

## A gyermekkori rák ellátásának diagnosztikus, terápiás és biokémiai aspektusai

### A vizsgálatok célja

A gyermekkori rák ellátásának több évtizedes tapasztalatai nyomán ezek a vizsgálatok arra irányultak, hogy bemutassam és elemezzem ennek a területnek ez ideig nem általánosan ismert és elismert vonatkozásait, különös tekintettel

**a diagnosztikus problémákra, amelyek nehézségeket okoznak**  
**a malignus és nem malignus kórfolyamatok elkülönítésében,**  
**a betegségek társulásának, a predisponáló állapotoknak kiderítésében;**  
**a kezelés kérdéseire, mint**  
**az újabb fejlemények és a célzott terápia,**  
**a fertőzéses szövődmények,**  
**a kezelés akut toxicitása és késői hatásai; továbbá**  
**biokémiai jellegű témákra**  
**a gyermekonkológiai betegségek és**  
**kemoterápiájának elemzésében**



### Összefoglalás és megállapítások

Bár a gyermekkori rák viszonylag ritka, mégis az 1-14 éves gyermekek vezető halál oka.

A Szegei Egyetem Gyermekklinikája hematológiai-onkológiai részlegén 25 év alatt (1975-2000) 594 rákbeteg gyermeket kezeltünk (leukaemia: 262, solid tumor: 332 eset). Valamennyi altípust egybe véve, az 1985-2000 közti időszakban, az incidencia és a túlélés helyi és hazai adatai az USA-ból származó, ill. nemzetközi adatokkal megközelítőleg egyezően: évi 130-150 megbetegedés (1 millió gyermekre vonatkoztatva) és 75-63 %-os 5 éves túlélés.

A magyarországi kedvező fejlemények elsődlegesen az ellátási rendszer kialakításának, 1971-ben a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport létrehozásának, a kiterjedt és szoros szakmai együttműködés megszervezésének tulajdoníthatók, és ez 25 éves töretlen fejlődést eredményezett.

A Gyermekonkológiai Központok sokféle feladatába tartozik a rákbeteg gyermekek ellátásának fejlesztése, beleértve a pontos diagnózist (még a különleges, ritka állapotok tekintetében is) a megfelelő kezelésre való törekvést, a különböző kezelési módokat, de az innovatív, célzott eljárásokat beleértve.

Ugyancsak szükséges a kezelés helytálló indikációinak, a lehetséges akut toxicitásoknak és késői mellékhatásoknak beható ismerete is. A tevékenység kiterjedt kollaborációt kíván meg, és főként a speciális vizsgálatok, a kutatási témák szempontjából nélkülözhetetlenek a patológus és laboratóriumi szakemberek: a koordinátor, a gyermekhematológus/onkológus. Mivel a Gyermekonkológiai Központok többsége egyetemen belüli, különleges hangsúlyt kell helyezni a speciális oktatásra, képzésre különböző szinteken.

Ez az értekezés összefoglalja azokat a vizsgálatokat, amelyek a szerző részvételével folytak a gyermekkori rák ellátásának diagnosztikus, terápiás és biokémiai vonatkozásaiban.

\*

Különböző kórképek tartoznak a ritka betegségek csoportjába. Ide sorolhatók azok a kórfolyamatok, amelyek hisztopatológiailag a sejtproliferáció, klinikailag pedig a progresszív lefolyás jellemző. A felmerülő számos diagnosztikai probléma alapos feldolgozást igényel az esetleges onkológiai betegség kizárása érdekében. Ennek példaként a pulmonalis capillaris hemangiomatosis (PCH) tanulmányoztuk egy klinikai eset észlelése, leírása kapcsán.

- **A ritkán előforduló, progresszív vascularis betegségek (mint pl. a PCH) melyeknek az oka/mechanizmusa és természete nem teljesen tisztázott – felismerése és differenciáldiagnózisa (azaz: malignus folyamat kizárása) életfontosságú lehet az érintett gyermekek szempontjából**

A betegségek társulásának egyik csoportjában nem mindig lehet egzakt módon igazolni, hogy a kórállapotok egyike patológiai alapot jelent-e a másik (a többi) számára, különösképpen abban az esetben, ha az összetevők közt malignus folyamat is van. Bemutatandó esetünkben chronicus persistens erythema nodosum lépett fel a leánybetegben, akit előzőleg ALL, majd cerebellaris haemangioblastoma miatt kezeltünk. Az erythema nodosum többéves lefolyása során különös figyelmet fordítottunk a malignus proliferáció esetleges szerepének, valamint a betegség alapját képező oki tényezők felderítésére. Végül coeliakia diagnózisát lehetett igazolni, és mivel gluténmentes étrendre a bőrbetegség meggyógyult, a két állapot közti kapcsolatot igazolva láttuk.

