kontyngencji.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu parametrycznych i nieparametrycznych testów istotności wybranych z pakietu programów Statistica. Wnioskowanie statystyczne dla cech mierzalnych typu ciągłego oparto na parametrycznym teście t dla prób powiązanych. Do weryfikacji hipotez dotyczących relacji między cechami mierzalnymi zastosowano nieparametryczne testy niezależności zmiennych chi-kwadrat dla tablic czteropolowych i wielopolowych odpowiednio z poprawką lub bez poprawki Yatesa oraz dokładny test Fishera. Przy weryfikacji generalnie przyjęto poziom istotności 0,05 jako graniczną wartość popełniania błędu pierwszego rodzaju, poniżej której występujące różnice uznano za statystycznie istotne.



### 5. Analiza porównawcza podgrup IA, IB pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego oraz ilości zgonów.

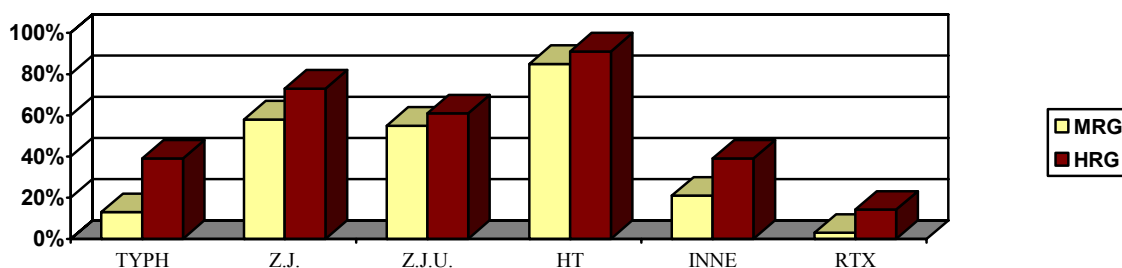
Dzieci z grupy I podzielono odpowiednio na dwie podgrupy: IA i IB, odpowiadające standardowemu (MRG) i wysokiemu (HRG) ryzyku zaawansowania choroby nowotworowej.

Analizie porównawczej poddano częstość poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów w podgrupie IA i IB.

**Tab.21. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podgrup IA i IB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE*	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
ALL	13,33%	58,33%	56,66%	85,00%	21,66%	3,12%
MRG	8 / 60	35 / 60	34 / 60	51 / 60	13 / 60	1 / 32
ALL	<b>39,13%</b>	<b>73,91%</b>	<b>60,86%</b>	<b>91,30%</b>	<b>39,13%</b>	<b>14,28%</b>
HRG	<b>9 / 23</b>	<b>17 / 23</b>	<b>14 / 23</b>	<b>21 / 23</b>	<b>9 / 23</b>	<b>2 / 14</b>

\* krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego, niedrożność porażenna, perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy, ropień lub zapalenie tkanek okolicy odbytu i/lub odbytnicy, zapalenie wyrostka robaczkowego.



**Rys.16. Porównanie częstości występowania powikłań gastroenterotoksycznych w podgrupach IA i IB.**

W grupie zachorowań pierwotnych na ostrą białaczkę limfoblastyczną stwierdzono większą ilość powikłań dotyczących przewodu pokarmowego w podgrupie wysokiego ryzyka (IB) niż w podgrupie standardowego ryzyka (IA). Dotyczyło to wszystkich analizowanych rodzajów powikłań.

Stwierdzono znacznie częstsze występowanie typhlitis w podgrupie wysokiego ryzyka (IB). Powikłanie to dotyczyło w tej podgrupie 39% pacjentów, w porównaniu do podgrupy standardowego ryzyka ( IA ), w której występowało ono odpowiednio u 13% pacjentów. Stwierdzone różnice pomiędzy grupą wysokiego i standardowego ryzyka były znamienne statystycznie (test  $\chi^2$  Yates=5,3;  $p=0,02$ ).

W podgrupie wysokiego ryzyka stwierdzono również częstsze występowanie takich powikłań gastroenterotoksycznych jak:

- zapalenie jelita ( 17/23 ; 73% pacjentów gr. IB i 35/60 ; 58% pacjentów gr. IA) – różnice nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates=1,12 ;  $p= 0,28$ )
- zapalenie błon śluzowych jamy ustnej ( 14/23 ; 61% pacjentów gr. IB i 34/60 ; 56,6% pacjentów gr. IA) – różnice nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates= 0,055;  $p=0,81$ )
- inne powikłania gastroenterotoksyczne ( 39% pacjentów gr. IB i 21% pacjentów gr. IA ) – różnice nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates=1,78;  $p=0,18$  )
- toksyczne uszkodzenie wątroby po chemioterapii ( 21/23 ; 91% pacjentów gr. IB i 51/60 ; 85% pacjentów gr. IA) – różnice nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates= 0,157;  $p=0,69$  )

Poza tym, że zapalenie jelita występowało rzadziej w grupie standardowego ryzyka to również miało z reguły łagodniejszy przebieg. U 42,85% pacjentów z colitis rozpoznano 2 stopień toksyczności, u 22,85% pacjentów 3 stopień, a stopień 4 u 25,71%.

Odmienny przebieg miało zapalenie jelita w grupie wysokiego ryzyka. U ponad 70% pacjentów z tym powikłaniem rozpoznano 3 lub 4 stopień nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym. Częstość występowania bardziej nasilonego przebiegu zapalenia jelita w grupie HRG niż w grupie MRG nie jest statystycznie istotna (test  $\chi^2$  Yates= 1,44;  $p>0,05$ ).

**Tab.22. Stopnie nasilenia zapalenia jelita u pacjentów z rozpoznaniem ALL w grupach standardowego i wysokiego ryzyka.**

ZAPALENIE JELITA				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
ALL	8,57%	<b>42,85%</b>	22,85%	<b>25,71%</b>
<b>MRG</b>	3 / 35	<b>15 / 35</b>	8 / 35	<b>9 / 35</b>
ALL	5,88%	23,52%	29,41%	<b>41,17%</b>
<b>HRG</b>	1 / 17	4 / 17	5 / 17	<b>7 / 17</b>

Zapalenie jamy ustnej w grupie wysokiego ryzyka miało ciężki przebieg. U 35,17% pacjentów ze stomatitis rozpoznano 3 stopień i u 21,42% 4 stopień nasilenia zmian w jamie ustnej. W grupie standardowego ryzyka przeważał średni stopień nasilenia stomatitis. W podgrupie IA najczęściej rozpoznawano 2 i 3 stopień zapalenia jamy ustnej.

**Tab.23. Stopnie nasilenia zapalenia błon śluzowych jamy ustnej u pacjentów z rozpoznaniem ALL w grupach standardowego i wysokiego ryzyka.**

ZAPALENIE BŁON ŚLIZOWYCH JAMY USTNEJ				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
ALL	2,94%	<b>50,00%</b>	<b>35,29%</b>	11,76%
<b>MRG</b>	1 / 34	<b>17 / 34</b>	<b>12 / 34</b>	4 / 34
ALL	14,28%	28,57%	<b>35,17%</b>	<b>21,42%</b>
<b>HRG</b>	2 / 14	4 / 14	<b>5 / 14</b>	<b>3 / 14</b>

Zaobserwowano, że radioterapia w obu grupach ryzyka była dobrze tolerowana. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego występowały rzadko. W grupie standardowego ryzyka naświetlania na OUN przebyło 32 pacjentów, tylko u 1 wystąpiły powikłania, które manifestowały się wymiotami (3%). W grupie wysokiego ryzyka naświetlanych na OUN było 14 pacjentów i tylko u dwójki dzieci wystąpiły wymioty (14,2%). W obu grupach ryzyka czas ich trwania był krótki i były one całkowicie odwracalne.

Uszkodzenie komórki wątrobowej występujące w trakcie chemioterapii, w obu grupach miało podobny stopień nasilenia. Zarówno w grupie IA i IB przeważał 2 i 3 stopień hepatotoksyczności.

**Tab.24. Stopnie toksycznego uszkodzenia komórki wątrobowej u pacjentów z rozpoznaniem ALL w grupach standardowego i wysokiego ryzyka.**

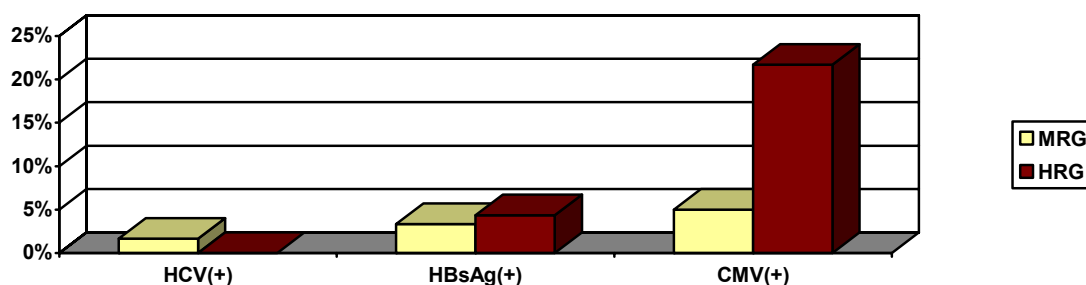
TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
ALL	3,92%	23,52%	68,62%	3,92%
MRG	2 / 51	12 / 51	35 / 51	2 / 51
ALL	4,76%	23,80%	71,42%	0%
HRG	1 / 21	5 / 21	15 / 21	0 / 21

Wśród dzieci, u których wykazano cechy uszkodzenia komórki wątrobowej manifestujące się wzrostem poziomu obu transaminaz w surowicy krwi, wyróżniono pacjentów zakażonych wirusami hepatotropowymi.

W grupie standardowego ryzyka ( IA ) u jednego pacjenta stwierdzono obecność przeciwciał anty HCV(1,66%), u 2 pacjentów obecność antygeny HBsAg (3,33%) i u 3 rozpoznano aktywną infekcję CMV (5%). U wszystkich rozpoznano 3 stopień toksycznego uszkodzenia wątroby.

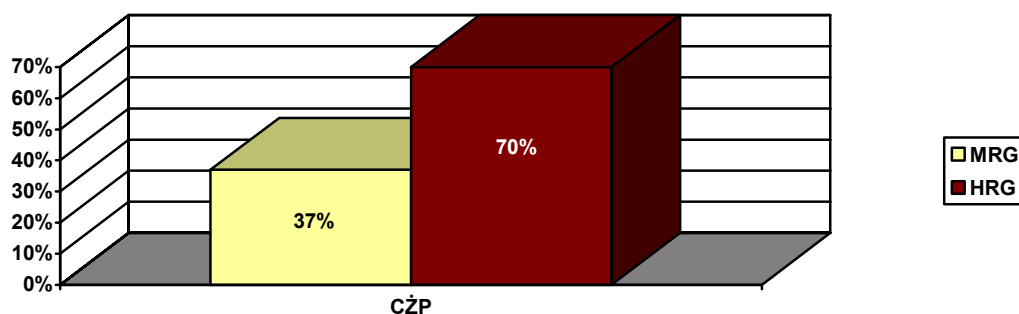
W grupie wysokiego ryzyka (IB) u żadnego z pacjentów nie rozpoznano zakażenia wirusem HCV ( 0% ), u jednego potwierdzono obecność antygenu HBsAg ( 4,34% ), a u 5 pacjentów rozpoznano aktywną infekcję CMV (21,7% ). U 5 pacjentów rozpoznano 3 stopień toksycznego uszkodzenia wątroby a u jednego drugi stopień.

Porównując podgrupę IA (MRG) z podgrupą IB (HRG) w zakresie współistnienia cech hepatotoksyczności z WZW C lub WZW B stwierdzono brak różnic znamiennej statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates= 0,25;  $p=0,61$  dla WZW C i test  $\chi^2$  Yates=0,18;  $p=0,66$  dla WZW B ). Różnice te natomiast stwierdzono porównując obie grupy w zakresie współistnienia cech toksycznego uszkodzenia wątroby z aktywną infekcją CMV ( test  $\chi^2$  Yates=3,59;  $p=0,047$  ).



**Rys.17. Częstość zakażenia wirusami hepatotropowymi w grupach MRG i HRG.**

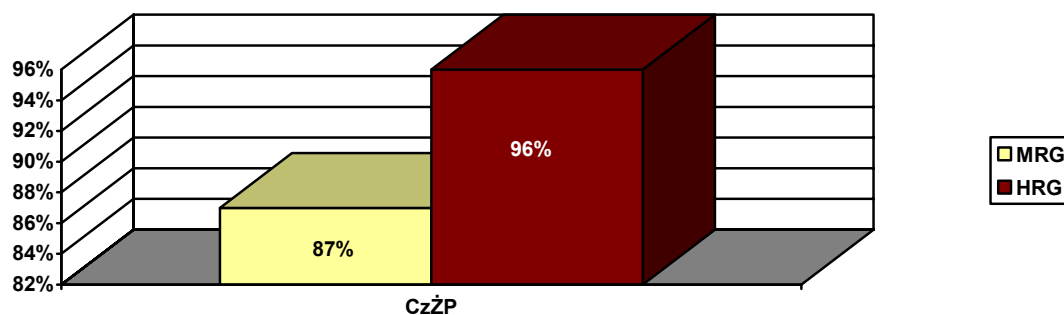
Całkowitego żywienia pozajelitowego w grupie wysokiego ryzyka wymagało 70% pacjentów, natomiast w grupie standardowego ryzyka 37% pacjentów. Stwierdzone różnice pomiędzy podgrupą IA i IB były znamienne statystycznie (test  $\chi^2$  Yates=5,68;  $p=0,017$ ).



**Rys.18. Częstość włączania CZP u pacjentów z grupy standardowego i wysokiego ryzyka.**

Dzieci z grupy wysokiego ryzyka wymagały dłuższego okresu czasu stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego niż pacjenci zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka. Średnia ilość dni stosowanego całkowitego żywienia pozajelitowego wynosiła w podgrupie IB ( HRG ) 6,34 dnia , a w podgrupie IA ( MRG ) 3,26 dnia. Na poziomie istotności  $\alpha = 0,1$  możemy stwierdzić, że różnice są statystycznie istotne (  $t_e = 1,72$ ;  $p < 0,1$  ).

Tak dużych różnic nie stwierdzono w częstości stosowanego częściowego żywienia pozajelitowego. Tego rodzaju leczenia wspomagającego wymagało w grupie standardowego ryzyka 87% pacjentów, natomiast w grupie wysokiego ryzyka 96% pacjentów. Różnice pomiędzy dwoma grupami nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates = 0,61;  $p = 0,43$  ).



**Rys.19. Częstość włączonego CzŻP w grupach standardowego i wysokiego ryzyka.**

Również średnia ilość dni stosowania częściowego żywienia pozajelitowego była zbliżona i wynosiła w podgrupie IA ( MRG ) 5,31 dnia a w podgrupie IB ( HRG ) 5,52 dnia. Na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$  różnice nie są statystycznie istotne (  $t_e = 0,24$  ;  $p > 0,05$  ).

W grupie standardowego i wysokiego ryzyka najczęstszą przyczyną włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego było zapalenie jelita i dotyczyło ono odpowiednio 18,33% i 43,48% wszystkich pacjentów z analizowanych podgrup Drugą w kolejności przyczyną włączania tego rodzaju żywienia było typhlitis, które dotyczyło w grupie standardowego ryzyka 13,33% pacjentów , natomiast w grupie wysokiego ryzyka 39,13% pacjentów. Najrzadziej przyczyną całkowitego żywienia pozajelitowego w obu

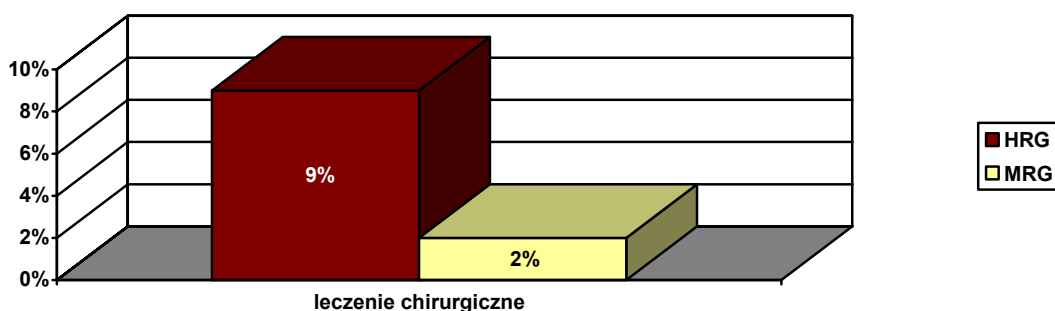
podgrupach było toksyczne uszkodzenie wątroby. Dzieci z tym powikłaniem na całkowitym żywieniu pozajelitowym stanowiły w podgrupie IB ( HRG ) 4,35% pacjentów, z podgrupy IA ( MRG ) żaden pacjent z hepatopatią nie wymagał takiego rodzaju żywienia. Stwierdzone różnice w zakresie włączania CZP z powodu typhlitis, zapalenia jelita i zapalenia jamy ustnej były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates = 5,3;  $p = 0,02$  dla typhlitis, test  $\chi^2$  Yates = 4,31;  $p = 0,03$  dla zapalenia jelita, test  $\chi^2$  Yates = 2,94;  $p = 0,086$  dla zapalenia jamy ustnej ).

**Tab.25. Udział poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych w całkowitym żywieniu pozajelitowym w podgrupach IA ( MRG ) i IB ( HRG ).**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE
ALL MRG	13,33%	18,33%	11,67%	0%	11,67%
ALL HRG	39,13%	43,48%	30,43%	4,35%	21,74%

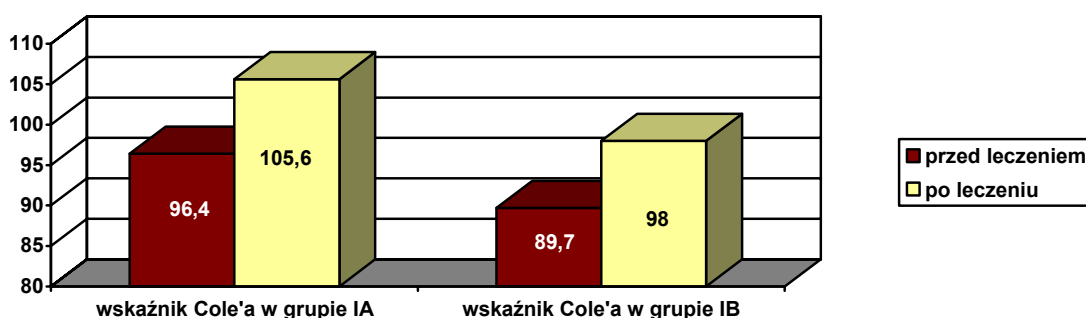
Dzieci wymagające interwencji chirurgicznej z powodu występujących u nich powikłań gastroenterotoksycznych stanowiły w obu grupach niewielki odsetek pacjentów – 2% w grupie MRG i 9% w grupie HRG.

Pacjenci byli operowani z powodu: perforacji owrzodzenia żołądka (1 pacjent), perforacji owrzodzenia dwunastnicy (1 pacjent), zapalenia wyrostka robaczkowego (2 pacjentów) i ropnia okołodbytniczego (1 pacjent ).



**Rys.20. Częstość stosowanego leczenia chirurgicznego u pacjentów podgrupy IA i IB.**

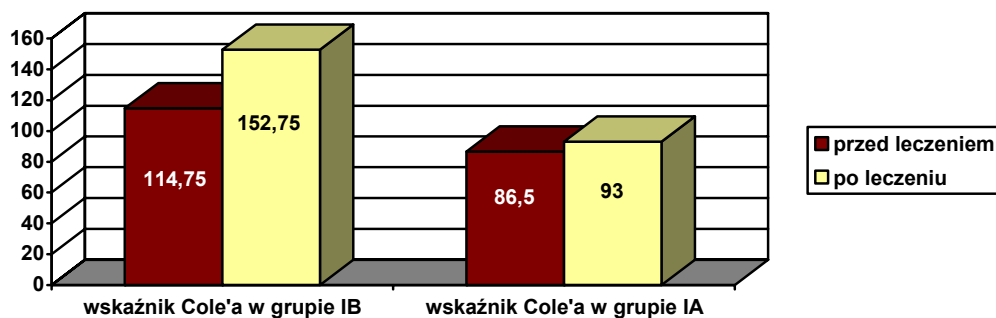
Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Coile'a stwierdzono, że stan odżywienia pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie uległ w trakcie leczenia poprawie. Zauważono, że u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG średni stan odżywienia uległ większej poprawie niż u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG. Średni wskaźnik Coile'a u pacjentów z rozpoznaniem ALL MRG (grupa IA) przed leczeniem wynosił 96,4 a po leczeniu wzrósł do 105,6. Wzrost wartości tego wskaźnika u pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG (grupa IB) nie był już tak duży. Przed leczeniem średnia jego wartość wynosiła 89,7 a po leczeniu 98,0



**Rys.21. Wartość wskaźnika Coile'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG i ALL HRG, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

Analiza zmian stanu odżywienia pacjentów, którzy niepomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że pomimo złego rokowania ich stan odżywienia w momencie stwierdzenia zgonu był również dobry, a nawet uległ poprawie w trakcie trwania terapii. Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Coile'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG 86,5 a po zakończeniu leczenia 93. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG przed leczeniem wartość tego wskaźnika była 114,7, a po zakończonym leczeniu wzrosła do 152,75.





**Rys.22. Wartość wskaźnika Coile'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG i ALL HRG, którzy zmarli.**

Interpretacja wartości wskaźnika Cole'a u poszczególnych pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że w grupie standardowego i wysokiego ryzyka wzrósł znacznie odsetek dzieci z nadwagą (tabele 1 i 2).

W populacji wszystkich dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej, odsetek pacjentów z nadwagą był niewiele niższy niż dzieci z prawidłową masą ciała. Od momentu rozpoczęcia terapii liczba chorych z nadmierną masą ciała wzrosła prawie trzykrotnie.

**Tab.26. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IA, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent
Nadwaga	10/57	17,5%	21/57	36,8%
Norma	25/57	43,8%	30/57	52,63%
Nieznaczne niedożywienie	13/57	22,8%	3/57	5,2%
Niedożywienie	7/57	12,2%	3/57	5,2%
Wyniszczenie	2/57	3,5%	0/57	0%

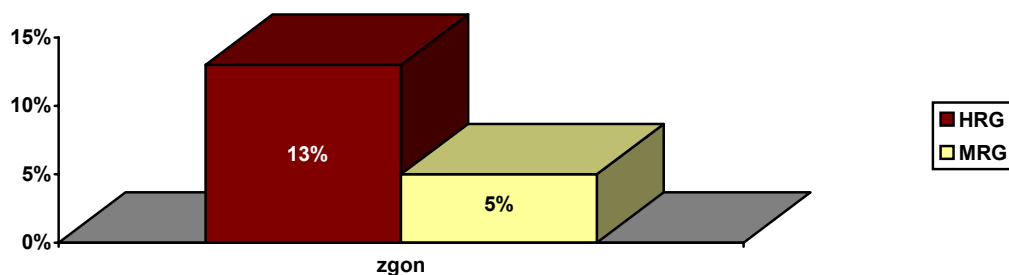
**Tab.27. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	0/19	0%	6/19	31,5%
Norma	10/19	52,6%	7/19	36,8%
Nieznaczne niedożywienie	2/19	10,5%	1/19	5,2%
Niedożywienie	4/19	21%	3/19	15,7%
Wyniszczenie	3/19	15,7%	2/19	10,5%

**Tab.28. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ALL, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	10/76	13%	27/76	35,5%
Norma	35/76	46%	37/76	48,6%
Nieznaczne niedożywienie	15/76	19,7%	4/76	5,2%
Niedożywienie	11/76	14,4%	6/76	7,8%
Wyniszczenie	5/76	6,5%	2/76	2,6%

Analiza częstości zgonów w badanych podgrupach wykazała, że w podgrupie wysokiego ryzyka zgonów było więcej niż w podgrupie standardowego ryzyka. Niepomyślnie zakończyło leczenie 4 z 23 ( 17,39%) pacjentów w podgrupie IB i 3 z 60 (5%) w podgrupie IA.



**Rys.23. Częstość zgonów pacjentów z grup standardowego i wysokiego ryzyka**

Łącznie w obu grupach zmarło 7 pacjentów. W grupie wysokiego ryzyka ( IB) zgon chorego wiązano z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego u 1/4 pacjentów, a w grupie standardowego ryzyka ( IA ) u 1/3 pacjentów.

Powikłanie gastroenterotoksyczne, które stało się bezpośrednią przyczyną zgonu, to masywny krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Obaj zmarli pacjenci byli w stanie remisji hematologicznej.

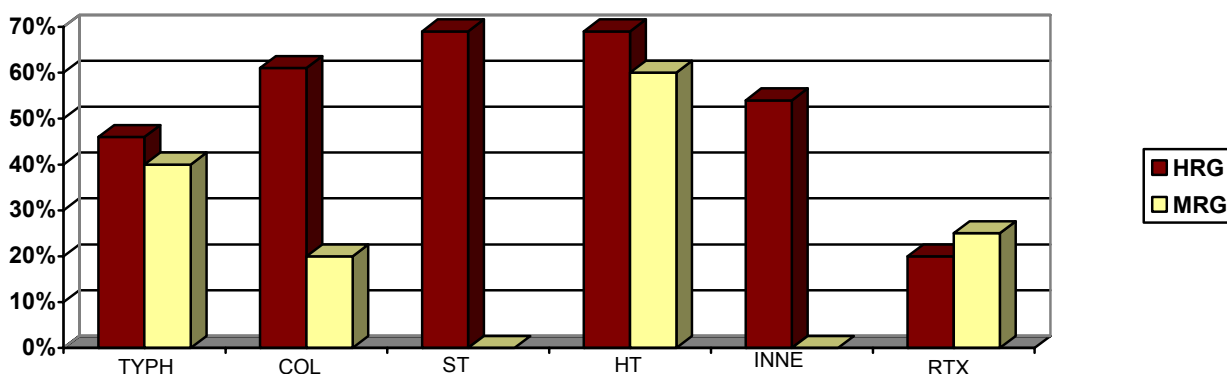
## 6. Analiza porównawcza podgrup IIA, IIB pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, oraz ilości zgonów.

Dzieci z podgrup IIA i IIB poddano analizie porównawczej częstości występowania powikłań gastroenterotoksycznych. Wyniki tej analizy przedstawiono w formie tabeli i wykresu.

**Tab.29. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podgrupy IIA i IIB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE *	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
AML	40%	20%	0%	60%	0%	25%
MRG	2 / 5	1 / 5	0 / 5	3 / 5	0 / 5	1/4
AML	46,15%	61,53%	69,23%	69,23%	53,84%	20%
HRG	6 / 13	8 / 13	9 / 13	9 / 13	7 / 13	1/5

\*krwawienie z przewodu pokarmowego , naciek okołodbytniczy , ropień międzypętlowy , krwawienie do jamy otrzewnej, bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego.



**Rys.24. Porównanie częstości występowania powikłań gastroenterotoksycznych w podgrupach IIA i IIB.**

W podgrupie IIB (HRG) częściej rozpoznawano powikłania gastroenterotoksyczne w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego niż w podgrupie IIA (MRG).

Stwierdzono znacznie częstsze występowanie zapalenia jamy ustnej i innych powikłań gastroenterotoksycznych w grupie wysokiego ryzyka (IIB). Powikłania te dotyczyły odpowiednio 69,23% (9/13) i 53,84% (7/13) pacjentów grupy wysokiego ryzyka. W grupie standardowego ryzyka żaden pacjent nie przeżył takich powikłań. Stwierdzone różnice pomiędzy podgrupą IIA i IIB były znamienne statystycznie (dokładny test Fishera 1-stronny  $p=0,01$  dla zapalenia jamy ustnej,  $p=0,04$  dla innych powikłań gastroenterotoksycznych).

Nasilenie zmian w jamie ustnej było wysokie, ponieważ u ponad 50% pacjentów rozpoznano 3 i 4 stopień toksyczności.

**Tab.30. Stopień nasilenia zmian w jamie ustnej obserwowany w podgrupie wysokiego i standardowego ryzyka.**

ZAPALENIE BŁON ŚLUZOWYCH JAMY USTNEJ				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
AML	0%	0%	0%	0%
MRG	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
AML	0%	44,4%	22%	33,3%
HRG	0 / 9	4 / 9	2 / 9	3 / 9

W podgrupie wysokiego ryzyka stwierdzono również częstsze występowanie zapalenia jelita (8/13; 61% pacjentów gr. IIB i 1/5; 20% pacjentów gr. IIA) – różnice jednak nie były znamienne statystycznie (dokładny test Fishera 1-stronny  $p=0,14$ ). Obserwowane stany zapalne jelit w grupie wysokiego ryzyka miały z reguły bardzo ciężki przebieg, bowiem aż u 75% pacjentów z colitis rozpoznano 4 stopień uszkodzenia jelita. U 12,5% pacjentów postawiono diagnozę 2 oraz 3 stopnia toksyczności.

Zapalenie jelita rozpoznano tylko u jednego pacjenta z grupy standardowego ryzyka, niemniej było to powikłanie o dużym stopniu nasilenia ( 4 stopień ).

**Tab.31.Stopień nasilenia zmian w jelitach obserwowany w grupie wysokiego i standardowego ryzyka.**

<b>ZAPALENIE JELITA</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>
AML	0%	0%	0%	<b>100%</b>
MRG	0 / 1	0 / 1	0 / 1	1 / 1
AML	0%	12,5%	12,5%	<b>75%</b>
HRG	0 / 8	1 / 8	1 / 8	6 / 8

Radioterapii na OUN w grupie IIA poddanych było 4 z 5 pacjentów. Tylko u 1 wystąpiło powikłanie pod postacią anoreksji (25%).W podgrupie IIB naświetlania OUN przeżyło 5 z 13 pacjentów, wymioty wystąpiły u jednego chorego ( 20% ).

Zwrócono uwagę, że częstość występowania typhlitis była wprawdzie w podgrupie wysokiego ryzyka większa niż w podgrupie ryzyka standardowego, to jednak te różnice nie były tak duże jak różnice pomiędzy grupami standardowego i wysokiego ryzyka u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Procent dzieci, u których postawiono rozpoznanie typhlitis w podgrupie IIA i IIB wynosił odpowiednio 40% i 46,15%.Różnice te nie były znamienne statystycznie ( dokładny tes Fishera 1-stronny p=0,61)

W grupie standardowego ryzyka stopień uszkodzenia komórek wątrobowych był znacznie nasilony. U wszystkich pacjentów rozpoznano 3 stopień toksycznego uszkodzenia wątroby. W grupie wysokiego ryzyka najczęściej rozpoznawano 2 i 3 stopień hepatotoksyczności.

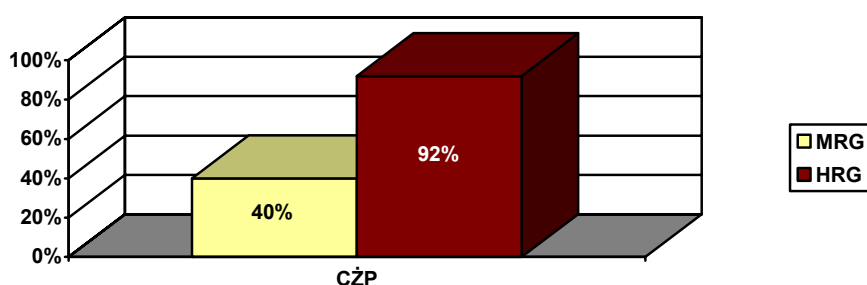
**Tab.32. Stopień uszkodzenia komórki wątrobowej obserwowany w podgrupie wysokiego i standardowego ryzyka.**

TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
AML	0%	0%	100%	0%
MRG	0 / 3	0 / 3	3 / 3	0 / 3
AML	11,11%	33,33%	44,44%	11,11%
HRG	1 / 9	3 / 9	4 / 9	1 / 9

Wśród dzieci z toksycznym uszkodzeniem wątroby po chemioterapii u jednego pacjenta z grupy wysokiego ryzyka ( IIB ) stwierdzono zakażenie wirusem hepatotropowym – HBV. Przebył on hepatopatię 4 stopnia.

Pozostali pacjenci, u których stwierdzono podwyższone poziomy transaminaz podczas prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego byli wolni od zakażenia wirusami HCV, HBV, CMV lub innymi patogenami, które mogą być odpowiedzialne za uszkodzenie komórek wątrobowych.

Całkowitego żywienia pozajelitowego w grupie wysokiego ryzyka wymagało 92% pacjentów, natomiast w grupie standardowego ryzyka 40% pacjentów. Stwierdzone różnice były znamienne statystycznie ( dokładny test Fishera 1-stronny  $p=0,04$ ).

**Rys.24. Częstość włączenia CZP u pacjentów z grupy standardowego i wysokiego ryzyka z rozpoznaniem AML**

Tego sposobu odżywiania pacjenci z podgrupy IIB ( HRG ) wymagali dłużej niż pacjenci z podgrupy IIA ( MRG ). Średni okres stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wynosił 8,15 dnia , a u pacjentów z grupy standardowego ryzyka 3 dni. Różnice stwierdzane pomiędzy dwoma grupami są statystycznie istotne (  $t_e = 2,46$  ;  $p = 0,025$  ).

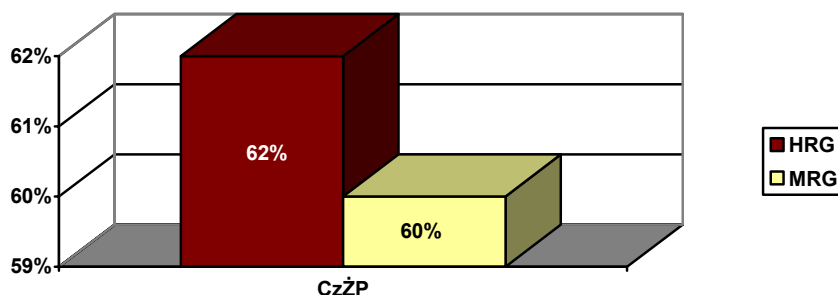
Analizując przyczyny włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego zauważono różnice pomiędzy badanymi podgrupami. W grupie standardowego ryzyka colitis, stomatitis, hepatitis i inne powikłania gastrotoksyczne rzadziej były przyczyną włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego niż w grupie wysokiego ryzyka. Jedynie typhlitis było prawie tak samo często przyczyną całkowitego żywienia pozajelitowego w obu badanych podgrupach. Wyniki te ściśle wiążą się z obserwowanymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi obserwowanymi w obu grupach ryzyka.

**Tab.33. Udział poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych w całkowitym żywieniu pozajelitowym w podgrupach IIA i IIB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE
AML MRG	40%	20%	0%	10%	0%
AML HRG	46,1%	54%	23%	15,4%	38,5%

Częściowe żywienie pozajelitowe stosowane było w obu badanych podgrupach równie często. W podgrupie IIA wymagało tego sposobu leczenia wspomagającego 60% pacjentów, zaś w podgrupie IIB 62% pacjentów. Różnice pomiędzy grupą wysokiego i standardowego ryzyka nie były znamienne statystycznie (dokładny test Fishera 1-stronny  $p = 0,67$ ). Średni okres prowadzenia pacjenta na takim żywieniu wynosił w grupie standardowego ryzyka 2,4 dnia, a w grupie wysokiego ryzyka 3,38 dnia. Na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$  różnice nie są statystycznie istotne (  $t_e = 0,56$  ;  $p = 0,57$  ).





**Rys.25. Częstość włączania CzŻP u pacjentów grupy standardowego i wysokiego ryzyka z rozpoznaniem AML.**

Zauważono, że w grupie standardowego ryzyka jedyną przyczyną stosowania częściowego żywienia pozajelitowego było toksyczne uszkodzenie wątroby. Tego rodzaju leczenia włączanego z powodu hepatotoksyczności wymagało 60% pacjentów podgrupy IIA. Natomiast w podgrupie IIB, toksyczne uszkodzenie wątroby było drugą po zapaleniu jelita przyczyną stosowania tego typu żywienia.

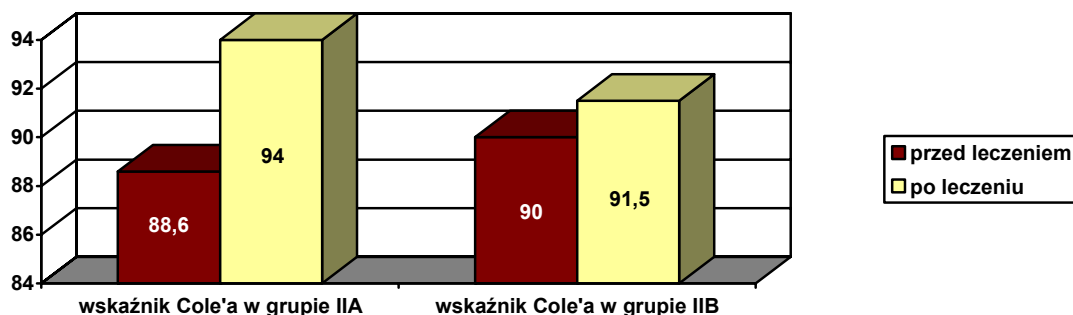
**Tab.34. Udział poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych w częściowym żywieniu pozajelitowym w podgrupach IIA i IIB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE
AML MRG	0%	0%	0%	60%	0%
AML HRG	8%	54%	23%	46%	15%

W grupach standardowego i wysokiego ryzyka nie było stosowane leczenie chirurgiczne.

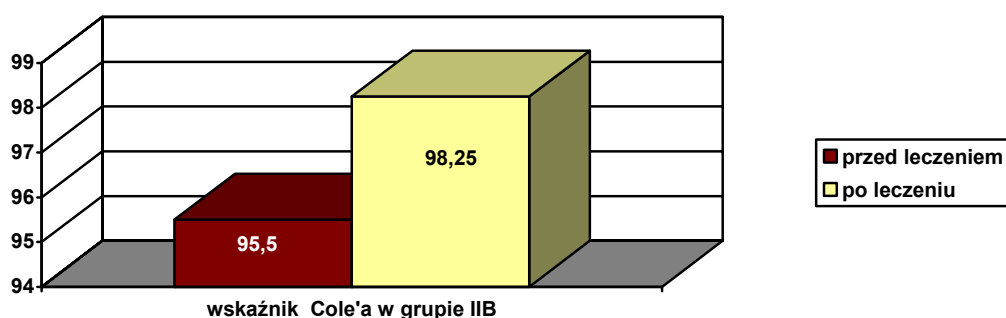
Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Coile'a stwierdzono, że stan odżywienia pacjentów z rozpoznaniem AML MRG i HRG którzy pomyślnie zakończyli leczenie uległ w trakcie leczenia poprawie. Średni wskaźnik Cole'a przed leczeniem wynosił w grupie IIA 88,6 a po leczeniu wzrósł do 94,0. W grupie wysokiego ryzyka (IIB)

wartość wyliczonego średniego wskaźnika Cole'a przed leczeniem wynosiła 90,0 , a po leczeniu 91,5 .



**Rys.26. Wartość wskaźnika Coile'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML MRG i AML HRG, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

Analiza zmian stanu odżywienia pacjentów, którzy niepomyślnie zakończyli leczenie (byli to tylko pacjenci z grupy IIB, ponieważ żaden z pacjentów grupy IIA nie zmarł) wykazała, że ich stan odżywienia w trakcie trwania leczenia również uległ poprawie. Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG 95,5 a po zakończeniu leczenia 98,25.



