

TOVÁBBKÉPZÉS • ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A hazai gyermekonkológia az ezredfordulón

Schuler Dezső

PEDIATRIC ONCOLOGY IN HUNGARY IN THE NEW MILLENNIUM

Pediatric malignancies are the most frequent causes of death among 1-15 year old children. These children are treated in 10 pediatric oncology centres in Hungary with therapy based on the same protocols. The author emphasises the importance of late side effects of the therapy, especially the cardiotoxicity, decreased fertility, secondary tumors and the neuropsychologic sequelae. In pediatric oncology, regular check-ups of all affected children is the best way for secondary prevention. Molecular genetic studies and minimal residual disease prove to be valuable prognostic factors. New trends of therapy based on better knowledge of molecular biology and immunological characteristics of tumor cells are also mentioned.

**paediatric oncology,
late side effects of therapy,
antineoplastic agents**

A gyógyulási arány jelentős javulása ellenére a betegségek között vezető halálokként a gyermekkorú malignus betegségek szerepelnek az 1–15 éves gyermekek körében. Az e betegségecsoportban szenvedő gyermekeket a gyermekonkológiai hálózat tíz központjában egységes protokoll szerint kezelik. A szerző felhívja a figyelmet a késői mellékhatások gyakoriságára, amelyek közül a cardiotoxicitást, a termékenység csökkenését, a másodlagos tumorokat és a neuropszichológiai eltéréseket emeli ki. A prevenció vonatkozásában felhívja a figyelmet a rendszeres gyermekgyógyászati vizsgálatok jelentőségére. A prognosztikai tényezők közül a molekuláris genetikai eltéréseket és a minimális reziduális betegség jelentőségét hangsúlyozza. Az új terápiás lehetőségek közül a tumorsejtekre jellemző molekuláris biológiai elváltozásokat specifikusan célzó eljárásokat emeli ki, és kitér az immunterápia újabb törekvéseire is.

**gyermekonkológia,
késői mellékhatások,
antineoplasztikus szerek**

dr. Schuler Dezső (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
H-1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9.

Érkezett: 2001. május 9. Elfogadva: 2001. június 20.

A gyermekkorú malignus betegségek a felnőttkori daganatos betegségeknél lényegesen ritkább előfordulásuk ellenére nagy jelentőségűek, s érthető módon nemcsak az orvosok, hanem az ország egész lakosságának figyelmét felkeltik. E kórképek gyógyításában az utóbbi évtizedekben elért óriási fejlődés ellenére 1–15 éves kor között a betegségek közül a rosszindulatú daganatok és a leukaemiák jelentik a vezető halálokat, s a halál ténye gyermekeknél még kevésbé fogadható el, mint felnőttkorban. A megbetegedések változatlan száma ellenére az incidencia a csökkenő gyermeklétszám miatt szignifikáns emelkedést mutat, amelyre ez évben közölt munkánkban számszerűen is rámutattunk (1). Így, bár az akut lymphoid leukaemiák 75,5%-ban, a szolid tumorok 72,5%-ban gyógyíthatóvá váltak, a betegek 25-30%-át elveszítjük. E közlemény célja, hogy a gyermekonkológia jelenlegi helyzetéről és a jövőben várható ígéretes terápiás megközelítésekről adjon számot.

A gyermekonkológiai hálózat működése

A betegeket az ország tíz centrumában egységes irányelvek szerint kezelik. Az egyes központok Budapesten és az ország további öt regionális centrumában helyezkednek el. (Lásd a keretben!) E tíz központból álló hálózat végzi a kezelés és a szupportív terápia minőségi kontrollját is. A kezelési protokollok korszerűsítését és a kapott eredményeket, valamint a minőségi kontroll

*... az akut lymphoid leukaemiák
75,5%-ban, a szolid tumorok
72,5%-ban gyógyíthatóvá
váltak...*

eredményeit megvitatják az évi ülésen, amelyen a gyermekonkológiai nővérek is részt vesznek. Évente egy alkalommal a hálózat egy-egy hetes továbbképző tanfolyamot tart az orvosok, egy alkalommal a gyermekonkológiai nővérek részére. A kezelés eredményességéről az Orvosi Hetilapban számoltunk be (1): 1988–1997 között a szolid tumorok tízéves túlélése 62,6%, a gyermekkorban leggyakoribb akut lymphoid leukaemiák öt éves túlélése 77%.