- **A betegségek lehetséges együttes előfordulásának és/vagy oki kapcsolatoknak megfelelő és idejekorán történő fontolóra vétele, s a diagnózis megállapítása eredményezheti a hatékony elbírálást – ellátást.**

Általánosan elfogadott a gastrointestinalis betegségek és a malignus folyamatok kapcsolata. Hasonló társulás és/vagy oki kapcsolat derül ki a colon adenocarcinómájának Crohn betegséggel való társulása kapcsán tett megfigyeléseink elemzéséből, ugyanakkor, nincs tudomásunk olyan közlésről, amely Crohn betegség talaján kifejlődött colon carcinomáról számolna be.

- **A Crohn betegség ritka gyermekkorban, diagnózisa nehéz; a colon carcinoma (amely extrém ritka gyermekkorban) tünetei pedig hasonlóak a felnőttkoriakhoz, és bizonyos mértékig a Crohn betegség tüneteivel: fájdalom, hányinger, súlyvesztés és melaena; ám ez a lehetőség ritkán jön számításba gyermekek esetében. Ennek megfelelően, a tumor inkább előrehaladott stádiumban derül ki: ezért nélkülözhetetlen a fenti panaszok esetén a gyermekek gondos nyomonkövetése.**

A betegségek társulásának egy további típusa (bizonyos mértékig hasonlóan az előző colon carcinomával kapcsolatosra), pusztán véletlen egybeesésen túlmenően úgy jellemezhető, hogy familiáris-örökletes állapotról vagy ennek következményéről van szó. A familiáris adenomatosus polyposis (FAP) jellemzői a nagyszámú colorectalis adenomatosus polip mellett az extracolonicus manifestatio, pl. hepatoblastoma. Ha a polipok kezeletlenül maradnak, bizonyosan colorectalis rák lép fel. A Gardner szindrómát a colon polipok, epidermoid bőr-cysták és benignus ostoid tumorok együttese jellemzi. A FAP betegeknek, és feltehetően a Gardner szindrómásoknak is fokozott hajlama van hepatoblastomára. A FAP családok gyermekeiben a hepatoblastoma fellépésének kockázata 400-szoros az általános népességhez viszonyítva. Úgy tűnik, hogy a hepatoblastoma gyakran fordul elő olyan betegekben, ahol az adenomatosus polyposis coli (APC) gén mutált.

- **Különleges figyelmet érdemel a Gardner szindrómás családokban a gyermekek hepatomegáliája, genetikai és/vagy ultrahang vizsgálatokkal együtt, mivel a tumor potenciálisan curabilis, ha korán diagnosztizáljuk.**

A gyermekkori rák diagnosztikai problémái nemcsak ritkaságából, kis prevalenciájából és nemcsak abból adódnak, hogy felmerülnek-e hozzá társuló kórállapotok (amint előbb szó volt róla), hanem abból is, hogy olykor szinte teljesen hiányoznak a betegség típusos tünetei és jelei. Előfordul, hogy a kórházi felvételnél a beteg csak egyetlen és éppenséggel nem is várt jelenséget produkál. A legtöbb Wilms tumoros gyermeknek hasi distenziója és/vagy tapintható hasi tumora van néhány más típusos, gyakori tünettől együtt. Az erythrocytosis, mint kezdeti jelet modern, tekintélyes és megbízható forrásmunkák nem is említik egyáltalán. Esetünkben a rutin szűrővizsgálatkor talált extrém erythrocytosis tisztázására végzett kiterjedt differenciáldiagnosztikai vizsgálatok terelték figyelmünket Wilms tumorra.

