

## **Streszczenie**

### **Wstęp**

Guzy germinalne (GCT) to rzadkie nowotwory wieku dziecięcego rozwijające się z pierwotnej komórki płciowej. Nowoczesne protokoły terapeutyczne pozwalają uzyskać w tej grupie pacjentów całkowite przeżycie na poziomie 90%. Nadal jednak poszukuje się skuteczniejszej terapii dla chorych z wykładnikami złej prognozy, z których obecnie przeżywa mniej niż 70%. Bardzo dobre wyniki leczenia oznaczają, iż większość chorych z tym rozpoznaniem ma duże szanse na trwałe wyzdrowienie. Intensywna chemioterapia niesie jednak ze sobą ryzyko wystąpienia powikłań wczesnych i późnych, stąd stan zdrowia i jakość życia u osób leczonych w dzieciństwie z powodu GCT mogą być gorsze niż w populacji ogólnej.

### **Cele pracy**

Celem pracy była ocena odległych wyników leczenia i analiza przyczyn niepowodzenia terapii u dzieci z rozpoznaniem pozaczaszkowego guza germinalnego leczonych od 1998 r. zgodnie z protokołem TGM 95. Ponadto celem pracy była ocena stanu zdrowia osób leczonych w dzieciństwie z powodu pozaczaszkowego guza germinalnego za pomocą programu TGM 95.

### **Pacjenci**

Badaniem objęto grupę 63 pacjentów (38 chłopców i 25 dziewcząt) w wieku od 0 – 18 lat w momencie rozpoznania, leczonych w okresie 1998 – 2015 w KOHiTP w Poznaniu z zastosowaniem protokołu TGM 95. Czas obserwacji wynosił od 1,8 -17,9 lat.

Do grupy pacjentów poddanych ocenie stanu zdrowia po leczeniu GCT w dzieciństwie zakwalifikowano 28 osób (17 chłopców i 11 dziewcząt) w wieku od 4,6 - 30 lat w momencie włączenia do badania. Czas obserwacji wynosił od 4,2 – 17,4 lat. Kryterium włączenia do grupy badawczej była przebyta chemioterapia i czas od zakończenia leczenia (minimalnie 2 lata).

### **Metody**

Krzywe prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (pEFS), wolnego od wznowy (pRFS) i całkowitego (pOS) wyznaczono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera. Ocenę audiologiczną przeprowadzono z użyciem tympanometrii, otoemisji akustycznych oraz wysokoczęstotliwościowej audiometrii tonalnej. Stopień ototoksyczności przedstawiono wykorzystując skalę Brock, Changa i SIOP Boston. Do oceny stanu układu oddechowego wykorzystano badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz badania

104  
czynnościowe płuc - spirometrię i pletyzmografię. Badanie układu wydalniczego objęło ultrasonograficzne obrazowanie nerek, pomiar ciśnienia tętniczego, badanie ogólne moczu, oznaczenia biochemiczne w surowicy krwi, ocenę parametrów równowagi kwasozasadowej oraz ocenę dobowego wydalania elektrolitów z moczem. Diagnostyka kardiologiczna objęła 12-odprowadzeniową elektrokardiografię spoczynkową, echokardiografię i oznaczenie peptydu natriuretycznego typu B w surowicy krwi.

### **Wyniki**

Wśród analizowanych pacjentów pierwszą pełną remisję (I CR) uzyskało 58 (93,5%) spośród 63 dzieci, w tym 31/32 (96,9%) w SRG i 27/31 (90%) w HRG. Wznowę choroby odnotowano u 10/58 (17,2%) pacjentów w okresie od 1,4 - 31,2 miesiące (mediana: 6,3 miesiąca; średnia: 8,1 miesiąca) od uzyskania I CR. II CR uzyskano u 9 (90%) dzieci, jedno (10%) zmarło z powodu dalszej progresji choroby. U jednej pacjentki odnotowano kolejne dwie wznowy, ostatecznie żyje w IV CR od 49 miesięcy. Podsumowując, żyje 54 chorych z czasem obserwacji od 1,8 – 18,3 lat (mediana: 6,9 lat; średnia: 6,9 lat), w I CR 47/54 (87%), w II CR lub kolejnej 7/54 (13%) pacjentów.

Prawdopodobieństwo 5-letniego pEFS dla całej grupy wyniosło 0,75 }0,05, pRFS 0,82 }0,05 oraz pOS 0,88 }0,04. W grupie SR 5-letnie pEFS wyniosło 0,71 }0,08, pRFS 0,76 }0,07 i pOS 0,93 }0,04, w grupie HR odpowiednio pEFS 0,8 }0,07, pRFS 0,88 }0,06 i pOS 0,83 }0,06. Istotnie statystycznie czynniki rokownicze to lokalizacja, stężenie AFP, stopień zaawansowania oraz obecność przerzutów.