Késői mellékhatások

A kedvező túlélési, illetve gyógyulási eredmények mellett azonban egyre nagyobb jelentőségűek a kezelés késői mellékhatásai, amelyek közül e munka keretében csak néhány fontosabb emelhető ki. Az egyik leghatásosabb citosztatikumcsoportnak, az antraciklineknek az életminőséget, sőt súlyos esetben magát az életet veszélyeztető késői következménye a *cardiomyopathia*, amely gyakran évekkel a kezelés befejezése után jelentkezik. Klinikánkon 1987–1995 között hat beteg halt meg *cardiomyopathiában*; 151, antraciklinnel kezelt osteosarcomás és leukaemiás beteg több mint 20%-ánál mutattunk ki ultrahangvizsgálattal késői cardiotoxicitást. A cardiotoxicitás gyakorisága az antraciklindózis lehetőség szerinti redukciójával és dexrazoxan (*cardioxan*) adásával csökkenthető (2, 3).

A reprodukció rendszerint végleges csökkenése első sorban az alkilálószerekkel kezelt és/vagy hasi terápiás besugárzásban részesültek között fordul elő.

Súlyos probléma az úgynevezett *szekunder malignus tumorok* keletkezése, amelynek kumulatív frekvenciája a gyógyulást követő első és második évtizedben 6–8%. Ezek részben az elsődleges tumor terápiájának és (részben) genetikai diszpozícióknak a következményei lehetnek; bizonyos malignus betegségek (például Hodgkin-kór), illetve egyes citosztatikumok adása esetén (például etoposid) gyakoribb az előfordulásuk.

Késői mellékhatások változó gyakorisággal és súlyossággal minden szervben előfordulhatnak, azonban *neuropszichológiai* mellékhatások minden esetben észlelhetők, amelyek kiemelkedő jelentőségűek, mivel jelentősen befolyásolják az életminőséget. Több mint tíz éve remisszióban lévő 56, leukaemiás gyermek vizsgálata során az IQ-t normálisnak találtuk, azonban némileg csökkent a rövid távú memória, a megosztott figyelem, a fogalomváltás és a szinonim szavakkal való válaszadás (4). Emocionális szinten az eltérések eleinte jelentősek (szorongás a betegek 100%-ánál észlelhető, lassult motorium 64%-ban, megváltozott önkép 64%-ban, izoláció 92%-ban), amelyek rehabilitációval – megfelelő pszichológiai gondozással – nagymértékben csökkenthetők (5). A volt betegeknek az egészségeseknél általában nagyobb empátiája és a későbbiekben gyermekeik egészséges volta segít az emocionális és szocializációs problémák leküzdésében. Sajnos azonban összes törekvésünk ellenére sem mondható el, hogy gyógyult betegeink szocializációja minden esetben megoldott.

GYERMEKONKOLÓGIAI CENTRUMOK

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar I. és II. Sz. Gyermekklinika; Heim Pál Gyermekkórház; Madarász Utcai Gyermekkórház, Budapest; Bethesda Gyermekkórház, Budapest; Vas megyei Markusovszky Kórház, Szombathely; Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika; Megyei Gyermek-egészségügyi Központ, Miskolc; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Gyermekklinika; Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekklinika

Jelenlegi feladatok

A feladatok között ma is a prevenciót kell első helyen megemlíteni. Különös jelentőségű, hogy a gyermekkori malignitást okozó mutáció már az intrauterin életben létrejöhet, tehát a prevenciónak már erre az időre is vissza kell nyúlnia. Ezt igazolta az az észlelés, hogy háromévesnél fiatalabb, leukaemiás gyermeknél már az újszülöttkorban vett vérmintából is ki tudták mutatni a leukaemiaspecifikus mutációt (MLL-AF4) (6).

Újabb módja a primer prevenciónak a kemoprofilaxis; erre vonatkozóan familiaris adenomatosus polyposisban számoltak be biztató eredményekről ciklooxigenáz-inhibitorok (celecoxib, sulindac) alkalmazásával, amelyek a colonpolipok számát csökkentik, illetve gátolják azok további szaporodását (7).

Az előírt, rendszeres, minden gyermekre kiterjedő orvosi vizsgálatok miatt a szekunder prevenció könnyebben elérhető, mint felnőttkorban. A malignitások korai felismeréséhez azonban a gyermekorvosoknak tisztában kell lenniük a malignus kórképek korai tüneteivel. A javuló odafigyelés következménye, hogy ma például több Wilms-tumort fedeznek fel az I-II. stádiumban, mint egy évtizeddel ezelőtt (61,2 versus 55,6%).