- **Észlelésünk tanulsága, hogy szükséges megfelelően mérlegelnünk egy egyébként ritka és szokatlan jelet, még akkor is ha ez az egyetlen jelet a beteg érkezésekor. Az erythrocytosisal jelentkező gyermek alapos kivizsgálása indokolt, mivel ez a potenciálisan curabilis Wilms tumor jele lehet.**

\*

A rák kezelésének jelenleg rendelkezésünkre álló módozatai csak korlátozott mértékben hatékonyak és jelentékeny mellékhatásokkal járnak. Nagyon is szükség van újszerű kezelési módok

kifejlesztésére, melyek hatékonyabbak és kevesebb károsodást okoznak. Ide tartoznak azok az eljárások, amelyek a rák specifikus biológiai folyamatainak befolyásolását célozzák meg.

A chronicus myeloid leukaemia (CML) klonális betegség, a gyermekkori leukaemiák kevesebb mint 5%-át teszi ki. A jellemző genetikai rendellenesség CML-ben, melynek citogenetikai markere a Philadelphia (Ph1) kromoszóma, a 9 és 22-es kromoszómák hosszú karjainak reciprok transzlokációja, amely a bcr/abl fúziós gént eredményezi. Ennek génterméke, a BCR/ABL fehérje aktív protein tirozinkináz, mely szükséges az onkogén aktivitásához. Az új terápiás szer, az STI571, imatinib, a tirozinkináz kompetitív inhibitora. A gyermekgyógyászatban kevés az imatinibra vonatkozó tapasztalat. Esetünkben a konvencionális kezelésre refrakter CML-ben az imatinib terápia tökéletes választ eredményezett: ennek a célzott terápiának a negyedik éve végén betegünk normális egészséges életet él, teljes klinikai, hematológiai és molekuláris genetikai remisszióban, 7 évvel elsődlegesen refrakter, potenciálisan incurabilisnek tekintett betegségé diagnózisa után.

- **Amikor az imatinib kezelés mellett döntöttünk, amely biztonságos és hatékony a felnőtt CML-ben, (18 hónappal az FDA gyermekgyógyászati törzskönyvezése előtt!), számos súlyos kihívással kellett szembenéznünk (szakmai, etikai, pénzügyi szempontból). Legjobb tudomásunk szerint azonban nem volt adat az európai kontinensről az imatinib gyermekkori alkalmazásáról, melyet Gleevec néven 2003-ban fogadott el az FDA gyermekkori leukaemia kezelésére.**

A nagymértékben specifikus, célzott terápia, úgy látszik sokkal kevésbé toxikus, és végülis majd helyettesítheti a konvencionális cytostaticus terápiát az onkológiában. Kitűnő eredmények érhetők el a standard és célzott terápia kombinációival: az immunterápia különböző módoszatait, beleértve a monoclonalis antitesteket, ígéretes eredménnyel alkalmazzák. A rituximab kiméra egér/humán anti-CD20 antitest, a különböző B-sejtes malignus lymphomákban kifejeződő CD20 antigénre hat. Ezt alkalmaztuk igen jó eredménnyel egy kezelésre refrakter esetünkben. Autológ őssejt-transzplantációval kombinálva tartós teljes remissziót értünk el: a betegség diagnózisa után három és fél évvel semmilyen klinikai, radiológiai vagy laboratóriumi jele sincs a malignus lymphomának követéses vizsgálataink során.

- **A kombinált kezelés azaz „szendvics”-típusú rituximab terápia autológ őssejt-transzplantációval együtt teljes remissziót eredményezhet, így a lehetséges gyógyulási ráta 90%-ot meghalad.**

A rákbeteg gyermekek cytotoxicus kemoterápiájának hatékonysága nagymértékben függ a kezelés tolerálható voltától. A protokollokban szereplő gyógyszerek szelektivitásának részleges vagy teljes hiánya miatt, minden egyes esetben számolnunk kell a normál sejtek és/vagy szövetek akut vagy krónikus károsítására. A betegek immunrendszere sérül a sejtes elemek károsodása miatt, és az életet veszélyeztető fertőzésekhez vezethet. Az életfontosságú szervek toxikus károsodása a funkciózavarok teljes spektrumát idézheti elő, a heveny életveszély-állapottól a mérsékelt vagy súlyos, esetleg halálos szövődményekig, ill. átmeneti vagy maradandó, sokszínű hosszútávú következményeket, késő hatásokat eredményezhet, a túlélők életminőségének romlásához vezethet.