**Rys.27. Wartość wskaźnika Coile'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG, którzy zmarli.**

Interpretacja wartości wskaźnika Cole'a u poszczególnych pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że w grupie standardowego i wysokiego ryzyka odsetek

dzieci z nadwagą nie uległ zmianie (tabele 1 i 2 ). Inaczej niż w grupie dzieci z rozpoznaniem ALL, gdzie zaobserwowano znaczący wzrost liczby pacjentów z nadwagą po zakończonym leczeniu. W populacji wszystkich dzieci wyleczonych z ostrej białaczki szpikowej, odsetek pacjentów z nadwagą był znacznie niższy niż dzieci z prawidłową masą ciała. Od momentu rozpoczęcia terapii liczba chorych z nadmierną masą ciała nie zmieniła się.

**Tab.34. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IIA, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	1/5	20%	1/5	20%
Norma	1/5	20%	2/5	40%
Nieznaczne niedożywienie	0/5	0%	0/5	0%
Niedożywienie	2/5	40%	1/5	20%
Wyniszczenie	1/5	20%	1/5	20%

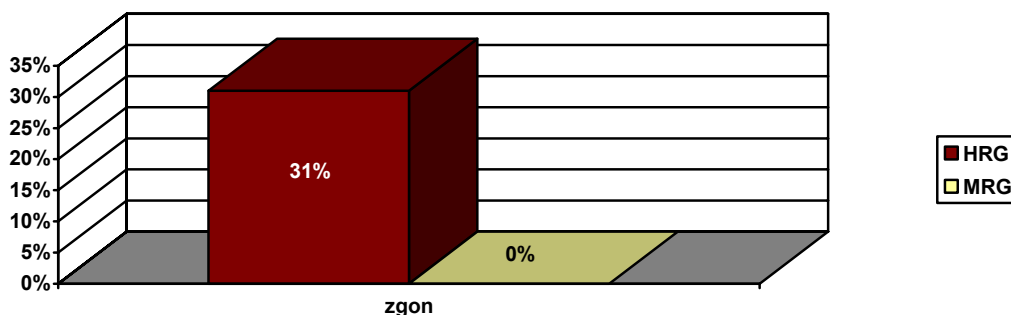
**Tab.35. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IIB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	0/9	0%	0/9	0%
Norma	4/9	44,4%	6/9	66,6%
Nieznaczne niedożywienie	2/9	22,2%	2/9	22,2%
Niedożywienie	3/9	33,3%	1/9	11,1%
Wyniszczenie	0/9	0%	0/9	0%

**Tab.36. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu wszystkich pacjentów z rozpoznaniem AML, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	1/14	7%	1/14	7%
Norma	5/14	35,7%	7/14	50%
Nieznaczne niedożywienie	2/14	14%	2/14	14%
Niedożywienie	5/14	35,7%	3/14	21,4%
Wyniszczenie	1/14	7%	2/14	14%

Częstość zgonów w badanych podgrupach była znacznie większa w podgrupie wysokiego ryzyka. W podgrupie IIB stwierdzono zgon 4 z 13 (30,76%) pacjentów, natomiast w podgrupie IIB wszyscy pacjenci pomyślnie zakończyli leczenie przeciwnowotworowe. Stwierdzane różnice nie były znamienne statystycznie (dokładny test Fishera 1-stronny  $p=0,23$ ).

**Rys.28. Częstość zgonów pacjentów z rozpoznaniem AML w grupie standardowego i wysokiego ryzyka.**

W grupie wysokiego ryzyka zmarło 4/13 pacjentów. Zgon chorego wiązano z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego u wszystkich chorych. Jako powikłania prowadzące do upośledzenia funkcji życiowych przyjęto krwawienie z przewodu pokarmowego i typhlitis. Dwóch zmarłych pacjentów było w stanie remisji hematologicznej, u dwóch powikłania ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły w czasie progresji choroby zasadniczej.

7. Analiza porównawcza pacjentów z grup wysokiego i standardowego ryzyka, pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.

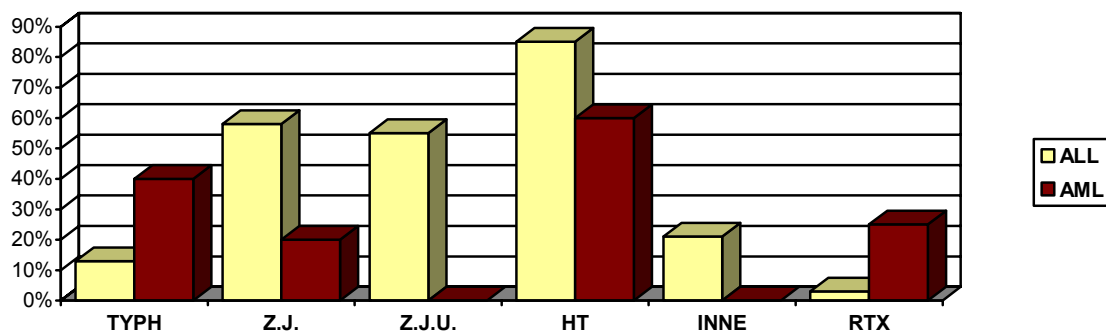
Zadano sobie pytanie, czy obserwuje się różnice w częstości występowania określonych powikłań gastroenterotoksycznych pomiędzy dziećmi zakwalifikowanymi do tej samej grupy ryzyka, ale z różnym rozpoznaniem choroby podstawowej? Analizie poddano pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej i ostrej białaczki szpikowej.

#### 7.1. Analiza porównawcza grup standardowego ryzyka u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML.

Analizie poddano pacjentów z podgrupy IA i IIA. Porównanie częstości występowania poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych u pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML zakwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka wykazała, że u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej częstość zapalenia jelita, zapalenia jamy ustnej, toksycznego uszkodzenia wątroby czy innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego była większa niż u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

**Tab.37. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów grupy IA i IIA.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROT.	ZABURZENIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
<b>ALL</b>	13%	<b>58%</b>	<b>55%</b>	<b>85%</b>	<b>21%</b>	3%
MRG	8 / 60	<b>35 / 60</b>	<b>34 / 60</b>	<b>51 / 60</b>	<b>9 / 60</b>	1/32
<b>AML</b>	40%	<b>20%</b>	<b>0%</b>	<b>60%</b>	<b>0%</b>	<b>25%</b>
MRG	<b>2 / 5</b>	1 / 5	0 / 5	3 / 5	0 / 5	<b>1 / 4</b>



**Rys.29. Porównanie częstości występowania poszczególnych powikłań gastroenterotoksycznych w podgrupach IA i IIA.**

Zapalenie jelita występowało u 58,33% dzieci z rozpoznaniem ALL MRG, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem AML MRG powikłanie to dotyczyło tylko jednego z pięciu pacjentów (20%). Colitis w podgrupie IA (ALL MRG) miał wysoki stopień nasilenia, przeważał 3 i 4 stopień uszkodzenia jelita.

**Tab.39. Stopień nasilenia zmian w jelicie obserwowany w podgrupie IA i IIA.**

ZAPALENIE JELITA				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
<b>AML</b>	0%	0%	0%	<b>20%</b>
MRG	0 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5
<b>ALL</b>	8,57%	42,85%	<b>22,85%</b>	<b>25,71%</b>
MRG	3 / 35	15 / 35	8 / 35	9 / 35

Zapalenie jamy ustnej dotyczyło 55% pacjentów podgrupy IA. U dzieci z podgrupy IIA takie powikłanie nie wystąpiło. W grupie dzieci z rozpoznaniem ALL MRG dominował 2 i 3 stopień nasilenia stomatitis.

**Tab.40. Stopień nasilenia zmian w jamie ustnej obserwowany w podgrupie IA i IIA.**

<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
<b>AML</b>	0%	0%	0%	0%
MRG	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
<b>ALL</b>	2,94%	<b>50%</b>	<b>35,2%</b>	11,76%
MRG	1 / 34	<b>17 / 34</b>	<b>12 / 34</b>	4 / 34

Inne powikłania gastroenterotoksyczne w ogóle nie występowały w grupie badanych dzieci z ostrą białaczką szpikową. Wśród dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej te powikłania dotyczyły około 22% pacjentów.

Toksyczne uszkodzenie wątroby wystąpiło u 85% pacjentów podgrupy IA i 60% pacjentów podgrupy IIA. Stopień uszkodzenia wątroby w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego był podobny w obu podgrupach. U wszystkich 3 pacjentów z ostrą białaczką szpikową i hepatopatią rozpoznawano 3 stopień hepatotoksyczności (100%). U dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej przeważał 2 i 3 stopień. (odpowiednio 23,52% i 68,62% pacjentów).

**Tab.41. Stopień uszkodzenia komórki wątrobowej obserwowany w podgrupie IA i IIA.**

TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
<b>AML</b>	0%	0%	<b>100%</b>	0%
HRG	0 / 3	0 / 3	<b>3 / 3</b>	0 / 3
<b>ALL</b>	3,9%	<b>23,52%</b>	<b>68,62%</b>	3,9%
HRG	2 / 51	<b>12 / 51</b>	<b>35 / 51</b>	2 / 51

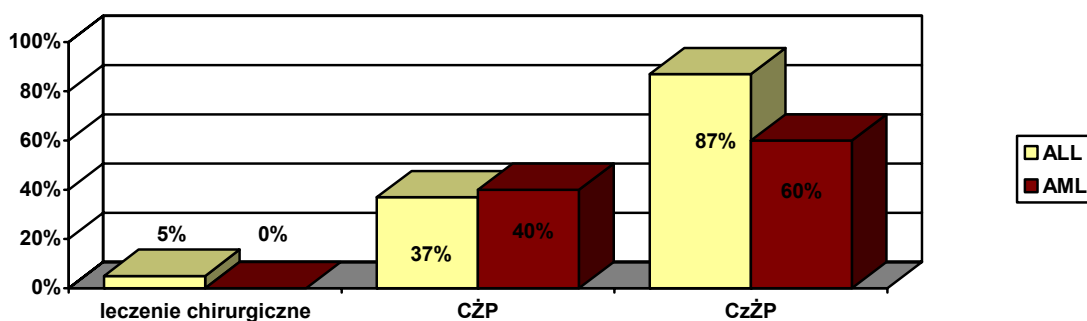
Rozpoznanie typhlitis , podobnie jak w analizowanej poprzednio grupie HRG , częściej występowało u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki mieloblastycznej ( 40 % pacjentów ) niż ostrej białaczki limfoblastycznej ( 13,33% pacjentów).

Powikłania po radioterapii występowały częściej u dzieci z rozpoznaniem AML , bo dotyczyły 20% pacjentów , w porównaniu z 3% pacjentów z rozpoznaniem ALL.

Na podstawie analizy stosowanego leczenia wspomagającego stwierdzono, że częstość włączania całkowitego żywienia pozajelitowego w oby podgrupach była zbliżona i wynosiła 31,03% w podgrupie IA oraz 40% w podgrupie IIA.

Znacznie częściej natomiast stosowano częściowe żywienie pozajelitowe u dzieci z rozpoznaniem ALL ( około 87% pacjentów ), w porównaniu z pacjentami z rozpoznaniem AML( 60% pacjentów ).

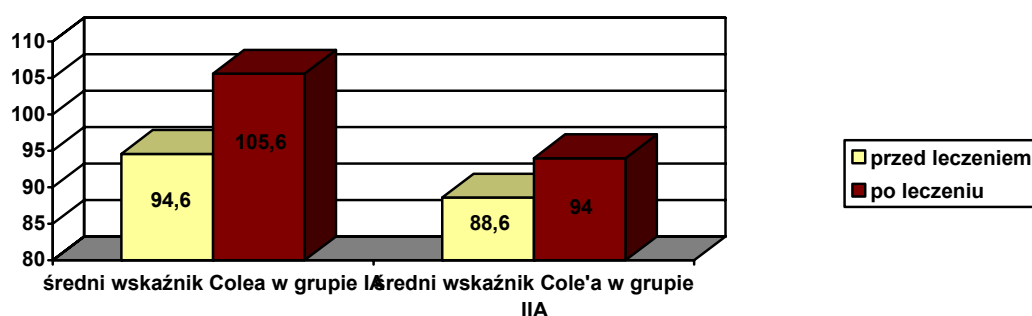
Podobnie częstość interwencji chirurgicznej w tej podgrupie IA była większa niż w podgrupie IIA i wynosiła 5% podczas gdy pacjenci z podgrupy IIA nie wymagali w ogóle takiego leczenia.





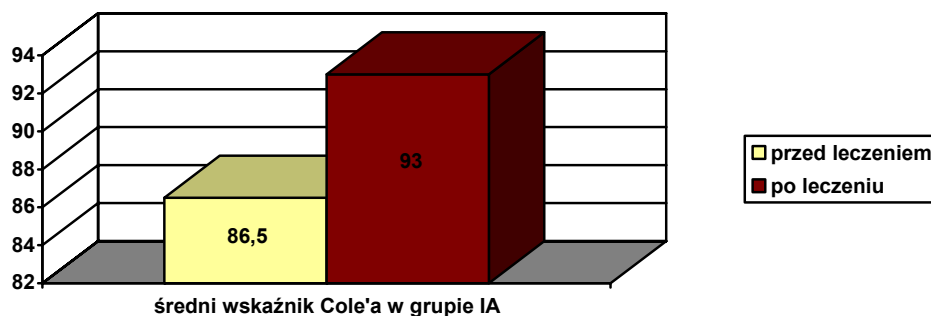
**Rys.30. Częstość stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego oraz leczenia chirurgicznego u pacjentów z grupy IA i IIA.**

Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Coile'a stwierdzono, że stan odżywienia pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie zarówno w grupie IA jak i IIA uległ w trakcie leczenia poprawie. Zauważono, że u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG średni stan odżywienia, podobnie jak w analizowanych grupach wysokiego ryzyka, uległ większej poprawie niż u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML MRG. Średni wskaźnik Cole'a u pacjentów z rozpoznaniem ALL MRG (grupa IA) przed leczeniem wynosił 94,6 a po leczeniu wzrósł do 105,6. Wzrost wartości tego wskaźnika u pacjentów z rozpoznaniem AML MRG (grupa IIA) nie był już tak duży. Przed leczeniem średnia jego wartość wynosiła 88,6, a po leczeniu 94.



**Rys.31. Wartość średniego wskaźnika Cole'a u pacjentów grupy IA i IIA, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

Analiza zmian stanu odżywienia pacjentów, którzy niepomyślnie zakończyli leczenie (byli to tylko pacjenci z grupy IA, ponieważ żaden z pacjentów grupy IIA nie zmarł) wykazała, że ich stan odżywienia w trakcie trwania leczenia również uległ poprawie. Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG 86,5, a po zakończeniu leczenia 93.



**Rys.32. Wartość średniego wskaźnika Cole'a u pacjentów grupy IA, którzy zmarli.**

Interpretacja wartości wskaźnika Cole'a u poszczególnych pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że w grupie IA (ALL MRG) wzrósł znacznie odsetek dzieci z nadwagą, podczas gdy u pacjentów z grupy IIA (AML MRG) nie obserwowano tej prawidłowości (tabele 1 i 2).

**Tab.42. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IA, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent
Nadwaga	10/57	17,5%	21/57	36,8%
Norma	25/57	43,8%	30/57	52,63%
Nieznaczne niedożywienie	13/57	22,8%	3/57	5,2%
Niedożywienie	7/57	12,2%	3/57	5,2%
Wyniszczenie	2/57	3,5%	0/57	0%

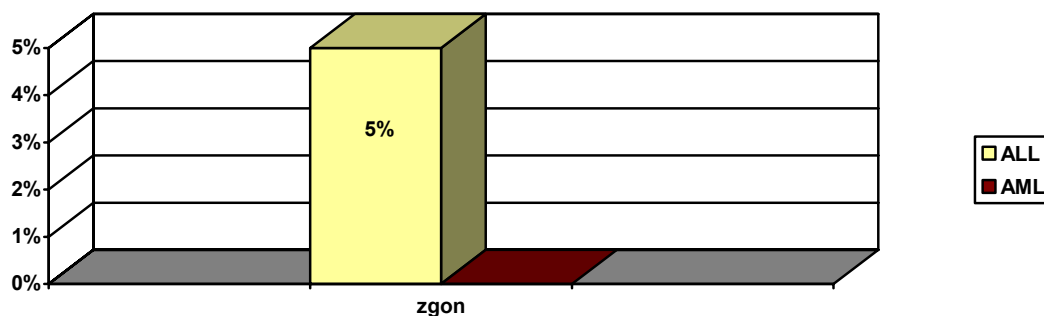
**Tab.43. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IIA, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
	Liczba	Procent	Liczba	Procent
Nadwaga	1/5	20%	1/5	20%
Norma	1/5	20%	2/5	40%

Nieznaczne niedożywienie	0/5	0%	0/5	0%
Niedożywienie	2/5	40%	1/5	20%
Wyniszczenie	1/5	20%	1/5	20%

W populacji dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej o standardowym stopniu ryzyka, odsetek pacjentów z nadwagą od momentu rozpoczęcia terapii wzrósł dwukrotnie (tabela 3).

Inaczej niż w grupie wysokiego ryzyka kształtuje się częstość zgonów. W grupie MRG większą ilość niepowodzeń w leczeniu zaobserwowano u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej ( podgrupa IA), która wynosiła 5%. Wszystkie dzieci z tej grupy ryzyka, z rozpoznaniem ostrej białaczki mieloblastycznej ( podgrupa IIA ) zakończyły leczenie pomyślnie.



**Rys.33. Częstość zgonów w grupie IA i IIA.**

## 2.2. Analiza porównawcza grup wysokiego ryzyka (HRG) u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML ( podgrupa IB i IIB ).

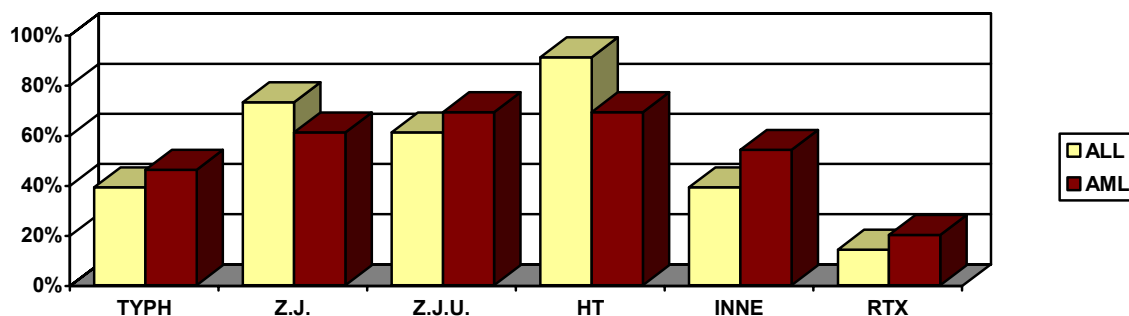
Analizie porównawczej poddano pacjentów podgrupy IB i IIB.

Częstość określonych powikłań leczenia przeciwnowotworowego ze strony przewodu pokarmowego u dzieci z rozpoznaniem ALL I AML zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

**Tab.44.Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podgrupy IB i IIB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE	ZABURZENIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
<b>ALL</b>	39,13%	<b>73,91%</b>	60,87%	<b>91%</b>	39,13%	14,2%
HRG	9 / 23	<b>17 / 23</b>	14 / 23	<b>21 / 23</b>	9 / 23	2/14

<b>AML</b>	<b>46,15%</b>	61,54%	<b>69,23%</b>	69, 23%	<b>53,85%</b>	<b>20%</b>
HRG	<b>6 / 13</b>	8 / 13	<b>9 / 13</b>	9 / 13	<b>7 / 13</b>	<b>1/5</b>



**Rys.34. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podgrupy IB i IIB**

Stwierdzono, że u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka ( podgrupa IIB ) częściej obserwowano takie powikłania jak:

- typhlitis ( 46,15% wszystkich pacjentów z tej grupy ),
- zapalenie jamy ustnej ( 69,23% wszystkich pacjentów z tej grupy )
- innych powikłań gastroenterotoksycznych (54% wszystkich pacjentów z tej grupy).

U pacjentów z podgrupy IB powikłania te występowały rzadziej : typhlitis rozpoznano u 39% pacjentów , zapalenie jamy ustnej u 61% pacjentów , a inne powikłania gastrotoksyczne u 39% pacjentów z tej grupy.

Stwierdzane różnice nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yates = 0,003;  $p = 0,95$  dla typhlitis, test  $\chi^2$  Yates = 0,19;  $p = 0,88$  dla zapalenia jamy ustnej , test  $\chi^2$  Yates = 0,25;  $p = 0,61$  dla innych powikłań gastroenterotoksycznych ).

Zapalenie jelita oraz toksyczne uszkodzenie wątroby częściej występowały u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (73% i 93% pacjentów), niż u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki mieloblastycznej (61% i 69% pacjentów). Różnice pomiędzy tymi dwoma grupami nie były znamienne statystycznie (test  $\chi^2$  Yates = 0,15;  $p = 0,69$  dla zapalenia jelita, test  $\chi^2$  Yates = 1,54;  $p = 0,21$  dla hepatotoksyczności).

Analiza wykazała, że tolerancja radioterapii w obu grupach była dobra. Powikłania po tym rodzaju leczenia przeciwnowotworowego dotyczyły 20% pacjentów z rozpoznaniem AML HRG i 14,2% pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG.

Toksyczność stosowanego leczenia oceniano także analizując stopień nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych w obu podgrupach.

Stwierdzono, że w grupie pacjentów z rozpoznaniem AML HRG stopień nasilenia zmian w jelitach był zazwyczaj bardzo wysoki. U 75% pacjentów z colitis z podgrupy IIB rozpoznano 4 stopień nasilenia zmian. W grupie dzieci z rozpoznaniem ALL HRG tak nasilone zapalenie jelita występowało tylko u 41% pacjentów z colitis.

**Tab.45. Stopień nasilenia zmian w jelitach obserwowany w podgrupach wysokiego ryzyka u pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML.**

ZAPALENIE JELITA				
	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
<b>AML</b>	0%	12,5%	12,5%	<b>75%</b>
HRG	0/8	1 / 8	1 / 8	<b>6 / 8</b>
<b>ALL</b>	5,8%	23,5%	29,4%	<b>41,17%</b>
HRG	1 / 17	4 / 17	5 / 17	<b>7 / 17</b>

Częstość występowania zmian zapalnych w jamie ustnej była nieco wyższa wśród dzieci z rozpoznaniem AML. U około 55,5% pacjentów z tym powikłaniem z grupy IIB rozpoznano 3 i 4 stopień toksyczności, podczas gdy u pacjentów z grupy IB te same stopnie nasilenia zmian w jamie ustnej stwierdzono u około 57% pacjentów.

**Tab.46. Stopień nasilenia zmian w jamie ustnej obserwowany w podgrupach wysokiego ryzyka u pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML.**

<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
<b>AML</b>	0%	44,4%	<b>22,2%</b>	<b>33,3%</b>
HRG	0 / 9	4 / 9	<b>2 / 9</b>	<b>3 / 9</b>
<b>ALL</b>	14,2%	28,5%	<b>35,7%</b>	<b>21,4%</b>
HRG	2 / 14	4 / 14	<b>5 / 14</b>	<b>3 / 14</b>

W grupie dzieci z rozpoznaniem ALL HRG stopień uszkodzenia komórek wątrobowych był wysoki. U ponad 71% pacjentów z hepatopatią rozpoznano 3 stopień hepatotoksyczności. W grupie AML HRG pacjentów z toksycznym uszkodzeniem wątroby 3 stopnia było mniej, powikłanie to dotyczyło nieco ponad 44% pacjentów tej grupy.

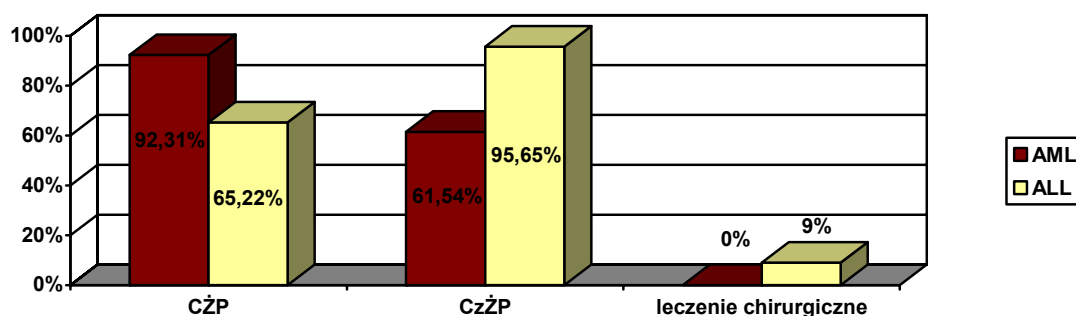
**Tab.47. Stopień uszkodzenia komórki wątrobowej obserwowany w podgrupie wysokiego ryzyka u pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML.**

<b>TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
<b>AML</b>	11,1%	33,3%	<b>44,4%</b>	11,1%
HRG	1 / 9	3 / 9	<b>4 / 9</b>	1 / 9
<b>ALL</b>	4,76%	23,8%	<b>71,42%</b>	0%
HRG	1 / 21	5 / 21	<b>15 / 21</b>	0 / 21

Przeanalizowano również w obu podgrupach częstość włączania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, oraz stosowania leczenia chirurgicznego.

Stwierdzono, że całkowite żywienie pozajelitowe włączane było częściej u dzieci z rozpoznaniem AML i dotyczyło 92,31% pacjentów, w porównaniu z dziećmi, u których postawiono rozpoznanie ALL (70% pacjentów). Stwierdzone różnice pomiędzy badanymi grupami nie były znamienne statystycznie (test  $\chi^2$  Yatesa = 1,96;  $p = 0,16$ ).

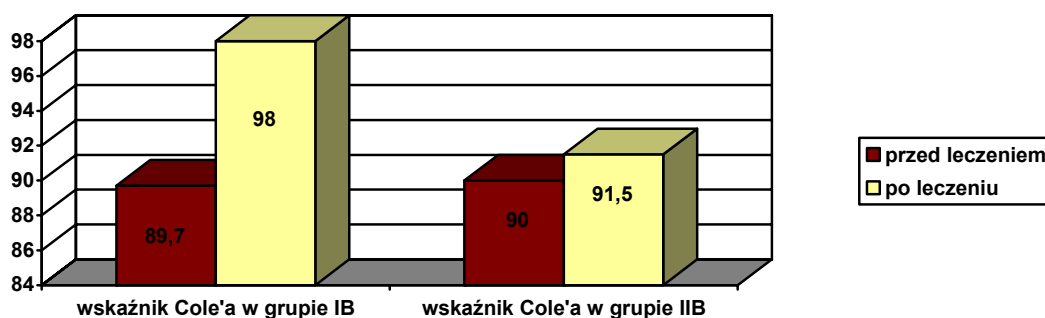
Natomiast częściowe żywienie pozajelitowe znacznie częściej stosowano jako terapię wspomagającą u pacjentów z podgrupy IB ( 96% pacjentów ).Różnice pomiędzy podgrupami IB i IIB były znamienne statystycznie (test  $\chi^2$  Yatesa = 4,71;  $p=0,02$  ). W obu podgrupach leczenie chirurgiczne rzadko było wymagane i dotyczyło w podgrupie IB jedynie 9% pacjentów. W podgrupie IIB nikt nie wymagał interwencji chirurgicznej z powodu powikłań gastroenterotoksycznych .



**Rys.35. Częstość stosowanego całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego oraz leczenia chirurgicznego w podgrupie wysokiego ryzyka u pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML.**

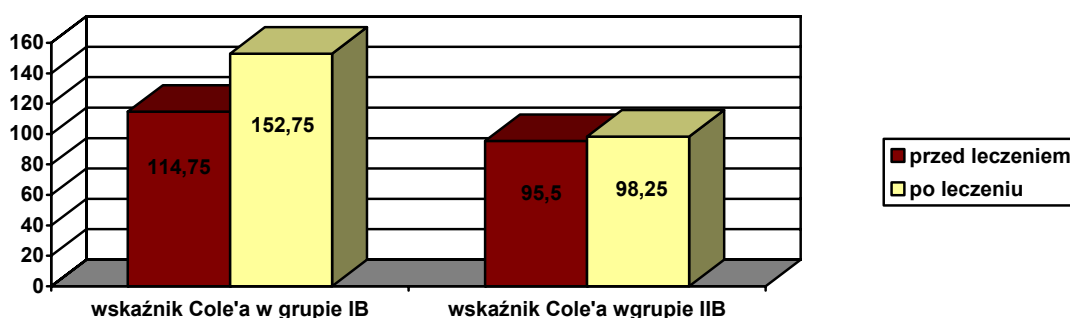
Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Coile'a stwierdzono, że stan odżywienia pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie zarówno w grupie IB jak i IIB uległ w trakcie leczenia poprawie. Zauważono, że u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG średni stan odżywienia uległ większej poprawie niż u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG. Średni wskaźnik Cole'a u pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG (grupa IB) przed leczeniem wynosił 89,7 a po leczeniu wzrósł do 98. Wzrost wartości tego wskaźnika u pacjentów z rozpoznaniem AML HRG (grupa IIB) nie był już tak duży. Przed leczeniem średnia jego wartość wynosiła 90, a po leczeniu 91,5.





**Rys.36. Wskaźnik Cole'a przed leczeniem i po leczeniu u pacjentów z podgrupy IB i IIB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

Analiza zmian stanu odżywienia pacjentów, którzy niepomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że pomimo złego rokowania ich stan odżywienia w momencie stwierdzenia zgonu był również dobry, a nawet uległ poprawie w trakcie trwania terapii. Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG 114,75 a po zakończeniu leczenia 152,75. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG przed leczeniem wartość tego wskaźnika była 95,5, a po zakończonym leczeniu wzrosła do 98,25.



**Rys.37. Wskaźnik Cole'a przed leczeniem i po leczeniu u pacjentów z podgrupy IB i IIB, którzy zmarli.**

Interpretacja wartości wskaźnika Cole'a u poszczególnych pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że w grupie IB (ALL HRG) wzrósł znacznie odsetek dzieci z nadwagą, podczas gdy u pacjentów z grupy IIB (AML HRG) nie obserwowano tej prawidłowości.

W populacji dzieci wyleczonych z ostrej białaczki limfoblastycznej o wysokim stopniu ryzyka, odsetek pacjentów z nadwagą był niewiele niższy niż dzieci z prawidłową masą ciała. Od momentu rozpoczęcia terapii liczba chorych z nadmierną masą ciała wzrosła ponad trzykrotnie.

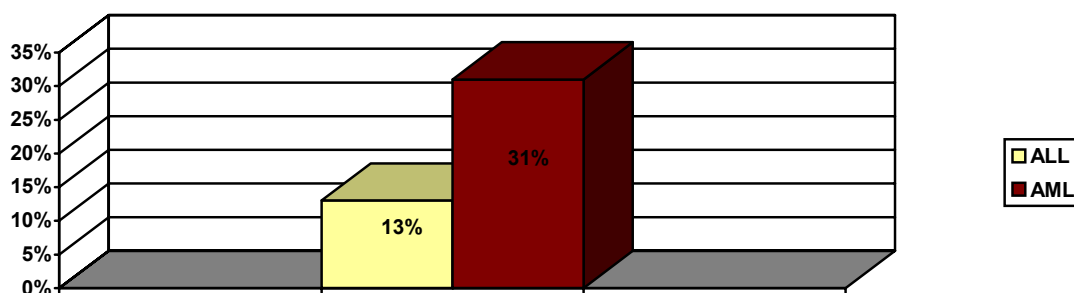
**Tab.48. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	0/19	0%	6/19	31,5%
Norma	10/19	52,6%	7/19	36,8%
Nieznaczne niedożywienie	2/19	10,5%	1/19	5,2%
Niedożywienie	4/19	21%	3/19	15,7%
Wyniszczenie	3/19	15,7%	2/19	10,5%

**Tab.49. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu pacjentów grupy IIB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
Nadwaga	0/9	0%	0/9	0%
Norma	4/9	44,4%	6/9	66,6%
Nieznaczne niedożywienie	2/9	22,2%	2/9	22,2%
Niedożywienie	3/9	33,3%	1/9	11,1%
Wyniszczenie	0/9	0%	0/9	0%

Częstość zgonów była większa w grupie dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka ( IIB ) i wynosiła 30,76%. W grupie dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zmarło 13,04% pacjentów. Różnice te nie były znamienne statystycznie ( test  $\chi^2$  Yatesa = 0,72;  $p = 0,39$  ).



**Rys.38. Częstość zgonów w grupie IB i IIB.**

W grupie dzieci z rozpoznaniem ALL HRG zmarło 3 z 23 pacjentów. U jednego pacjenta bezpośrednią przyczyną zgonu było krwawienie z przewodu pokarmowego, pacjent był w remisji choroby nowotworowej. Dwóch pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. W grupie pacjentów z rozpoznaniem AML HRG zmarło 4 z 13 pacjentów. U wszystkich pacjentów zgon chorego wiązano powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego, przy czym u 2 pacjentów powikłania te były bezpośrednią przyczyną zgonu – pacjenci byli w remisji choroby nowotworowej.

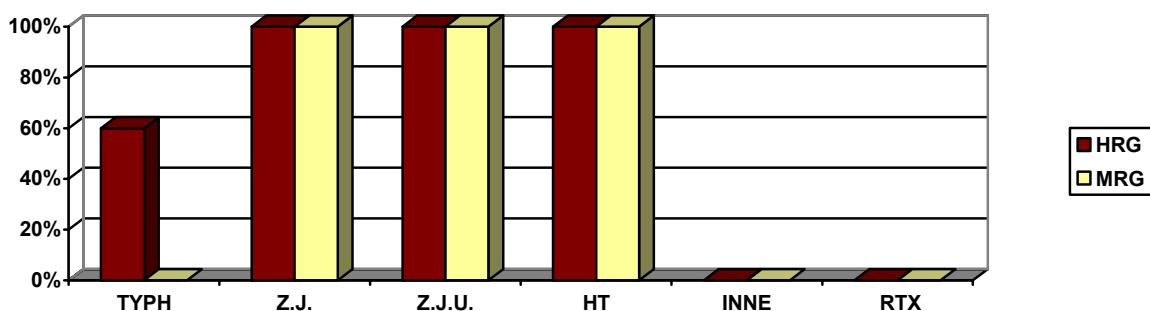
**8. Analiza pacjentów z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej, pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego oraz ilości zgonów.**

Analizie poddano dzieci, u których postawiono rozpoznanie białaczki przed ukończeniem przez nich 1 roku życia. Porównano pacjentów zakwalifikowanych do grupy standardowego (podgrupa IIIA) i wysokiego (podgrupa IIIB) ryzyka.

Obydwie pacjentki z podgrupy standardowego ryzyka były leczone według programu BFM 90 i Dana Faber Cancer Institute 1994. Natomiast wszystkich pięciu pacjentów z podgrupy wysokiego ryzyka leczono zgodnie z protokołami LMB 89, Interfant 99, New York II, i Dana Faber Cancer Institute 1994. Wyniki tej analizy przedstawiono w formie tabeli i wykresu.

**Tab.50. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podgrup IIIA i IIIB.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KATNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPLENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMEWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
B.N.	0%	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	0%	0%
<b>MRG</b>	0/2	<b>2/2</b>	<b>2/2</b>	<b>2/2</b>	0/2	0/1
B.N.	<b>60%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	0%	0%
<b>HRG</b>	<b>3/5</b>	<b>5/5</b>	<b>5/5</b>	<b>5/5</b>	0/5	0/0



**Rys.39. Porównanie częstości występowania powikłań gastroenterotoksycznych w podgrupach IIIA i IIIB.**

U trzech pacjentów z grupy wysokiego ryzyka podczas leczenia przeciwnowotworowego rozpoznano typhlitis. Powikłanie to dotyczyło 2 pacjentów z rozpoznaniem ALL i AML, leczonych według programu Interfant 99 i 1 pacjenta z rozpoznaniem ALL który odbywał terapię zgodnie z programem LMB 89. W grupie standardowego ryzyka takiego powikłania nie obserwowano.

Pozostałe powikłania gastroenterotoksyczne takie jak zapalenie jelita, zapalenie jamy ustnej czy toksyczne uszkodzenie wątroby wystąpiły u obu pacjentek z grupy standardowego ryzyka. W grupie wysokiego ryzyka zapalenie jelita i zapalenie błon śluzowych jamy ustnej rozpoznano u wszystkich dzieci.

Stopień nasilenia tych powikłań gastroenterotoksycznych u większości dzieci z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej był wysoki. U ponad 85% ( 6 / 7 ) pacjentów z zapaleniem jelita lub zapaleniem jamy ustnej stopień nasilenia zmian był 3 bądź 4 stopnia.

**Tab.51. Stopień nasilenia zmian w jelitach obserwowanych w podgrupach wysokiego i standardowego ryzyka dzieci z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej.**

<b>ZAPALENIE JELITA</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
B.N.	0%	0%	<b>50%</b>	<b>50%</b>
<b>MRG</b>	0 / 2	0/2	<b>1/2</b>	<b>1/2</b>
B.N.	20%	0%	<b>40%</b>	<b>40%</b>
<b>HRG</b>	1/5	0/5	<b>2/5</b>	<b>2/5</b>

**Tab.52. Stopień nasilenia zmian w jamie ustnej obserwowanych w podgrupach wysokiego i standardowego ryzyka dzieci z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej.**

<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
B.N.	0%	0%	<b>50%</b>	<b>50%</b>
<b>MRG</b>	0 / 2	0 / 2	<b>1 / 2</b>	<b>1 / 2</b>
B.N.	0%	20%	<b>40%</b>	<b>40%</b>
<b>HRG</b>	0 / 5	1 / 5	<b>2 / 5</b>	<b>2 / 5</b>

U wszystkich 7 pacjentów z grupy III na pewnym etapie leczenia rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby. Osiągnęło ono 3 stopień toksyczności u wszystkich pacjentów z podgrupy standardowego ryzyka i u 3 z 5 ( 60%) z podgrupy wysokiego ryzyka. U dwóch pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozpoznano 2 stopień toksyczności. U żadnego pacjenta nie rozpoznano współistnienia zakażenia wirusem hepatotropowym.

**Tab.53.Stopień toksycznego uszkodzenia komórki wątrobowej obserwowany w podgrupach wysokiego i standardowego ryzyka dzieci z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej.**

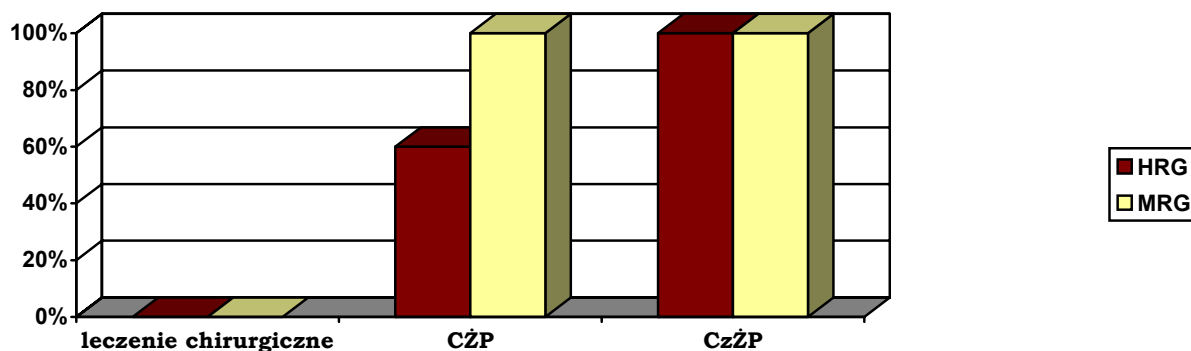
<b>TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY</b>				
	<b>STOPIEŃ 1</b>	<b>STOPIEŃ 2</b>	<b>STOPIEŃ 3</b>	<b>STOPIEŃ 4</b>
B.N.	0%	0%	<b>100%</b>	0%
<b>MRG</b>	0 / 2	0 / 2	<b>2 / 2</b>	0 / 2
B.N.	0%	<b>40%</b>	<b>60%</b>	0%
<b>HRG</b>	0 / 5	<b>2 / 5</b>	<b>3 / 5</b>	0 / 5

Jedna pacjentka z grupy standardowego ryzyka, leczona według protokołu BFM 90, otrzymała naświetlania na OUN , które przeszła bez powikłań.

