

**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

**Wydział Lekarski**

**Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci  
leczonej z powodu choroby nowotworowej**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Iwona Dachowska**

**Promotor: dr hab. n. med. Beata Zalewska-Szewczyk**

**Pracę wykonano w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii**

**I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

**Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Młynarski**

**Łódź 2019**

## Streszczenie

Analizy umieralności stanowią ważny element oceny sytuacji zdrowotnej społeczeństwa. Spadek umieralności dzieci i młodzieży w krajach wysoko rozwiniętych, w tym w Polsce, jest istotnym probierzem rozwoju cywilizacyjnego i poziomu opieki zdrowotnej. Przyjęto, że obniżające się wskaźniki umieralności noworodków i niemowląt odzwierciedlają poprawę jakości ochrony zdrowia kobiet w ciąży i okołoporodowej opieki zdrowotnej nad dziećmi. Analiza przyczyn zgonów jest w każdej dziedzinie medycyny podstawą do dyskusji nad optymalizacją terapii. Zagadnienie to jest szczególnie istotne w onkologii dziecięcej.

Celem pracy były:

1. Analiza niepowodzeń terapeutycznych u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii w Łodzi w latach 2001-2015, a w szczególności:
  - dynamiki zmian ilościowych i jakościowych w obszarze niepowodzeń terapeutycznych
  - przyczyn zgonów.
2. Analiza możliwości interwencji terapeutycznych zapobiegających wystąpieniu zgonów u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej.
3. Analiza postępowania u dzieci, które zmarły z powodu progresji choroby nowotworowej.

Badaną grupę stanowiło 890 pacjentów leczonych w latach 2001-2015 w Klinice. Dane na temat 64 z nich zostały utracone. Do analizy zakwalifikowano 826 pacjentów. Okres obserwacji podzielono na trzy, 5-letnie interwały czasowe. W analizie uwzględniono wiek, płeć, rozpoznania z uwzględnieniem Międzynarodowej Klasyfikacji Nowotworów Dziecięcych, wystąpienie niekorzystnych zdarzeń takich jak zgon lub wznowa choroby nowotworowej, przyczyny zgonu, wykonanie procedury przeszczepienia komórek hematopoetycznych. Analizę przyczyn zgonów przeprowadzono w scalonych grupach rozpoznań (białaczki + chłoniaki, nowotwory lite, nowotwory ośrodkowego układu nerwowego).

W całej analizowanej grupie stwierdzono 234 (28,33%) przypadki niepowodzeń terapii, w poszczególnych interwałach czasowych było to odpowiednio: I – 91 (35,14%), II – 84 (29,17%), III – 59 (21,15%). Obserwowano statystycznie znamienne spadki liczby

zgonów ( $p=0,001$ ). Największy odsetek zgonów wystąpił u pacjentów z rozpoznaniem nowotworem ośrodkowego układu nerwowego ( $n=98, 54,75\%$ ), nowotworami kości ( $n=7, 46,67\%$ ), nowotworami tkanek miękkich ( $n=29, 43,94\%$ ). W pozostałych grupach zgody stanowiły mniej niż 25%. W badanej grupie doszło u 227 pacjentów (27,48%) do wznowy choroby nowotworowej. W tej grupie zmarło 168 dzieci (74,01%), w grupie dzieci bez wznowy choroby zmarło 66 pacjentów (11%). Wznowa choroby występowała najczęściej u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu kości, ośrodkowego układu nerwowego, tkanek miękkich. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń terapii była progresja choroby nowotworowej ( $n=148, 63,25\%$ ) zarówno w całym badanym okresie jak również w poszczególnych interwałach czasowych. Stanowiła ona również dominującą przyczynę zgonu wśród dzieci w II i kolejnych liniach leczenia ( $n=135, 80,36\%$ ). Drugim powodem zgonów pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową są powikłania leczenia ( $n=84, 35,9\%$ ). Są one główną przyczyną niepowodzeń w trakcie leczenia I linią chemioterapii. Głównymi powikłaniami obserwowanymi w analizowanej grupie były powikłania infekcyjne. Były one przyczyną śmierci 22 pacjentów (57%), spowodowane one były przede wszystkim zakażeniami bakteryjnymi. W skumulowanych grupach rozpoznania w grupie dzieci z rozpoznaną białaczką lub chłoniakiem obserwowano głównie zgony spowodowane powikłaniami leczenia, natomiast w grupach z rozpoznaniem nowotworem litym lub nowotworem ośrodkowego układu nerwowego te spowodowane progresją choroby nowotworowej. W kolejnych interwałach obserwowano znamienne statystycznie zmniejszenie śmiertelności w skumulowanych grupach rozpoznania.

W grupie dzieci z progresją choroby nowotworowej 62,12% pozostawała w opiece paliatywnej, tutaj również w kolejnych interwałach czasowych zwiększał się odsetek dzieci objętych opieką paliatywną. Blisko 90% dzieci, objętych opieką paliatywną zmarło w domu (hospicjum domowe).