További cél annak elérése, hogy minél általánosabb legyen az új citogenetikai és molekuláris genetikai prognosztikai faktorok használata, s tovább folyjon klinikai jelentőségük tanulmányozása. A prognosztikai faktorok alapján végzett kezelések segítenek a „túlkezelés”, s így a súlyos mellékhatások és a terápiával kapcsolatos korai halálozás csökkentésében. Ilyen, ma

A prognosztikai faktorok alapján végzett kezelések segítenek a „túlkezelés”, s így a súlyos mellékhatások és a terápiával kapcsolatos korai halálozás csökkentésében.

használatos prognosztikai faktorok akut lymphoid leukaemiában a 9/22-, 4/11-transzlokáció, neuroblastomában az 1p-deletio, 17q+qN-myc amplifikáció és a retinoidreceptorok fokozott expressziója. Az újabb vizsgálatok igazolták leukaemiában a PCR-módszerrel kimutatható minimális reziduális betegség prognosztikai jelentőségét, amellyel már 1×10^{-5} leukaemiás sejt is detektálható. A nemzetközi BFM-munkacsoportban a terápia már a minimális reziduális betegség kimutathatóságától függően változik.

Nélkülözhetetlen a késői mellékhatások további tanulmányozása, mivel a jelenlegi mellékhatások még egy korábbi, kevésbé intenzív terápia következményei.

Aktuális és fontos feladat annak vizsgálata, hogy hol van a racionális határ a terápia intenzitásának növelésében, amelyet a citokinek és az őssejt-transzplantáció bevezetése tett lehetővé a szokványos kezelésre nem reagáló betegeknek.

Új utak a terápiában

A gyermekonkológia az elmúlt évtizedekben elérte ugyan, hogy a malignus betegek kétharmada meggyógyuljon, de egyharmadukat még mindig elveszítjük. Célunk az ő megmentésük. Ezt nem a citotoxikus terápia intenzitásának további növelése, hanem a tumorok jobb molekuláris biológiai megismerésén alapuló és a tumorsejtekre jellemző molekuláris biológiai elváltozásokat specifikusan célzó terápia teheti lehetővé.

A már klinikailag is használható eljárások közül elsősorban a krónikus myeloid leukaemiában alkalmazható tirozinkináz-gátlás érdemel említést. E kórképben a BCR-ABL fúziós gén a sejtoszlási szignál transzdukciónak fontos szerepet játszó tirozinkináz fokozott aktivitását okozza. Ennek gátlása antiszenz oligonukleotidokkal 31 beteg mindegyikében hematológiai remissziót és az öt hónapja vagy régebben kezelték citogenetikai remisszióját eredményezte (8). Akut promyelocytás leukaemiában számos tanulmány igazolta a retinsav (all-trans-retinoic acid) adagolásának hatásosságát, amellyel randomizált vizsgálat alapján a kemoterápiával azonos mértékben (72% versus 69%) tudtak teljes remissziót elérni (9). Neuroblastomában az N-myc onkogén fokozott expressziója rossz prognosztikai jel. Retinoiddal az N-myc expressziója csökkenthető, s a tumorsejtek apoptózisa és differenciálódása is fokozható. 158 gyermekkel végzett, randomi-

A molekuláris biológiai és immunológiai ismeretek fejlődése a tumorok immunterápiája előtt is új perspektívákat nyitott.

zált tanulmányban kimutatták, hogy a neuroblastoma generalizált (IV.) stádiumában a kemoterápia, illetve a kemoterápia és autológ csontvelő transzplantációja után fél évig adott retinoidkezelés szignifikánsan javítja a túlélést (10). Malignus melanomában a BCL2 protoonkogén-mRNS elleni antiszenz oligonukleotid dakarbazinnal együtt adva 14, előrehaladott stádiumban lévő beteg közül hatnál javulást eredményezett; csökkentette a BCL-expressziót és fokozta a tumorsejtek apoptózisát (11).

A molekuláris biológiai és immunológiai ismeretek fejlődése a tumorok immunterápiája előtt is új perspektívákat nyitott. Az immunmechanizmus fontosságára utal a tumorok keletkezésében az a megfigyelés, hogy a perifériás vér lymphocytáinak csökkent citotoxicitása a tumoros megbetegedések magasabb kockázatával jár (12). Humán vonatkozásban még csak kisszámú megfigyeléssel rendelkezünk az autológ tumorsejtekkel (13) vagy in vitro aktivált autológ lymphocytákkal (14) végzett vakcináció hatásáról. Az immunmodulációt viszont bizonyos kórképekben már a klinikai gyakorlatban is alkalmazzák. Így az antiproliferatív, antiangiogén és immunmoduláló hatású interferon- α krónikus myeloid leukaemiában a citosztatikus szereknél nagyobb mértékben nyújtja meg a túlélést, s azokkal együtt adva szinergikus hatású (15, 16).