Częstość włączania całkowitego żywienia pozajelitowego była większa u dzieci zakwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka ( dotyczyła obu pacjentek z tej grupy - 100% ).W grupie wysokiego ryzyka tej drogi odżywiania wymagało 3 z 5 pacjentów. Średni czas odżywiania pacjentów tą drogą wynosił w grupie wysokiego ryzyka 7,6 dnia, a w grupie standardowego ryzyka 7 dni.

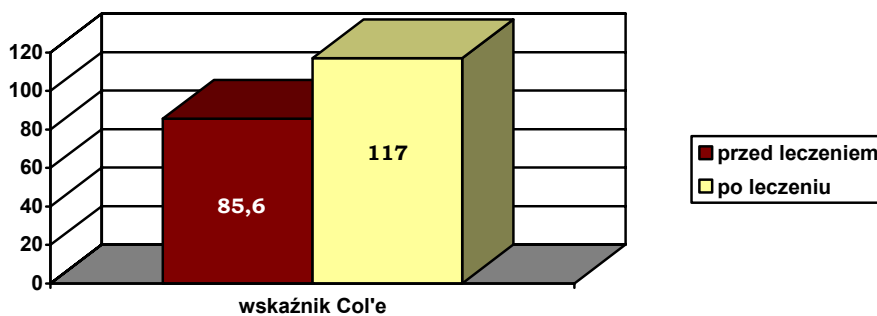
Wszyscy pacjenci z grupy III na pewnym etapie leczenia przeciwnowotworowego wymagali częściowego żywienia pozajelitowego. Trwało ono średnio w grupie wysokiego ryzyka 8,2 dnia , a w grupie standardowego ryzyka 7,5 dnia.

W obu podgrupach żaden pacjent nie wymagał leczenia chirurgicznego.



**Rys.40. Częstość stosowanego leczenia chirurgicznego i włączenia całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego w podgrupach IIIA i IIIB.**

Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Coile'a stwierdzono, że stan odżywienia wszystkich pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie uległ w trakcie leczenia poprawie. Średni wskaźnik Cole'a przed leczeniem wynosił 85,6 a po leczeniu wzrósł do 117.



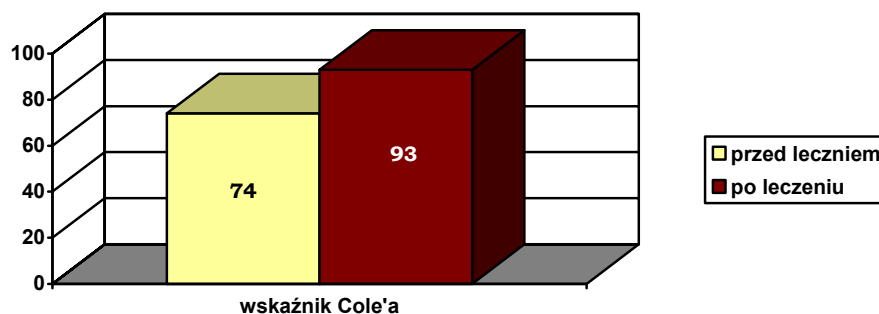
**Rys.41. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z podgrup IIIA i IIIB, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

W populacji wszystkich niemowląt wyleczonych z ostrej białaczki, odsetek pacjentów z nadwagą po zakończonym leczeniu był wyższy niż w momencie stawiania diagnozy.

**Tab.54. Stan odżywienia przed leczeniem i po zakończonym leczeniu wszystkich pacjentów z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

STAN ODŻYWIENIA	LICZBA PACJENTÓW PRZED LECZENIEM		LICZBA PACJENTÓW PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU	
	liczba	procent	liczba	procent
Nadwaga	1/6	<b>16,6%</b>	3/6	<b>50%</b>
Norma	1/6	16,6%	2/6	33,3%
Nieznaczne Niedożywienie	1/6	16,6%	0/6	0%
Niedożywienie	1/6	16,6%	0/6	0%
Wyniszczenie	2/6	33,3%	1/6	16,6%

Stan odżywienia trzech pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy zmarli również uległ poprawie w trakcie prowadzonej terapii. Średni wskaźnik Cole'a wyliczony dla tych pacjentów przed leczeniem wynosił 74, a po leczeniu wzrósł do 93.

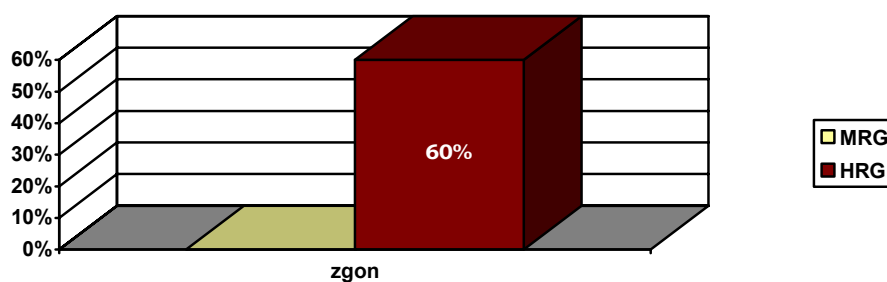


**Rys.42. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i mojego zakończeniu u pacjentów z podgrup IIIA i IIIB, którzy zmarli.**

U dwójki dzieci z rozpoznaniem ALL z grupy wysokiego ryzyka 12 miesięcy po postawieniu pierwotnego rozpoznania doszło do wznowy białaczki.



W sumie w grupie wysokiego ryzyka zmarło 3 / 5 pacjentów. U 2 pacjentów ze wznową białaczki bezpośrednią przyczyną zgonu była progresja choroby, u 1 zgon wiązano z powikłaniami gastroenterotoksycznymi w przebiegu terapii i uogólnioną grzybicą. Ten pacjent był w remisji choroby nowotworowej nowotworowej. W podgrupie IIIB obie pacjentki pomyślnie zakończyły leczenie.



**Rys.43. Częstość zgonów pacjentów z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej z grup standardowego i wysokiego ryzyka.**

**9. Analiza pacjentów ze wznową ostrej białaczki pod względem częstości obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych, stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, leczenia chirurgicznego, stanu odżywienia oraz ilości zgonów.**

Analizie poddano pacjentów z grupy IV. Stanowiło ją 24 pacjentów u których obserwowano 35 epizodów nawrotu choroby nowotworowej.

**U 17 pacjentów obserwowano jeden nawrót choroby.** Wiek chorych w momencie rozpoznania I nawrotu wynosił od 1 8/12 do 15 5/12 lat ( średni wiek 9,38 lat ). W badanej grupie stwierdzono niewielką przewagę płci męskiej – 9 chłopców ( 52,94%).

**U 6 pacjentów rozpoznano dwa nawroty choroby.** Wiek chorych w momencie postawienia rozpoznania pierwszego nawrotu wynosił od 4 8/12 do 17 10/12 ( średni wiek 10,8 lat), natomiast w momencie postawienia drugiego nawrotu pacjenci byli w wieku od 5 4/12 do 19 2/12 lat (średni wiek 11,63 lat). W grupie tej nie stwierdzono przewagi żadnej z płci – 3 chłopców i 3 dziewczynki.

U jednego pacjenta [ 61.1 ] obserwowano 5 nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej.

#### **6.1. Analiza pacjentów, u których doszło do jednego nawrotu choroby nowotworowej.**

U pacjentów , którzy przebyli jeden nawrót choroby najczęściej , ponieważ aż u 11 z 17 pacjentów obserwowano toksyczne uszkodzenie wątroby ( 64,7% ). Było to zazwyczaj poważne uszkodzenie komórki wątrobowej - u 8 z 11 pacjentów rozpoznano 3 lub 4 stopień hepatotoksyczności. U 3 z 11 pacjentów stwierdzono zakażenie wirusem C zapalenia wątroby. U żadnego chorego nie wykryto obecności HBsAg czy wczesnego antygenu wirusa cytomegalii.

Drugimi co do częstości powikłaniem ze strony przewodu pokarmowego rozpoznawanym u tych pacjentów było zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, obserwowano je u 9 z 17 pacjentów (52,94%). Nieco rzadziej dochodziło do zapalenia jelita. Powikłanie to dotyczyło 8/17 pacjentów (47,05%). Oba powikłania miały przebieg kliniczny ciężki.

U 4 pacjentów rozpoznano martwicze zapalenia jelita kątniczego (23,52%). U pozostałych 3 dzieci (17,64%) obserwowano inne powikłania gastrotoksyczne. Było to u dwójki dzieci zapalenie okołodbytnicze i u jednego dziecka krwawienie z przewodu pokarmowego.

Radioterapii (jądra) poddano tylko 1 pacjenta, przeszedł on leczenie bez powikłań.

Częstość tych powikłań przedstawiono w tabeli poniżej.

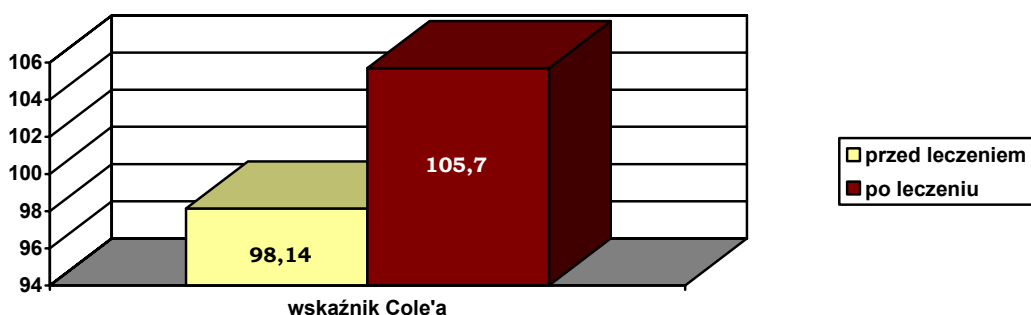
**Tab.55. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów, u których doszło do jednego nawrotu choroby nowotworowej.**

MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE*	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
4/17	8/17	9/17	11/17	3/17	0/1
23,52%	47,05%	52,94%	<b>64,70%</b>	17,64%	0%

Całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 11 z 17 pacjentów (64,70%) Najczęstszą przyczyną jego włączenia było ciężkie zapalenie jamy ustnej (5/11 pacjentów) i typhlitis (4/11 pacjentów). Długość całkowitego żywienia pozajelitowego wynosiła średnio 6,7 dnia.

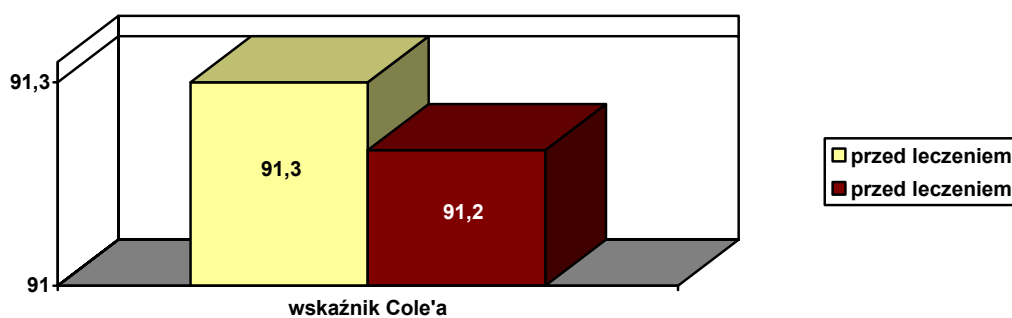
Częściowe żywienie pozajelitowe włączano w tej grupie chorych tylko nieco częściej. Takiego leczenia wspomagającego wymagało 12 z 17 pacjentów (70,58%) a trwało ono średnio 4,58 dnia. Najczęstszą przyczyną jego stosowania było toksyczne uszkodzenie wątroby. Z tego powodu częściowe żywienie stosowano aż u 10 z 12 pacjentów (83%). Jeden pacjent wymagał zabiegu chirurgicznego z powodu wglóbnienia jelita (5,88%).

Stan odżywienia pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie uległ w trakcie leczenia poprawie. Średni wskaźnik Cole'a przed leczeniem wynosił 98,14 a po leczeniu wzrósł do 105,7.



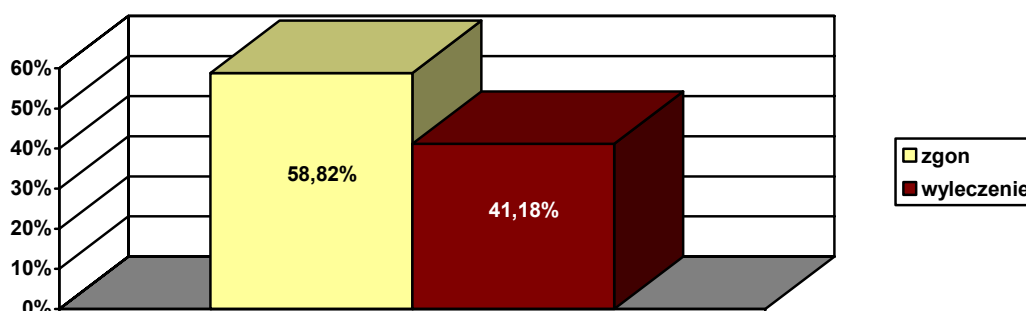
**Rys.44. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów, u których doszło do jednego nawrotu ostrej białaczki, a którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

Takiej prawidłowości nie zaobserwowano u pacjentów, którzy zmarli. Ich średni stan odżywienia nie zmienił się. Średni wskaźnik Cole'a wyliczony dla tych pacjentów przed leczeniem wynosił 91,3 a po leczeniu 91,2.



**Rys.45. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów, u których doszło do jednego nawrotu ostrej białaczki i którzy zmarli.**

Zmarło 10 z 17 pacjentów ( 58,82%). U ośmiorga dzieci przyczyną śmierci była progresja choroby nowotworowej. Z powodu powikłań choroby zasadniczej bądź leczenia, zmarło dwóch chorych: jeden z powodu krwawienia do OUN , a drugi z powodu wstrząsu septycznego, który rozwinął się w przebiegu martwiczego zapalenia kątnicy.



**Rys.46. Częstość zgonów u pacjentów, u których doszło do jednego nawrotu ostrej białaczki.**

## 6.2. Analiza pacjentów, u których doszło do dwóch nawrotów choroby nowotworowej.

Analizując grupę pacjentów, u których rozpoznano dwa nawroty choroby nowotworowej stwierdzono, że w czasie leczenia pierwszego nawrotu najczęściej dochodziło u nich do toksycznego uszkodzenia wątroby. Powikłanie to rozpoznano u 5 z 6 pacjentów (83,33%). Wśród nich u jednego stwierdzono współistnienie zapalenia wątroby typu C, a u 3 zapalenia wątroby typu B. U żadnego pacjenta nie rozpoznano zakażenia wirusem cytomegalii. Wśród analizowanych chorych były to najczęściej poważne uszkodzenia komórki wątrobowej. Poziom transaminaz odpowiadał u czterech pacjentów 3 stopniowi hepatotoksyczności, a u jednego 4 stopniowi.

Drugim co do częstości powikłaniem gastroenterotoksycznym w tej grupie pacjentów było zapalenie jamy ustnej, dotyczyło bowiem aż 4 z 6 pacjentów (66,66%). Przeważał 3 stopień toksyczności. Typhlitis i zapalenie jelita wystąpiło u pojedynczych chorych. Naświetlaniom poddano jednego pacjenta (jądra), które przeszedł bez powikłań. U jednego pacjenta wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego. Natomiast w tej grupie nikt nie wymagał leczenia chirurgicznego z powodu powikłań gastroenterotoksycznych.

**Tab.56. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podczas leczenia pierwszej wznowy ostrej białaczki.**

MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE*	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOWEGO ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
16,66%	16,6%	<b>66,66%</b>	<b>83,33%</b>	16,66%	0%
1/6	1/6	<b>4/6</b>	<b>5/6</b>	1/6	0/1

W czasie leczenia pierwszego nawrotu choroby całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 3 z 6 pacjentów (50%). Trwało ono średnio 2,66 dnia, a przyczyną jego włączenia było martwicze zapalenie jelita, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jelita i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Częściowe żywienie pozajelitowe stosowane było częściej. Takiego leczenia wspomagającego wymagało 5 z 6 pacjentów (83,33%), a najczęstszą przyczyną jego stosowania było toksyczne uszkodzenie wątroby, bowiem wymagali go wszyscy pacjenci z tym powikłaniem (5/6 pacjentów.). Tego rodzaju wspomaganie żywieniowe trwało średnio 8,8 dnia.

Podczas leczenia drugiego nawrotu u tych pacjentów, równie często rozpoznawano zapalenie jelita, zapalenie jamy ustnej i toksyczne uszkodzenie wątroby. Te powikłania rozpoznano u 3 z 6 pacjentów (50%). Były to głównie powikłania o 3 i 4 stopniu toksyczności. Ilość pacjentów z zapaleniem wątroby typu C i typu B nie zwiększyła się.

Dotyczyły one tych samych pacjentów co podczas leczenia pierwszego nawrotu. Czyli WZW C przebył 1 pacjent, a WZW B 3 pacjentów.

Martwicze zapalenie kątnicy rozwinęło się u jednego pacjenta (16,66%) i nie był to ten sam pacjent, który przebył typhlitis w trakcie leczenia pierwszego nawrotu białaczki.

Radioterapii poddano 3 pacjentów. Naświetlano OUN, miednicę i jądra. U pacjenta, który przeszedł naświetlania w okolicy miednicy wystąpiły krótkotrwałe bóle brzucha. Pozostałych dwóch pacjentów radioterapię przebyło bez powikłań.

Podobnie jak podczas leczenia pierwszego nawrotu krwawienie z przewodu pokarmowego wystąpiło u jednego chorego, jednak powikłanie to nie dotyczyło tego samego dziecka.

**Tab.57. Częstość powikłań gastroenterotoksycznych obserwowanych u pacjentów podczas leczenia drugiego nawrotu ostrej białaczki.**

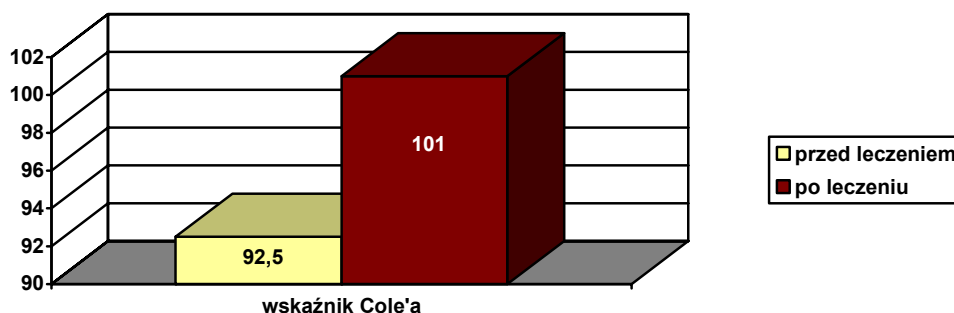
MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ	TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE*	POWIKŁANIA ZE STRONY PRZEWODU POKARMOwego ZWIĄZANE Z RADIOTERAPIĄ
16,66%	<b>50%</b>	<b>50%</b>	<b>50%</b>	16,66%	33,33%
1/6	<b>3/6</b>	<b>3/6</b>	<b>3/6</b>	1/6	1/3

Całkowitego żywienia pozajelitowego podczas leczenia drugiego nawrotu choroby nowotworowej wymagało 3 z 6 pacjentów ( 50% ), przy czym tylko jedna pacjentka była odżywiana w ten sposób podczas leczenia pierwszej wznowy. Średni okres prowadzenia dzieci na tym rodzaju żywienia wynosił 14,6 dnia. Najczęstszymi przyczynami jego włączenia było zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i ciężkie zapalenie jelita .

Częściowego żywienia pozajelitowego wymagali prawie wszyscy pacjenci ( 5 z 6 pacjentów), a najczęstszą przyczyną jego stosowania było zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i toksyczne uszkodzenie wątroby. Średni okres jego trwania wynosił 13,4 dnia.

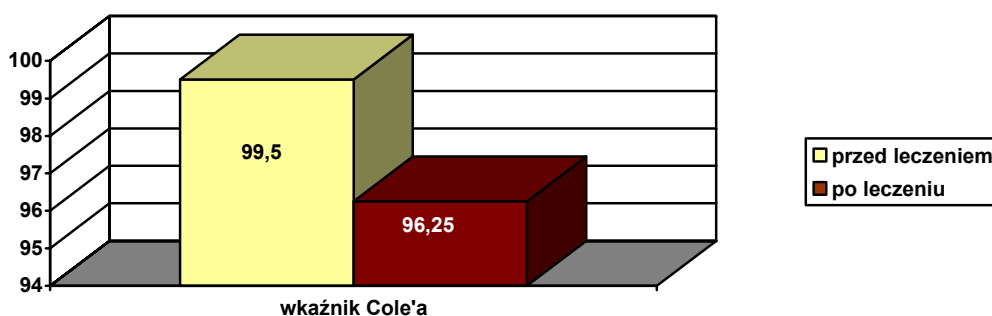
Analizując stan odżywienia tych pacjentów zauważono, że podczas całego leczenia pacjenci, którzy pomyślnie zakończyli leczenie poprawili swój stan odżywienia.

Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który przed leczeniem wynosił 92,5, a po leczeniu wzrósł do 101.



**Rys.47. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia drugiej wznowy u pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.**

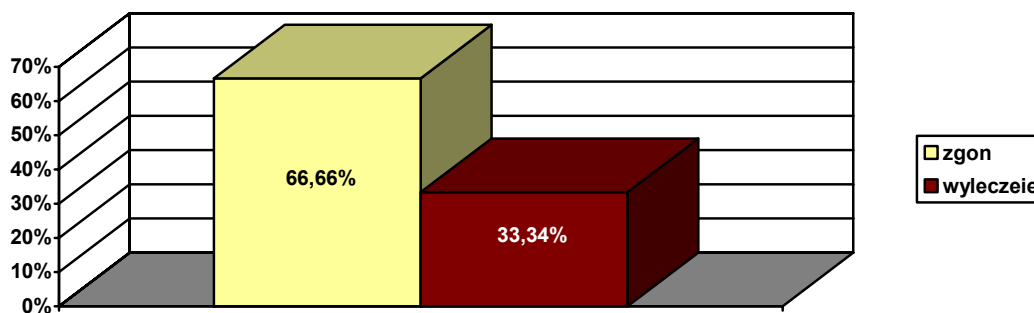
U pacjentów, którzy zmarli doszło w trakcie terapii do pogorszenia ich stanu odżywienia. Średni wskaźnik Cole'a w momencie rozpoczynania leczenia drugiej wznowy wynosił 99,5, a po stwierdzeniu zgonu 96,25.



**Rys.48. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po zakończeniu leczenia drugiej wznowy białaczki, u pacjentów, którzy zmarli.**

Zmarło 4 z 6 pacjentów ( 66,66%). U wszystkich bezpośrednią przyczyną śmierci była progresja choroby nowotworowej, przy czym u dwóch pacjentów zgon wiązano także z istniejącymi powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego takimi jak typhlitis i krwawienie z przewodu pokarmowego.





**Rys.49.** Częstość zgonów u pacjentów, u których doszło do dwóch nawrotów ostrej białaczki.

#### **Epikryza pacjenta, u którego doszło do 5 wznów ostrej białaczki limfoblastycznej [1].**

Chłopiec dwuletni został przyjęty do Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Endokrynologii AMG 16.11.1989 roku z podejrzeniem ostrej białaczki. Na podstawie badania szpiku i badania immunologicznego postawiono rozpoznanie ALL L1 B-cell i włączono leczenie według schematu Murphy ( VIII cykli chemioterapii ) od 17.09.1989 do 20.08.1990. Podczas II cyklu u pacjenta wystąpiło ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby (4 stopień toksyczności) po podaży metotreksatu. Nie stwierdzono wówczas współistniejącego zakażenia jakimkolwiek wirusem hepatotropowym. Pozostałe cykle schematu Murphy pacjent przeżył już bez powikłań gastroenterotoksycznych. Leczenie podtrzymujące zakończył 15.08.1992 roku. 20.08.1992 wystąpiły bóle kończyn i brzucha, i pacjent zgłosił się do Kliniki. Rozpoznano I nawrót hematologiczny. Włączono leczenie wg schematu BFM 85, w trakcie którego chory dwukrotnie przeżył zapalenie błon śluzowych jamy ustnej 2 i 3 stopnia podczas podaży metotreksatu. Przez cały okres leczenia utrzymywały się podwyższone poziomy transaminaz. Stwierdzono wówczas antygenemię HBs oraz obecność przeciwciał anty HCV. Z tego powodu chłopiec został zdyskwalifikowany z przeszczepu szpiku.

W grudniu 1993 roku rozpoznano II wznowę szpikową ostrej białaczki limfoblastycznej. Zweryfikowano wówczas rozpoznanie na ALL L2-L3 common. Włączono leczenie według schematu BFM 85 dla wznów, które było powikłane przejściowym toksycznym uszkodzeniem trzustki po Ervinazie. Pacjent nie wyeliminował antygenu HBs, utrzymywały się przeciwciała anty HCV.

19.01.1994 roku rozpoznano III wznowę szpikowo-narządową w postaci nacieku okołosutkowatego i stanu zapalnego ucha prawego. Pacjent był leczony według schematu BFM 90 dla B ALL. Ze względu na wielokrotne obciążenie wątroby cytostatykami i obecne czynne wirusowe zapalenie wątroby, w trakcie bloków AA i BB zredukowano dawkę metotreksatu z 5 na 1g/m<sup>2</sup>. Leczenie powikłane było wystąpieniem skrzepliny przyściennej w prawym sercu, która po leczeniu heparyną uległa lizie, oraz zapaleniem błon śluzowych jamy ustnej 2 stopnia po podaży metotreksatu. Leczenie zakończył 29.06. 1995 roku. 17.10.1995 roku, po półtoramiesięcznej przerwie od zakończenia ostatniego leczenia rozpoznano u chłopca IV wznowę procesu nowotworowego i podjęto decyzję o włączeniu terapii ambulatoryjnie według programu francuskiego według Pei. Ponieważ w trakcie leczenia 30.04.1996 wystąpiło ostre zapalenie ucha środkowego z jednoczesnym nasileniem procesu białaczkowego ( w szpiku 100% blastów ) pacjenta przyjęto do Kliniki rozpoznając V wznowę. Ze względu na stwierdzone wówczas cechy toksycznego uszkodzenia wątroby i wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, zdecydowano o włączeniu leczenia zgodnego z programem BFM 90 dla grupy standardowego ryzyka. Przez cały okres leczenia utrzymywał się podwyższony poziom transaminaz, oraz pojawiły się objawy neurotoksyczne podczas stosowania protokołu M pod postacią drgawek toniczno-klonicznych oraz zaburzeń chodu. Schemat leczenia wielokrotnie modyfikowano ze względu na przekroczenie toksycznych dawek cytostatyków. Od początku maja stopniowemu pogorszeniu ulegały także parametry funkcji wątroby, pojawiły się obrzęki, ascites zaburzenia krzepnięcia krwi. Dnia 26.05.1997 stwierdzono zgon pacjenta spowodowany progresją choroby podstawowej.

### **13. Zależność rodzaju obserwowanych powikłań gastroenterotoksycznych od stosowanego w terapii protokołu leczniczego.**

Zadano sobie pytanie czy powikłania gastroenterotoksyczne występują częściej na określonych etapach leczenia. Analizie poddano kolejno podgrupę IA, IB, IIA, IIB. Wykluczono z analizy grupę III ( białaczki niemowlęce ) z powodu dużej różnorodności stosowanych schematów terapeutycznych w tej grupie.

#### **13.1. Analiza pacjentów z podgrupy IA pod względem momentu występowania powikłań gastroenterotoksycznych.**

Podgrupę badaną stanowiło 60 pacjentów w wieku od 1 3/12 do 16 2/12 lat( średni wiek 6,4 lat ). Pacjenci byli leczeni według następujących schematów terapeutycznych:

- 59 pacjentów leczonych według. BFM 90
- 1 pacjent leczony według. MURPHY

Większość pacjentów z podgrupy IA leczona była wg schematu BFM 90. Zaobserwowano, że podczas stosowania protokołu 1 rozpoznawano u leczonych dzieci

większość powikłań gastroenterotoksycznych. Jedynie zapalenie jamy ustnej występowało znacznie częściej podczas stosowania wysokich dawek metotreksatu podczas protokołu M.

**BFM 90 – 59 pacjentów**

	<b>ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE</b>	<b>PROTOKÓŁ 1</b>	<b>PROTOKÓŁ M</b>	<b>PROTOKÓŁ 2</b>
<b>TYPHLITIS</b>	9	<b>67%</b>	22%	11%
<b>ZAPALENIE JALITA</b>	37	<b>65%</b>	11%	24%
<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>	53	28%	<b>49%</b>	23%
<b>HEPATOTOKSYCZNOŚĆ</b>	67	<b>52%</b>	21%	27%
<b>INNE POWIKŁANIA</b>	13	<b>58%</b>	25%	17%
<b>LECZENIE CHIRURGICZNE</b>	3	33%	33%	33%

**MURPHY – 1 pacjent**

Pacjent przebył colitis (1x) i hepatitis (3x).

### **13.2. Analiza pacjentów z podgrupy IB pod względem momentu występowania powikłań gastroenterotoksycznych.**

Podgrupę badaną stanowiło 23 pacjentów w wieku od 1 7/12 do 15 lat (średni wiek 6,82 lat). Pacjenci byli leczeni według następujących schematów terapeutycznych:

- 11 pacjentów leczonych według. BFM 90
- 7 pacjentów leczonych według. New York II
- 3 pacjentów leczonych według. LMB 89
- 2 pacjentów leczonych według. BFM 95

Stwierdzono, że podczas leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, grupy wysokiego ryzyka, według programu BFM 90 i BFM 95, największą częstość powikłań gastroenterotoksycznych rozpoznawano podczas stosowania bloku HR. U pacjentów leczonych według programu New York II, takim etapem leczenia była konsolidacja 2, natomiast pacjenci leczeni według programu LMB 89 byli najbardziej zagrożeni wystąpieniem

powikłań gastroenterotoksycznych podczas stosowania protokołu COPADM, oraz Bloku 2.

BFM 90 - 11 pacjentów

	ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE	PROTOKÓŁ 1	PROTOKÓŁ 2	BLOK HR 1	BLOK AA	BLOK BB	PROFAZA V
TYPHLITIS	3	-	-	100%	-	-	-
ZAPALENIE JALITA	6	33%	-	50%	17%	-	-
ZAPALENIE JAMY USTNEJ	13	-	-	54%	23%	15%	8%
HEPATOTOKSYCZNOŚĆ	17	6%	-	82%	12%	-	-
INNE POWIKŁANIA	2	-	-	100%	-	-	-
LECZENIE CHIRURGICZNE	1	-	-	100%	-	-	-

New York II - 7 pacjentów

	ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE	INDUKCJA	KONSOLIDACJA FAZA 1	KONSOLIDACJA FAZA 2	BLOK A	BLOK B	BLOK C	PODRZYMANIE
TYPHLITIS	4	25%	-	75%	-	-	-	-
ZAPALENIE JALITA	9	11%	11%	34%	11%	11%	11%	11%
ZAPALENIE JAMY USTNEJ	6	17%	33%	50%	-	-	-	-
TOKSYCZNE USZKODZENIE WĄTROBY	11	-	45%	9%	18%	18%	-	9%
INNE POWIKŁANIA	3	-	-	100%	-	-	-	-
LECZENIE CHIRURGICZNE	0	-	-	-	-	-	-	-

LMB 89 - 3 pacjentów

	ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE	BLOK 1	BLOK 2	COPADM 1	CYVE	COP
TYPHLITIS	3	-	33%	33%	33%	-
ZAPALENIE JALITA	4	-	-	50%	50%	-
ZAPALENIE JAMY USTNEJ	5	20%	-	40%	20%	20%
HEPATOTOKSYCZNOŚĆ	5	20%	20%	60%	-	-
INNE POWIKŁANIA	2	-	50%	50%	-	-
LECZENIE CHIRURGICZNE	1	-	100%	-	-	-

## BFM 95 – 2 pacjentów

	ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE	PROTOKÓŁ 1	PROTOKÓŁ 2	BLOK HR 1
<b>TYPHLITIS</b>	1	-	-	<b>100%</b>
<b>ZAPALENIE JALITA</b>	1	-	-	<b>100%</b>
<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>	9	11%	11%	<b>78%</b>
<b>HEPATOTOKSYCZNOŚĆ</b>	4	25%	25%	<b>50%</b>
<b>INNE POWIKŁANIA</b>	2	-	-	<b>100%</b>
<b>LECZENIE CHIRURGICZNE</b>	-	-	-	-

### 13.3. Analiza pacjentów z podgrupy IIA pod względem momentu występowania powikłań gastroenterotoksycznych.

Podgrupę badaną stanowiło 5 pacjentów w wieku od 1 6/12 do 13 10/12 lat (średni wiek 9,54 lat). Pacjenci byli leczeni według następujących schematów terapeutycznych:

- 4 leczonych wg. protokołu BFM 93
- 1 leczony wg. protokołu ANLL 98

Wśród czterech pacjentów leczonych według programu BFM 93 rozpoznano dwukrotnie typhlitis podczas przeprowadzania 1 fazy konsolidacji oraz jeden raz zapalenie jelita podczas stosowania bloku ADE. Do toksycznego uszkodzenia wątroby na skutek stosowanej chemioterapii doszło podczas 1 i 2 fazy konsolidacji.

## BFM 93 – 4 pacjentów

	ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE	BLOK ADE	KONSOLIDACJA FAZA 1	KONSOLIDACJA FAZA 2	HD ARA-C VP-16
<b>TYPHLITIS</b>	2	-	<b>100%</b>	-	-
<b>ZAPALENIE JALITA</b>	1	<b>100%</b>	-	-	-
<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>	-	-	-	-	-

<b>HEPATOTOKSYCZNOŚĆ</b>	2	-	50%	50%	-
<b>INNE POWIKŁANIA</b>	-	-	-	-	-
<b>LECZENIE CHIRURGICZNE</b>	-	-	-	-	-

**ANLL 98** - 1 pacjent

Pacjent nie przeżył żadnego powikłania gastrotoksycznego

#### 13.4. Analiza pacjentów z podgrupy IIB pod względem momentu występowania powikłań gastroenterotoksycznych.

Podgrupę badaną stanowiło 13 pacjentów w wieku od 3 4/12 do 14 8/12 lat (średni wiek 8,85 lat). Pacjenci byli leczeni według następujących schematów terapeutycznych:

- 12 pacjentów leczonych wg. programu BFM 93
- 1 pacjent leczony wg. programu ANLL 98

12/13 pacjentów z podgrupy IIA leczonych było według programu BFM 93. Żaden z pacjentów nie wymagał leczenia chirurgicznego. Zaobserwowano, natomiast że blok ADE, był etapem leczenia, w którym rozpoznawano najczęściej objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego. Zapalenie jamy ustnej występowało z tą samą częstością podczas stosowania bloku ADE jak i 1 fazy konsolidacji.

**BFM 93** - 12 pacjentów

	<b>ILE RAZY WYSTĄPIŁO POWIKŁANIE</b>	<b>BLOK ADE</b>	<b>KONSOLIDACJA FAZA 1</b>	<b>KONSOLIDACJA FAZA 2</b>	<b>BLOK HAM</b>	<b>HD ARA-C VP-16</b>
--	--------------------------------------	-----------------	----------------------------	----------------------------	-----------------	-----------------------

<b>TYPHLITIS</b>	7	<b>43%</b>	29%	-	14%	14%
<b>ZAPALENIE JALITA</b>	14	<b>36%</b>	29%	14%	-	21%
<b>ZAPALENIE JAMY USTNEJ</b>	11	<b>27%</b>	<b>27%</b>	18%	18%	9%
<b>HEPATOTOKSYCZNOŚĆ</b>	10	<b>50%</b>	20%	-	10%	20%
<b>INNE POWIKŁANIA</b>	8	<b>64%</b>	-	12%	12%	12%
<b>LECZENIE CHIRURGICZNE</b>	-	-	-	-	-	-

ANLL 98 - 1 pacjent

Pacjent nie przeżył żadnego powikłania gastroenterotoksycznego.

Zestawienie poszczególnych leków, które wchodziły w skład protokołów, podczas których stosowania doszło do największej liczby powikłań gastroenterotoksycznych przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tab.68. Zestawienie leków wchodzących w skład protokołów, podczas których stosowania najczęściej występowały powikłania gastroenterotoksyczne.**

<i>HR- 1</i> <b>BFM 90, 95</b> <b>ALL HRG</b>	<i>KONSOLIDACJA CZ.2</i> <b>NEW YORK II</b> <b>ALL HRG</b>	<i>COPADM 1</i> <b>LMB 89</b> <b>ALL HRG</b>	<i>PROTOKÓŁ I</i> <b>BFM 90</b> <b>ALL MRG</b>	<i>ADE</i> <b>BFM 93</b> <b>AML HRG</b>
<b>DEXA</b>	<b>PRED</b>		<b>PRED</b>	
<b>6-MP</b>	<b>6-TG</b>		<b>6-MP</b>	
<b>VCR</b>	<b>VCR</b>	<b>VCR</b>	<b>VCR</b>	<b>DNR</b>
<b>HD-ARA-C</b>	<b>ARA-C</b>	<b>ARA-C</b>	<b>ARA-C</b>	<b>ARA-C</b> <b>ARA-C</b>
<b>L-ASP</b>	<b>L-ASP</b>		<b>L-ASP</b>	
<b>HD-MTX</b>	<b>MTX</b>	<b>MTX</b>		
	CP	CP	CP	
	DAC		DNR	VP-16

Protokoły, podczas których stosowania obserwowano najwięcej powikłań gastroenterotoksycznych przedstawiono w aneksie 1.



### **11. Najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki.**

Spośród wszystkich 108 dzieci z zachorowaniami pierwotnymi na ostre białaczki, oraz dzieci ze wznową choroby nowotworowej, wyodrębniono pacjentów, którzy przebyli najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne.

Dla potrzeb analizy wyodrębniono **dodatkową grupę pacjentów (grupa V)** z zachorowaniami pierwotnymi.

Stanowiły ją dzieci z grupy I, II, III, łącznie 108 chorych. Wśród nich u 89 ze 108 (82,40%) postawiono rozpoznanie ALL, u 19 ze 108 (17,59%) rozpoznano AML. Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej 62 (60 dzieci z gr. I + 2 B.N. - gr. III) zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka, 27 ( 23 dzieci z gr. I + 4 B.N. - gr. III) do grupy wysokiego ryzyka. Chorych z rozpoznaniem AML MRG było 5 ( 5 dzieci z gr. I), z rozpoznaniem AML HRG było 14 ( 13 dzieci z gr. I + 1 B.N. - gr. III).