Niedosłuch odbiorczy stwierdzono u 19/26 (73%) pacjentów. U dzieci leczonych w wieku <5 r. obustronny niedosłuch odbiorczy wystąpił u wszystkich 10 (100%) badanych, w tym u 9 (90%) dzieci ujawnił się już w standardowym zakresie częstotliwości tj. 125 – 8000 Hz, u jednego dziecka (10%) dotyczył zakresu wysokich częstotliwości powyżej 8000 Hz. Spośród pacjentów poddanych chemioterapii w wieku >5 r. obecność niedosłuchu odbiorczego wykazano w 9 (56,2%) przypadkach. U 2 (12,5%) z nich ubytek słuchu obejmował standardowy zakres częstotliwości, 7 (43,7%) prezentowało uszkodzenie jedynie w badaniu audiometrii wysokoczęstotliwościowej. Średnia dawka CDDP i CBDCA była wyższa u osob leczonych < 5 r.ż. Wiek < 5 r.ż. był istotnym statystycznie czynnikiem wystąpienia niedosłuchu ( $p=0,0227$ ). Wskaźnik filtracji kłębuszkowej wyliczony z wzoru Schwartz'a oraz Cockrofta-Gaulta u 2 (7,6%) osob był obniżony. U 16 (57,1%) badanych GFR wyliczony z wykorzystaniem wzoru Fillera był obniżony. GFRF był obniżony u 9/12 (75%) leczonych <

5r.ż., u 7/16 (43,7%) leczonych > 5 r.ż. Stężenie jonów sodu, potasu, magnezu w surowicy krwi u wszystkich badanych było prawidłowe. Hipofosfatemię odnotowano u 5/28 (17,9%), hipokalcemię u 8/28 (28,6%). Hiperkalciuria wystąpiła u 4/17 (23,5%) badanych, częściej u dzieci leczonych w wieku <5 r.ż. niż >5r.ż. (37,5% vs. 11,1%). Hipermagnezurię odnotowano u 7/17 (41,1%), u dzieci leczonych w wieku <5 r.ż. w 6/8 (75%), >5 r.ż. w 1/9 (11,1%). Frakcyjne wydalanie magnezu u 5/17 (31,3%) przekraczało normę, w tym u 4 (25%) leczonych < 5r.ż., u 1/12 (8,3%) > 5 r.ż.. Hiperfosfaturia była obecna u 4/17 (23,5%) badanych, u 4/8 (50%) osob leczonych w wieku <5 r.ż. Średnia dawka CDDP, IFO i CBDCA była wyższa u dzieci leczonych w młodszym wieku. Oznaczenia w porannej próbce moczu obecności białka i glukozy wykazały odchylenia u 4 (14,2%) pacjentów. U 4/12 (33,3%) pacjentów w wieku 18r.ż. stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego. Tylko 2 (7,1%) badanych prezentowało objawy kliniczne uszkodzenia układu oddechowego. Odchylenia w RTG stwierdzono u 5 (17,8%), nieprawidłowy wynik spirometrii u 3 (12,5%). Nie wykazano odchyień w pletyzmografii. Podobnie ocena kardiologiczna wykazała brak istotnych wykładników kardiotoksyczności – u 2 (8%) nieprawidłowy zapis EKG bez znaczenia klinicznego, nie stwierdzono zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej serca. Wartość BNP wykraczała poza normę u 1 (3,5%) badanej.

### **Wnioski**

1. Leczenie pozaczaskowych guzów germinalnych u dzieci z zastosowaniem programu TGM 95 pozwala osiągnąć 88% długoletnich przeżyć.
  2. Czynniki rokowniczymi mającymi wpływ na prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń i przeżycia całkowitego jest lokalizacja pozagonadalna oraz stężenie surowicze alfafetoproteiny, stopień zaawansowania klinicznego i obecność przerzutów odległych w chwili rozpoznania.
  3. U badanych pacjentów zakwalifikowanych do grupy ryzyka standardowego najczęściej spostrzeganym niekorzystnym zdarzeniem była wznowa choroby. Stąd, konieczne jest ustalenie bardziej precyzyjnych czynników rokowniczych wykorzystywanych w planowaniu leczenia dzieci z guzem germinalnym.
  4. Leczenie guzów germinalnych u dzieci jest obarczone niską śmiertelnością, jednak powikłania w postaci uszkodzenia nerek oraz narządu słuchu dotyczą wysokiego odsetka chorych, są przetrwałe i mogą mieć wpływ na ogólny stan zdrowia oraz jakość życia ozdrowieńców.
- 106
5. Cystatyna C jest bardziej czułym niż kreatynina markerem uszkodzenia nerek związanym z leczeniem guza germinalnego, szczególnie u młodszych dzieci.
  6. Badanie otoemisji akustycznych pozwala na zidentyfikowanie ototoksyczności polekowej i może zastąpić audiometrię tonalną u niewspółpracujących pacjentów.
  7. Młodsze dzieci są bardziej narażone na wystąpienie odległych następstw leczenia guza germinalnego.