Számos próbálkozás folyik a tumorsejtek elleni monoklonális antitestek alkalmazásával. Ezek közül elsősorban a rituximab érdemel említést, amelyet recidivált vagy terápiarezisztens CD-20-pozitív, B-sejtes non-Hodgkin-lymphomában alkalmaznak. E kórképben az I.-II. fázisú klinikai vizsgálatok szerint egér/emberi immunglobulin G1- κ anti-CD20 monoklonális antitestekkel (rituximab) itrium-90-nel kombinálva vagy a nélkül 67, illetve 50%-ban sikerült teljes vagy részleges remissziót elérni (17, 18). Refrakter neuroblastomában az interleukin-2-vel kombinált monoklonális egér-anti-GD2-antitest azonban csak néhány esetben bizonyult eredményesnek (19).

IRODALOM

1. Török Sz, Borbulya G, Schuler D. A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988 és 1997 között az Országos Gyermekdaganat Regiszter adatai alapján. *Orv Hetil* 2001;142:1211-5.
2. Horváth E, Garami M, Borsi J, Koós R, et al. The fate of children treated with cardiotoxic agents. *Abstr. XXI. Internat Congr of Ped* 1995; p. 373.
3. Schuler D, Horváth E, Koós R, et al. Safety of dexrazoxane in children with ALL undergoing anthracycline therapy. *Ped Hematol Oncol* 1997;14:93-4.
4. Schuler D, Bakos M, Borsi J, et al. Neuropsychologic and CT examinations in leukemic patients surviving 10 or more years. *Med Ped Oncol* 1990;18:123-5.
5. Schuler D, Polcz A, Révész T, et al. Psychological late effects of leukemia in children and their prevention. *Med Ped Oncol* 1981;9:191-4.
6. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13950-4.
7. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecox-

- ib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
8. Goldman JM. Tyrosin-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2000;335:1031-2.
 9. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-8.
 10. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.
 11. Jansen B, Wacheck V, Heere-Ross E, et al. Chemosensitisation of malignant melanoma by BCL2 antisense therapy. *Lancet* 2000;356:1728-83.
 12. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet* 2000;356:1795-9.
 13. Bowman ZC, Grossmann M, Rill D, et al. Interleukin-2 gene-modified allogeneic tumor cells for treatment of relapsed neuroblastoma. *Human Gene Therapy* 1998;9:1303-11.
 14. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma; randomised trial. *Lancet* 2000;356:802-7.
 15. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:223-9.
 16. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
 17. Witzig TE, White CA, Wisemen GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17/12:3793-803.
 18. Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, et al. Overview of the clinical development of rituximab: First monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Seminars in Oncology* 1999;26/5SUPPL14:66-73.
 19. Frost JD, Hank JA, Reaman GH, et al. A Phase I/IB trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14.G2a plus interleukin-2 in children with refractory neuroblastoma. *Cancer* 1997;80/2:317-33.

A LITERATURA MEDICA KIADÓ AJÁNLATA A LAM OLVASÓINAK

Válogatás a Georg Thieme Verlag
népszerű Flexibooks sorozatának köteteiből

Becker: Ear, Nose and Throat Diseases	8800 Ft
Greenstein: Color Atlas of Neuroscience	8800 Ft
Moeller: Pocket Atlas of Radiographic Anatomy	8800 Ft
Moeller: Normal Findings in CT and MRI	8800 Ft
Schuster: Checklist Intensive Care Medicine	8800 Ft
Dvorak: Checklist Manual Medicine	4000 Ft
Laskaris: Pocket of Oral Diseases	8800 Ft
Moeller: Normal Findings in Radiography	8800 Ft
Mumenthaler: Neurology	8800 Ft
Steigleder: Pocket Atlas of Dermatology	8800 Ft

A Literatura Medica Kiadó örömmel vállalja egyéb
idegen nyelvű tudományos könyvek
vagy folyóiratok beszerzését is.

Rendelésüket várjuk telefonon (ingyen hívható zöld számunk:
06-80-201-022), telefaxon (316-96-00) vagy levélben
(1539 Budapest, Pf. 603)!