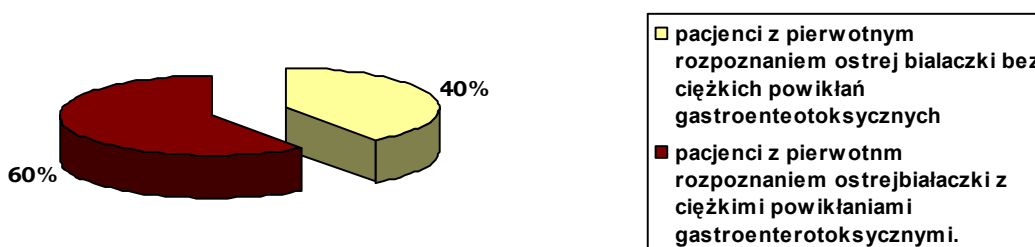
Za najcięższe powikłania ze strony przewodu pokarmowego uznano:

1. Martwicze zapalenie kątnicy
2. Zapalenie błony śluzowej jelita 3 i 4 stopnia

3. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3 i 4 stopnia
4. Inne powikłania gastroenterotoksyczne (krwawienie z przewodu pokarmowego, ropień lub zapalenie tkanek okolicy odbytu i/lub dwunastnicy, wgłobienie jelita, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, niedrożność porażenna, bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego )
5. Schorzenia ze strony przewodu pokarmowego wymagające interwencji chirurgicznej.

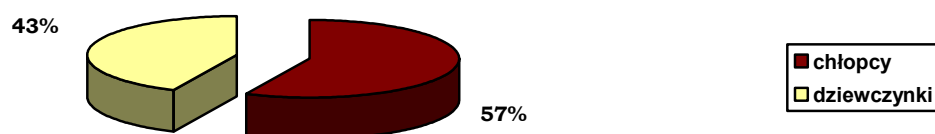
### 11.1. Analiza pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi w grupie zachorowań pierwotnych.

Spośród pacjentów grupy V wybrano chorych, u których obserwowano najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne. Było to 65 pacjentów w wieku od 2/12 do 15 6/12 (średni wiek 7 lat). Stanowili oni 60,18% chorych z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki.



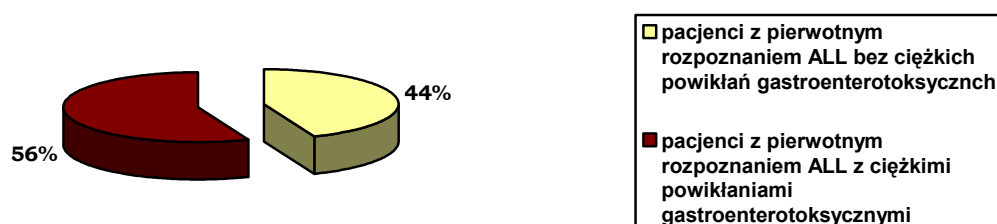
**Rys.55. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML.**

W grupie badanej stwierdzono nieznaczną przewagę płci męskiej – 37 chłopców ( 57% ).



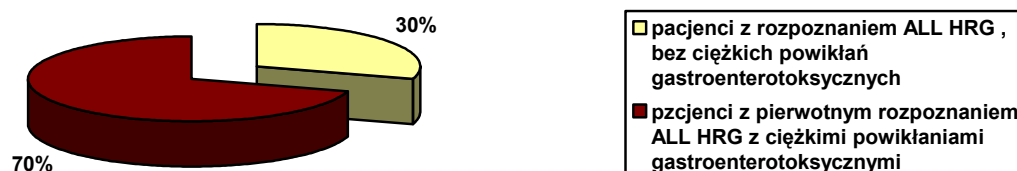
**Ryc.56. Płeć badanych dzieci z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi w grupie zachorowań pierwotnych.**

Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej i ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi stanowili 56,17% (50/89) wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL.



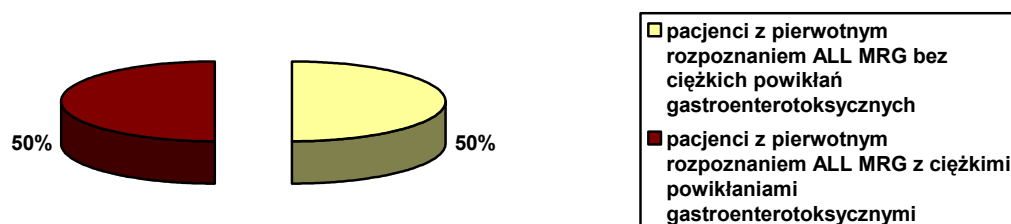
**Rys.57. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie pierwotnych rozpoznań ALL.**

W grupie badanych dzieci było 19 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z rozpoznaniem ALL. Stanowili oni 70,37% (19/27) pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG.



**Rys.58. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie pierwotnych rozpoznań ALL HRG.**

Chorych z rozpoznaniem ALL MRG w badanej grupie było 31, co stanowi 50% (31/62) wśród chorych z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG.



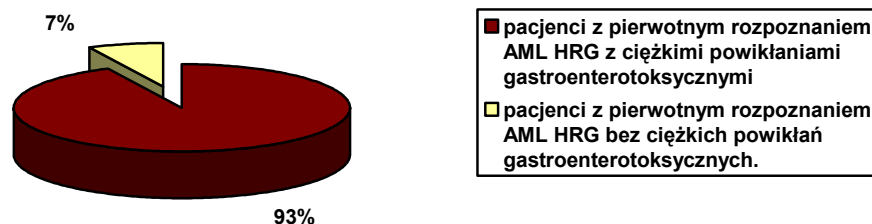
**Rys.58. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie ALL MRG ( zachorowania pierwotne ).**

Dzieci, u których rozpoznano AML było 15. Stanowiły one aż 78,94% (15/19) wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.



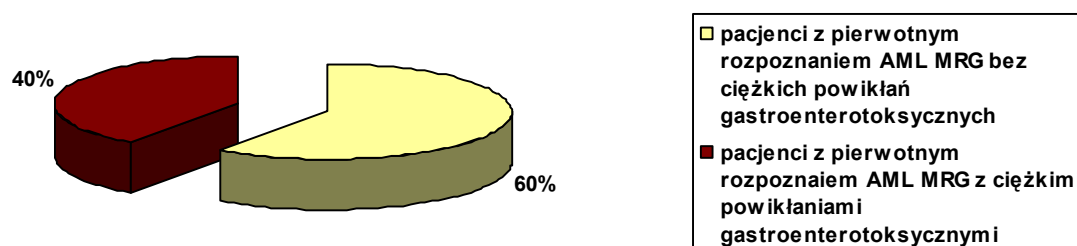
**Rys.59. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie AML ( zachorowania pierwotne ).**

W grupie dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne rozpoznano 92,85% (13/14) dzieci.



**Rys.60. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie pierwotnych rozpoznań AML HRG.**

Dla porównania takie powikłania rozpoznano tylko u 2 z 5 pacjentów (40%) dzieci, które przy pierwotnym rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej zostały zakwalifikowane do grupy standardowego ryzyka (AML MRG).



**Rys.61. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych w grupie pierwotnych rozpoznań AML MRG.**

14 z 65 ( 22 % ) pacjentów grupy V miało w wywiadzie przebyte schorzenia przewodu pokarmowego, które rozpoznano u badanych pacjentów przed wystąpieniem u nich białaczki. U dzieci tych postawiono rozpoznanie alergii pokarmowej i wymagały one przewlekłego stosowania diety eliminacyjnej.

Najczęściej stawianym rozpoznaniem dotyczącym powikłań gastroenterotoksycznych w grupie zachorowań pierwotnych było zapalenie jelita 3 i 4 stopnia. Rozpoznanie to postawiono u 42 z 65 pacjentów (64,61% pacjentów).

Zapalenie jamy ustnej 3 i 4 stopnia było drugim co do częstości najczęściej rozpoznawanym ciężkim powikłaniem ze strony przewodu pokarmowego. Postawiono je u 33 z 65 pacjentów tej badanej grupy (50,76% pacjentów).

Inne powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły u 29 z 65 pacjentów badanej grupy (44,61% pacjentów). Było to krwawienie z przewodu pokarmowego (14/29), stany zapalne i ropnie okolicy odbytu i odbytnicy (3/29), perforacja wrzodu żołądka(1/29), perforacja wrzodu dwunastnicy (1/29) zapalenie wyrostka robaczkowego (2/29), zapalenie błony śluzowej żołądka (2/29), niedrożność porażenna (2/29) i bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego (4/29).Tylko nieco rzadziej obserwowano martwicze zapalenie kątnicy, bowiem to powikłanie dotyczyło 28 z 65 pacjentów badanej grupy (43,07%).Leczenia chirurgicznego z powodu występujących powikłań gastroenterotoksycznych wymagało 5 pacjentów (7,69%) z rozpoznaniem ALL.

**Tab.59. Częstość najcięższych powikłań gastroenterotoksycznych w badanej grupie.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA 3 i 4 stopnia	ZAPALENIE JAMY USTNEJ 3 i 4 stopnia	INNE POWIKŁANIA GASTROENTERO - TOKSYCZNE	LECZENIE CHIRURGICZNE
PACJENCI Z CIĘŻKIMI POWIKŁANAMI GASTROENTERO- TOKSYCZNYMI	43,07%	<b>64,61%</b>	<b>50,76%</b>	44,61%	7,69%
	28/65	<b>42/65</b>	<b>33/65</b>	29/65	5/65

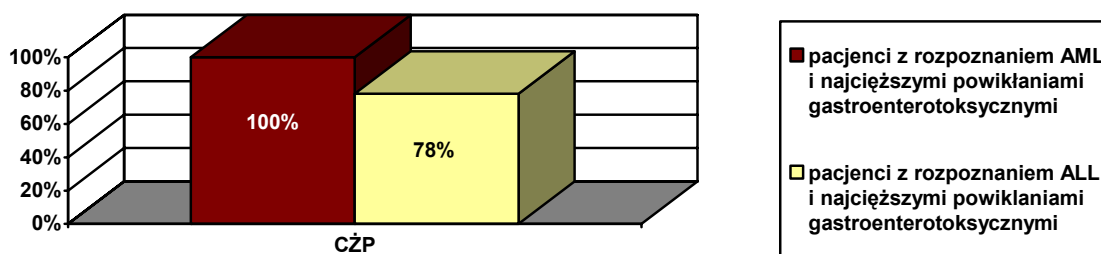
Zauważono, że większość ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych częściej obserwowano u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej (AML). Dane te obrazuje przedstawiona poniżej tabela 60.

**Tab.60.Częstość występowania najcięższych powikłań gastroenterotoksycznych wśród dzieci z pierwotnymi rozpoznaniem ALL i AML.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA 3 i 4 STOPNIA	ZAPALENIE JAMY USTNEJ 3 i 4 STOPNIA	INNE POWIKŁANIA GASTROENTERO - TOKSYCZNE	LECZENIE CHIRURGICZNE
PIERWOTNE	<b>47,36%</b>	<b>47,36%</b>	<b>31,57%</b>	<b>36,84%</b>	0%

<b>ROZPOZNANIE AML</b>	<b>9/19</b>	<b>9/19</b>	<b>6/19</b>	<b>7/19</b>	0/19
<b>PIERWOTNE ROZPOZNANIE ALL</b>	21,34%	37,07%	30,33%	24,71%	<b>5,16%</b>
	19/89	33/89	27/89	22/89	<b>5/89</b>

Całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 54 z 65 pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi ( 83,07% ). Analizując dalej częstość włączanego całkowitego żywienia pozajelitowego stwierdzono, że wszyscy pacjenci z rozpoznaniem AML, u których wystąpiły najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne (15/15) wymagali całkowitego żywienia pozajelitowego. Byli to również wszyscy pacjenci wymagający całkowitego żywienia pozajelitowego wśród wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML. 39 z 50 (78%) pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi wymagało całkowitego żywienia pozajelitowego. Stwierdzono, że pacjenci z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi wymagający CŻP, byli to również wszyscy pacjenci z pierwotnym rozpoznaniem ALL, którzy kiedykolwiek podczas leczenia wymagali CŻP.

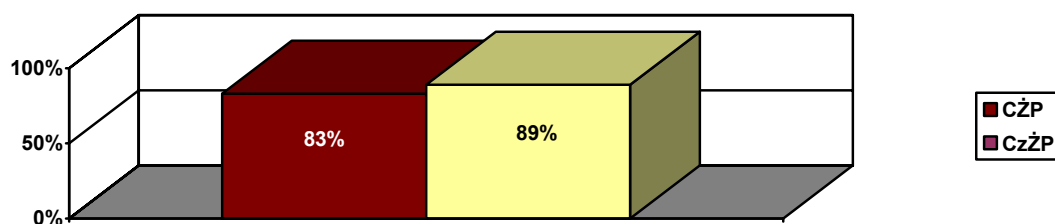


**Rys.62. Częstość włączania CŻP u pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML.**

Średni okres stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego pacjentów z pierwotnym ALL wynosił 9,4 dnia , a pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML 8,8 dnia.

Częściowe żywienie pozajelitowe zastosowano u 58 z 65 pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi ( 89,23% ). Analizując dalej częstość włączanego częściowego żywienia pozajelitowego stwierdzono, że 47 z 50 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi (94%) wymagało częściowego żywienia pozajelitowego. Stwierdzono również, że pacjenci ci

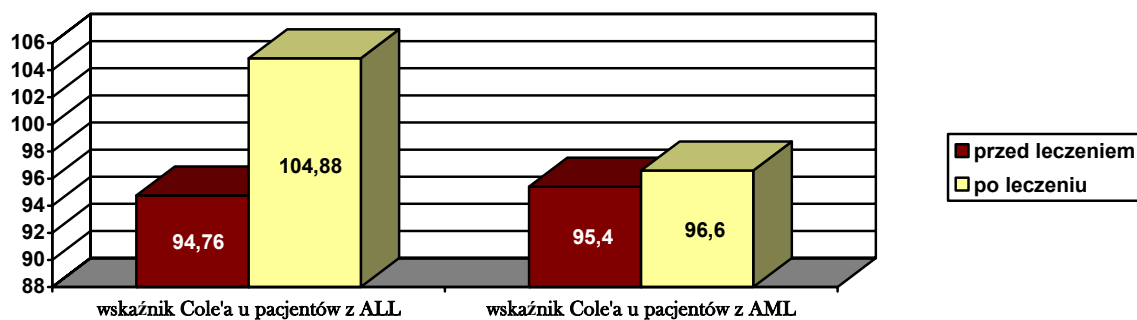
stanowili 89% wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL, którzy kiedykolwiek podczas leczenia wymagali CzŻP. 11 z 15 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML i najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi wymagało częściowego żywienia pozajelitowego (73%). Stwierdzono, że ci pacjenci stanowili 92% wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML, którzy kiedykolwiek podczas leczenia wymagali CzŻP. Średni okres stosowania tego rodzaju żywienia wynosił w obu grupach 6,3 dnia.



**Rys.63. Analiza częstości stosowania CŻP i CzŻP u chorych z ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi w grupie zachorowań pierwotnych.**

Na podstawie wyliczonego średniego wskaźnika Cole'a stwierdzono, że stan odżywienia pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie uległ w trakcie leczenia poprawie. Zauważono, że u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL, u których wystąpiły najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne średni stan odżywienia uległ większej poprawie niż u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML. Średni wskaźnik Cole'a u pacjentów z rozpoznaniem ALL przed leczeniem wynosił 94,76 a po leczeniu wzrósł do 104,88. Wzrost wartości tego wskaźnika u pacjentów z rozpoznaniem AML i ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi nie był już tak duży. Przed leczeniem średnia jego wartość wynosiła 95,4 a po leczeniu 96,6.





**Rys. 64.** Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi i pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.

Szczegółową charakterystykę stanu odżywienia omawianych chorych podano w tabeli Uwzględniono w niej rozpoznanie, wskaźnik Cole'a i stan odżywienia przed leczeniem oraz wskaźnik Cole'a i stan odżywienia po leczeniu

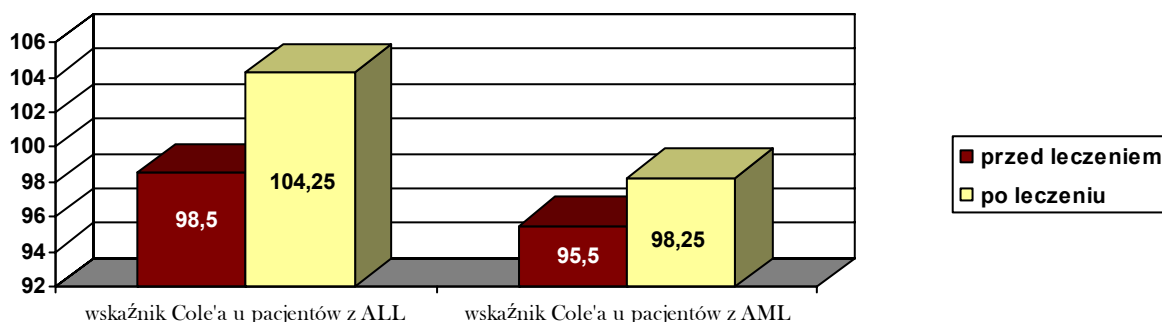
**Tab.61. Szczegółowa charakterystyka stanu odżywienia pacjentów z ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi, którzy pomyślnie zakończyli leczenie.\***

	NUMER PACJENTA	ROZPOZNANIE	WSKAŹNIK COLE'A PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COLE'A PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	44	ALL	92	n	92	n
2	87.1	AML	84	nd	88	nn
3	35	ALL	101	n	114	ndw
4	16	ALL	85	nn	94	n
5	18	ALL	97	n	127	ndw
6	69	ALL	86	nn	110	ndw
7	9	ALL	79	nd	104	n
8	65	ALL	85	nn	108	n
9	71	ALL	107	n	128	ndw
10	55	ALL	112	ndw	134	ndw
11	72	ALL	101	n	117	ndw
12	10	ALL	80	nd	69	wn
13	46	ALL	96	n	112	ndw
14	8	ALL	69	wn	77	nd
15	41.1	ALL	93	n	91	n
16	5	ALL	90	n	85	nd
17	44	ALL	82	nd	91	n
18	30.1	ALL	110	ndw	108	n
19	70	ALL	122	ndw	110	ndw
20	3	ALL	97	n	109	n
21	12	ALL	85	nn	91	n
22	14	ALL	113	ndw	118	ndw
23	11.1	ALL	72	wn	72	wn
24	68	ALL	104	n	114	ndw
25	64	ALL	112	ndw	95	n
26	26.1	ALL	100	n	116	ndw
27	45	ALL	96	n	108	n
28	39	ALL	99	n	120	ndw
29	19	ALL	99	n	106	n
30	23	ALL	100	n	128	ndw
31	52.1	ALL	98	n	97	n
32	81	ALL	98	n	114	ndw
33	17	ALL	73	wn	78	nd
34	25.1	ALL	104	n	129	ndw
35	38	ALL	100	n	96	n
36	6	ALL	91	n	88	nn
37	104	ALL	122	ndw	156	ndw
38	75.1	ALL	98	n	97	n
39	51	ALL	112	ndw	107	n
40	102	ALL	80	nd	105	n
41	59	ALL	75	nd	84	nd
42	74	ALL	87	nn	94	n
43	105	ALL	89	nn	129	ndw
44	93	AML	78	nd	75	nd
45	94	AML	88	nn	81	nd
46	100	AML	85	nd	87	wn
47	90	AML	92	n	90	n
48	85	AML	75	nd	65	wn
49	101	AML	158	ndw	121	ndw
50	97	AML	104	n	100	n
51	99.1	AML	87	nn	93	n
52	106	AML	90	n	146	ndw
53	89.1	AML	97	n	108	n

\* **Legenda:** ndw – nadwaga ;n- norma odżywienia ; nn – nieznaczne niedożywienie ; nd – niedożywienie ; wn – wyniszczenie.

Analiza zmian stanu odżywienia pacjentów, którzy niepomyślnie zakończyli leczenie wykazała, że pomimo złego rokowania ich stan odżywienia w momencie

stwierdzenia zgonu był dobry, a nawet uległ poprawie w trakcie trwania terapii. Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL 98,5 a po zakończeniu leczenia 104,25. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML przed leczeniem wartość tego wskaźnika była 95,5 a po zakończonym leczeniu wzrosła do 98,25. Podobnie jak wśród dzieci, które pomyślnie zakończyły leczenie wzrost jego wartości nie był tak duży jak u dzieci z rozpoznaniem ALL.



**Rys.64. Wartość wskaźnika Cole'a przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu u pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi i pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML, którzy zmarli.**

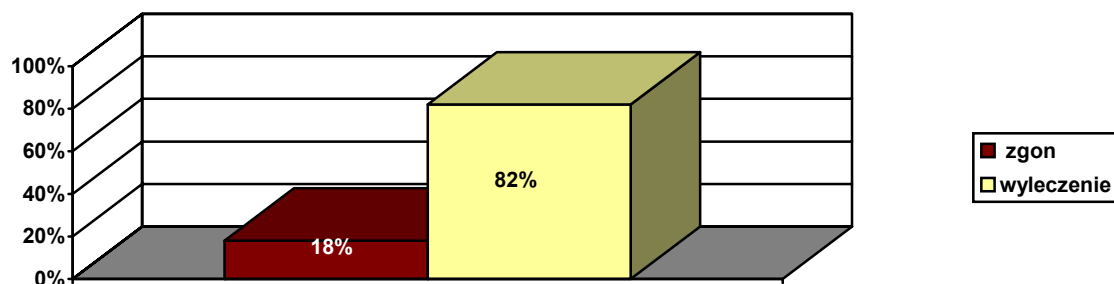
Szczegółową charakterystykę stanu odżywienia omawianych chorych podano w tabeli 62. Uwzględniono w niej rozpoznanie, wskaźnik Cole'a i stan odżywienia przed leczeniem oraz wskaźnik Cole'a i stan odżywienia po leczeniu.

**Tab.62.Szczegółowa charakterystyka stanu odżywienia z ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi pacjentów, którzy zmarli. \***

	NUMER PACJENTA	ROZPOZNANIE	WSKAŹNIK COLE'A PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COLE'A PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	49	ALL	67	wn	73	wn
2	28	ALL	97	n	102	n
3	92	AML	96	n	103	n
4	86	AML	85	nn	86	nn
5	88	AML	97	n	92	n
6	4	ALL	90	n	87	nn
7	50	ALL	83	nd	99	n
8	48	ALL	129	ndw	130	ndw
9	21	ALL	96	n	104	n
10	67	ALL	137	ndw	145	ndw
11	108	ALL	89	nn	94	n
12	98	AML	104	n	112	ndw

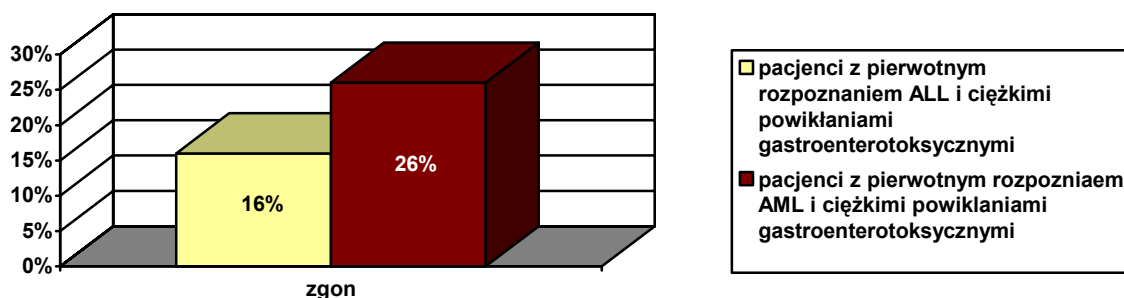
\* **Legenda:** ndw – nadwaga ; n- norma odżywienia ; nn – nieznaczne niedożywienie ; nd – niedożywienie ; wn – wyniszczenie.

W badanej grupie stwierdzono zgon 12 z 65 pacjentów ( 18,46% ).



**Rys.65. Analiza śmiertelności pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki i z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi.**

Zgon stwierdzono u 8 z 50 (16%) pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i u 4 z 15 (26,66%) z pierwotnym rozpoznaniem AML, którzy przeżyli ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne.



**Rys.66. Analiza śmiertelności wśród pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML, którzy przebyli ciężkie powalania gastroenterotoksyczne.**

Przyczyny zgonów pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastrotoksycznymi były następujące:

- Krwawienie do OUN - 2 pacjentów
- Krwawienie z przewodu pokarmowego , grzybica - 3 pacjentów
- Progresja choroby nowotworowej - 5 pacjentów
- Typhlitis, grzybica - 1 pacjent
- Zaprzeszanie terapii przeciwnowotworowej(decyzja rodziców)- 1 pacjent.

Z całej grupy pacjentów z najcięższymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi wyodrębniono pacjentów, którzy przebyli najwięcej powikłań podczas leczenia. Nie znaleziono pacjenta, który przebył wszystkie powikłania ze strony przewodu pokarmowego i jednocześnie wymagał leczenia chirurgicznego. Pięciu pacjentów przebyło typhlitis, zapalenie jelita 3 i 4 stopnia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej 3 i 4 stopnia oraz inne powikłania gastrotoksyczne. Byli to następujący pacjenci:

1. ( 21 ) ALL HRG
2. ( 10 ) ALL HRG
3. ( 47 ) ALL HRG
4. ( 41.1 ) ALL MRG
5. ( 14 ) ALL MRG z. Downa

Charakterystykę tej grupy chorych przedstawiono w aneksie 3, tabeli 2.

## 12. Najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne u pacjentów ze wznową ostrej białaczki.

Spośród wszystkich 24 pacjentów ze wznową choroby nowotworowej ( grupa IV) i 2 pacjentów z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej, u których doszło do wznowy ostrej białaczki, wyodrębniono grupę chorych, u których rozpoznano ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne. Grupę tę stanowiło 19 pacjentów, u których obserwowano 26 epizodów nawrotu choroby nowotworowej. Stanowili oni 73,07% (19/26) wszystkich pacjentów ze wznową ostrej białaczki.



**Rys.67. Częstość występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych wśród pacjentów ze wznową ostrej białaczki.**

Za najcięższe powikłania ze strony przewodu pokarmowego uznano :

1. Martwicze zapalenie kątnicy
2. Zapalenie błony śluzowej jelita 3 i 4 stopnia
3. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 3 i 4 stopnia
4. Inne powikłania gastroenterotoksyczne (krwawienie z przewodu pokarmowego, ropień lub zapalenie okolicy odbytu lub/i odbytnicy, wgłobienie jelita, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, niedrożność porażenna, bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego)
5. Schorzenia ze strony przewodu pokarmowego wymagające interwencji chirurgicznej.

**U 8 pacjentów powikłania gastroenterotoksyczne obserwowano tylko podczas leczenia I wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej.** Byli to pacjenci w wieku od 1 8/12 do 17 5/12 lat (średni wiek 9,0 lat).W grupie tej stwierdzono przewagę płci męskiej – 6 chłopców (75%).Pacjenci byli leczeni według następujących programów terapeutycznych dla wznów: BFM 90, BFM 93 , BFM 95 , BFM 96 , BFM 2002.

**U 7 pacjentów ciężkie zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego wystąpiły podczas leczenia pierwotnego rzutu choroby jak również podczas leczenia I wznowy.** Było to 4 dzieci z rozpoznaniem I wznowy ALL i 3 z rozpoznaniem AML. Grupę tę stanowili pacjenci w wieku od 5 1/12 do 15 5/12 lat w momencie rozpoznania I wznowy ( średni wiek 10, 69 ).W momencie rozpoznania choroby pierwotnej średni wiek pacjentów wynosił. W grupie stwierdzono przewagę płci żeńskiej – 5 dziewczynek (71,4% ).Pacjenci byli leczeni według następujących protokołów: BFM 90, BFM 93, IDA-FLAG.

**U 2 chorych takie powikłania wystąpiły tylko podczas leczenia II wznowy. Był to jeden chłopiec i jedna dziewczynka z rozpoznaniem II wznowy ALL.**W momencie postawienia rozpoznania pierwotnego dziewczynka miała 15 5/12 lat a chłopiec lat 7. II wznowę ostrej białaczki limfoblastycznej rozpoznano u pacjentki w wieku 19 6/12 lat a u pacjenta w wieku 11 lat. Oboje dzieci było leczonych według programu BFM 90 dla wznów.

**U 1 pacjentki ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły na wszystkich etapach leczenia: podczas leczenia pierwotnego rzutu choroby , I wznowy i II wznowy.** Chora [ 77.1 ; 77.2 ; 77.3 ] w momencie stawiania rozpoznania zachorowania pierwotnego była w wieku 9 lat. I wznowa choroby nowotworowej wystąpiła u niej po 7 miesiącach ( 9 7/12 ), a do II wznowy doszło po 14 miesiącach (10 2/12) od postawienia rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej po raz pierwszy. Podczas leczenia wznów otrzymywała chemioterapię według programów LMB 89 i BFM 90.

**U 1 pacjenta ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły podczas leczenia V wznowy ALL.** Dokładna epikryza leczenia tego dziecka znajduje się w rozdziale nr.9.

### 12.1. Analiza pacjentów, u których najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły tylko podczas leczenia I wznowy ALL.

Wszyscy pacjenci mieli obciążony wywiad z okresu leczenia zachorowania pierwotnego dotyczący powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Najczęściej było to toksyczne uszkodzenie wątroby, rzadziej dochodziło do zapalenia jelita, czy jamy ustnej. Wszystkie powikłania nie przekroczyły 2 stopnia toksyczności.

Najczęściej rozpoznawanym ciężkim powikłaniem w tej grupie chorych było zapalenie jamy ustnej 3 i 4 stopnia, które wystąpiło u 6 z 8 badanych pacjentów (75%). Zapalenie jelita 3 i 4 stopnia oraz typhlitis rozpoznano u 3 z 8 pacjentów z tej grupy (37,5%).

U jednego pacjenta (12,5%) wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego jako powikłanie po stosowanej chemioterapii.

Żadne z dzieci nie wymagało interwencji chirurgicznej.

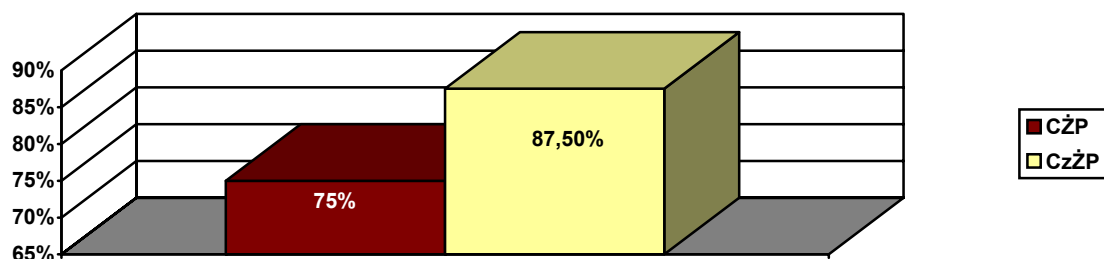
**Tab.63. Częstość najcięższych powikłań gastroenterotoksycznych, które wystąpiły u pacjentów z rozpoznaniem ALL tylko podczas leczenia I wznowy.**

MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA 3 i 4 stopnia	ZAPALENIE JAMY USTNEJ 3 i 4 stopnia	INNE POWIKŁANIA GASTROENTEROTOKSYCZNE	LECZENIE CHIRURGICZNE
37,5%	37,5%	<b>75%</b>	12,5%	0%
3/8	3/8	<b>6/8</b>	1/8	0/8

Całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 6 z 8 pacjentów (75%). Przy czym najczęstszym wskazaniem do jego włączenia było ciężkie uszkodzenie błony śluzowej jelita oraz typhlitis. Średni okres jego stosowania wynosił 6,66 dnia.

Częściowe żywienie pozajelitowe stosowane było na pewnym etapie leczenia u 7 z 8 pacjentów (87,50%), najczęściej jako leczenie wspomagające przy toksycznym uszkodzeniu wątroby. Trwało ono średnio 6,42 dnia.

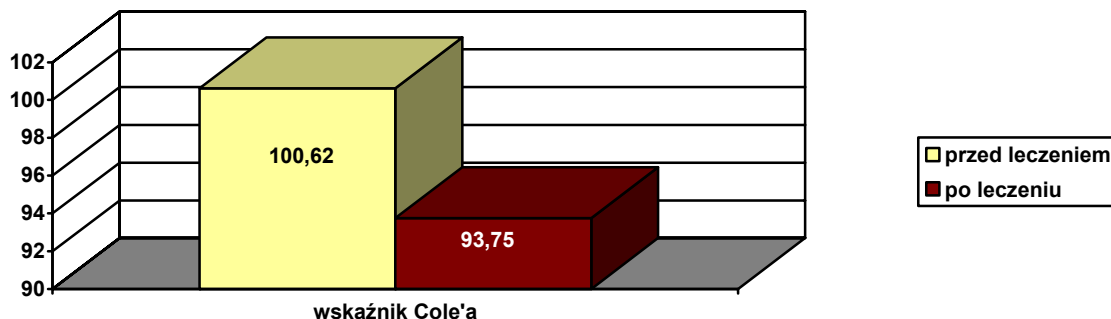




**Rys.68.** Częstość stosowania CŻP i CzŻP u pacjentów u których ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły tylko podczas leczenia I wznowy choroby nowotworowej.

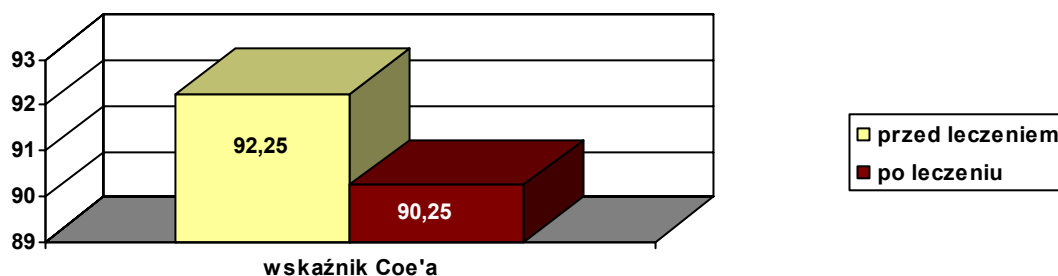
Oceniając stan odżywienia wszystkich pacjentów z tej grupy, od momentu postawienia rozpoznania zachorowania pierwotnego do ukończenia leczenia I wznowy stwierdzono, że uległ on pogorszeniu.

Świadczy o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania diagnozy wynosił 100,62, a po zakończonym leczeniu 93,75.



**Rys.69.** Wartość wskaźnika Cole'a przed włączeniem leczenia przeciwnowotworowego i po zakończeniu leczenia I wznowy u pacjentów, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych tylko podczas leczenia I nawrotu choroby i którzy pomyślnie zakończyli leczenie.

U pacjentów, którzy zmarli również zaobserwowano tę prawidłowość. Średni wskaźnik obniżył się z wartości wyjściowej 92,25 do 90,25.



**Rys.70.** Wartość średniego wskaźnika Cole'a w momencie rozpoznania choroby nowotworowej i po pomyślnym zakończeniu leczenia I wznowy w grupie pacjentów, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych tylko podczas leczenia I wznowy.

Szczegółową charakterystykę stanu odżywienia omawianych chorych, którzy pomyślnie zakończyli leczenie i którzy zmarli podano w tabeli nr.64. Uwzględniono w niej rozpoznanie, wskaźnik Cole'a i stan odżywienia przed leczeniem oraz wskaźnik Cole'a i stan odżywienia po leczeniu.

**Tab.64.** Szczegółowa charakterystyka stanu odżywienia chorych ze wznową ostrej białaczki, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych tylko podczas leczenia I wznowy.\*

	NUMER PACJENTA	WSKAŹNIK COL'EA PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COL'EA PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	1.2	96	n	102	n
2	7.2	117	ndw	105	n
3	13.2	117	ndw	80	nd
4	36.2	110	ndw	100	n
5	56.2	108	n	109	n
6	57.2	101	n	100	n
7	66.2	82	nn	81	nd
8	103.2	75		73	wn

\* kolorem szarym zaznaczono pacjentów, którzy zmarli

\* **Legenda:** ndw – nadwaga ; n- norma odżywienia ; nn – nieznaczące niedożywienie ; nd – niedożywienie ; wn – wyniszczenie.

Zmarło 4 z 8 pacjentów (50%). U trzech pacjentów przyczyną zgonu była progresja choroby nowotworowej, u jednego dziecka zgon na skutek rozwijającego się wstrząsu septycznego w przebiegu martwiczego zapalenia kąticy.

## 12.2. Analiza pacjentów, u których najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły podczas leczenia zachorowania pierwotnego jak i I wznowy choroby nowotworowej.

Najczęściej rozpoznawanym ciężkim powikłaniem ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia pierwotnego zachorowania u tych chorych było martwicze zapalenie kątnicy, przebyło je 6 z 7 pacjentów ( 85,7% ), rzadziej rozpoznawano zapalenie jelita 3 i 4 stopnia, u 4 z 7 pacjentów ( 57,14% ), oraz zapalenie śluzówek jamy ustnej i inne powikłania gastroenterotoksyczne (zapalenie wyrostka robaczkowego i krwawienie z przewodu pokarmowego ), te rozpoznania dotyczyły 3 z 7 pacjentów ( 42,85% ). U jednej pacjentki (14,28%) konieczna była interwencja chirurgiczna z powodu zapalenia wyrostka robaczkowego.

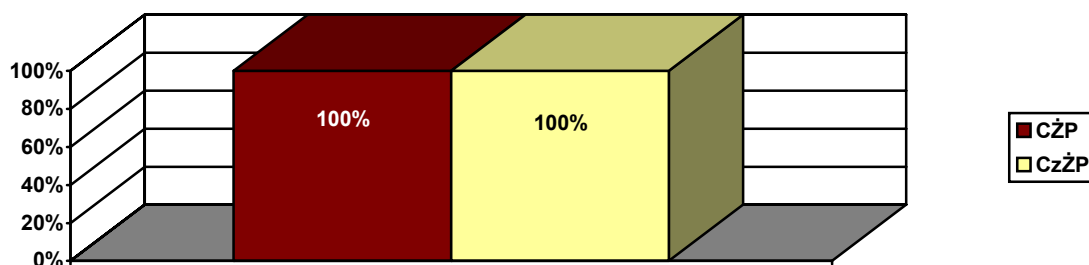
Podczas leczenia I wznowy najczęściej dochodziło do ciężkiego zapalenia jelita 3 i 4 stopnia, które rozpoznano u 4 z 7 pacjentów (57,14%). Stan zapalny błon śluzowych jamy ustnej 3 i 4 stopnia stwierdzono u 3 z 7 pacjentów z badanej grupy (42,85 %), zapalenie jelita 3 i 4 stopnia u, a martwicze zapalenie kątnicy u 2 z 7 pacjentów (28,5%). Troje z analizowanych chorych (42,85%) przebyło inne powikłania gastroenterotoksyczne podczas leczenia I wznowy, były to: krwawienie z przewodu pokarmowego i dwukrotnie ropień okolicy odbytu. Leczenia chirurgicznego z powodu wglóbnienia jelita wymagało 1 dziecko.