Analizując krzywe przeżycia stwierdzono 5-letnie OS wynoszące 72,42% oraz 5-letnie EFS wynoszące 64,78% w całej analizowanej grupie. W kolejnych interwałach czasowych obserwowano znamienne statystycznie wydłużenia OS i EFS w kolejnych interwałach czasowych oraz skrócenie czasu do osiągnięcia plateau przez krzywą. W grupie pacjentów z rozpoznaną białaczką 5-letnie OS i EFS wyniosło odpowiednio 77,1% i 70,95%, znamienne statystycznie wzrosło OS i EFS w kolejnych interwałach

czasowych w tej grupie rozpoznania. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej były istotnie lepsze niż ostrej białaczki szpikowej.

Wśród pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem obserwowano lepsze wyniki leczenia w grupie z rozpoznaniem chłoniakiem ziarnicznym. Czas potrzebny do osiągnięcia plateau przez krzywą przeżycia w tej grupie rozpoznania skracał się w kolejnych interwałach czasowych. Niepokojącą obserwacją jest fakt, że porównując kolejne interwały czasowe w interwale III tj. latach 2011-2015 stwierdzono pogorszenie zarówno przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w pierwszych 3 latach leczenia wśród pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem Hodgkina. Wszyscy pacjenci, którzy zmarli w III interwale czasowym mieli rozpoznaną pierwszą lub kolejną wznowę choroby podstawowej. Pacjenci ci zmarli z powodu powikłań leczenia, między innymi były to powikłania związane z procedurą przeszczepu komórek hematopoetycznych. Okres obserwacji tych niekorzystnych zmian pokrywa się z wprowadzeniem w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii w Łodzi nowego protokołu terapeutycznego EuroNetPHL-C1. W czasie piętnastoletniej obserwacji w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii w Łodzi stosowano początkowo protokół leczenia składający się z cykli MVPP i B-DOPA, następnie protokoły EuroNet-PHL. W wykonanej analizie porównano wyniki leczenia starego protokołu oraz nowych EuroNet-PHL. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wyniosło odpowiednio 97,9% oraz 91,3% ( $p=0,204$ ) natomiast 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń 93,7% oraz 64,2% ( $p=0,001$ ). Zmiana protokołów leczenia spowodowała większe ryzyko nawrotu choroby bez zwiększenia ryzyka zgonu. Być może długofalowe obserwacje pokażą, że „koszt” poniesiony w związku z większą liczbą nawrotów choroby wart jest poniesienia wobec zmniejszenia ryzyka późnych powikłań leczenia oraz wtórnych nowotworów.

W przeprowadzonym badaniu zaobserwowano znaczącą poprawę OS oraz EFS w drugim interwale czasowym w stosunku do pierwszego w grupie pacjentów z rozpoznaniem mięsakiem tkanek miękkich. Obserwacja ta pokrywa się ze zmianą protokołu leczenia w Polsce na CWS-2002P. Porównano też wyniki leczenia mięsaków tkanek miękkich różnymi protokołami i tu potwierdzono, że nowe protokoły lecznicze np. CWS-2007 prowadzą do najlepszego EFS, a protokoły CWS-2002P i CWS-2006 istotnie poprawiają wyniki leczenia w porównaniu z protokołem CWS-96.

W pozostałych grupach rozpoznań nie obserwowano istotnych zmian krzywych przeżycia zarówno całkowitego jak i wolnego od niekorzystnych zdarzeń.

Wnioski:

1. W analizowanej grupie zaobserwowano poprawę wyników leczenia w kolejnych interwałach czasowych
2. Poprawa wyników leczenia w szczególności dotyczy ostrej białaczki limfoblastycznej oraz mięsaków tkanek miękkich
  - a. Lepsza stratyfikacja dzieci z ALL dzięki wprowadzeniu diagnostyki molekularnej oraz dostęp do nowoczesnych protokołów leczenia, w tym transplantacji komórek hematopoetycznych doprowadził do znacznej poprawy przeżycia dzieci z ALL.
  - b. Wprowadzenie nowych protokołów leczenia mięsaków tkanek miękkich (CWS-2002P, CWS-2006, a w szczególności CWS-2007) zwiększyło istotnie szanse na wyleczenie dzieci z tym rozpoznaniem
3. W analizowanej grupie zanotowano istotnie niższy 5-letni EFS w przypadku pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, leczonych w ostatnim interwale czasowym, co wiąże się prawdopodobnie z wprowadzeniem nowego (mniej toksycznego) protokołu terapeutycznego, którego celem było ograniczenie odległych skutków leczenia.
4. Przejęcie przez hospicja dziecięce opieki paliatywnej to doskonały przykład postępu w onkologii dziecięcej. Gdy zawodzą metody leczenia dziecko odchodzi w ciepłych warunkach domowych pod opieką specjalistów opieki paliatywnej.