**Tab.65. Częstość ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych, które wystąpiły podczas leczenia zachorowania pierwotnego i I wznowy u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki.**

	MARTWICZE ZAPALENIE KĄTNICY	ZAPALENIE JELITA 3 i 4 stopnia	ZAPALENIE JAMY USTNEJ 3 i 4 stopnia	INNE POWIKŁANIA GASTROENTERO- TOKSYCZNE	LECZENIE CHIRURGICZNE
<b>LECZENIE ZACHOROWANIA PIERWOTNEGO</b>	<b>85,7%</b>	57,14%	42,85%	57,14%	42,85%
	<b>6/7</b>	4/7	3/7	4/7	3/7
<b>LECZENIE I WZNOWY</b>	28,57%	<b>57,14%</b>	42,85%	42,85%	14,28%
	2/7	<b>4/7</b>	3/7	4/7	1/7

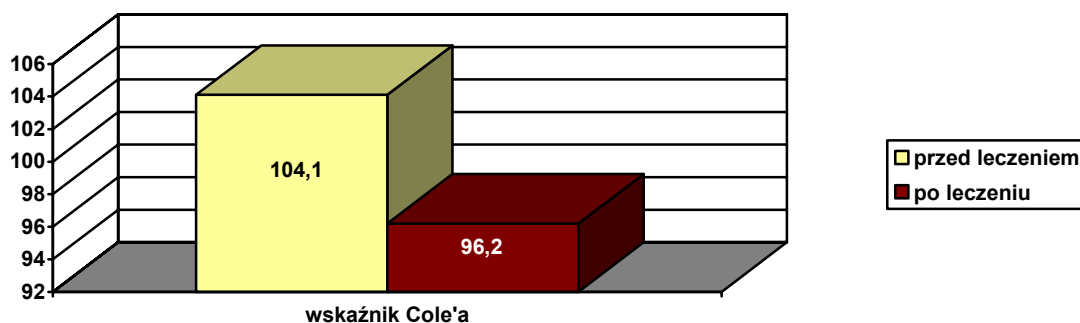
Całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego na pewnym etapie leczenia wymagały wszystkie dzieci (100%) zarówno podczas leczenia zachorowania pierwotnego jak i I wznowy. Całkowite żywienie pozajelitowe prowadzone było średnio przez 8 dni podczas leczenia zachorowania pierwotnego i 10,5 dnia podczas leczenia wznowy. Natomiast częściowe żywienie średnio przez 5,5 dnia podczas leczenia zachorowania pierwotnego i 6,14 dnia podczas leczenia wznowy.

Główną przyczyną włączania pierwszego rodzaju wspomaganie żywieniowego zarówno na pierwszym jak i drugim etapie leczenia były ciężkie uszkodzenia jelita (colitis 3 i 4 stopnia) i martwicze zapalenie kątnicy, natomiast częściowe żywienie stanowiło leczenie wspomagające najczęściej przy ciężkim uszkodzeniu komórki wątrobowej i śluzówek jamy ustnej.



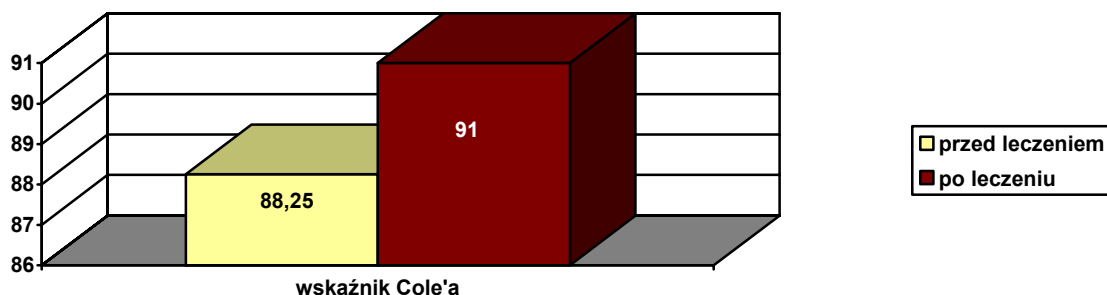
**\_\_Rys.71.Częstość stosowania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego u pacjentów, u których ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły podczas leczenia zachorowania pierwotnego i I wznowy u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki.**

Analizując stan odżywienia wszystkich pacjentów od momentu postawienia rozpoznania zachorowania pierwotnego do zakończenia leczenia I wznowy stwierdzono, że w trakcie trwania terapii przeciwnowotworowej uległ on pogorszeniu. Świadczyć może o tym wyliczony średni wskaźnik Cole'a, który w momencie stawiania rozpoznania wynosił 104.1 a po zakończeniu leczenia 96.2.



**Rys.72.** Wartość średniego wskaźnika Cole'a w momencie rozpoznania choroby nowotworowej i po pomyślnym zakończeniu leczenia I wznowy w grupie pacjentów, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych zarówno podczas leczenia zachorowania pierwotnego jak i I wznowy.

Odmienną prawidłowość zaobserwowano u pacjentów, którzy zmarli. U nich średni wskaźnik Cole'a podwyższył się z 88,25 do 91.



**Rys.73.** Wartość średniego wskaźnika Cole'a w momencie rozpoznania choroby nowotworowej i po niepomyślnym zakończeniu leczenia I wznowy w grupie pacjentów, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych zarówno podczas leczenia zachorowania pierwotnego jak i I wznowy.

Szczegółową charakterystykę stanu odżywienia omawianych chorych, którzy pomyślnie zakończyli leczenie i którzy zmarli podano w tabeli. Uwzględniono w niej rozpoznanie, wskaźnik Cole'a i stan odżywienia przed leczeniem oraz wskaźnik Cole'a i stan odżywienia po leczeniu.

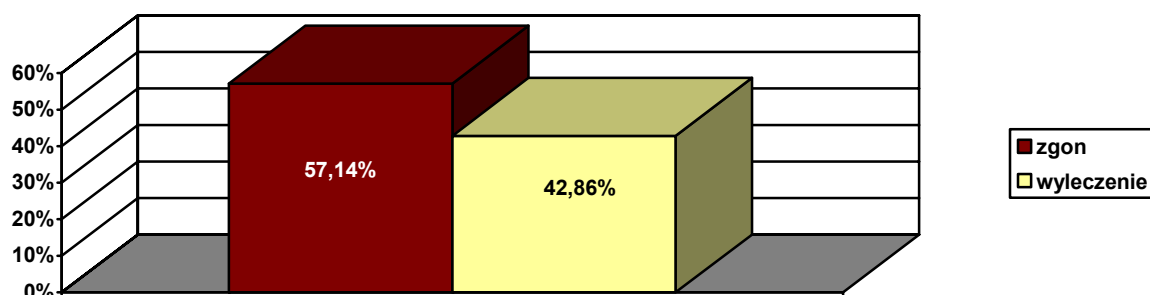
**Tab.66.Szczegółowa charakterystyka stanu odżywienia chorych ze wznową ostrej białaczki, u których doszło do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych zarówno podczas leczenia zachorowania pierwotnego jak i I wznowy.\***

L.P.	NUMER PACJENTA	WSKAŹNIK COL'EA PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COL'EA PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	11.2	72	wn	70	wn
2	26.2	100	n	102	n
3	41.2	93	n	106	n
4	87.2	84	nd	82	nd
5	89.2	97	n	110	ndw
6	99.2	87	nn	93	n
7	52.3	98	n	111	ndw

\*kolorem szarym zaznaczono pacjentów, którzy zmarli

**Legenda:** ndw – nadwaga ;n- norma odżywienia ; nn – nieznaczące niedożywienie ; nd – niedożywienie ; wn – wyniszczenie.

Zmarło 4 z 7 pacjentów (57,14%). U trójki dzieci przyczyną zgonu była progresja choroby nowotworowej, a u jednego dziecka krwawienie do OUN.



**Rys.74.Analiza śmiertelności wśród pacjentów, którzy przeżyli ciężkie powalania gastroenterotoksyczne podczas leczenia zachorowania pierwotnego i I wznowy choroby nowotworowej.**

**12.3.Analiza pacjentów, u których najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły tylko podczas leczenia II wznowy ostrej białaczki.**

U 2 analizowanych pacjentów do czasu rozpoznania II wznowy choroby nowotworowej nie obserwowano ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych (podczas leczenia pierwotnej choroby jak i jej I wznowy). Powikłania ze strony przewodu pokarmowego nie były u nich bardzo nasilone i osiągały maksymalnie 2 stopień toksyczności. Najczęściej dotyczyły one śluzówek jamy ustnej i komórek wątroby.

Podczas leczenia kolejnego nawrotu u pacjentki doszło do rozwoju martwiczego zapalenia jelita, natomiast u chłopca rozpoznano zarówno ciężkie uszkodzenia śluzówek jamy ustnej jak i jelita. Na skutek tych powikłań u pacjenta doszło również do krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Całkowitego żywienia pozajelitowego wymagali oboje na pewnym etapie leczenia przeciwnowotworowego, a trwało ono średnio 7 dni. Częściowe leczenie pozajelitowe włączone było tylko u chłopca na okres 10 dni z powodu ciężkiego zapalenia łon śluzowych jamy ustnej i toksycznego uszkodzenia wątroby.

Zmianę wartości wskaźnika Cole'a od momentu rozpoznania do zakończenia leczenia przedstawiono w tabeli 67 poniżej.

**Tab.67.Zmiana wartości wskaźnika Cole'a u dwójki pacjentów, u których ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły tylko podczas leczenia II wznowy.\***

L.P.	NUMER PACJENTA	WSKAŹNIK COL'EA PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COL'EA PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	25.3	104	n	101	n
2	47.3	95	n	118	ndw

**\*Legenda:** ndw – nadwaga ;n- norma odżywienia ; nn – nieznaczne niedożywienie ; nd – niedożywienie ; wn – wyniszczenie.

Obaj pacjenci zmarli z powodu progresji choroby nowotworowej, przy czym bezpośrednią przyczyną zgonu dziewczynki był krwotok z przewodu pokarmowego.

#### **12.4. Pacjentka, u której ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły podczas leczenia zachorowania pierwotnego, leczenia I wznowy i II wznowy.**

Wywiad dotyczący schorzeń przewodu pokarmowego przed postawieniem rozpoznania zachorowania pierwotnego był negatywny.

Pacjentka podczas leczenia pierwszego rzutu choroby przeżyła ciężkie zapalenia jelita 4 stopnia dwukrotnie i zapalenia jamy ustnej 3 stopnia aż 6 razy podczas stosowania chemioterapii. Podczas tych powikłań chora wymagała zarówno całkowitego żywienia pozajelitowego średnio przez 9 dni, jak i częściowego żywienia pozajelitowego, średnio przez okres 5 dni.

Podczas leczenia I wznowy choroby podstawowej głównymi powikłaniami gastroenterotoksycznymi były ciężkie zapalenia jamy ustnej (3 i 4 stopnia). U chorej nie wystąpiły inne powikłania ze strony przewodu pokarmowego, nie wymagała także interwencji chirurgicznej.

Całkowite żywienie pozajelitowe stosowane było jeden raz przez 5 dni podczas wystąpienia zapalenia błon śluzowych jamy ustnej.

Częściowego żywienia pozajelitowego dziewczynka wymagała dwukrotnie średnio przez okres 17 dni.

Leczenie drugiego nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej powikłane było najczęściej bardzo ciężkimi zapaleniami jelita i jamy ustnej 4 stopnia, podczas których pacjentka wymagała całkowitego żywienia pozajelitowego średnio przez okres 1 miesiąca.

Ciężkie zapalenia jamy ustnej były również wskazaniem do włączenia częściowego żywienia pozajelitowego średnio na okres 28 dni.

Oceniając stan odżywienia chorej od momentu rozpoznania choroby nowotworowej do zakończenia leczenia jej drugiej wznowy stwierdzono, że uległ on znacznemu pogorszeniu. Wyliczony w momencie rozpoznania ostrej białaczki wskaźnik Cole'a wynosił 98, a po niepomyślnym zakończeniu terapii przeciwnowotworowej 83.

Dziewczynka zmarła z powodu progresji choroby nowotworowej.

#### **10. Analiza pacjentów bez powikłań gastroenterotoksycznych.**



Spośród wszystkich pacjentów wyodrębniono tych, którzy podczas leczenia nie przebyli żadnego z powikłań gastroenterotoksycznych.

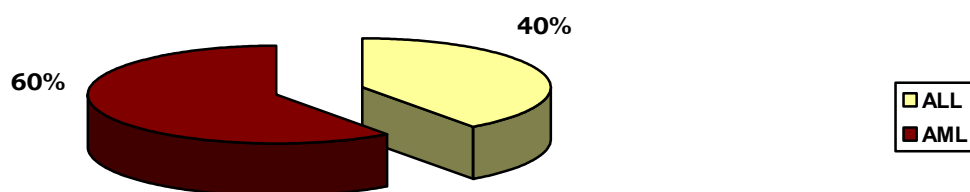
Grupę tę stanowiło 5 pacjentów w wieku od 1 6/12 do 15 5 /12

(średnia wieku 6,72 lat). Stanowili oni **4,62%** wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki. W badanej stwierdzono przewagę płci męskiej - 3 chłopców ( 60% ).



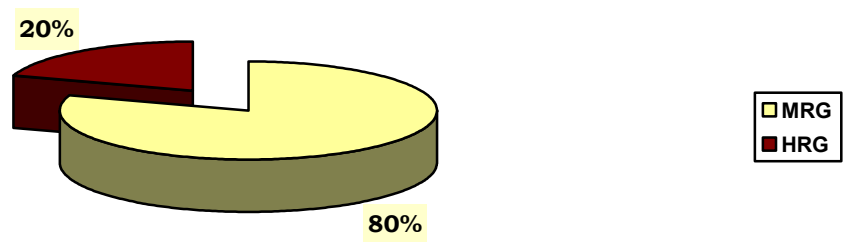
**Rys.50. Procent pacjentów, u których nie wystąpiły powikłania gastroenterotoksyczne podczas całego leczenia ostrej białaczki.**

U 2 z 5 pacjentów (40%) postawiono rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej ( ALL ) i u kolejnych 3 (60%) ostrej białaczki szpikowej (AML).



**Rys.51. Procent pacjentów bez powikłań gastroenterotoksycznych wśród chorych z rozpoznaniem ALL i AML.**

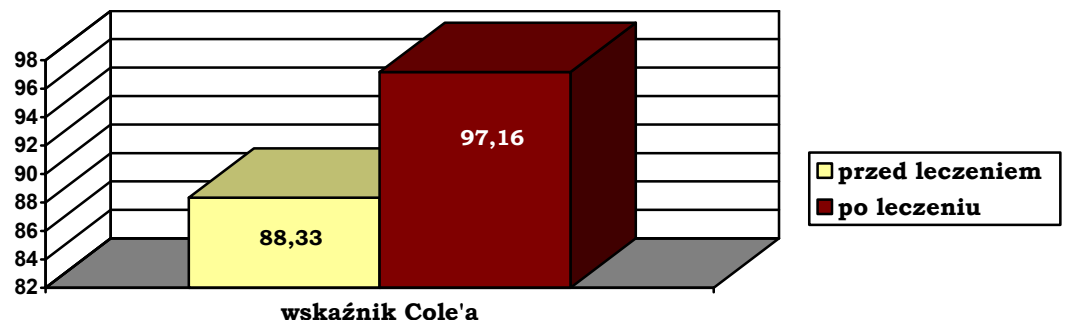
W badanej grupie przeważali pacjenci zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka (4/5 ; 80%). Wszystkie dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka, natomiast wśród dzieci z rozpoznaniem AML dwoje było w grupie ryzyka standardowego, a jedno w grupie wysokiego ryzyka.



**Rys.52. Klasyfikacja pacjentów, u których w trakcie leczenia przeciwnowotworowego nie obserwowano powikłań ze strony przewodu pokarmowego do grup standardowego i wysokiego ryzyka.**

Wszyscy pacjenci mieli nieobciążony wywiad dotyczący dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego przed rozpoznaniem białaczki.

Średni wskaźnik Cole'a przed leczeniem wynosił 88,33 i po leczeniu uległ zwiększeniu do 97,16.



**Rys.53. Wartość średniego wskaźnika Cole'a przed leczeniem i po leczeniu u pacjentów, którzy w trakcie leczenia nie przebyli powikłań gastroenterotoksycznych.**

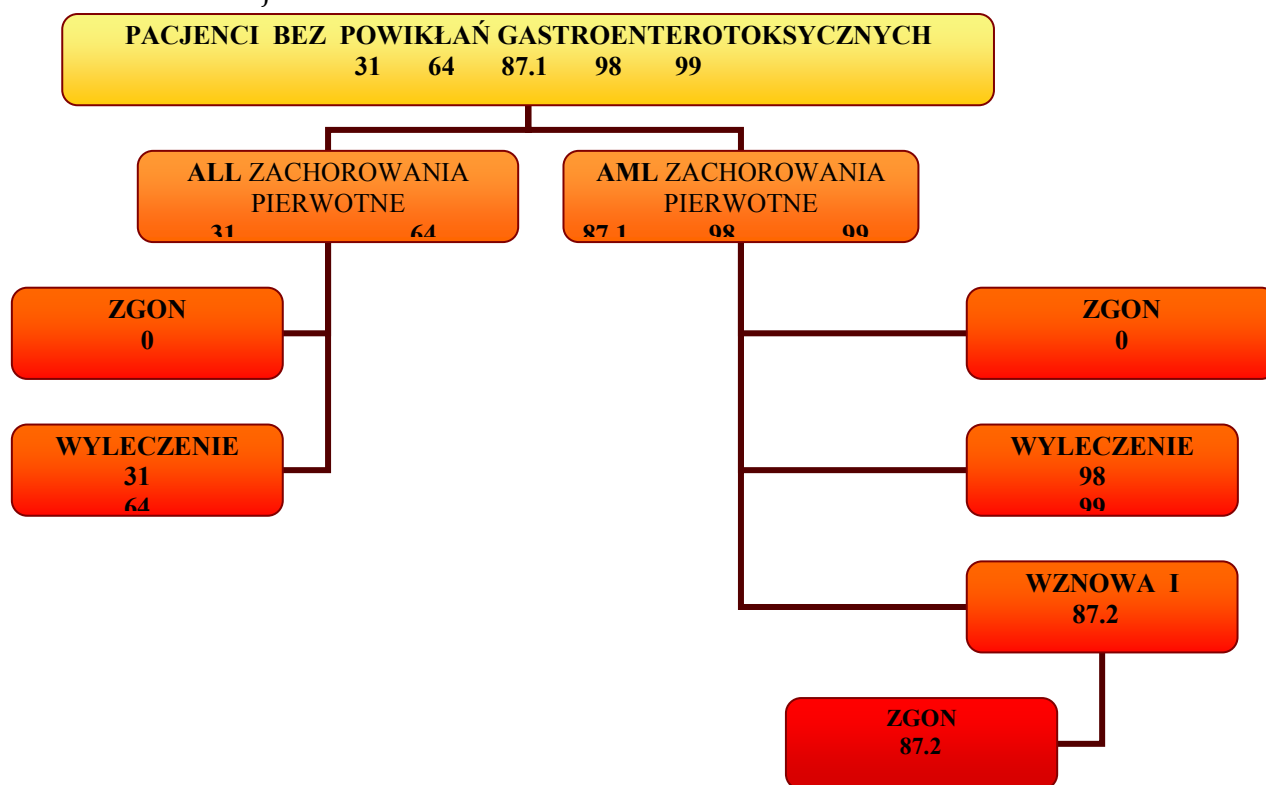
Pacjenci, którzy w momencie rozpoznania byli prawidłowo odżywieni utrzymali dobry stan odżywienia. Pacjenci, którzy mieli niedobory żywieniowe w momencie

stawiania rozpoznania poprawili swój stan odżywienia po zakończeniu leczenia. Przedstawiono to w tabeli.

**Tab.58. Szczegółowa charakterystyka stanu odżywienia przed i po leczeniu pacjentów, którzy nie przebyli żadnego powikłania ze strony przewodu pokarmowego podczas prowadzonej terapii przeciwnowotworowej.**

L.P.	NUMER PACJENTA	WSKAŹNIK COLE'A PRZED LECZENIEM	STAN ODŻYWIENIA PRZED LECZENIEM	WSKAŹNIK COLE'A PO LECZENIU	STAN ODŻYWIENIA PO LECZENIU
1	31	105	n	100	n
2	63	76	nd	104	n
3	84.1	67	wn	75	nd
4	95	95	n	102	n
5	96	92	n	109	n

Spośród 5 pacjentów zmarła jedna chora (20%), u której doszło do wznowy AML, Pomimo, że leczenie nawrotu przeszła ona również bez powikłań gastroenterotoksycznych, dziewczynka zmarła z powodu progresji choroby nowotworowej.



**Rys.54. Losy chorych bez powikłań gastroenterotoksycznych.**

## Dyskusja

Patogeneza i leczenie powikłań gastroenterotoksycznych oraz zaburzeń odżywiania towarzyszących chorobom rozrostowym układu krwiotwórczego a w szczególności ostrym białaczkom są przedmiotem analizy i rozważań naukowych od ponad 30 lat[48-77]. Niemniej do chwili obecnej nie ma całkowicie jednolitych poglądów co do przyczyny powstania niedożywienia towarzyszącego chorobie nowotworowej.

Konsekwencją czego jest z brak metod skutecznego leczenia zaburzeń odżywiania występujących u tych chorych. Niejasność patogenezы powstawania uszkodzeń błon śluzowych przewodu pokarmowego w przebiegu chemio- i radioterapii utrudnia znalezienie skutecznego sposobu zapobiegania i leczenia tego uciążliwego i grożącego rozwojem infekcji i niedożywienia powikłania terapii przeciwnowotworowej.

Niemniej badacze w chwili obecnej na ogół są zgodni w poglądzie, że uszkodzenie błon śluzowych przewodu pokarmowego w tych procesach chorobowych uwarunkowane jest zaburzeniami immunologicznymi indukowanymi czynnikami cytotoksycznymi takimi jak radio- lub chemioterapia[172,173,182,184,186,187]. Doprowadzają one w konsekwencji do uszkodzenia mikrokrażenia błony śluzowej przewodu pokarmowego i nasilenia apoptozy komórek. Przerwanie ciągłości błon śluzowych przewodu pokarmowego jest często miejscem wtargnięcia drobnoustrojów do krwi co może prowadzić do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS), będącej bezpośrednim stanem zagrożenia dla życia pacjenta onkologicznego. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego stają się poza tym częstą przyczyną ograniczania przyjmowania pokarmu drogą doustną przez chorego i są powodem rozwoju niedożywienia, które dodatkowo osłabia jego układ immunologiczny i pogarsza jakość życia.

Obecnie coraz częściej przedmiotem badań i dyskusji jest ocena stopnia nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych, ich symptomatologia kliniczna i postępowanie terapeutyczne u pacjentów będących w okresie aktywnego leczenia onkologicznego. Większość doniesień w literaturze stanowi opis pojedynczych powikłań. Niewiele prac analizuje ten problem kompleksowo. Z tego powodu porównanie spostrzeżeń różnych autorów często jest trudne.

Mając na uwadze te fakty podjęto decyzję, że prowadzone badania będą stanowić ocenę stanu odżywienia dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek, częstości występowania u nich powikłań gastroenterotoksycznych w powiązaniu z ich obrazem klinicznym jak i wskazań do wprowadzenia częściowego i całkowitego żywienia pozajelitowego u tych chorych.

Chcąc ocenić stan odżywienia poddanych przez nas retrospektywnej analizie chorych na ostre białaczki stanęliśmy przed decyzją doboru „optymalnej metody” oceny stanu odżywienia pacjenta. Nie ma obecnie złotego standardu określającego w sposób zadowalający stan odżywienia dziecka z chorobą nowotworową, ale prostą i obiektywną ocenę białkowo – energetycznego stanu odżywienia pacjenta dostarcza indeks masy ciała (BMI) lub obliczony na jego podstawie wskaźnik Cole’a. Został on opisany na podstawie aktualnego indeksu masy ciała ( BMI ) i porównania go ze standardowym indeksem masy ciała, przewidującym obliczenia dla 50 percentyla wzrostu i masy ciała. Wskaźnik Cole’a podobnie jak BMI jest dobrym miernikiem oceny składu ciała (tłuszcz, i beztłuszczowa masa ciała) u dzieci [109-111]. Poza tym dostępne są aktualne siatki centylowe, które służą do obliczenia wartości wskaźnika. Dodatkową zaletą wskaźnika Cole’a w onkologii pediatrycznej z praktycznego punktu widzenia jest fakt iż można go wyliczyć na podstawie danych uzyskanych za pomocą prostych pomiarów (wzrost i masa ciała), które rutynowo się wykonuje dla obliczenia dawki stosowanych leków. Ponieważ praca własna miała charakter retrospektywny i nie było możliwości wykonywania u badanych chorych innych badań antropometrycznych, biochemicznych czy też obrazowych (densytometria), wybór wskaźnika Cole’a jako miernika oceny stanu odżywienia badanych pacjentów był tym bardziej uzasadniony.

W praktyce należy zawsze uzależniać dobór parametrów oceniających stan odżywienia dziecka z choroba nowotworową od sytuacji klinicznej pacjenta. Pamiętać należy że duży guz w jamie brzusznej lub masywne obrzęki mogą u takiego chorego maskować niedożywienie jeśli do jego pomiaru używamy wskaźników, których wartość opiera się na pomiarze masy ciała jak BMI, wskaźnik Cole’a czy wskaźnik „waga do wzrostu” [112,113]. Wówczas może być konieczne zastosowanie innych wskaźników

antropometrycznych takich jak pomiar obwodu ramienia (indeks określający masę mięśniową) lub pomiar grubości fałdu skórniego nad mięśniem trójgłowym ramienia (indeks określający masę tłuszczową).

Analiza wywiadów poprzedzających rozpoznanie pierwotne wykazała, że u większości dzieci (82%) nie stwierdzono w okresie poprzedzającym chorobę, wrodzonych lub nabytych schorzeń przewodu pokarmowego. Tylko u 17,5% pacjentów wywiad wskazywał na przebyte schorzenia a w szczególności na alergię pokarmową, co w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia alergii dla całej tej grupy wiekowej nie różni pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki od reszty zdrowej populacji.

Przeprowadzone badania wykazały, że stan odżywienia pacjentów w momencie rozpoznania ostrej białaczki był dobry. Średni wskaźnik Cole'a wyliczony dla wszystkich pacjentów z pierwotnym zachorowaniem wynosił 94,38.

Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów, którzy zaliczyli białaczki do grupy schorzeń o potencjalnie niskim ryzyku rozwoju niedożywienia w okresie poprzedzającym ustalenie rozpoznania i podjęcie leczenia przeciwnowotworowego [96,122,123]. Tłumaczy się to między innymi faktem, iż czas od momentu wystąpienia pierwszych objawów choroby do postawienia ostatecznego rozpoznania jest naogół krótki. Zupełnie inaczej niż w przypadku rozwoju niektórych guzów litych. U pacjentów z rozpoznaniem zwojaka zarodkowego współczulnego czy guzów OUN w momencie stawiania diagnozy często stwierdza się znaczne niedobory żywieniowe [104]

Niemniej istnieją również doniesienia dokumentujące występowanie niedożywienia u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki [114,115,116]. Te rozbieżności są prawdopodobnie konsekwencją stosunkowo małych grup badanych dzieci [112,11,117,118], oraz różnego czasu trwania wywiadu potwierdzającego diagnozę i podjęcie terapii. Poszczególni autorzy stosowali także odmienne metody służące do oceny stanu odżywienia [112,119]. Niektórzy określali stan odżywienia pacjentów na podstawie markerów biochemicznych [115,117] podczas gdy inni posługiwali się pomiarami antropometrycznymi, ale różniącymi się z kolei kryteriami definiującymi niedożywienie [112,117,118,120].

Ponieważ celem pracy była ocena retrospektywna częstości występowania, stopnia nasilenia i czasu pojawienia się powikłań gastroenterotoksycznych od stosowanego leczenia (chemio- i radioterapii), pacjentów podzielono na różne grupy, kierując się rozpoznaniem histologicznym, rodzajem stosowanego leczenia oraz przebiegiem procesu terapeutycznego i uzyskanym ostatecznym efektem terapeutycznym.

Odrębną grupę utworzono z pacjentów, u których rozpoczęto leczenie w pierwszym roku życia. Specyfika przebiegu obu białaczek - ALL i AML w tej grupie wiekowej, a także fakt rzadkości występowania tego schorzenia u dzieci do pierwszego roku życia uzasadniają tę decyzję. Są one również powodem małej liczebności analizowanych chorych, często leczonych w różnych okresach czasu, według różnych schematów terapeutycznych co w efekcie uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej. Niemniej bardzo nieliczne doniesienia dotyczące tych problemów w grupie niemowlęcej stały się powodem objęcia także tych chorych badaniami.

Analizując specyfikę występujących powikłań gastroenterotoksycznych u dzieci powyżej pierwszego roku życia dokonano oceny porównawczej obu typów białaczek - ALL i AML. W poszczególnych grupach oceniono rodzaj i stopień nasilenia tych powikłań w uzależnieniu od kwalifikacji pacjenta do określonej grupy ryzyka : standardowego i wysokiego.

Aby ocenić powikłania gastroenterotoksyczne i stopień ich nasilenia wyróżniono następujące zespoły chorobowe: martwicze zapalenie kątnicy, zapalenie jelita, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej. Kierowano się częstością ich występowania oraz danymi z piśmiennictwa [48,49,149-152]. Powikłania, które u chorych obserwowano sporadycznie niemniej stanowiące poważny problem terapeutyczny, a niekiedy zagrożenie życia chorego włączono do grupy „innych powikłań gastroenterotoksycznych”. Były to: zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, niedrożność porażenna, perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy, ropień lub zapalenie tkanek okolicy odbytu i/lub odbytnicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, krwawienie z przewodu pokarmowego.

Wyodrębniono także patologiczne objawy kliniczne, które wiązano bezpośrednio ze stosowaną radioterapią.

Analizując grupę pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej stwierdzono, że w grupie wysokiego ryzyka częstość i stopień nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych była większa. Dotyczyło to wszystkich analizowanych powikłań. Jedynie stopień uszkodzenia komórki wątrobowej w obu grupach był podobny. Zarówno w grupie standardowego jak i wysokiego ryzyka przeważał 2 i 3 stopień hepatotoksyczności.

Podobne obserwacje poczyniono w grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Nasilenie i częstość analizowanych powikłań gastroenterotoksycznych były większe w grupie wysokiego ryzyka. Zwrócono uwagę, że różnice w częstości występowania martwiczego zapalenia kątnicy pomiędzy dwoma grupami ryzyka MRG i HRG nie były tak duże jak u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej. Rozpoznanie to stwierdzono w obu grupach u podobnego odsetka pacjentów.

Dokonano także oceny porównawczej grup wysokiego ryzyka pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML. Stwierdzono, że u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka częściej obserwowano występowanie takich powikłań jak: typhlitis, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej oraz włączonych do grupy „innych”. Natomiast zapalenie jelita, oraz toksyczne uszkodzenie wątroby częściej występowały u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej. Zapalenie jelita w grupie pacjentów z rozpoznaniem ALL było jednak o słabszym stopniu nasilenia w obrazie klinicznym niż u pacjentów z rozpoznaniem AML.

Aż u 75% chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej i zapaleniem jelita powikłanie to osiągnęło 4 stopień nasilenia, podczas gdy u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej tak silne uszkodzenie jelita rozpoznano u 41% pacjentów z tym powikłaniem.

Zmiany zapalne w jamie ustnej o trzecim i czwartym stopniu nasilenia rozpoznano u ponad połowy pacjentów z rozpoznaniem AML jak i ALL zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka.



Analiza porównawcza grup standardowego ryzyka pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i AML wykazała, że podobnie jak w grupie wysokiego ryzyka częstość rozpoznawanego typhlitis była większa wśród pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML. Dotyczyła bowiem 40% chorych w porównaniu z 13% pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym ALL. Pozostałe powikłania jak zapalenie jelita, błon śluzowych jamy ustnej, toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej częściej występowały wśród dzieci z rozpoznaniem ALL. Niemniej u pacjentów z ostrą białaczką szpikową powikłania te częściej osiągały wyższy stopień toksyczności.

Podsumowując należy stwierdzić, że najczęstszym powikłaniem gastroenterotoksycznymi obserwowanym wśród dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki było uszkodzenie komórki wątrobowej. Dotyczyło ono około 87% wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL i 66% wszystkich pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML. Powikłanie to manifestowało się głównie przejściowym podwyższeniem poziomu transaminaz, które było całkowicie odwracalne po zakończeniu chemioterapii. Większość doniesień z piśmiennictwa potwierdza tę obserwację[138- 142].

Weber BL. i wsp. [139] objęli badaniami 36 dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, które po randomizacji były leczone konwencjonalnie z dokanałową podażą metotreksatu i naświetlaniem OUN lub doświadczalnie wysokimi dawkami metotreksatu w ciągu 10 cykli w dawce 33,6 mg/m<sup>2</sup> w 24 godzinnych wlewach z dużą dawką Leucovorin. W obu grupach chorych obserwowano wyższe poziomy transaminaz, przy czym w grupie leczonej eksperymentalnie nasilenie hipertransaminazemii było wprost proporcjonalne do liczby przebytych kursów podaży metotreksatu i przy ostatnich dawkach cytostatyku osiągały one nawet poziom 2000 IU/l. Jednakże obserwowane często w obu grupach nieprawidłowe poziomy ALAT i AspAT były ściśle związane z podażą cytostatyków i ulegały normalizacji w czasie przerw w leczeniu i po jego zakończeniu. U żadnego dziecka nie zaobserwowano przewlekłego uszkodzenia toksycznego wątroby po zakończeniu terapii.

Korelację wyników badań biochemicznych określających funkcję wątroby z oceną histopatologiczną tego narządu przeprowadził Topley JM. i wsp.[135] U 21 pacjentów

będących w trakcie leczenia podtrzymującego z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, wykonali oni biopsję wątroby i równocześnie badania biochemiczne oceniające funkcję komórki wątrobowej. W badaniach histologicznych zaobserwowali u tych pacjentów miernie nasilone stłuszczenie wątroby. U 3 spośród 16 pacjentów, u których wykonano biopsję pomiędzy 108 a 130 tygodniem leczenia stwierdzono wczesną fazę włóknienia przestrzeni wrotnych. Testy biochemiczne wykonane u tych chorych okresowo wykazywały nieprawidłowości ale nie udokumentowano ścisłej korelacji tych badań z oceną histologiczną bioptatów wątroby badanych u poszczególnych chorych.

Podobnych spostrzeżeń dokonał Harb JM. i wsp.[134]. Wykonał on biopsję wątroby u 11 dzieci otrzymujących metotreksat i 6MP jako leczenie podtrzymujące. Zauważył jednak, że mimo niewielkich zmian w tkance wątroby ocenianych przy pomocy mikroskopu świetlnego, badania w mikroskopie elektronowym wykazały rozerwanie reikulum endoplazmatycznego, różnego rodzaju zmiany w mitochondriach, stłuszczenie, włóknienie oraz zmiany w peroksosomach i liposomach hepatocytów.

Päivi Halonen i wsp.[133] zainteresowali się problemem odwracalności i ewentualnej progresji zmian histologicznych obserwowanych w wątrobie dzieci podczas leczenia przeciwnowotworowego. Badaniami objęto 21 pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej według protokołów dla standardowego i wysokiego ryzyka. Stwierdzono, że głównymi zmianami obserwowanymi u tych chorych było stłuszczenie wątroby ( 93% pacjentów), i hemosyderoza ( 70% pacjentów ). Włóknienie obserwowano rzadziej, rozpoznano je u 11% chorych. U żadnego pacjenta w wątrobie nie znaleziono cech marskości czy też cech przewlekłego zapalenia. U pacjentów z cechami włóknienia zaobserwowano także wyższy poziom frakcji LDL cholesterolu i okresowe wyższe poziomy transaminaz po zakończeniu leczenia.

Większość autorów wyraża zgodność, że przeważająca ilość przypadków toksycznego uszkodzenia wątroby u pacjentów z chorobą nowotworową jest związana bezpośrednio ze stosowaną chemio- i/lub radioterapią [125-143]. Niemniej należy pamiętać, że inne czynniki takie jak antybiotyki, leki znieczulające czy przeciwwymiotne również mają działanie hepatotoksyczne. Nie należy również zapominać o negatywnym wpływie na funkcję wątroby niedożywienia oraz długotrwałego stosowania całkowitego żywienia

pozajelitowego czy też wreszcie współistniejącego zakażenia wirusami hepatotropowymi. Z tego powodu znalezienie bezpośredniej przyczyny uszkodzenia komórki wątrobowej u tych pacjentów jest niezmiernie trudne i każdy przypadek wymaga indywidualnej diagnostyki różnicowej.

W materiale własnym u pacjentów z **pierwotnym rozpoznaniem ALL** zakażenie wirusem C zapalenia wątroby stwierdzono u 1,2% pacjentów, zakażenie wirusem B u 3,6% pacjentów i wirusem cytomegalii u 9,6% chorych. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zakażonych wirusem B było 5% pacjentów, natomiast u nikogo nie stwierdzono zakażenia wirusem C zapalenia wątroby czy wirusem cytomegalii.

Wartości te są niższe od przedstawianych przez Januszkiewicza i wsp. którzy analizowali częstość zakażenia wirusem B i C zapalenia wątroby wśród dzieci polskich z chorobami nowotworowymi [152,]. Analizie poddali 285 pacjentów w tym 148/285 z chorobami rozrostowymi i 137/285 z guzami litymi. Stwierdzili, że częstość zakażenia wirusem B u dzieci, które były immunizowane przeciwko WZW B wynosi 10,2%, a częstość zakażenia wirusem C 38,7% pacjentów.

Drugim co częstości powikłaniem obserwowanym u naszych pacjentów z ALL i AML było zapalenie błon śluzowych jelita. Częstość występowania i nasilenie zmian w jelitach zależy między innymi od rodzaju stosowanych w schemacie leczniczym cytostatyków, współistniejących zakażeń oraz podatności osobniczej [153-160,168]. Średnia częstość rozpoznawania tego powikłania pacjentów leczonych chemioterapią wynosi od 5 do 20% [166,162,179,176]. Jakkolwiek podaż 5- fluorouracylu zwiększa ją do 40%. U pacjentów poddawanych bardzo intensywnemu leczeniu zakwalifikowanych do grup wysokiego ryzyka, u pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych czy tych, u których stosowano radioterapię na okolicę brzucha czy miednicy ryzyko wystąpienia tego powikłania wzrasta do 80 lub nawet 100%. U tych pacjentów 3 i 4 stopień nasilenia zmian w jelitach często dotyczy 50% chorych [166,178,177,191,192].

W materiale własnym w **grupach standardowego ryzyka** powikłanie to wystąpiło u 58% pacjentów z rozpoznaniem ALL i 20% chorych z rozpoznaniem AML. Natomiast wśród

dzieci, otrzymujących intensywne leczenie z powodu zakwalifikowania ich do **grupy wysokiego ryzyka** częstość tego powikłania była większa. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG to powikłanie wystąpiło u 73% badanych pacjentów, natomiast u 61% chorych z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG. Manifestowało się głównie wodnistą biegunką i bólami brzucha. Stwierdzono, że nasilenie biegunki było większe u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Podobne obserwacje poczynił Hadir A. i wsp. oceniający epidemiologię biegunki u dzieci z chorobą nowotworową[155].

W materiale własnym u pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG 3 i 4 stopień nasilenia zapalenia jelita obserwowano u 70,57% pacjentów z tym powikłaniem a u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG u 48,56% pacjentów z colitis. Natomiast ten sam stopień toksyczności w grupie z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG stwierdzono aż u 87,5% chorych. W grupie z pierwotnym rozpoznaniem AML MRG powikłanie to dotyczyło tylko jednego pacjenta ale miało bardzo ciężki przebieg – rozpoznano u niego 4 stopień zaplenia błon śluzowych jelita.

Na podstawie danych z piśmiennictwa wydaje się, że najczęściej 3 i 4 stopień nasilenia zapalenia jelita po chemioterapii manifestującego się biegunką obserwuje się u pacjentek z nowotworami narządów rodnych otrzymujących 5FU i CPT11 w powiązaniu z radioterapią. Tam ryzyko wystąpienia tego powikłania sięga ponad 90%[166,178,176,177,190,191].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że ilość doniesień opisujących częstość występowania i nasilenia zmian w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego u dzieci z chorobą nowotworową jest niewielka. Wynika to zapewne z faktu, iż ta część przewodu pokarmowego jest trudno dostępna badaniu i często towarzyszące nasilone zmiany na śluzówkach jamy ustnej są tak bolesne, że pacjenci wymagają podaży narkotycznych leków przeciwbólowych powodujących osłabienie perystaltyki, co z kolei może utrudniać ocenę stopnia nasilenia biegunki. Badania inwazyjne takie jak gastroscopia czy jejunoskopia są często niemożliwe do przeprowadzenia u tych chorych z powodu nie tylko urazowości ale współistniejących zaburzeń krzepnięcia. W piśmiennictwie znalazłam tylko jedno doniesienie opisujące częstość występowania i

morfologię zmian w górnym odcinku przewodu pokarmowego u dzieci z chorobą nowotworową, będących w trakcie intensywnego leczenia onkologicznego. Kokkonen J i wsp. [162] wykonali gastroduodenoskopię u 20 pacjentów w wieku od 1 – 15 lat cztery tygodnie po rozpoczęciu leczenia. Kliniczne objawy uszkodzenia przewodu pokarmowego w postaci biegunki i zapalenia śluzówek jamy ustnej wystąpiły u 65% pacjentów. Wykonane badania endoskopowe wykazały zapalenie przełyku u 76,9%, owrzodzenia dwunastnicy u 61% i zapalenie błony śluzowej żołądka u 53,8% pacjentów z objawami klinicznymi uszkodzenia przewodu pokarmowego. Histologicznie u 84,6% pacjentów rozpoznano zapalenie dwunastnicy, u 38,5% zapalenie błony śluzowej żołądka i u 23% eozynofilowe zapalenie przełyku. Zarówno zmiany endoskopowe jak i histologiczne korelowały z długim okresem (więcej niż 2 tygodnie) trwania granulocytopenii u chorych.

Wystąpienie nieprawidłowych stolców u pacjentów onkologicznych nie zawsze wiąże się jedynie z podażą cytostatyków. Hadir A i wsp. [155] dokonali prospektywnej oceny 104 dzieci leczonych z powodu ALL, AML, chłoniaka nieziarniczego i guzów litych. Infekcyjna przyczyna biegunki została udokumentowana u 71% pacjentów. Bakteryjna i

grzybicza etiologia była przyczyną biegunki odpowiednio u 39,4% i 23,1% pacjentów. Zaś *Clostridium difficile* i *Cryptosporidium parvum* wykryto odpowiednio u 14,4% i 9,6% pacjentów. Zauważono, iż zarówno częstość występowania klinicznie ciężkich infekcji jak i nasilenie powikłań gastroenterotoksycznych była największa u dzieci z ostrą białaczką szpikową. Stwierdzono również, że istnienie zakażenia *C.difficile* było związane z największą śmiertelnością wśród chorych. Na drugim miejscu znalazły się infekcje grzybicze.

Zapalenie jelita obserwowane w czasie chemioterapii, któremu towarzyszy miejscowa infekcja jest zatem poważną przyczyną pogorszenia stanu ogólnego pacjentów pediatrycznych i przyczynia się do zwiększenia ilości niepowodzeń leczniczych będąc przyczyną zgonu pacjenta

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej wśród dzieci objętych badaniem było prawie tak często obserwowanym powikłaniem co zapalenie jelita. Wśród pacjentów z rozpoznaniem ALL MRG powikłanie to wystąpiło u 55% chorych, a z pierwotnym

rozpoznanem ALL HRG u 61% chorych. U pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG aż u 69,23% chorych wystąpiło zapalenie jamy ustnej. W grupie standardowego ryzyka dzieci z rozpoznaniem AML nie odnotowano takiego powikłania. Częstość występowania tego powikłania u własnych chorych jest zbliżona do danych z piśmiennictwa [180,181]

Wiadomo, że zapalenie jamy ustnej u pacjentów poddanych konwencjonalnej chemioterapii waha się w granicach 0 – 40%, a jedną z najbardziej na nie narażonych grup są pacjenci z rozpoznaniem ALL i AML [172,173,179-182,185,187,190-194]. Ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej wzrasta do 75% wśród pacjentów poddawanych megachemioterapii przed przeszczepem komórek krwiotwórczych i do około 100% u chorych z nowotworami głowy i szyi poddawanych radioterapii lub radiochemioterapii [190,191,193,187]

3 i 4 stopień nasilenia zmian w jamie ustnej obserwowano u ponad 55% pacjentów z rozpoznaniem AML HRG i u 56% u pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG. Jest to zgodne

z doniesieniami innych autorów, którzy w grupach wysokiego ryzyka rozpoznawali to powikłanie u około 60% pacjentów [172,192,194]. W grupie standardowego ryzyka przeważał 1 i 2 stopień nasilenia zmian w jamie ustnej. Dotyczył on bowiem około 53% chorych dzieci z rozpoznaniem stomatitis.

Martwicze zapalenie kąticy jest zagrażającym życiu powikłaniem u pacjentów leczonych z powodu białaczek i jego rozpoznawalność ciągle wzrasta w ciągu ostatnich lat z powodu intensyfikacji leczenia przeciwnowotworowego [198,199,235,239]. Według danych z piśmiennictwa dotyczy ono od 3 do 33% dzieci z chorobą nowotworową. Różnice te w ocenie częstotliwości jego występowania wynikają z metod i kryteriów stosowanych przy stawianiu rozpoznania jak również są uzależnione od rodzaju choroby podstawowej pacjenta [200,202,228,229,230-241].

Większość autorów jest zgodna co do faktu, że najczęściej to powikłanie występuje u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki i dotyczy to zarówno dzieci jak i dorosłych [198,200,202-205,212,234]. W retrospektywnej analizie obejmującej 30 lat, której Sloas MM.

i wsp. [201] poddali pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej tylko u 0,35%

badanych rozpoznano w oparciu o obraz USG jamy brzusznej lub TK typhlitis. Zauważyli oni natomiast, że częstość tego powikłania była znamienne większa w grupie pacjentów rozpoznaniem ostrych białaczek. Badacze wykazali także wzrost liczby przypadków martwiczego zapalenia kątnicy na przestrzeni ostatnich lat. Wiązali to z faktem zmian w obowiązujących schematach terapeutycznych polegających na wprowadzeniu do leczenia pacjentów z rozpoznaniem AML wysokich dawek cytarabiny i etopozydu.

Potwierdzeniem związku pomiędzy częstością występowania martwiczego zapalenia kątnicy i agresywnością i specyfiką chemioterapii są obserwacje Shambergera RC. i wsp.[210] oraz Cartoniego C. i wsp.[206]. Shamberger określił częstość tego powikłania u chorych z AML na 33%, zaś Cartoni na 72,8%. Natomiast u chorych z ALL odsetek chorych z martwiczym zapaleniem kątnicy był niższy bowiem wynosił 23,8%. Podobne współzależności opisał MC.Carville B i wsp.[212], porównując chorych z ALL i AML. Badania autopsyjne oceniające łącznie oba typy białaczek (ALL i AML) wykazały wstąpienie typhlitis u 24% badanych.[213].

Nasze badania wydają się potwierdzać powyższe spostrzeżenia. Wśród 101 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki (ALL i AML) typhlitis rozpoznano u 17 pacjentów (16,8%).

Częstość rozpoznawania tego powikłania wśród chorych z rozpoznaniem AML była większa niż u tych z rozpoznaniem ALL. Powikłanie to dotyczyło bowiem 40% dzieci, u których zdiagnozowano ostrą białaczkę szpikową i zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka i 46% dzieci zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka ( $p=0,61$ ). Obserwowane tu różnice pomiędzy poszczególnymi grupami ryzyka nie były tak duże jak wśród pacjentów z rozpoznaniem ALL. Mianowicie rozpoznanie to postawiono u 39% pacjentów z rozpoznaniem ALL HRG i u 13% chorych z rozpoznaniem ALL MRG.

Ten wzrost występowania typhlitis (16,8%) wśród naszych chorych tłumaczymy między innymi lepszą jego rozpoznawalnością, oraz chęcią wkraczania z leczeniem typowym dla martwiczego zapalenia kątnicy jeszcze w okresie prodromalnym. W

naszej Klinice dzięki współpracy ultrasonografisty z klinicystą i możliwością wielokrotnego

powtarzania USG u pacjentów w ciężkim stanie, większość rozpoznań typhlitis stawiana jest bardzo wcześnie. Wśród naszych dzieci podejrzenie martwiczego zapalenia kątnicy wysuwano już wówczas, gdy przy obecności charakterystycznych dla tego schorzenia objawów klinicznych

(neutropenia, bóle brzucha, wymioty, wodnista biegunka, gorączka) w obrazie USG zauważano początkowe fazy rozwoju tego schorzenia. W większości doniesień z piśmiennictwa podstawą rozpoznania typhlitis w badaniu ultrasonograficznym było pogrubienie ściany jelita  $\geq 0,3$  cm. W naszym ośrodku uznano, że niepokojącym objawem jest już zatarcie warstwowej struktury ściany kątnicy i obecność w niej płynnej treści, co przy współistnieniu neutropenii i dolegliwości bólowych ze strony jamy brzusznej pozwala nam z dużym prawdopodobieństwem podejrzewać pierwsze fazy rozwoju typhlitis i włączyć typowe dla tego schorzenia postępowanie terapeutyczne (szczegółowe kryteria ultrasonograficzne diagnozowania typhlitis zamieszczono w rozdziale „Materiał i metody”).

Uważamy, że dzięki takiemu podejściu pomimo zwiększonej ilości pacjentów z rozpoznaniem martwiczym zapaleniem kątnicy ilość zgonów jak i interwencji chirurgicznych wśród tych chorych jest niewielka. W przebadanej przez nas grupie 108 pacjentów typhlitis było bezpośrednią przyczyną śmierci tylko jednego z 17 chorych (5,9%) z tym powikłaniem. Żaden z pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki u którego w przebiegu leczenia obserwowano martwicze zapalenie kątnicy nie wymagał chirurgicznego leczenia tego powikłania.

Ciekawych spostrzeżeń dostarczyli McCarville i wsp.[211]., którzy analizując pacjentów z białaczką zauważyli, że czas trwania typhlitis nie tylko jest dłuższy u dzieci starszych ale również jest zależny od czasu trwania neutropenii, grubości ściany jelita mierzonej przy pomocy USG, a także obecności gorączki i bólu brzucha. Autorzy ci stwierdzili również, że u starszych dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki powikłanie to występowało nie tylko częściej ale również trwało dłużej niż u młodszych pacjentów. Te dane nie tylko sugerują, że dzieci starsze są bardziej



narażone na wystąpienie typhlitis ale również, że ich odpowiedź na włączone leczenie jest gorsza niż dzieci w młodszym

wieku. Należy także przypuszczać, że wśród dzieci starszych przeważają pacjenci z rozpoznaniem AML.

Jedną z tych prawidłowości zaobserwowaliśmy wśród naszych chorych. Zauważyliśmy, że martwicze zapalenie kątnicy występowało częściej u dzieci starszych. Średnia wieku wszystkich pacjentów z tym powikłaniem wynosiła 8,63 lat, natomiast bez tego powikłania 6,75 lat. Pozostałych parametrów nie analizowaliśmy w naszej pracy.

Inne powikłania gastroenterotoksyczne (krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie błony śluzowej żołądka czy dwunastnicy, perforacja wrzodu żołądka lub dwunastnicy, zapalenie tkanek i ropnie okolicy odbytu i odbytnicy) były przede wszystkim obserwowane wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka i dotyczyły 54% z nich. Wiąże się to zapewne z intensyfikacją leczenia tej grupy chorych. Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej wystąpiły one u 21% chorych z grupy standardowego ryzyka i 39% z grupy wysokiego ryzyka.

Zaobserwowaliśmy, że radioterapia u wszystkich dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki była dobrze tolerowana. Jeżeli już występowały powikłania to manifestowały się jedynie wymiotami i anoreksją, a przebieg ich był krótkotrwały.

Wśród pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL MRG objawy uboczne związane bezpośrednio ze stosowaną radioterapią dotyczyły jedynie 3% pacjentów a z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG 14,2% pacjentów.

Nieco więcej objawów ubocznych stosowanej radioterapii zaobserwowano wśród chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Odsetek dzieci z tymi powikłaniami wynosił w grupie standardowego ryzyka 25% a w grupie wysokiego ryzyka 20% .

Objawy gastroenterotoksyczne i ich nasilenie zmieniają się w zależności od obszaru objętego naświetlaniami, dawki, frakcjonowania, czasu naświetlań, rozmiaru pola naświetlanego, jednocześnie stosowanego innego leczenia przeciwnowotworowego

oraz od stanu odżywienia pacjenta. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że najczęściej powikłań dotyczących przewodu pokarmowego związane jest radioterapią obejmującą okolice głowy i szyi i jednoczesnym stosowaniem takich cytostatyków jak 5FU. Dominują wtedy u chorego objawy uszkodzenia błon śluzowych jamy ustnej. Drugą

grupę stanowią pacjenci, u których napromieniana jest okolica jamy brzusznej i miednicy oraz stosowana jest jednocześnie chemioterapia z użyciem CPT-11. Zapalenie błon śluzowych jelita to powikłanie, które dominuje w tej grupie pacjentów[85,89,177,178,186]. Także wysoki odsetek chorych z powikłaniami gastroenterotoksycznymi występuje zarówno wśród dorosłych jak i dzieci poddanych napromienianiu całego ciała przed przeszczepem komórek krwiotwórczych. Dobrą tolerancję radioterapii przez naszych pacjentów wiążemy z niewysokimi dawkami całkowitymi oraz obszarem napromieniania (głównie OUN i jądra).

Zadano sobie pytanie, na którym z etapów leczenia ostrych białaczek dochodzi do największej liczby powikłań gastroenterotoksycznych?

Z zestawienia danych uzyskanych z historii chorób badanych pacjentów wynika, że u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej MRG leczonych według schematu **BFM 90** jest to **protokół I**, a dla dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL HRG - **blok HR1**.

Pacjenci zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka byli także leczeni według schematu **NewYork II** (podczas którego najczęściej powikłań gastroenterotoksycznych obserwowano podczas stosowania **II części konsolidacji**), schematu **LMB 89** (tu najczęściej dochodziło do uszkodzenia przewodu pokarmowego podczas stosowania protokołu **COPADM 1 i bloku 2**) i schematu **BFM 95**, w którym podobnie jak w schemacie BFM 90 najczęściej powikłań gastroenterotoksycznych obserwowano podczas stosowania **bloku HR**.

Dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, zakwalifikowane do grupy standardowego czy wysokiego ryzyka, były leczone głównie według schematu **BFM 93**. Tutaj objawy uboczne terapii związane z jej toksycznym wpływem na przewód pokarmowy występowały w trakcie podawania cytostatyków z **bloku ADE**.

Po dokonaniu zestawienia leków wchodzących w skład poszczególnych bloków leczniczych stwierdzono, że w ich skład wchodzi cytostatyki o udowodnionym toksycznym działaniu na przewód pokarmowy: **6-MP, VCR, ARA-C, L-ASP, MTX, czy**

**CP.** Wielu autorów wskazuje na liczne powikłania gastroenterotoksyczne związane ze stosowaniem tych cytostatyków [ ].

Intensyfikacja chemioterapii chorób nowotworowych u dzieci wiąże się bezpośrednio z ryzykiem wystąpienia większej ilości powikłań leczenia oraz zgonów z nimi związanych. Mimo to odsetek pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej na przestrzeni ostatnich dziesięciu lat wzrasta. Jest to związane z rozwojem intensywnego leczenia wspomagającego występujących podczas terapii powikłań: leczenia zakażeń, leczenia żywieniowego, leczenia krwiozastępczego czy leczenia chirurgicznego.

Rola i miejsce terapii żywieniowej w leczeniu chorób nowotworowych pozostają nadal zagadnieniami dyskutowanymi[251,253-271,275,276]. Niewątpliwym jest fakt konieczności jej okresowego stosowania podczas występujących w trakcie leczenia onkologicznego powikłań gastroenterotoksycznych. Istnieją jednak kontrowersje w zakresie wyboru drogi suplementacji składników odżywczych u tych chorych[242-245,248,251,252,262,272,273]. Są zwolennicy i przeciwnicy całkowitego żywienia pozajelitowego jak i żywienia wyłącznie enteralnego[246-251,255,256,258,259,274,275]. Z przeglądu piśmiennictwa ostatnich lat wydaje się wyłaniać tendencja aby do odżywiania pacjentów z chorobą nowotworową wybierać głównie drogę przewodu pokarmowego nawet przy istniejących powikłaniach, uszkadzających znacznie jego funkcję[247,251,263,266,276,277]. Na rzecz tej tendencji przemawia mniejsza ilość zaburzeń metabolicznych(4,2-7,7%)[247,251,261] i powikłań infekcyjnych (7-27%) obserwowanych u odżywianych enteralnie pacjentów[247,261]. Dodatkowym argumentem są niższe koszty tego sposobu leczenia żywieniowego[261-264]. Istnieją jednakże takie sytuacje kliniczne, częste zwłaszcza u chorych ze schorzeniami hematologicznymi, gdzie całkowite żywienie pozajelitowe jest jedyną możliwą drogą dostarczenia substancji

odżywczych pacjentowi. U chorych tych bowiem często obserwuje się zapalenie błony śluzowej jamy ustnej o znacznym stopniu nasilenia, które w sposób znaczący zwłaszcza u małych pacjentów ogranicza przyjmowanie pokarmów drogą doustną[255,256,257]. Także stosunkowo często obserwowane u tych chorych ciężkie zapalenie jelita a zwłaszcza martwicze zapalenie

kątnicy (16,8% przebadanych przez nas dzieci z zachorowaniem pierwotnym miało rozpoznane to powikłanie). Jest ono bezwzględny wskazaniem do stosowania takiego sposobu żywienia, bowiem odbarczenie przewodu pokarmowego i wyrównanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej jak i kwasowo-zasadowej jest w tym wypadku metodą leczenia z wyboru[254,256,259,279].

W piśmiennictwie istnieją liczne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego rodzaju żywienia u dzieci [255,256,257,259,274,276]. Ilość infekcji odcewnikowych nie jest duża, a można ją jeszcze ograniczyć poprzez wyrównanie poziomu glikemii, ponieważ wiadome jest, że często obserwowana podczas stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego hiperglikemia sprzyja występowaniu SIRS[247,21,262,264]. W Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi głównym sposobem odżywiania chorych w przypadku występujących powikłań gastroenterotoksycznych jest forma parenteralna całkowitego lub częściowego żywienia chorych.

W badanej przez nas grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki stwierdzono, że całkowite żywienie pozajelitowe częściej było włączane i czas jego stosowania był dłuższy u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, co wiązało się bezpośrednio z większą toksycznością stosowanego leczenia w stosunku do przewodu pokarmowego. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa[255,256,257].

Najczęściej i najdłużej tą drogą odżywiani byli pacjenci z rozpoznaniem AML HRG, wśród których aż 92% wymagało całkowitego żywienia pozajelitowego i trwało ono średnio 8 dni. Dla porównania w grupie standardowego ryzyka to żywienie włączono u 40% chorych a czas jego stosowania wynosił średnio 3 dni .

W grupie wysokiego ryzyka pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 70% pacjentów

natomiast w grupie standardowego ryzyka 37%. Żywnienie tą drogą stosowane było średnio przez okres 6,34 dni w grupie wysokiego ryzyka i przez okres 3,26 dni w grupie standardowego ryzyka.

Najczęstszymi wskazaniami do stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego w całej grupie pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki ( ALL lub AML ) było ciężkie uszkodzenie jelita ( 4 stopnia) oraz typhlitis.

Powikłań tego rodzaju leczenia żywieniowego nie obserwowano wiele były to głównie zaburzenia metaboliczne ( hiperglikemia, hiperlipidemia), które wyrównywano poprzez modyfikację składu mieszaniny żywieniowej i stosowanie insuliny krótkodziałającej. Żaden z pacjentów nie zmarł z powodu powikłań związanych ze stosowaniem całkowitego żywienia pozajelitowego.

Częściowe żywienie pozajelitowe stanowi uzupełniającą formę terapii żywieniowej, stosowaną wówczas, gdy nie jesteśmy w stanie pokryć całego zapotrzebowania kalorycznego pacjenta drogą doustną, lub gdy podobnie jak w toksycznym uszkodzeniu wątroby po chemioterapii stanowi ono formę leczenia osłaniającego.

Wśród badanych przez nas pacjentów takie postępowanie lecznicze stosowane było częściej i dłużej u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej. Związane jest to prawdopodobnie z tym, że wśród tej grupy dzieci hepatopatia będąca powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego występowała częściej niż u dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, a ona była głównym wskazaniem do włączenia tego typu leczenia żywieniowego. Na drugim miejscu jeśli chodzi o przyczynę stosowania częściowego żywienia pozajelitowego był stan zapalny jelita, głównie 2 i 3 stopnia.

Nie stwierdzono znamiennych różnic dotyczących stosowania częściowego żywienia pomiędzy grupami standardowego i wysokiego ryzyka zarówno w wśród chorych z rozpoznaniem ALL jak i AML. Brak jest danych z piśmiennictwa, z którymi można by porównać uzyskane dane.

W chwili obecnej chirurgia dziecięca stanowi nierozwalną składową leczenia onkologicznego, zarówno przyczynowego jak i wspomagającego. Rola leczenia chirurgicznego w guzach litych wieku dziecięcego jest dobrze udokumentowana. Znacznie mniej wiadomo na temat jego zastosowania w nowotworowych chorobach układu krwiotwórczego[296]. Nowoczesne leczenie choroby nowotworowej stanowi w

chwili obecnej duże wyzwanie dla chirurgów w związku ze zwiększającą się ilością powikłań tej terapii. Ciągła intensyfikacja leczenia, zwiększanie dawek cytostatyków prowadzą do szeregu powikłań wymagających interwencji chirurgicznej[297].

Jedną z bardziej narażonych struktur organizmu chorego dziecka na powikłania leczenia onkologicznego jest przewód pokarmowy. Często obserwowane w tej grupie dzieci zapalenia przełyku pozostają w związku z zaburzeniami funkcji układu immunologicznego, przedłużonym stosowaniem sondy dożołądkowej, chemioterapią i radioterapią oraz zakażeniami grzybiczymi. W przebiegu tego schorzenia może dojść do zwężenia przełyku oraz powstania odpływu żołądkowo-przełykowego, wymagającego niekiedy wtórnego leczenia operacyjnego.

Żołądek jest również często narażony na powstawanie stanów zapalnych. Krwawienie z żołądka może być wywołane erozją ściany naczynia krwionośnego, którą można potwierdzić i leczyć poprzez endoskopię[3]. W trakcie intensywnego leczenia może dojść również do powstania ostrego owrzodzenia żołądka i jego perforacji. Jest to również wskazaniem do zabiegu operacyjnego w trybie pilnym. U dzieci nie wykonuje się resekcji żołądka, które uważa się za okaleczające. Za wystarczające uważa się proste chirurgiczne zaopatrzenie perforacji[299,300].

Uszkodzenie błony śluzowej jelita cienkiego jest częstym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego. Konieczność zabiegu operacyjnego istnieje w momencie wystąpienia martwicy, perforacji czy mechanicznej niedrożności przewodu pokarmowego. Chirurg powinien dążyć do resekcji zmienionego fragmentu jelita i pierwotnego zespolenia jelitowego[301].

Wgłobienie jelita cienkiego - wyjątkowo występujące u dzieci zdrowych powstaje u dzieci z chorobami limfoproliferacyjnymi w wyniku nowotworowego naciekania ściany jelita lub modyfikacji jego propulsywnej funkcji przez stosowane cytostatyki.

Leczenie chirurgiczne polega na ręcznym odprowadzeniu wgłobienia i usunięciu jego przyczyny[302].

Jednym z najcięższych powikłań leczenia dzieci z ostrymi białaczkami jest martwicze zapalenie kątnicy. W przypadku tego schorzenia na plan pierwszy wysuwa się leczenie zachowawcze, bowiem zabieg operacyjny wykonany w początkowym okresie rozwoju

choroby pogarsza rokowanie[8]. Wobec trudności diagnostycznych i terapeutycznych Shamberger opracował protokół postępowania w typhlitis[304]. Wskazaniem do laparotomii jest krwawienie z przewodu pokarmowego, nie ustępujące po leczeniu zachowawczym, obecność powietrza w jamie otrzewnej, pogarszanie się stanu ogólnego pomimo leczenia zachowawczego oraz objawy „ostrego brzucha”.

Należy również wspomnieć o stanach zapalnych i ropniach okolicy odbytnicy i odbytu, które są częstym powikłaniem występującym w trakcie chemio- i/lub radioterapii. Ropnie odbytnicy podlegają tym samym regułom chirurgicznym co procesy ropne o innej lokalizacji[305].

W grupie przebadanych przez nas chorych dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki leczenie operacyjne stosowano u niewielkiej liczby chorych.

Interwencji chirurgicznej wśród dzieci z rozpoznaniem ALL MRG wymagało 2% pacjentów, a z rozpoznaniem ALL HRG 9% chorych. Najczęstszym wskazaniem do operacji było zapalenie wyrostka robaczkowego. Pojedyncze przypadki stanowili pacjenci z perforacją żołądka lub dwunastnicy czy ropniem okołodbytnicznym. Ciekawym jest również fakt, że w grupie badanych pacjentów żaden nie wymagał leczenia chirurgicznego z powodu martwiczego zapalenia kątnicy. Uważamy, że jest to również zasługa wczesnej diagnostyki i leczenia tego powikłania stosowanego przez nasz ośrodek.

U żadnego pacjenta z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej nie doszło do takich powikłań gastroenterotoksycznych, które wymagałyby interwencji chirurgicznej.

Poszukując odpowiedzi na pytanie jaki był wpływ powikłań gastroenterotoksycznych na przebieg choroby podstawowej, dokonano oceny porównawczej zachorowań pierwotnych ALL i AML oraz chorych ze wznową procesu nowotworowego.

Wyodrębniono zarówno pacjentów, u których nie stwierdzono powikłań gastroenterotoksycznych na żadnym etapie leczenia choroby nowotworowej jak i pacjentów, u których leczenie było powikłane wystąpieniem najcięższych powikłań ze strony przewodu pokarmowego (martwicze zapalenie kątnicy, zapalenie jelita 3 i 4 stopnia, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej 3 i 4 stopnia ,inne powikłania

gastroenterotoksyczne oraz powikłania ze strony przewodu pokarmowego wymagające interwencji chirurgicznej).

Wykazano, iż grupa chorych bez klinicznych cech uszkodzenia przewodu pokarmowego podczas stosowanego leczenia przeciwnowotworowego była bardzo nieliczna. Stanowiło ją zaledwie 5 pacjentów czyli 4,62% wszystkich chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki.

Natomiast aż u 60% dzieci z pierwotnym rozpoznaniem białaczki i u 79,16% ze wznową choroby rozpoznano ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne.

**80% dzieci, u których nie obserwowano żadnych powikłań ze strony przewodu pokarmowego** leczone było według schematów terapeutycznych dla grup standardowego ryzyka, tylko jedna dziewczynka otrzymała agresywne leczenie z powodu rozpoznania u niej ostrej białaczki szpikowej grupy wysokiego ryzyka. U tej pacjentki rozpoznano wkrótce po zakończonej terapii wznowę procesu nowotworowego i zmarła ona podczas ponownie wdrożonego leczenia z powodu progresji choroby podstawowej. Pozostali pacjenci pomyślnie zakończyli leczenie i nie obserwowano u nich nawrotów białaczki.

**Ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne** obserwowano znacznie częściej wśród dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki szpikowej wysokiego ryzyka. Aż u 92,85% z nich rozpoznano uszkodzenie przewodu pokarmowego 3 lub 4 stopnia. Dotyczyło to wszystkich analizowanych powikłań. Jedynie interwencji chirurgicznej wymagało czworo dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ALL. Było to dwoje pacjentów z zapaleniem wyrostka robaczkowego , jedna dziewczynka u której w trakcie leczenia indukcyjnego doszło do perforacji owrzodzenia dwunastnicy (chora zmarła z powodu tego powikłania będąc w remisji choroby nowotworowej) oraz jeden pacjent z zespołem Downa , u którego w trakcie leczenia konsolidacyjnego doszło do perforacji wrzodu żołądka (pacjent zmarł z powodu masywnego krwotoku z górnego



odcinka przewodu pokarmowego po zabiegu operacyjnym będąc w remisji choroby nowotworowej).

Najczęściej obserwowanym ciężkim powikłaniem było uszkodzenie jelita 3 i 4 stopnia, które dotyczyło 64,61% pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki.

Chorzy z ciężkimi powikłaniami gastroenterotoksycznymi częściej wymagali włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego (83,07% pacjentów). Średni czas jego stosowania

także był dłuższy niż u pacjentów z mniej nasilonymi toksycznymi objawami uszkodzenia przewodu pokarmowego. Z powodu większej częstości obserwowanych powikłań wśród pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML, tego typu leczenie żywieniowe było u nich stosowane częściej (100% chorych) i trwało dłużej niż u pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem ALL. Z tego samego powodu częściowe żywienie pozajelitowe włączane było częściej u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Takiego wspomagania żywieniowego wymagało 94% pacjentów z ALL i 73% z AML, u których doszło do rozwoju ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych..

Zgon stwierdzono u 12 z 65 chorych (18,46%). Znacznie częściej dotyczył on pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Zmarło 4 z 15 pacjentów z AML ( 26,66%), u których w trakcie leczenia wystąpiły ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne i 8 z 50 pacjentów z ALL (16%). Zgon związany z toksycznością leczenia dotyczył 6 pacjentów, przy czym tylko u jednego współistniejące ciężkie powikłanie ze strony przewodu pokarmowego było bezpośrednią przyczyną zgonu (wstrząs septyczny w przebiegu typhlitis ).

Analizując pacjentów, u których **ciężkie powikłania gastroentero- toksyczne wystąpiły w przebiegu leczenia wznowy ostrej białaczki** zauważono, że podobnie jak u pacjentów z zachorowaniami pierwotnymi były to przede wszystkim ciężkie uszkodzenia jelita i martwicze zapalenie kątnicy. Pacjenci ci wymagali bardzo częstego włączenia całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego, a średni okres ich stosowania wydłużał się z każdą kolejną wznową choroby (u chorych, u

których ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły podczas leczenia drugiej wznowy wynosił średnio 10,5 dnia , podczas gdy u tych samych pacjentów podczas wystąpienia tak samo nasilonych objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego w trakcie leczenia pierwszej wznowy, średni czas leczenia wynosił 8 dni ). Zmarło 12 z 19 pacjentów ( 63,15%).

Ponad 95% dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej dzięki współczesnemu intensywnemu leczeniu przeciwnowotworowemu osiąga pełną remisję choroby i około 80% uzyskuje trwałą remisję[306-311,319,321-325,327]. W Polsce EFS wyliczony dla wszystkich dzieci chorych na ALL, niezależnie od grupy ryzyka wynosi 72%, dla grupy standardowego ryzyka - 97%. Intensyfikacja leczenia stała się możliwa dzięki poprawie i unowocześnieniu leczenia wspomagającego, dzięki któremu udaje się zredukować ilość powikłań związanych z terapią. Według najnowszych doniesień poniżej 5% pacjentów z rozpoznaniem ALL umiera podczas leczenia indukcyjnego lub pierwszej remisji[312-316].

Wyniki leczenia ostrej białaczki szpikowej są znacznie gorsze niż ALL. Wprawdzie remisję uzyskuje się według najnowszych badań nawet u 90% pacjentów, ale wieloletnie przeżycia bez nawrotu nie przekraczają w doniesieniach największych grup badawczych 60% [306,317,321,326,327].

W badanej przez nas grupie pacjentów z zachorowaniem pierwotnym na ostrą białaczkę, w trakcie leczenia indukcyjnego i pierwszej remisji zmarło łącznie 11/101 pacjentów (10,89%). Wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka śmiertelność była wyższa niż wśród pacjentów z grupy standardowego ryzyka, dotyczyło to zarówno pacjentów z rozpoznaniem ALL jak i AML. W grupie 83 dzieci z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej zmarło 7 pacjentów (8,43%). Niepomyślnie zakończyło leczenie 4 z 23 (17,39%) chorych z grupy wysokiego ryzyka i 3 z 60 (5%) chorych z grupy standardowego ryzyka. Dane te są zbliżone do innych uzyskanych z piśmiennictwa[306,327].

W grupie 18 dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej zgon stwierdzono u 4 pacjentów (22,2%), przy czym wszystkie dzieci, które zmarły w czasie leczenia pierwotnego zachorowania były zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka. Częstość zgonów wśród tych pacjentów wynosiła 30,76% - 4/13 chorych. Żadne dziecko zakwalifikowane do grupy standardowego ryzyka nie zmarło podczas leczenia indukcyjnego i pierwszej remisji. Tak wysoki odsetek śmiertelności pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem AML HRG obserwują również inni autorzy[306,321,327,328,329].

W związku z ciąglą intensyfikacją leczenia chorób nowotworowych, w tym ostrych białaczek u dzieci zgony związane z toksycznością terapii są poważnym problemem. Pozornie niewielkie zmiany w leczeniu mogą powodować wzrost ilości zgonów związanych z jego toksycznością[306,318,333]. Na przykład zastosowanie analogów L-Asparaginazy o wyższym stopniu toksyczności dla ustroju i zastąpienie deksametazonu prednizonem w leczeniu ALL wiąże się w trakcie trwania indukcji ze zwiększeniem przypadków SIRS (6,5%) i zgonów związanych z toksycznością leczenia (11%) o czym donoszą Liang DC i wsp.[329] i Hurwitz CA. I wsp [330].

Podobne obserwacje poczyniono wśród dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki szpikowej ( Medical Research Council AML 10 trial ), pośród których śmiertelność z powodu toksyczności leczenia wynosiła 14%[332]. Nieco niższe dane - 11% zgonów związanych z powikłaniami leczenia w przebiegu terapii przeciwnowotworowej u dzieci z rozpoznaniem AML HRG podaje również Woods WG i wsp[331].

Wszyscy autorzy są na ogół zgodni w ocenie, że najczęstszą przyczyną niepowodzeń a związaną z toksycznością intensywnego leczenia przeciwnowotworowego są infekcje. Według doniesień około 80% zgonów stwierdzanych trakcie leczenia indukcyjnego i pierwszej remisji jest związanych ze współistniejącym zakażeniem[333].

My zadaliśmy sobie pytanie jaki procent zgonów związany był z kolei z powikłaniami gastroenterotoksycznymi?.

W grupie pacjentów z **pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej** zgon chorego wiązano z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego u 2 z 7

zmarłych pacjentów (28,57%), którzy byli w remisji choroby nowotworowej. Bezpośrednią przyczyną ich śmierci był masywny krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego w przebiegu gastritis.

W grupie dzieci z **pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej**, zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka, jako powikłania prowadzące bezpośrednio do upośledzenia funkcji życiowych przyjęto krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i martwicze zapalenie kątnicy. Stały się one bezpośrednią przyczyną śmierci dwójki zmarłych dzieci będących w stanie remisji

hematologicznej. Ogółem zmarło w tej grupie 4 pacjentów, zatem aż u 50% powikłania gastroenterotoksyczne stały się przyczyną niepomyślnego zakończenia leczenia.

Wznowa ALL jest najczęstszym niepowodzeniem w leczeniu choroby i dotyczy 25-30% chorych. Wznowy wczesne stanowią 75% wszystkich nawrotów, wznowy późne – 25%. Obserwuje się wznowy szpikowe (50%) i wznowy pozaszpikowe, wśród których występują wznowy mózgow (8-15%) i jądrowe (20%) [334]. W wysokim odsetku chorych ze wznową ALL, bo u 72-92% dzieci można uzyskać drugą remisję całkowitą. W późnych wznowach szpikowych odsetek ten sięga 97% a nawet 100% [335,344-348]. Porównanie wyników PGPLBC opracowanych przez Bogusławską-Jaworską i wsp. [338] oraz wyników autorów programu BFM dla wznów (obydwa opracowania opierają się na tym samym programie BFM-85) [339] wskazuje na zbliżone odsetki sześciolletnich EFS: odpowiednio 26% i 31%. We wznowach szpikowych późnych EFS wynosił odpowiednio 44 i 30%, a we wznowach szpikowych wczesnych tylko 8 i 18%.

Wystąpienie wznowy wprawdzie znacznie zmniejsza szansę na wyleczenie ALL, ale jej nie przekreśla. Możliwe jest to u 46% dzieci ze wznową [340,341]. Jeśli u pacjenta obserwuje się kolejne wznowy procesu nowotworowego i każda następna poprzedzona jest coraz krótszą remisją szansa wyleczenia takiego chorego bardzo znacznie maleje. Chessells JM i wsp. [342] przedstawia wyniki obserwacji losów 505 dzieci z rozpoznaniem wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej. Większość

stanowiły wznowy szpikowe lub mieszane szpikowo-mózgowe. Wczesną wznowę obserwowano częściej wśród dzieci z rozpoznaniem T-ALL i tych z niekorzystnymi wynikami badań cytogenetycznych blasta. Czynniki, które miały wpływ na osiągnięcie drugiej remisji były: długość trwania pierwszej remisji i rodzaj wznowy. EFS dla dzieci, które otrzymały nowoczesne leczenie (intensywna chemioterapia lub przeszczep szpiku) wynosił dla standardowego ryzyka 78% (51-92%), dla średniego ryzyka 41% (33-49%) i dla wysokiego ryzyka 19% (10-31%). Obserwacje 235 dzieci, u których doszło do trzeciej wznowy i które otrzymały kolejny cykl chemioterapii wykazały bardzo niewielki odsetek pacjentów, którzy przeżyli w trzeciej remisji.

Z kolei Einiedel HG. i wsp.[337] przedstawił wyniki leczenia dzieci z ALL w Niemczech i Austrii zgodnie z programem ALL-REZ BFM 87. Zgodnie z ich doniesieniami ponad 1/3 pacjentów z pierwszą wznową białaczki ma szansę na przeżycie więcej niż 10 lat w drugiej pełnej remisji.

Zadowalające wyniki leczenia wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej zgodnie z programem BFM 96 dla wznów opublikowała również Chybicka A. i wsp. [336]. Drugą pełną remisję spośród 36 badanych dzieci uzyskało 83,3% pacjentów. EFS po 2 latach wynosił 73,3%.

W pediatrycznej populacji pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej rokowanie jest znacznie gorsze niż dzieci z rozpoznaniem ALL. Wprawdzie w chwili obecnej ponad 90% chorych osiąga pełną remisję choroby, ale u blisko połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby nowotworowej, tak że trwałą remisję kliniczną osiąga tylko 50-60% pacjentów[334,343]. Niewielki odsetek pacjentów ze wznową AML osiąga trwałą drugą remisję po chemioterapii. Obecnie uważa się, że przeszczep komórek krwiotwórczych jest jedynym sposobem leczenia zapewniającym większej liczbie pacjentów szansę wyleczenia.

Spośród przebadanych przez nas 101 chorych z pierwotnym rozpoznaniem ostrej białaczki (osobno omówiono dzieci z rozpoznaniem białaczki niemowlęcej) do wznowy doszło u 24 pacjentów (23,7%). U 17 (70,83%) z nich obserwowano tylko jeden nawrót choroby, a u 6 dzieci (25%) doszło do drugiego nawrotu. Jeden pacjent

analizowany osobno, leczony był w naszej Klinice od 1989 do 1997 roku (8 lat) Rozpoznano u niego kolejno 5 nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej. Zmarł on w wieku 10 lat z powodu progresji choroby nowotworowej.

Podsumowując częstość obserwowanych nawrotów ALL i AML była podobna. Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej nawrót choroby rozpoznano u 19 z 83 pacjentów (22,89%), a 5 z 19 po osiągnięciu pierwszej remisji doszło do drugiej wznowy.

Śmiertelność obserwowana w grupie chorych z jedną wznową ALL wynosiła 50% (zmarło 7 z 14 pacjentów), a w grupie z dwoma wznowami przeżył tylko jeden pacjent. Zmarło 4 z 5 (80%) pacjentów z powodu progresji choroby.

Wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej nawrót choroby rozpoznano u 4 z 18 pacjentów (22,2%), a u jednego z nich doszło do drugiej wznowy. Zmarli wszyscy pacjenci z jedną wznową (3/3 – 100%). Pacjent, u którego rozpoznano drugą wznowę przeszedł pomyślnie przeszczep komórek krwiotwórczych i przeżył.

Analizując powikłania gastroenterotoksyczne występujące podczas leczenia wznowy ostrej białaczki pierwszym spostrzeżeniem jest fakt iż nasilenie tych niepożądanych skutków terapii przeciwnowotworowej było dużo większe niż podczas leczenia zachorowań pierwotnych. Przeważający procent powikłań występował w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Odsetek pacjentów, u których obserwowano te powikłania nie był większy niż u pacjentów z grup wysokiego ryzyka z zachorowaniem pierwotnym.

Podobnie jak w grupie zachorowań pierwotnych najczęstszym powikłaniem gastroenterotoksycznym było toksyczne uszkodzenie wątroby. Różnice zauważono w nasileniu tego powikłania jak i częstości współistnienia z nim zakażeń wirusami hepatotropowymi.

U dzieci ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej odsetek zakażonych wirusem C zapalenia wątroby w grupie ALL wzrósł z 1,2% do 5,26%, a wirusem B z 3,6% do 6,57%.

W grupie dzieci ze wznową AML również zaobserwowano wzrost liczby zakażonych dzieci. Odsetek pacjentów z markerami wirusowego zapalenia wątroby typu C wzrósł ponad siedmiokrotnie z 0% do 7,14%, a zapalenie wątroby typu B rozpoznano u 14,2% pacjentów (5% dzieci z pierwotnym rozpoznaniem AML było zarażonych wirusem B zapalenia wątroby).

Częstość WZW B u dzieci z ALL zbliżyła się zatem do wartości obserwowanych przez Januszkiewicza i wsp.[ ] wśród dzieci immunizowanych z chorobami nowotworowymi, natomiast u dzieci ze wznową ALL odsetek pacjentów zarażonych wirusem B był nadal niższy niż obserwowany przez tego badacza. Zarówno u pacjentów ze wznową ALL jak i AML ilość rozpoznawanych zapaleń wątroby typu C była znacznie niższa od 32%, które

podaje Januszkiewicz. Cytomegalii nie obserwowano w badanej grupie pacjentów ze wznową ostrej białaczki.

Średnio ponad połowa pacjentów wymagała zastosowania całkowitego żywienia pozajelitowego a okres jego stosowania był zbliżony do czasu obserwowanego wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Wskazania do jego stosowania były podobne jak wśród pacjentów z zachorowaniem pierwotnym niemniej częściej je stosowano u pacjentów z zapaleniem jamy ustnej, ponieważ u chorych ze wznową ostrych białaczek nasilenie zmian na śluzówkach było większe.

Zaobserwowano natomiast, że częstość jak i czas stosowania częściowego żywienia pozajelitowego zwiększyły się znacznie w porównaniu z grupą pacjentów z zachorowaniami pierwotnymi. Średnio aż około 80% pacjentów wymagało tego rodzaju wspomaganie żywieniowego i trwało ono średnio 6,69 dnia. Najczęstszym wskazaniem do jego stosowania było toksyczne uszkodzenie wątroby.

Białaczka u dzieci poniżej pierwszego roku życia jest rzadką, ale bardzo złośliwą klinicznie chorobą nowotworową układu krwiotwórczego. Różni się od białaczek rozpoznawanych powyżej 12 miesiąca życia biologicznymi i genetycznymi cechami mającymi wpływ na przebieg kliniczny i rokowanie[349]. Niemowlęta stanowią 2,5-5% przypadków zachorowań dzieci na ALL i 6-14% - na AML [350,351,352,353].

Białaczka wrodzona stanowi 0,8% wszystkich białaczek dziecięcych, a kryterium jej rozpoznania jest stwierdzenie wkrótce po urodzeniu lub w pierwszym miesiącu życia noworodka obecności młodych niedojrzałych komórek, we krwi obwodowej, nacieczenie tymi komórkami narządów hematopoezy pozaszpikowej oraz wykluczenie chorób mogących być przyczyną odczynów białczkowych[353]. Rokowanie w białczce niemowlęcej jest złe, śmiertelność jest duża. Noworodki na ogół źle znoszą chemioterapię, towarzyszy jej wiele powikłań, które często prowadzą do niepomyślnego zejścia choroby[354,355].

W Klinice Pediatrii Onkologii, Hematologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku w latach 1995 - 2002 leczono 2 dzieci z rozpoznaniem białczki wrodzonej i 5 dzieci, u których rozpoznanie białczki postawiono pomiędzy 1 a 12 miesiącem życia.

Przeważali pacjenci z rozpoznaniem ALL, tylko u jednej pacjentki z wrodzoną białczką rozpoznano AML. Dwoje z nich zakwalifikowano do grupy standardowego ryzyka a pięcioro do grupy wysokiego ryzyka.

Obserwacje potwierdziły wcześniejsze doniesienia z piśmiennictwa o ciężkim przebiegu leczenia i dużej ilości powikłań.

Takie powikłania jak zapalenie jelita, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej czy toksyczne uszkodzenie wątroby wystąpiły u wszystkich pacjentów z tej grupy, a u ponad 80% miały one 3 lub 4 stopień nasilenia. Martwicze zapalenie kątnicy rozpoznano u dwójki dzieci z grupy wysokiego ryzyka, przy czym u jednego razem z uogólnioną grzybicą stało się ono bezpośrednią przyczyną zgonu pacjenta z białczką niemowlęcą.

W związku z dużą ilością jak i nasileniem powikłań ze strony przewodu pokarmowego, całkowite jak i częściowe żywienie pozajelitowe stosowane było w tej grupie chorych częściej niż u starszych dzieci leczonych z powodu rozpoznania u nich ostrej białczki. Całkowitego żywienia pozajelitowego wymagało 71,42% pacjentów badanej grupy a wszyscy chorzy na pewnym etapie leczenia wymagali częściowego żywienia pozajelitowego.

U dwójki dzieci z rozpoznaniem ALL HRG doszło do wczesnej wznowy szpikowej i zgonu z powodu progresji choroby. Podsumowując śmiertelność w badanej grupie



dzieci wysokiego ryzyka wynosiła 60%. Oboje dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej standardowego ryzyka żyje.

Są to wartości nieco gorsze od danych z piśmiennictwa. Od 1980 roku do początków 1990 roku obserwowano bowiem wydłużenie się czasu wolnego od niekorzystnych zdarzeń wśród dzieci, u których postawiono rozpoznanie białaczki niemowlęcej. Dotyczył on 13,1% do 56% pacjentów z ALL i 32% do 72,1% pacjentów z AML[355-368].

W ciągu ostatniej dekady intensyfikacja leczenia ostrych białaczek wieku dziecięcego przyczyniła się znacznie do poprawy rokowania u tych pacjentów. Nie byłoby to jednak możliwe bez równoczesnego ulepszania leczenia wspomagającego minimalizującego w znacznym stopniu częstość zgonów związanych z dużą toksycznością stosowanej terapii. W przeciągu ostatnich kilkunastu lat problem odpowiedniego odżywiania pacjentów z

chorobą nowotworową coraz częściej jest poruszany zarówno przez klinicystów jak i badaczy[90-98]. Zauważono bowiem, że dobry stan odżywienia pacjentów onkologicznych może mieć wpływ na lepszą tolerancję przez nich stosowanego leczenia przeciwnowotworowego i pośrednio wpływać na rokowanie ostateczne[98,99,121,122]. Wśród dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek zauważono tendencję do pogorszenia stanu odżywienia po włączeniu chemioterapii co było związane z niedostatecznym w stosunku do zwiększonego zapotrzebowania, spożywaniem pokarmu. Skutkowało to utratą masy ciała po rozpoczęciu leczenia. Przedstawia to Skolin I. i wsp.[98], którzy badali zmiany stanu odżywienia i ilość oraz jakość przyjmowanych posiłków u 14 dzieci z pierwotnym rozpoznaniem choroby nowotworowej. Zauważyli oni ponadto, że w przeciągu 6 miesięcy po włączeniu leczenia pacjenci po początkowym pogorszeniu swojego stanu odżywienia powracają do swojej wyjściowej masy ciała.

Istnieją także doniesienia mówiące o obserwowanej po zakończonym leczeniu otyłości u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną [280-294]. Po przebadaniu 35 pacjentów w wieku 20-32 lat, którzy w dzieciństwie, przed okresem pokwitania leczeni byli z powodu ostrej białaczki Jarfelt M. i wsp.[93] nie w pełni potwierdzają tą tezę. Zgodnie z kryteriami WHO otyłość można rozpoznać jeżeli wartość BMI  $\geq 30$ . U

żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzili oni takiej wartości wskaźnika masy ciała, natomiast u 1/3 chorych rozpoznano nadwagę z BMI od 25 do 29,9. Badacze rozpoznali jednak u większości pacjentów nieprawidłowy profil lipidów, oraz zwiększenie procentowej zawartości tłuszczu w organizmie badanej densytometrycznie. Ponadto zauważyli, że ten nadmiar tkanki tłuszczowej zlokalizowany był głównie na tułowiu, co stwarza u tych byłych pacjentów duże zagrożenie rozwojem zespołu metabolicznego. Obserwacje te korelowały z niską sekrecją endogenneho hormonu wzrostu u pacjentów poddanych naświetlaniom OUN.

Analizując naszych pacjentów zadaliśmy sobie pytanie czy zmiany stanu odżywienia podczas prowadzonego leczenia, oceniane przy pomocy wskaźnika Cole'a mogą stanowić wskaźnik rokowniczy u dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki ?.

Podsumowując uzyskane wyniki stwierdzono, że niezależnie od ostatecznego wyniku leczenia u większości pacjentów obserwowano poprawę stanu odżywienia mierzonego za pomocą wskaźnika Cole'a, zarówno u pacjentów z zachorowaniem pierwotnym jak i wznową ostrej białaczki. Tę prawidłowość zauważono również wśród pacjentów z zachorowaniem pierwotnym, u których rozpoznano najcięższe powikłania gastroenterotoksyczne. Jedynie wśród dzieci ze wznową ostrej białaczki, u których w trakcie stosowanej terapii doszło do rozwoju najcięższych powikłań ze strony przewodu pokarmowego stan odżywienia oceniany od momentu postawienia rozpoznania do momentu zakończenia leczenia uległ w większości przypadków pogorszeniu. Tę prawidłowość obserwowano zarówno u pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie jak i u tych, którzy zmarli. Była to jednak nieliczna grupa chorych i nie można w związku z tym wnioskować dla całej populacji. Uzyskane przez nas wyniki wskazują na to iż zmiany stanu odżywienia obserwowane podczas leczenia dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną czy szpikową, oceniane przy pomocy wskaźnika Cole'a nie mogą być wskaźnikiem rokowniczym.

Podobnej analizy dokonali Weir J. i wsp.[91], którzy na bardzo dużej liczbie pacjentów (1025) oceniali przydatność wskaźnika masy ciała BMI jako czynnika rokowniczego. Stwierdzili oni, że stan odżywienia w momencie stawiania diagnozy oceniany przy

pomocy BMI nie koreluje z wynikami leczenia i nie powinien być rozpatrywany jako czynnik rokowniczy.

Stwierdzono natomiast, że w populacji wszystkich dzieci z rozpoznaniem pierwotnym ostrej białaczki limfoblastycznej, które pomyślnie zakończyły leczenie, w porównaniu do

momentu stawiania diagnozy wzrósł znacznie odsetek dzieci z nadwagą. Od momentu włączenia leczenia liczba dzieci z nadmierną masą ciała wzrosła w tej grupie prawie trzykrotnie (z 13% do 35,5%) Natomiast wśród dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej takiej prawidłowości nie zaobserwowano. Stan odżywienia pacjentów po zakończonym leczeniu poprawił się - wzrosła znacznie liczba pacjentów z prawidłowym stanem ożywienia (z 35,7% do 50%), natomiast odsetek dzieci z nadwagą nie zmienił się. Przed i po leczeniu chorzy z nadmierną masą ciała stanowili 7% pacjentów.

## **Wnioski.**

Problem nadwagi i potencjalna możliwość rozwoju zespołu metabolicznego u dzieci, które pomyślnie zakończyły leczenie przeciwnowotworowe wymaga dalszych rozważań i obserwacji. Podobnie jak ocena częstości występowania powikłań gastroenterotoksycznych oraz specyfiki leczenia wspomagającego białaczek u niemowląt. Obserwacje własne opierają się o ocenę nielicznych przypadków co związane jest rzadkością schorzenia i jedynie badania wielośrodkowe mogą prowadzić do obiektywizacji wyników. Analiza przebiegu klinicznego ostrych białaczek u pozostałych chorych upoważnia nas do sprecyzowania następujących wniosków:

1. Najczęściej obserwowanym powikłaniem gastroenterotoksycznym terapii onkologicznej u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki jest toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej u większości pacjentów całkowicie odwracalne.

2. W diagnostyce powikłań toksycznych chemioterapii stanowiących bezpośrednio zagrożenie życia chorego a w szczególności martwiczego zapalenia kątnicy istotną rolę odgrywa bliska współpraca klinicysty z ultrasonografistą. Umożliwia to wczesną diagnozę schorzenia oraz ocenę uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie wspomagające.
3. Grupą pacjentów, u których najczęściej dochodzi do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych są dzieci z ostrą białaczką szpikową, pacjenci zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka, a w szczególności chorzy ze wznową procesu nowotworowego.
4. Analiza współzależności i częstości występowania oraz stopnia nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych w uzależnieniu od etapu leczenia, wykazała, że największe zagrożenie dla pacjenta stwarza łączna podaż predyzonu z L-ASP, VCR oraz HD Ara-C, MTX i CP.
5. Radioterapia przewidziana w programie leczenia ostrych białaczek u dzieci jest przez pacjentów na ogół dobrze tolerowana a sporadycznie obserwowane powikłania ze strony przewodu pokarmowego dotyczą chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.
6. W leczeniu III i IV stopnia nasilenia powikłań gastroenterotoksycznych istotną rolę odgrywa zastosowanie częściowego i całkowitego żywienia pozajelitowego, które oceniamy jako bezpieczną terapię pozwalającą skrócić nieplanowaną przerwę w leczeniu onkologicznym i zapobiegającą rozwojowi niedożywienia u chorego.
7. Nie stwierdzono bezpośredniej współzależności pomiędzy częstością występujących u chorego powikłań gastroenterotoksycznych a uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie przeciwnowotworowe. Natomiast u chorych będących w progresji białaczki wystąpienie powikłania należy uznać za niekorzystny czynnik ryzyka.

- 
8. Ocena stanu odżywienia pacjentów w oparciu o wskaźnik Cole'a wykazała ryzyko wystąpienia nadwagi po pomyślnym zakończeniu leczenia pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Takiej prawidłowości nie zaobserwowano u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej. Wśród tych chorych ryzyko rozwoju otyłości po zakończonym leczeniu jest znacznie mniejsze. Natomiast spadek wartości wskaźnika Cole'a u chorych będących w nawrocie ostrej białaczki należy uznać za dodatkowy czynnik ryzyka.

1. Barale K. , Charuhas P. : *Handbook of pediatric Nutrition* , Aspen Publishers Inc. 1999 , 465-488
2. Beal JE, Olson R, *Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.*J Pain Symptom Managr.1995;10:89-97
3. Bruera E, Macmillan K.A *Controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer.* Cancer. 1992;69:1279-1282.
4. Rosalind Bryant, *Managing Side effects of childhood cancer treatment*, Journal of Pediatric Nursing April, 18(2), 2003
5. Burdet L, de Murlt B, *Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease.*Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:1800-1806
6. [Chuntrasakul C, Siltharm S, Sarasombath S:](#) *Metabolic and immune effects of dietary arginine, glutamine and omega-3 fatty acids supplementation in immunocompromised patients.*J Med Assoc Thai.1998 May;81(5):334-43.
7. [Dubey AP, Gupta SK.](#) *Nutritional parameters in children with malignancy.*Indian Pediatr. 2003 Oct;40(10):976-84.
8. Duguet A, Bachmann P, Lallemand Y, *Summary report of standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer (1999),*Br.J.Cancer.2003 Aug;89 Suppl 1:S92-7
9. Dymock IW, Mackay, Miller, *Small Intestinal function in neoplastic disease,*Br. J.Cancer 1967 Sep;21(3):505-11
10. Feliu J, Berrocal A, *Usefulness of megestrol acetate in acetate in cancaer cachexia and anorexia.A placebo-controlled trial.*Am.J.Clin. Oncol. 1992;15:436-440
11. Garbotto G, Barreca A *Effects of recombinant growth hormone on muscle protein turnover in malnourished hemodialysis patients.* J Clin Inves. 1997;99:97-105
12. [Gentilini O, Braga M, Gianotti L.](#) *Rational base and clinical results of immunonutrition.*Minerva Anesthesiol. 2000 May;66(5):362-6.
13. Gwavava N.J, Pinkerton C.R, *Small bowel enterocyte abnormalities caused by methotrexate treatment in acute mimphoblastic leucaemia of childhood:* J.Clin. Pathol.,1981, 34 790-795.

14. Herbart SM, Kay R, May R : *Growth of long term survivors of childhood malignancy*, Acta Pediatr.Scand. 1985, May;77(3):438-41
15. Jagielska B. i in. : *Leczenie żywieniowe – czy jest istotne u chorych z nowotworami głowy i szyi ?* , Współczesna Onkologia , 2004 ,8 ,33-37
16. [Joyner MJ](#). *Glutamine and arginine: immunonutrients and metabolic modulators?* Exerc Sport Sci Rev. 2005 Jul;33(3):105-6
17. Kardinal CG, Loprinzi CL, et al. *A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia*. Cancer.1990;13:1047-1054
18. [Koretz RL](#).*Immunonutrition:fact,fantasy,and future*.Curr Gastroenterol Rep. 2002 Aug;4(4): 332-7.
19. Książyk J. , *Żywienie dzieci zdrowych i chorych* , Wydawnictwo Lekarskie PZWL , 1998, 295-298
20. Laviano A, Meguid MM: *Nutritional issues in cancer management*, Nutrition. 1996 May;12(5):358-71
21. [Lobato-Mendizabal E](#), [Lopez-Martinez B](#): *A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia*.Rev Invest Clin. 2003 Jan-Feb;55(1):31-5. Review.
22. Łyszczowska M: *Niedożywienie*,Standardy medyczne,2002,4(28),22-25
23. Mercadante S.: *Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice*,Support Care Cancer 1998,6:85-93
24. Mitchell S. Cappell: *Colonic Toxicity of Administrated Drugs and Chemicals* American Journal of Gastroenterology 2004,Jun ; 22( 3) : 1175-1190
25. Mutlu E.: *Nutrition in care of cancer patient*, Nutrition in Clinical Care, 2000,3-13
26. Pinkerton C.R, Cameron C.H :*Jejunal crypt cell abnormalities associated with methotrexate treatment in children with acute limphoblastic leucaemia*;J.Clin.Pathol. 1982, 35, 1272-1277
27. Reyes-Teran G, Sierra-Madero J et al.: *Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: randomized, double blind, placebo controlled clinical trial*AIDS.1996;10:1501-1507
28. Rust D. , Simpson J., Lister J : *Nutritional issues In patent with severe neutropenia* , Seminars In Oncology Nursing , 2000 , 16 , 152-162.

29. Sala A. , Pencharz P. , Barr R. : *Children , cancer , and nutrition – a dynamic triangle* In review , Cancer 2004, 100 , 677-687
30. Sala A, Wade L, Barr RD: *Nutritional support for children with cancer, Indian. J. Pediatr.* 2003 Oct;70(10):813-6
31. Sampaio EP, Sarno EN: *Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes.* J. Exp Med. 1991;173:699-703
32. [Schiavetti A, Fornari C, Bonci E, Clerico A, Guidi R.](#) *Nutritional status in childhood malignancies.* Nutr Cancer. 2002;44(2):153-5.
33. Shaw JH, Wolfe RR. *Glucose and urea kinetics in patients with early and advanced gastrointestinal cancer: the response to glucose infusion, parenteral feeding and surgical resection.* Surgery. 1987;101:181-187
34. Shaw MT, Spector MH, Ladman AJ: *Effect of cancer, radiotherapy and cytotoxic drugs on intestinal structure and function,* Cancer Treat Rev 1979, Sep;6(3): 141-51
35. Szawłowski A. : *Zaburzenia odżywiania i zasady sztucznego żywienia u chorych na nowotwory* ,Onkologia Kliniczna,2001, Borgis Wydawnictwo medyczne, 436-435
36. [Tauchmanova L, Matarese G, Carella C, De Rosa G, Serio B, Ricci P, Lombardi G, Rotoli B, Colao A, Selleri C.](#) *High serum leptin in patients with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stemcell transplantation.* Transplantation. 2004 Nov 15;78(9):1376-83.
37. Tayek JA, Manglik S, Abemayor E, *Insulin secretion, glucose production and insulin sensitivity in underweight and normal-weight volunteers, and in underweight and normal-weight cancer patients: a clinical research center study.* Metabolism 1997;46:140-145
38. Tayek Ja. *Review of cancer cachexia and abnormal glucose metabolism in humans with cancer.* Cancer Res. 1984;44:5910-5913
39. Waterhouse C. *Lactate metabolism in patients with cancer.* Cancer. 1974;33:66-71
40. Van Eys J. *Benefits of nutritional intervention on nutritional status, quality of life and survival,* Int.J.Cancer.Suppl. 1998;11;66-8.
41. Wilson RL. *Optimizing nutrition for patients with cancer* Clin. J.Oncol.Nurs.2000 Jan-Feb;4(1):23-8.



42. Wong PW, Enriquez A :*Nutritional support in critically ill patients with cancer*,*Crit.Care. Clin.*, 2001 Jul;17(3):743-67
43. Wolf RF, Pearlstone DB, Newman E, *Growth hormone and insulin reverse net whole body and skeletal muscle protein catabolism in cancer patients.* *Ann.Surg.*1992;216:280-285
44. Yoichi Sakurai, Klein S,*Metabolic alteration in patients with cancer: nutritional implications*,*Jpn.J.Surg.*1998,28:247-257
45. Tjon A, Tham RT i wsp. *Gastrointestinal complications of cytosine- arabinoside chemotherapy: Findings on plain abdominal radiographs.* *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:95-98.
46. Valasveld LT, Zwann FE, Fibbe we et al. *Neutropenic enterocolitis following treatment with cytosine arabinoside- containing regimens for hematological malignancies: A potentiating role for amsacrine.* *Ann Hematol* 1991;62:129-134.
47. Slavin RE, Dias MA, Saral R. *Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alternations in sequential chemotherapeutic protocols: A clinical pathologic study of 33 patients.* *Cancer* 1978;42:1747-1759.
48. Mitchell EP, Schein PS. *Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents.* *Seminars in Oncology* 1982;9(1):52-64.
49. Schein PS, Macdonald JS, Waters C, Haidak D. *Nutritional complications of cancer and its treatment.* *Sem Oncology* 1975;2:337-347.
50. Ohnuma T, Holland JF. *Nutritional consequences of cancer chemotherapy and immunotherapy.* *Can Res* 1977;37:2395-2406.
51. Deschner E, Lipkin M. *Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells in relation to therapy.* *Medical Clinics of North America* 1971;55(3).
52. Lipkin M, Sherlock P, Bell B. *Cell proliferation kinetics in the gastro intestinal tract of man II. Cell renewal in the stomach, illeum, colon, rectum.* *Gastroenterology* 1963;45:721-729.
53. Lenaz L, Steinberg SS, Philips FS. *Cytotoxic affets of 1-B-D-arabinofuranosyl-5-fluorocytosine and 1-B-D-arabinosylcytosine in proliferating tissues in mice.* *Can Res* 1970;29:1790-1798.
54. Trier JS. *Morphologic alternations induced by methotrexate in the mucosa of human proximal intestine.* *Gastroenterology* 1962;43:407-424.

55. Cadman E. *Toxicity of therapeutic agents, in Becker 77(ed): Cancer, A Comprehensive Treatise. Vol. 5. New York, Plenum Press 1977;pp59-111.*
56. Ellison RR, Holland JF, Weil M, et al. *Arabinosyl cytosine. A useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. Blood 1968;32:507-523.*
57. Davis HL Jr, Rochlin DB, Weiss AJ, et al. *Cytosine arabinoside (NSC-63878) Toxicity and antitumor activity in human solid tumors. Oncology 1974;29:190-197.*
58. Wang JS, Cortes E, Sinks LF, et al. *Therapeutic effects and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer 1971;28:837-843.*
59. Fang N. *Chemotherapy and nutritional management. In Wollard, (ed): nutritional management of the cancer patient. New York, Raven Press 1979;62-82.*
60. Acute Leukemia Group B. *Acute lymphocytic leukemia in children. JAMA 1969;207:923-928.*
61. Djerassi I, Farber S, Abir E, et al. *Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukaemia. Cancer 1978;90:317-327.*
62. Sherlock P. *Acute gastritis from regional infusion of an antimetabolite. Bull Gastrointest Endosc 1963;9:16-20.*
63. Shaw MT, Spectro MH, Ladman AJ. *Effects of cancer, radiotherapy and cytotoxic drugs on intestinal structure and function. Can Treat Rev 1979;6:141-151.*
64. Muggia AL, Wagman E, Milles SS, et al. *Response of the gastrointestinal tract of the mouse to 5-fluorouracil. Amer J Pathol 1963;42:407-414.*
65. Roche AC, Boguel JC, Boguel C, et al. *Correlation between the histological changes and glucose intestine absorption following a single dose of 5-fluorouracil. Digestion 1970;3:195-212.*
66. Venho VMK. *Effect of methotrexate on drug absorption from rat small intestine in situ and in vitro. Acta Pharmacol et Toxicol 1966;38:450-464.*
67. Craft SW, Kay HEM, Lawson DN, et al. *Methotrexate induced malabsorption in children with acute lymphoblastic leukemia. Brit Med J 1977;2:1511-1512.*
68. Slavin RE, Dias MA, Sarol R. *Cytosine arabinoside induced gastrointestinal toxic alternations in sequential chemotherapeutic protocols. Cancer 1978;42:1747-1759.*
69. Smith FP, Kisner D, Widerlite L, et al. *Chemotherapeutic alternations of small intestinal morphology and function: A progress report. J Clin Gastroenterology 1979;1:203-207.*

70. Smith FP, Kisner D, Schein P. *Nutrition and cancer: prospects for clinical research.* Nutrition and Cancer 1980;2:34-39.
71. Dymock IW, Mackay N, Miller V, et al. *The effect of cancer on small intestinal function.* Brit J Cancer 1967;21:505-511.
72. Sherlock P (ed). *Effect on cancer treatment on nutrition and gastrointestinal function.* Clin Bull 1979;9:136-145.
73. Donaldson SS, Jundt S, Ricour C, et al. *Radiation enteritis in children: a retrospective review, clinicopathologic correlation and dietary management.* Cancer 1975;35:1167-1178.
74. Donaldson SS, Lenon RA. *Alternation of nutritional status: The impact of chemotherapy and radiation therapy.* Cancer 1979;43:2036-2052.
75. Singer Z, Kozaczka A, Wilk J, Janas J. *Nie-hematologiczne działanie niepożądane leków cytostatycznych.* Polski Tygodnik Lekarski 1984,T.XXXIX;47:1536-1541.
76. Brade W. *Critical review of pharmacology, toxicology, pharmacokinetics of Vindesine, Vincristine, Vinblastine.* Internationales Vinca-Alkaloid-Symposium: Eldesine (Vindesine) 13. Frankfurt/Main, Lilly, November 1980.
77. Sutherland C, Kremenz E. *Hepatic toxicity of DTIC.* Cancer Treat Rep 1981;65:321.
78. Talley R. *Investigational and practical chemotherapy of solid tumors.* Geriatrics 1970;25:113.
79. Hartwich G. *Side effects of a cytostatic treatment on the gastrointestinal tract.* Acta Hepato-Gastroenterol 1974;21:89-92.
80. Sitzia J, Huggins L. *Side effects of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy for breast cancer.* Cancer Practice 1998;6(1):1-13.
81. Tebbi CK, Krischer J, Fernbach DJ, et al. *Toxicity of high-dose cytosine arabinoside in the treatment of advanced childhood tumors resistant to conventional therapy. A Pediatric Oncology Group Study.* Cancer 1990;66:2064-2067.
82. Fiszer-Maliszewska Ł, Mordarski M, Madej JA, Kotz J. *Morphological changes in organs of mice induced by the combination of adriamycin and pustulan.* Archivum Immunologiae et therapeuticae experimentalis 1983;31:365.

83. Craft AW, Kay HEM, Lawson DN, McElwain TJ. *Methotrexate- induced malabsorption in children with acute lymphoblastic leukaemia*. Br Med J 1977;2:1511-1512.
84. Gwavava NJT, Pinkerton CR, Glasgow JFT, Sloan JM, Bridges JM. *Small bowel enterocyte abnormalities caused by methotrexate treatment in acute lymphoblastic leukaemia of childhood*. J Clin Pathol 1981;34:790-795.
85. Cappell MS. *Colonic toxicity of administered drugs and chemicals*. Am J Gastroenterol 2004;99(6):1175-1190.
86. Pinkerton CR, Cameron CHS, Sloan JM, Glasgow LFT, Gwevava NJT. *Jejunal crypt cell abnormalities associated with methotrexate treatment in children with acute lymphoblastic leukaemia*. J Clin Pathol 1982;35:1272;1277.
87. Jackson DV Jr, Wu WC, Spurr CL. *Treatment of vincristine-induced ileus with sincalide, a cholecystokinin analog*. Cancer Chemother Pharmacol 1982;8:83-85.
88. Elting L, Cooksley C, Chambers M, et al. *The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis*. Cancer. 2003;98:1531-1539
89. Rubenstein EB, Peterson DE, Shubert M, et al. *Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis*. Cancer. 2004;100(Suppl):2026-2046. Lockhart
90. Skolin I, Axelsson K, Ghannad P, et al. *Nutrient and weight development In children during chemotherapy for malignant disease*. Oral Oncology. 1997;33(5):364-8.
91. Weir J, Reilly J, McColl J, et al. *No evidence for an Effect of Nutritional Status at Diagnosis on Prognosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia*. Journal of Paediatric Hematology/Oncology. 20(6):534-538,1988.
92. von Meyenfeldt M. *Cancer-associated malnutrition: An introduction*. Eur J Oncol Nurs. 2005 Oct 6;9s2:s35-38.
93. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, et al. *Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Eur J Endocrinol. 2005 Jul;153(1):81-9.

- 
94. Uderzo, Cornelio, Rovelli, et al. *Nutrition Status in Untreated Children with Acute Leukemia as Compared with Children without Malignancy*. Journal of Paediatric Gastroenterology&Nutrition: Volume 23(1) July 1996 pp 34-37.
95. Skohn I, Axelsson K, Ghannad P, et al. *Nutrient intake and weight development in children during chemotherapy for malignant disease*. Oral Oncology Vol.55 issue 5, September 1997, pages 364-368
96. Uderzo C, Rovelli A. Authors' Reply: *Nutritional Status in Children with Acute Leukemia*. Journal of Paediatric Gastroenterology&Nutrition: Volume 25(2) 1997 pp 248.
97. Schmid I, Schmitt M, Streiter M, et al. *Effects of soluble TNF receptor II (sTNF-RII), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), tumor load and hypermetabolism on malnutrition in children with acute leukemia*. Eur J Med Res. 2005 Nov 16;10(11):457-61.
98. Skolin I, Hernell O, Ylva. *Energy and nutrient intake and nutritional status of children malignant disease during chemotherapy after the introduction mealtime routines*. Scandinavian Journal of Caring Sciences 15 (1), 82-91.
99. Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R. *Nutritional status of children with leukemia*. Med Pediatr Oncol. 1997 Apr;28(4):321-2.
100. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, et al. *Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy*. J Pediatr Hematol Oncol. 2005 Sep;27(9):499-501.
101. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA, et al. *A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol. 1992 Jan;10(1):128-33.
102. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. *Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivor of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation*. Med Pediatr Oncol. 2000;35(2):91-5.
103. Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Kuhl J. *Final height and weight of long-term survivors of childhood malignancies*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106(2):135-9.
104. Copeman MC. *Use of total parenteral nutrition in children with cancer: a review and some recommendations*. Pediatr Hematol Oncol 1994;11:463-70

- 
- 105.** Poplack DG. *Acute lymphoblastic leukemia: supportive care.* In Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia: Lippincott, 1989:463-4
- 106.** Cole TJ. *Weight-stature indices measure underweight, overweight, and obesity.* In:Himes JH, ed. *Anthropometric assessment of nutritional status.* New York: John Wiley&Sons, 1991:83-112
- 107.** Infants and children. In: *Physical status: Use and interpretation of anthropometry.* WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995:161-262
- 108.** Pietrobelli A, Faith MS, Alliston DB, et al. *Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A variation study.* J Pediatr 1998;132:204-10.
- 109.** Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. *Body mass index reference curves for the UK, 1990.* Arch Dis Child 1995;73:25-9.
- 110.** Rosner B, Prineas R, Loggie J, et al. *Percentiles for BMI in US children 5-17 years of age.* J Pediatr 1998;132:211-22.
- 111.** Dietz WH. *Use of the BMI as a measure of overweight in children and adolescents.* J Pediatr 1998;132:191-3.
- 112.** Brennan BMD, Thomas AG. *Nutritional status in children with acute leukemia.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997;25:248-51.
- 113.** Smith DE, Booth IW. *Nutritional assessment of children: Guidelines on collecting and interpreting anthropometric data.* J Hum Nutr Diet 1989;2:217-24.
- 114.** Donaldson SS, Weslwy MM, De Wys WD, et al. *A study of the nutritional status of pediatric cancer patients.* Am J Dis Child 1981; 135:1107-12.
- 115.** Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, et al. *Nutritional status of children with leukemia.* Med Pediatr Oncol 1994;22:73-7.

116. Smith DE, Stevens MCG, Booth IW. *Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: Common, but mostly missed.* Eur J Pediatr 1991;150:318-22.
117. Delbecq-Broussard L, Gottrand F, Ategbo D, et al. *Nutritional status of children with ALL: A longitudinal study.* Am J Clin Nutr 1997;65:95-100.
118. Tamminga RYJ, Komps WA, Drayer NM, et al. *Longitudinal anthropometric study in children with ALL.* Acta Paediatr 1992;81:61-5.
119. Wright JA, Ashenburg CA, Whitaker RC. *Comparison of methods to categorise undernutrition in children.* J Pediatr 1994;124:944-6
120. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, et al. *Nutritional status In untreated children with acute leukemia as compared with children without malignancy.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;23:34-7
121. Van Eys J. *Effect of nutritional status on response therapy.* Cancer Res 1982;(Suppl)42:747s-53s.
122. Reilly JJ, Workman P. *Is body composition an important variable in the pharmacokinetics of anticancer drugs?* Cancer Chemother Pharmacol 1994;34:3-13.
123. Barr R, Gibson B. *Nutritional Status and Cancer in Childhood.* J of Pediatric Hematology/Oncology. 22(6):491-494, 2000
124. Reily J, Weir J, McColl J, et al. *Prevalence of Protein-Energy Malnutrition at Diagnosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.* J of Pediatric Gastroenterol Nutr. 29(2):194-197, 1999
125. Paul D. King, Michael C. Perry: *Hepatotoxicity of Chemotherapy* The Oncologist 6:162-176; 2001;
126. Perry MC. *Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity.* Semin Oncol 1992;19:551-565
127. Sznol M, Ohnuma T, Holland JF. *Hepatic toxicity of drugs used for hematologic neoplasia.* Semin Liver Dis 1987;7:237-256.
128. McDonald GB, Tirumali N. *Intestinal and liver toxicity of antineoplastic drugs.* West J Med 1984;140:250-259.

- 
- 129.** Menard DB, Gisselbrecht C, Marty M et al. *Antineoplastic agents and the liver*. Gastroenterology 1980;78:142-164.
- 130.** Amromin GD, Delman RM, Shanbran E. *Liver damage after chemotherapy for leukemia and lymphoma*. Gastroenterology 1962;42:401-410.
- 131.** Pizzuto J, Aviles A, Ramos E et al. *Cytosine arabinoside induced liver damage: histopathologic demonstration*. Med Pediatr Oncol 1983;11:287-290.
- 132.** Mitchell RB, Wagner JE, Karp JE et al. *Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases*. Am J Med 1988;85:662-667.
- 133.** Halonen P., Mattila J., Ruuska T., Salo M.K., Makiperna A.: *Liver histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: microvesicular fatty change and siderosis are the main findings*; Medical and Pediatric Oncology 2003;Volume 40, Issue 3.
- 134.** Harb JM, Werlin SL, Camitta BM, Oechler H, Kamin BA, Blank EL.: *Hepatic ultrastructure in leukemic children treated with methotrexate and 6-mercaptopurine*; 1983;5(4):323-31.
- 135.** Topley JM, Benson J, Squier MV, Chessells JM: *Hepatotoxicity in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia*; Med Pediatr Oncol 1979;7(4):393-9.
- 136.** Parker D, Bate CM, Craft AW, Graham-Pole J, Malpas JS, Stansfeld AG.: *Liver damage in children with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma on oral maintenance chemotherapy*; Cancer Chemother Pharmacol. 1980;4(2):121-7.
- 137.** McIntosh S, Davidson DL, O'Brien RT, Pearson HA: *Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia*; J Pediatr 1977;90(6):1019-21.
- 138.** Locasciulli A, Mura R, Frascini D, Gornati G, Scovena E, Gervasoni A, Uderzo C, Masera G.: *High-dose methotrexate administration and acute liver damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. A prospective study*; Haematologica 1992;77(1):49-53.
- 139.** Weber BL, Tanyer G, Poplack DG, Reaman GH, Feusner JH, Miser JS, Bleyer WA: *Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood*; NCI Monogr. 1987;(5):207-12.



140. Stoneham S, Lennard L, Coen P, Lilleyman J, Saha V.: *Veno-occlusive disease in patients receiving thiopurines during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia*; Br J Haematol 2003;123(1):100-2.
141. Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K.: *Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity*; Clin Pharmacol Ther. 2004;75(4):274-81.
142. Piel B, Vaidya S, Lancaster D, Taj M, Pritchard-Jones K.: *Chronic hepatotoxicity following 6-thioguanine therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia*; Br J Haematol. 2004;125(3):410-1.
143. Kołtan S, Wysocki M, Kołtan A, Świątkiewicz V, Styczyński J, Dębski R, Balcar-Broń A.: *Course of viral hepatitis B and combined B and C hepatitis in children treated for neoplastic diseases*; Med Sci Monit, 2002; 8(4):CR274-279
144. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, Ohmura H, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H.: *Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies*; European Journal Of Haematology, Volume 67 Page 45- July 2001.
145. Kebudi R, Ayan I, Yilmaz G, Akici F, Görgün Ö, Badur S.: *Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis , and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey*; Medical and Pediatric Oncology; Volume 34, Issue 2, Pages 102-105; 2000.
146. Sevinir B, Meral A, Günay Ü, Özkan T, Özuysal S, Sinirtas M.: *Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer*; Medical and Pediatric Oncology, Volume 40, Issue 2, Pages 104-110; 2002.
147. Meir H, Balawi I, Nayel H, El Karaksy H, El Haddad A.: *Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: relation to hepatitis infection*; Medical and Pediatric Oncology 2001 Apr;36(4):469-73
148. Fioredda F, Gigliotti AR, Haupt R, Calevo MG, Guidice C, Bocciardo L, Giacchino R.: *HCV Infection in Very-Long Term Survivors After Cancer Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation: A Single-Center Experience*; Jurnal of Pediatric Hematology/Oncology, Volume 27(9):481-485, September 2005
149. Visona K, Baez F, Taylor L, Berrios R, Leon B, Pacheco C, Jiron R, Luftig RB, Somarriba MM.: *Impact of Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infection in a*

- Hematology-Oncology Unit at a Children's Hospital in Nicaragua, 1997 to 1999; Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, May 2002,9(3):622-626*
- 150.** Dumpis U, Kovalova Z, Jansons J, Cupane L, Sominskaya I, Michailova M, Karayiannis P, Gardovska D, Viazov S, Ross S, Roggendorf M, Pumpens P.: *An outbreak of HBV and HCV infection in paediatric oncology ward: epidemiological investigations and prevention of further spread; J Med Virol. 2003 Mar;69(3):331-8.*
- 151.** Styczyński J, Wysocki M, Koltan S, Kurylak A.: *Epidemiologic aspects and preventive strategy of hepatitis B and C viral infections in children with cancer; Pediatric Infectious Disease Journal. 20(11):1042-1049, November 2001.*
- 152.** Januszkiewicz D, Wysocki J, Nowak J.: *Hepatitis B and C virus infection in Polish children with malignancies; Eur J Pediatr. 1997 Jun;156(6): 454-6.*
- 153.** Sandmeier D, Chaubert P, Bouzourene H. *Irinotecan-induced colitis. Int J Surg Pathol 2005;13(2):215-8.*
- 154.** Avrischer EB, Cooksley CD, Elting LS. *Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Semin Oncol Nurs 2004;20(1):3-10.*
- 155.** Hadir A El-Mahallawy , Aly El-Din NH, Salah F, El-Arousy M, Abou El-Naga S. *Epidemiologic profile of symptomatic gastroenteritis in pediatric oncology patients receiving chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2004;42:338-342.*
- 156.** Micozzi A.,Cartoni C, Monaco M, et al.*High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy for first induction of remission.Suport Cae Cancer 1996;4:294-297.*
- 157.** Burgner D, Siarakas S, Eagles G, et al. *A prospective study of Clostridium difficile infection and colonization in pediatric oncology patients. Pediatr Infect Dis J 1997;16:1131-1134.*
- 158.** Mitchell DA, Pickering LK. *Enteric infections. In: Patrick CC, editor. Clinical management of infections in immunocompromised infants and children. Philadelphia, PA: Lippincott; Williams and Wilkins 2001;413-449.*

159. Chakrabarti S, Lees A, Jones SG, Milligan DW. *Clostridium difficile* in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft versus host disease and non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:871-876.
160. Gwede CK. *Overview of radiation- and chemoradiation- induced diarrhea.* *Semin Oncol Nurs* 2003;19(4 Suppl 3):6-10.
161. Cope DG. *Management of chemotherapy-induced diarrhea and constipation.* *Nurs Clin North Am* 2001;36(4):695-707.
162. Kokkonen J, Mottonen M, Karttunen TJ, Lanning M. *Mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract associated with intensive chemotherapy in children: vitamin A supplements do not prevent lesions.* *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(3):181-92.
163. Yeoh E, Horowitz M, Russo A et al. *Effect of pelvic irradiation on gastrointestinal function: a prospective longitudinal study.* *Am J Med* 1993;95:397-406.
  
164. Husebye E, Hauer-Jensen M, Kjorstad K, Skar V. *Severe late radiation enteropathy is characterized by impaired motility of proximal small intestine.* *Digest Dis Sci.* 1994;39:2341-2349.
165. Piątkowska-Jakubas B, Darczuk D, Chomyszyn-Gajewska M, Skotnicki AB *Mucositis- a major non-hematologic complication of high dose chemotherapy and radiotherapy-patogenesis, prevention and treatment.* *Przeg Lek.* 2003;60(12):815-20.
166. Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. *GI complications in pediatric patients post-BMT.* *Bone Marrow Transplant* 2005;36(1):51-8.
167. Bowen JM, Gibson RJ, Keefe DM, Cummins AG. *Cytotoxic chemotherapy upregulates pro-apoptotic Bax and Bak in the small intestine of rats and humans.* *Pathology* 2005;37(1):56-62.
168. Hyams JS, Bartrus CL, Grand RJ, Sallan SE. *Cancer chemotherapy- induced lactose malabsorption in children.* *Cancer* 1982;49:646-650.
169. Melichar B, Kohout P, Bratova M, et al. *Intestinal permeability in patients with chemotherapy-induced stomatitis.* *J Cancer Res Clin Oncol* (2001) 127:314-318.

- 
- 170.** Grem JL (1996) *5-fluoropyrimidines*. In: Chabner BA, Longo DL (eds) *Cancer chemotherapy and biotherapy*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 149-211
- 171.** Berger AM, Kilroy TJ (1997) *Oral complications*. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer. Principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 2714-2725
- 172.** Rubenstein E, Peterson D, Schubert M, et al. *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis*. Cancer Supplement may 1, 2004/ vol100/nr9.
- 173.** Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, et al. *Prevention of mucositis in cancer patients*. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;29:1-2
- 174.** Ruescher T, Sodeifi A, Scrivani S, et al. *The impact of mucositis on alpha hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematological malignancies*. Cancer. 1998;82:2275-2281
- 175.** Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. *Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older*. J clin Oncol. 1999;17:2412-2418.
- 176.** Meta-Analysis Group in Cancer. *Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors*. Meta-Analysis Group in Cancer. J Clin Oncol. 1998;16:3537-354
- 177.** Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. *Common Toxicity Criteria: Version 2.0. An improvement reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;110:292-299.
- 178.** Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, et al. *Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer*. Head Neck, 1999;21:1-11.
- 179.** Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, et al. *Oral complications in children with cancer*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 Jan;75(1):41-7
- 180.** Sonis S, Elting L, Keefe D, et al. *Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury*. Cancer Supplement May 1, 2004, vol100, nr9.
- 181.** Dodd M, Miaskowski C, Dibble S, et al. *Factors Influencing Oral Mucositis In Patients Receiving Chemotherapy*. Cancer practice, vol8 issue 6 page 291 2000

182. Practice Point. *Nature Clinical Practice Oncology* (2005) 2, 134-135
183. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. *Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting*. *The Oncologist* 1998;3:446-451
184. Cutler C, Li S, Kim HT, et al. *Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a kohort study of methotrexate- and non-methotrexate- containing graft- versus- host disease prophylaxis regimens*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 May;11(5):383-8.
185. Sonis ST. *Oral mucositis in cancer therapy*. *J Support Oncol*. 2004;2(6 suppl 3):3-8
186. Kostler W, Hejna M, Wenzel C, et al. *Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment*. *CA Cancer J Clin* 2001;51;290-315
187. Peterson DE, Cariello A. *Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy*. *Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy*. *Semin Oncol*. 2004;31(3 suppl 8):35-44
188. Kwong, Karris K. *Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy: Are there new approaches?* *Cancer Nursing*. 27(3):183-205, 2004
189. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ *Defining mechanisms of action of interleukin-11 on progression of mucositis in hamsters*. *Oral oncol*. 2000;36:373-381.
190. Scully C, Epstein J, Sonis S. *Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis*. *Head&Neck* vol25, issue 12, pages 1057-1070.
191. Scully C, Epstein J, Sonis S. *Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: Part 2, Diagnosis and management of mucositis*. *Head&Neck* vol26, issue 1, pages 77-84.
192. Peterson D, Cariello A. *Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy*. *Seminars in Oncology* vol 31, issue (suppl 8), pages 35-44 (2004)

193. Stokman MA, Sonis ST, Dijkstra PU, et al. *Assessment of oral mucositis in clinical trials: impact of training on evaluators in a multi-centre trial.* Eur J Cancer. 2005;41(12):1735-8
194. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. *Incidence of oral complications and applications of a preventive protocol in children with acute leukemia.* Spec Care Dentist. 1998;18(5):189-93
195. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, et al. *Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;76(2):161-8
196. Blijlevens NMA, van' Land B, Donnelly JP, M'Rabet L, de Pauw BE. *Measuring mucosal damage induced by cytotoxic therapy.* Support Care Cancer 2004;12(4):227-33.
197. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. *Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview.* Bone Marrow Transplant 2000;25:1269-1278.
198. Woodrow G, Greenberg BR. *Successful medical management of neutropenic enterocolitis.* Cancer 1983;51:1551-1555.
199. Alt B, Glass NR, Sollinger H. *Neutropenic enterocolitis in adults: Review of the literature and assessment of surgical intervention.* Am J Surg 1985;149:405-408.
200. Ikard RW. *Neutropenic typhlitis in adults.* Arch Surg 1981;116:943-5.
201. Solas MM, Flynn PM, Kaste SC, et al. *Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience.* Clin Infect Dis 1993;17:484-490.
202. Sherman NJ, Wooley MM. *The ileocecal syndrome in acute childhood leukemia.* Arch Surg 1973;107:39-42.
203. Amromin GD, Solomon RD. *Necrotizing enteropathy: a complication of treated leukemia or lymphoma patients.* JAMA 1962;182:23-9.
204. Sra JS, Owens MR. *Typhlitis occurring in myelodysplastic syndrome.* N Y State J Med 1989;89-90.
205. Gomez L.,Martino P.,Rolston KV: *Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases.*Clin Infect Dis 27:695-699, 1998.

206. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. *Neutropenic Enterocolitis in Patients With Acute Leukemia: Prognostic Significance of Bowel Wall Thickening Detected by Ultrasonography*. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(3).
207. Urbach, David R., Rotstein, Ori D. *Typhlitis*. *Journal of Surgery* 1999;42(6).
208. Davila ML. *Neutropenic enterocolitis*. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006;22(1):44-47.
209. Mourra N, Nion-Larmurier I, Parc R, Flejou JF. *Neutropenic enterocolitis in acute myeloblastic leukaemia*. *Histopathology* 2005;46(3):353-355.
210. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. *The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia*. *Cancer* 1986;57(3):603-609.
211. McCarville BM, Adelman SC, Li C, Xiong X, Furman WL, Razzouk BI, Pui C-H, Sandlund JT. *Typhlitis in Childhood Cancer*. *Cancer* 2005;104:380-7.
212. Pastore D, Specchia G, Mele G, Montagna MT, Margari A, Carluccio P, Nacchiero M, Liso V. *Typhlitis complicating induction therapy in adult acute myeloid leukemia*. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(4):911-4.
213. Katz JA, Wagner ML, Gresik MV, Mahoney DH Jr, Fernbach DJ. *Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review*. *Cancer* 1990;65(4):1041-7.
214. Otaibi AA, Barker C, Anderson R, Sigalet DL. *Neutropenic enterocolitis (typhlitis) after pediatric bone marrow transplant*. *J Pediatr Surg* 2002;37(5):770-2.
215. Siegel MJ, Friedland JA, Hildebolt CF. *Bowel wall thickening in children: Differentiation with US*. *Radiology* 1997;203:631-635.
216. Patel U, Leonidas JC, furie D. *Sonographic detection of necrotizing enterocolitis in infancy*. *J Ultrasound med* 1990;9:673-675.
217. Fleischer AC, Muhletaler CA, James AE Jr. *Sonographic assessment of the bowel wall*. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136:887-891.
218. Bolondi L, Ferrentino M, Trevisani F, et al. *Sonographic appearance of pseudomembranous colitis*. *J Ultrasound Med* 1985;4:489-492.
219. Teefley SA, Montana MA, Goldfogel GA, et al. *Sonographic diagnosis of neutropenic typhlitis*. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:731-733.

- 
- 220.** Gootenberg JE, Abbondanzo SL. *Rapid diagnosis of neutropenic enterocolitis (typhlitis) by ultrasonography.* Am J Periatr hematol Oncol 1987;9:222-227.
- 221.** Morgan CL, Trought WS, Oddson TA, et al. *Ultrasound patterns of disorders affecting the gastrointestinal tract.* Radiology 1980;135:129-135.
- 222.** Schlatter M, Snyder K, Freyer D. *Successful nonoperative management of typhlitis in pediatric oncology patient.* J Pediatr Surg 2002;37(8):1151-5.
- 223.** Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. *Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment.* Cancer 1992;69:17-23.
- 224.** Micozzi A, Cartoni C, Monaco M, et al. *High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission.* Support Care Cancer 1996;4:294-297.
- 225.** Girmenia C, Micozzi A, Cartoni C, et al. *Detection of Candida mannoproteinemia in patients with neutropenic enterocolitis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:55-58.
- 226.** Davila ML. *Neutropenic enterocolitis. Current Opinion in Gastroenterology* 2006;22(1):44-47.
- 227.** Cardona AF, Ramos PL, Casasbuenas A. *From case reports to systematic reviews in neutropenic enterocolitis.* European Journal of Haematology 2005;75(5):445-446.
- 228.** Quigley MM, Bethel K, Nowacki M, Millard F, Sharpe R. *Neutropenic enterocolitis: A rare presenting complication of acute leukemia.* American Journal of Hematology 2001 66(3):213-219.
- 229.** Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, et al. *Typhlitis: a complication of leukemia in childhood.* AJR Am J Roentgenol 1970;2:341-350.
- 230.** Ettinghausen SE. *Collagenous colitis, eosinophilic colitis, and neutropenic colitis.* Surg Clin North Am 1993;73:993-1016.
- 231.** Avigan D, Richardson P, Elias A, et al. *Neutropenic enterocolitis as a complication of high dose chemotherapy with stem cell rescue in patients with solid tumors: a case series with a review of literature.* Cancer 1998;83:409-414.



- 
- 232.** Del Fava RL, Cronin TG Jr. *Typhlitis complicating leukemia in an adult: barium enema findings.* AJR Am J Roentgenol 1977;129:347-348.
- 233.** Abramson SJ, Berdon WE, Baker DH. *Childhood typhlitis: Its increasing association with acute myelogenous leukemia.* Pediatr Radiol 1983;146:61-64.
- 234.** Merine DS, Fishman EK, Jones B, et al. *Right lower quadrant pain in the immunocompromised patient: CT findings in 10 cases.* AJR Am J Roentgenol 1987;149:1177-1179.
- 235.** Adams GW, Rauch RF, Kelvin FM, et al. *CT detection of typhlitis.* J Comput Assist Tomogr 1985;9:363-365.
- 236.** Fisher JK. *Abnormal colonic wall thickening on computed tomography.* J Comput Assist Tomogr 1983;7:90-97.
- 237.** Kase SC, Flynn PM, Furman WL. *Acute lymphoblastic leukemia presenting with typhlitis.* Med Pediatr Oncol 1997;28:209-212.
- 238.** Keidan RD, Fanning J, Gatenby RA, Weese JL. *Recurrent typhlitis. A disease resulting from aggressive chemotherapy.* Dis. Colon Rectum 1989;32:206-209.
- 239.** Teh-fu Hsu, Hsien-Hao Huang, David Hung-Tsang Yen, Wei-Fong Kao, Jen-Dar Chen, Lee-Min Wang, Chen-Hsen Lee. *ED presentation of neutropenic enterocolitis in adult patients with acute leukemia.* The American Journal of Emergency Medicine 2004;22(4):276-279.
- 240.** Buyukasik Y, Ozcebe OI, Haznedaroglu IC, Sayinalp N, Soylu AR, Ozdemir O, Dundar S. *Neutropenic enterocolitis in adult leukemias.* Int J Hematol 1997;66(1):47-55.
- 241.** Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, Sauerbruch T, Glasmacher A. *Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality.* Eur J Haematol 2005;75:1-13.
- 242.** Mason JB. *The Relationship Between Nutrition and Cancer: Clearly Important but Far from Understood.* Nutrition in Clinical Care 2000;3(1):1-3.
- 243.** Andreyev H, Norman A, Oates J, Cunningham D. *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* Eur J Cancer 1998;34:503-509.

- 
- 244.** Mutlu EA, Mobarhan S. *Nutrition in the care of the cancer patient.* Nutr Clin Care 2000;3:3-23.
- 245.** Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, Arcese W, Capria S, Cangiano C, falcone C, Rossi Fanelli F. *Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regiments in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.* Transplantation 1998;66(5):610-6.
- 246.** Oakes L, Anseline M, Carlton J. *Reduction of complications associated with total parenteral nutrition by introduction of a clinical monitoring team. The Total Parenteral Nutrition Committee.* Aust Clin Rev 1999;11(4):138-42.
- 247.** Filler RM, Dietz W, Suskind RM, Jaffe N, Cassady JR. *Parenteral feeding in the management of children with cancer.* Cancer 1979;43(5 Suppl):2117-20
- 248.** Seashore JM. *Metabolic complications of parenteral nutrition in infants and children.* Surg Clin North Am 1980;60(5):1239-52
- 249.** Donaldson SS, Wesley MN, Ghavimi F, Shils ME, Suskind RM, DeWys WD. *A prospective randomized clinical trial of total parenteral nutrition in children with cancer.* Med Pediatr Oncol 1982;10(2):129-39.
- 250.** Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. *Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study.* Nutrition 2001;17(1):1-12.
- 251.** Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, Hawkes R, Dadd G, Rogers P. *A Multidisciplinary Review of Nutrition Considerations in the Pediatric Oncology Population: A Prospective From Children's Oncology Group.* Nutrition in Clinical Practice 2005;20(4):377-393.
- 252.** Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, Körner U, Lindholm E. *Palliative Nutritional Intervention in Addition to Cyclooxygenase and Erythropoietin Treatment for Patients with Malignant Disease: Effects on Survival, Metabolism, and Function—a randomized, prospective study.* Cancer 2004;100(9).
- 253.** Drott C, Unsgaard B, Schersten T, Lundholm K. *Total parenteral nutrition as an adjuvant to patients undergoing chemotherapy for testicular carcinoma: protection of body composition – a randomized, prospective study.* Surgery 1988;103:499-506.

- 
- 254.** Rumley TO Jr., Copeland EM III. *Value of nutritional support in adult cancer patients.* Surg Clin North Am. 1986;66:1177-1195.
- 255.** Barzaghi A, Rovelli A, Piroddi A, Balduzzi A, Pirovano L, Colombini A, Uderzo C. *Six years' experience of total parenteral nutrition in children with hematological malignancies at a single center: management, efficacy, and complications.* Pediatr Hematol Oncol. 1996;13(4):349-58.
- 256.** Filler RM, Dietz W, Suskind RM, Jaffe N, Cassady JR. *Parenteral feeding in the management of children with cancer.* Cancer 1979;43(5 Suppl):2117-20
- 257.** Donaldson SS, Wesley MN, Ghavimi F, Shils ME, Suskind RM, DeWys WD. *A prospective randomized clinical trial of total parenteral nutrition in children with cancer.* Med Pediatr Oncol 1982;10(2):129-39.
- 258.** Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, Buckley P, Mitchell CJ, MacFie J. *Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study.* Nutrition 2001;17(1):1-12.
- 259.** Dindogru A, Pasick S, Rutkowski Z, Leichman LP, Vaitkevicius VK. *Total parenteral nutrition in cancer patients.* JPparenter Enteral Nutr 1981;5(3):243-5.
- 260.** Smit JM, Mulder NH, Sleijfer DT, Bouman JG, Koudstaal J, Elema JD, Veeger W. *Gastrointestinal Toxicity of Chemotherapy and the Influence of Hyperalimentation.* Cancer November 1V.58,1986,1990-1994.
- 261.** den Broeder E, Lippens RJJ, van't Hof MA, Tolboom JJM, van Staveren WA, Hofman Z, Sengers RCA. *Effects of naso-gastric tube feeding on the nutritional status of children with cancer.* European Journal of Clinical Nutrition 1998;52:494-500.
- 262.** Scolapio JS. *A review of the trends in the use of enteral and parenteral nutrition support.* Journal of Clinical Gastroenterology 2004;38(5):403-407.
- 263.** Skolin I, Hernell O, Larsson MV, Wahlgren C, Wahlin YB. *Percutaneous endoscopic gastrostomy in children with malignant disease.* J Pediatr Oncol Nurs. 2002;19(5):154-63
- 264.** Han-Markey T. *Nutritional considerations in pediatric oncology.* Semin Oncol Nurs 2000;16(2):146-51.

- 
- 265.** Rust DM, Simpson JK, Lister J. *Nutritional issues in patients with severe neutropenia*. *Semin Oncol Nurs* 2000;16(2):152-62.
- 266.** Brown PA. *Nutrition and cancer*. *Medsurg Nurs* 1999;8(6):333-45.
- 267.** Wilson RL. *Optimizing nutrition for patients with cancer*. *Clin J Oncol Nurs* 2000;4(1):23-8.
- 268.** Stern JM, Bruemmer B, Moinpour CM, Sullivan KM, Lenssen P, Aker SN. *Impact of a randomized, trial of liberal vs conservative hospital discharge criteria on energy, protein, and fluid intake in patients who received marrow transplants*. *J Am Diet Assoc* 2000;100(9):1015-22.
- 269.** Ottery FD. *Definition of Standardized Nutritional Assessment and Interventional Pathways in Oncology*. *Supplement to Nutrition* 1996;12(1).
- 270.** Tye VL, Vallelunga L, Mahoney S, et al. *Nutritional and treatment-related characteristics of pediatric oncology patients referred or not referred for nutritional support*. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:379-388.
- 271.** Rickard KA, Coates TD, Grosfeld JL, et al. *The value of nutrition support in children with cancer*. *Cancer* 1986;58:1904-1910.
- 272.** American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. *Goals of pediatric nutrition support and nutrition assessment*. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Practice Manual. Silver Springs, MD, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 1998.
- 273.** Rickard KA, Grosfeld JL, Coates TD, et al. *Advances in nutrition care of children with neoplastic disease. A review of treatment, research and application*. *J Am Diet Assoc* 1986;85:1666-1676.
- 274.** Alexander HR, Richard KA, Godshall B. *Nutritional supportive care, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practices of Pediatric Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven 1997, pp 67-118.
- 275.** Mauer AM, Burgess JB, Donaldson SS, et al. *Special nutritional needs of children with malignancies: A review*. *J Parenter Enter Nutr* 1990;14:315-324.
- 276.** Bowman LC, Williams R, Sanders M, et al. *Algorithm for nutritional support: Experience of the metabolic and infusion support service of St. Jude Children's Research Hospital*. *Int J Cancer* 1998;11:76-80 (suppl).

- 
277. Ford C, Pietsch JB. *Home enteral tube feeding in children after chemotherapy or bone marrow transplantation*. Nutr Clin Pract 1999;14:19-22.
278. Broeder ED, Lippens RJJ, van't Hof MA, et al. *Effects of naso-gastric tube feeding on the nutritional status of children with cancer*. Eur J Clin Nutr 1998;52:494-500.
279. Kovacevich D, Braunschweig C, August D, et al. *The University of Michigan Medical Center Parenteral and Enteral Nutrition Manual (ed 7)*. Ann Arbor, MI, University of Michigan 1994.
280. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. *Obesity in Pediatric Oncology*. Pediatr Blood Cancer 2005;45:881-891.
281. Zee P, Chen CH. *Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia*. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986;8:294-299.
282. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA, et al. *A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol 1992;10:128-133.
283. Odame I, reilly JJ, Gibson BE, et al. *Patterns of obesity in boys in young adults after treatment for acute lymphoblastic leukemia*. Arch Dis Child 1994;71:147-149.
284. Didi M, Didcock E, Davies HA, et al. *High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood*. J Pediatr 1995;127:63-67.
285. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, et al. *Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood*. Pediatr Res 1995;38:86-90.
286. Birkebaek NH, Clausen N. *Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia*. Arch Dis Child 1998;79:161-164.
287. Craig F, Leiper AD, Stanhope R, et al. *Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index*. Arch Dis Child 1999;81:500-504.

- 
- 288.** Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al. *Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4591-4596.
- 289.** Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, et al. *Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood.* Horm Res 2000;53:193-199.
- 290.** Shaw MP, Bath LE, Duff J, et al. *Obesity in leukemia survivors: The familiar contribution.* Pediatr Hematol Oncol 2000;17:231-237.
- 291.** Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. *Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Role of cranial irradiation.* Med Pediatr Oncol 2000;35:91-95.
- 292.** Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. *Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia.* J Pediatr Oncol 2001;23:424-430.
- 293.** Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. *Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study.* J Clin Oncol 2003;21:1359-1365.
- 294.** Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, et al. *Risk factors for excess weight gain children treated for acute lymphoblastic leukemia.* Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:1537-1541.
- 295.** Tye VL, Vallelunga L, Mahoney S, et al. *Nutritional and treatment-related characteristics of pediatric oncology patients referred or not referred for nutritional support.* Med Pediatr Oncol 1995;25:379-388.
- 296.** Jaworski W., Sawicz-Birkowska K., *Rola chirurgii w leczeniu rozrostowych chorób układu krwiotwórczego u dzieci.* Onkologia Kliniczna, Krzakowski M. t.II,680-688.
- 297.** Andrassy RJ, Hays DM. *General principles of surgery.* W: *Principles and practice of pediatric oncology.* Pizzo PA, Poplack DG (red). Lippincott-Raven, Philadelphia 1997;273.

- 
- 298.** Holcomb G i wsp. *Minimally invasive surgery in children with cancer.* Cancer 1995;76:121.
- 299.** Jaworski W i wsp. *Surgical emergencies in children with malignancies.* Przegl Pediat 1996;3:86.
- 300.** Jaworski W. *Nagłe stany w onkologii dziecięcej wymagające interwencji chirurgicznej.* W: *Chirurgia onkologiczna dzieci i młodzieży.* Sawicz-Birkowska (red). Akademia medyczna we Wrocławiu, Wrocław 1996;265.
- 301.** Müller J i wsp. *Endoscopic surgery: fit for malignancy?* World J Surg 1999;23:808.
- 302.** Ross AJ, III, O'Neill J Jr. *Surgical Emergencies.* W: *Practical Pediatric Oncology.* D'Angio G (red). Wiley-Liss, New York 1992;57.
- 303.** Schaller R i wsp. *The acute abdomen in the immunologically compromised child.* J Pediat Surg 1983;18:937.
- 304.** Shamberger R i wsp. *The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia.* Cancer 1985;57:603.
- 305.** Sawicz-Birkowska K i wsp. *Anorectal-perineal abscess in children with malignant disease.* Surg Childhood Intern 1995;3:15.
- 306.** Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. *Death during Induction Therapy and First remission of Acute Leukemia in Childhood.* Cancer 2004;101:1677-84.
- 307.** Pui CH, Relling MV, Downing JR. *Acute lymphoblastic leukemia.* N Engl J Med 2004;350:1535-1548.
- 308.** Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. *Results of therapy for acute lymphoblastic leukaemia in black and white children.* JAMA 2003;209:2001-2007.
- 309.** Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. *Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BMF 90.* German- Austrian- Swiss ALL-BMF Study Group. Blood 2000;95:3310-3322.
- 310.** Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. *Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01.* Blood 2001;97:1211-1218.
- 311.** Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. *Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995.* Leukemia 2000;14:2223-2233.

- 312.** Radwańska U i wsp. *Standard and intermediate risk acute lymphoblastic leukemia in Poland: A report of the Polish Children's Leukemia/Lymphoma Study Group.* Acta Paediat Jpn 1995;37:31.
- 313.** Radwańska U i wsp. *Wstępna analiza wyników leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej mniejszego ryzyka przy użyciu wysokich dawek metotreksatu z pominięciem napromieniania mózgu.* Pediat Pol 1996;9:49.
- 314.** Rokicka-Milewska R i wsp. *Long-term follow-up after therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Acta Paediat Jpn 1986;26:775.
- 315.** Rokicka-Milewska R. *Long-term follow-up after cessation in childhood acute lymphoblastic leukemia.* W: modern trends in human Leukemia - VII. Haematology and Blood Transfusion. Neth, Gallo, Greaves (red). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1987;31:37.
- 316.** Skoczeń S i wsp. *Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej o dużym ryzyku wznowy choroby zmodyfikowany program New York. 7-letnie doświadczenia Polskiej 82. Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków.* Pediat Pol 1996;9:41.
- 317.** Pui CH i wsp. *Characterisation of childhood acute leukemia with multiple myleoid and lymphoid makers at diagnosis and relapse.* Blood 1991;78:1327.
- 318.** Christensen MS, Heyman M, Mottonen M, Zeller B, et al. *Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001.* Br J Haematol 2005;131(1):50-8.
- 319.** Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, et al. *Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children.* JAMA 2003;290(15):2001-7.
- 320.** Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, et al. *Early deaths in childhood cancer.* Med Pediatr Oncol 2000;34(5):343-347.
- 321.** Kimby E, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. *Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myleoid leukaemia.* Acta Oncol 2001;40(2-3):231-52.
- 322.** Ravindranath Y. *Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myleoid leukemia.* Curr Opin Oncol 2003;15:23-35.
- 323.** Greaves M. *Childhood leukaemia.* BMJ 2002;324:283-87.



- 
- 324.** Simone JV. *Childhood leukemia- successes and challenges for survivors*. N Engl J Med 2003;349:627-628.
- 325.** Van Dongen JJM, Seriu T, Panzergrumayer ER, et al. *Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood*. Lancet 1998;352:1731-1738.
- 326.** O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR, et al. *Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group*. Blood 2002;100:2708-2716.
- 327.** Ziegler DS, Luciano Dalla Pozza, Waters KD, Marshall GM. *Advances in childhood leukaemia: succesful clinical-trials research leads to individualised therapy*. MJA 2005;182(2):78-81.
- 328.** Pui CH, Schrappe M, Riberio RC, Niemeyer CM. *Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia*. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2004;118-45.
- 329.** Liang DC, Hung IJ, Yang CP, et al. *Unexpected mortality from the use of E.coli L-asparaginase during remission induction therapy for childhood acute limphoblastic leukemia: a report from the Taiwan Pediatric Oncology Group*. Leukemia 1999;13:155-160.
- 330.** Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, et al. *Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 2000;88:1964-1969.
- 331.** Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, et al. *Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myleoid leukemia in remission*. Blood 2001;97:56-62.
- 332.** Riley LC, Hann IM, Wheatley K, Stevens RF. *Treatment-related deaths during induction and first remission of acute myeloid leukaemia in children treated on the Tenth Medical Research Council acute myeloid leukaemia trial (MRC AML10)*. The Mrc Childhood Leukaemia Working Party. Br J Haematol 1999;106:436-444.

- 333.** Wheeler K, Chessells JM, Bailey CC, Richards SM. *Treatment related deaths during induction and in first remission in acute lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X.* Arch Dis Child 1996;74:101-107.
- 334.** Bogusławska- Jaworska J. *Wznowy ALL.* Ostre białaczki u dzieci. Onkologia kliniczna. Tom II ( 136-140)
- 335.** Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. *Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk-directed therapy.* J Periatr Hematol Oncol 2001;23(9):591-7.
- 336.** Chybicka A, Bogusławska- Jaworska J, Gorczyńska E, Armata J, Balcerska A, Balwierz W, Bubala H, Filiks-Litwin B, Kolecki P, Kowalczyk J i wsp. *Preliminary results of BFM 96 protocol in treatment of childhood ALL relapse in the experience of the Polish Pediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group.* Med Wieku Rozwojowego 2000;4(1):43-8.
- 337.** Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, Mann G, Hahlen K, Gobel U, Klingebiel T, Ludwig WD, Henze G. *Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87.* J Clin Oncol 2005;23(31):7942-50.
- 338.** Bogusławska-Jaworska J, Chybicka A, Armata J i wsp. *Six years' experience with treatment of recurrent childhood lymphoblastic leukemia. Report of the Polish Children's Leukemia/Lymphoma Study Group.* [w:] Hiddemann i wsp. (red): *Acute Leukemias V Experimental Approaches and Management of Refractory Disease.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996;243-253.
- 339.** Henze G, Fengler R, Hartmann R i wsp. *Six years experience with comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood lymphoblastic leukemia (ALL-Rez BMF-85). A relaps study of the BMF Group.* Blood 1991;78:1166-1172.
- 340.** Rokicka-Milewska R, Derulska D, Jackowska T i wsp. *Drugie odstawienie leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.* Acta Hematol Pol 1992;23:43-47.
- 341.** Radwańska U. *Białaczki u dzieci.*1998.

- 
- 342.** Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, Hann IM. *Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol 2003;123(3):396-405.
- 343.** Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. *Death during Induction Therapy and First remission of Acute Leukemia in Childhood*. Cancer 2004;101:1677-84.
- 344.** Uderzo C, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamaro P. *Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies*. Haematologica 2000;85(11):47-53.
- 345.** Gaynon PS. *Childhood acute lymphoblastic leukemia and relapse*. Br J Haematol 2005;131(5):579-87.
- 346.** Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, et al. *Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia – lessons from the United Kingdom R2 trial*. Br J Haematol 2005;130(1):67-75.
- 347.** Akinobu Matsuzaki, Yoshihisa Nagatoshi, Hiroko Inada, et al. *Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of allogenic stem cell transplantation – a report from the Kyushu-Yamaguch Children’s Cancer Study Group*. Pediatric Blood and Cancer 2005;45(2):111-120.
- 348.** Vora A, Lindsay F, Goodeve A, Wilson G, et al. *Late Relapsing Childhood Lymphoblastic Leukemia*. Blood 1998;92(7):2334-2337.
- 349.** Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. 2001(251-258)
- 350.** Graves M. *Infant leukaemia biology, etiology and treatment*. Leukaemia 1996;10:372-377.
- 351.** Mulhem RK, Koundr E, Langston J i wsp. *Long term survivors of leukemia: treated in infancy, factors associated with neutropsychologic status*. J Clin Oncol 1992;10:1095-1102.
- 352.** Pui C.-H, Kane JR, Crist WM. *Biology and treatment of infant leukemias*. Leukemia 1995;9:762-769.
- 353.** Schrappe M, Reiter A, Gadner H i wsp. *Epidemiology of childhood leukemia with a focus on infants*. Epidem Rev 1994;16:243-269.
- 354.** Radwańska U. *Białaczki u dzieci*. 1998.

- 
- 355.** McCoy JP, Travis SF, Blumstein L i wsp. *Congenital leukemia: report of two cases.* Cytometry (communications in Clinical Cytometry) 1995;22:89-92.
- 356.** Muchi H, Karube T, Yano S i wsp. *A case of congenital lymphoblastic leukemia: clinical course and significance of ultrasonography.* Jpn J Clin Oncol 1985;15:563-566.
- 357.** Barr RD, De Verber LL, Pai KM i wsp. *Management of children with acute lymphoblastic leukemia by the Dana-Farber Cancer Institute Protocols.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1992;14:136-139.
- 358.** Chabior M, Wierzba J, Płoszyńska A i wsp. *Ostra białaczka u niemowląt- analiza przypadków własnych.* Pediatr Pol 1996;supl.9:73-80.
- 359.** Derulska D, Rokicka-Milewska R, Lewicki Z i wsp. *Acute lymphoblastic leukemia in children below two years of age.* Acta Hematol Pol 1990;21:1-9.
- 360.** Reaman G, Zeltzer P, Bleyer A, et al. *Acute lymphoblastic leukemia in infants less than 1 year of age. A cumulative experience of the Childrens Cancer Study Group.* J Clin Oncol 1985;3:1513-1521.
- 361.** Silrevmen LB, McLeen TW. *Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: result from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium.* Cancer 1998 Sep 1;83(5):1055-7.
- 362.** Chessells JM, Eden OB, Bailey CC, Lilleyman JS, Richards SM. *Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience MRC UKALL trials. Report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia.* Leukemia 1994 Aug;8(8):1275-9.
- 363.** Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddeman W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Mann g, Welte K, Gadner H, Riehm H. *Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of multicenter trial ALL-BMF 86.* Blood 1994;84:3122-3133.
- 364.** Isoyama K, Okawa H, Hayashi Y, Hanada R, Okimoto Y, Maceda Y, Saito T, Tsuchida M, Nakazawa S. *Clinical and biological aspects of acute lymphoblastic leukemia in 62 infants: Retrospective analysis at the Tokyo Children's Cancer Study Group.* Pediatric International 1999;41:447-483.

- 365.** Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhard A, Keller C, Eden OB, Greaves MT. *Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion.....blood spots.*
- 366.** Maeda M, Fukunaga Y, Asano T, Migita M, Ueda T, Hamada H, Hayakawa J, Narazaki H, Kaizu K. *Clinical aspects of infant leukemia- experiences of a single institution of Japan: high level of serum immunoglobulin M in infant leukemia.* J Nippon Med Sch 2005;72(6):355-63.
- 367.** Pritchard DM, Potten CS, Hickman JA. *The relationships between p53 and dependent apoptosis, inhibition of proliferation and 5-fluorouracil-induced histopathology in murine intestinal epithelia.* Cancer Res. 1998;58:5453-5465.
- 368.** Sonis ST. *The biologic role for nuclear factor  $\kappa$ -B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with antineoplastic therapy.* Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13:380-389.
- 369.** Gibson R, Bowen J, Inglis M, Cummins A, Keefe D. *Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer.* Gastroenterol Hepatol. 2003;18:1095-1100.
- 370.** Keefe DM, Brealey J, Golland GJ, Cummins AG. *Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans.* Gut. 2000;47:632-637.
- 371.** Ijiri K, Potten CS. *Response of intestinal cells of differing topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and *in vivo* sources of radiation.* Br J Cancer. 1983;47:175-185.
- 372.** Ijiri K, Potten CS. *Further studies on the response of intestinal crypt cells of different hierarchical status to eighteen different cytotoxic agents.* Br J Cancer. 1987;55:113-123.
- 373.** Lang GH, Meszaro K, Bagby GJ, Spitzer JJ. *Tumor necrosis factor increases *in vivo* glucose utilization of macrophage-rich tissues.* Biochem Biophys Res Commun. 1987 Nov 30;149(1):

- 
- 374.** Lang CH, Dobrescu C, *Interleukin-1 induced increases in glucose utilization are insulin mediated.* Life Sci. 1989;45(22):2127-34. 1-6.
- 375.** Wasilewska A. ,Łysiak-Szydłowska W. *Żywnie w chorobach nowotworowych* Żywnie kliniczne pod redakcją Wiesławy Łysiak Szydłowskiej, 2000, 170-180.