A cytostaticus, immunsuppressív kezelésben részesülő gyermekek számára igen nagy a kockázat, hogy súlyos fertőzések lépnek fel, ezek azután nagymértékben ronthatják az alapbetegség gyógyulási kilátásait. Emiatt a fertőzéseket megfelelően kell diagnosztizálni, kezelni, ill. adott esetben megelőzni. A varicella veszélyes, akár halálos betegség lehet immunkárosodott betegekben, malignus betegség rossz állapotban lévő gyermekekben. A varicella megelőzésének passzív és aktív lehetőségeit vizsgáltuk biztató eredményekkel, és arra a következtetésre jutottunk, hogy az immunkárosodott betegeket a varicella-immunitás szempontjából meg kell vizsgálni, és ha fogékonyak bizonyulnak, varicella-zoster immunoglobulin adandó, majd pedig remisszióban aktív immunizációt lehet végezni. Az ilyenfajta vizsgálatokon alapuló irányelvek maradtak érvényben, a herpesz vírusokkal szembeni hatékony antivirális kezelés bevezetéséig, széles körű elterjedéséig. A kórszerű európai protokoll (ALL-BFM 95) az acyclovir alkalmazására összpontosít, mind a prevencióban, mind a kezelésben.

- **Elvileg: varicella vakcinát nem szabad adni celluláris immunhiányban szenvedőknek, viszont humorális immundefektus esetén a vakcináció elvégezhető. Az élő-attenuált varicella vaccinnal végzett általános gyermekkori immunizáció problémái még további vizsgálatokat igényelnek.**

A gombás fertőzések jelentősége egyre nő gyermekkori hematológiai malignitásokban, a nagy adagú kemoterápiás és immunszuppresszív kezelés valamint a széles spektrumú antibiotikumok kiterjedt használata miatt. Ilyenkor okoz gondot a hatékony kezelés illetve megelőzés. A gombás fertőzésekre hajlamosító főbb tényezők (a neutropenia, az intenzív antibiotikum kezelés), ezekkel együtt a levegővel és/vagy direkt kontaminációval történő terjedés *Aspergillus* fajok által okozott súlyos légúti fertőzésekhez vezethet. A *Candida* fajok után az *Aspergillus* a második leggyakoribb patogén gomba immunkárosodott egyénekben. Az invazív fertőzést legtöbbször felsőlégúti kolonizáció előzi meg. Esetünkben a malignus folyamat agresszív cytostaticus kezelése folyamán *Aspergillus* által okozott fertőzés kitűnően reagált a specifikus antifungális kezelés azonnali bevezetésére.

- **Ez a szövődmény, ha időben felismerjük és késedelem nélkül kezeljük, relatíve gyorsan gyógyulhat, így lehetővé teszi a beteg számára az általános állapot, az életminőség javulását, valamint lehetőséget biztosít a malignus alapbetegség kezelésének folytatására is.**

Jelenleg a Variconazole-t tekintik elsőként választandó szernek, de ha a beteg nem tolerálja, vagy refrakter a kezelésre, Amphotericin B (lipid formula) vagy echinocandin lehet hatásos.

A terápiás vizsgálatok-tanulmányok mellett az újabb kezelési módok bevezetésén, a szövődmények felismerésén, ellátásán (a fertőzések előbb tárgyalt megelőzésén, kezelésén) túlmenően terápiával kapcsolatos probléma még a gyermekkori rák ellátásban a korai, akut, krónikus és késői toxicitások, mellékhatások felismerése, vizsgálata és megfelelő kezelése is.

A nagyadagú methotrexáte kezelés akut toxicitásának vizsgálata során, a betegek jelentős hányadában vese- vagy májlaesiót, hányást vagy leukopeniát találtunk, ezek a tünetek és jelek azonban mind enyhék voltak, átlagban 1-es fokozat alattiak

- **Mindenekelőtt és legnagyobbbrészt a megfelelő folinate-rescue és a gondos szupportív kezelés következtében általunk vizsgált nagy adagú methotrexate toxicitás relatíve csekélynek bizonyult, más szavakkal: a nagy adagú methotrexate kezelés hatékonynak és jól tolerálhatónak bizonyult rákbeteg gyermekekben.**

Amint a gyermekkori rákot túlélők számossága és abszolút száma növekszik, egyre fokozódik a betegség, ill. a kezelés késői kihatásainak jelentősége. A sokféle lehetséges következmény közül a nephrotoxicitás a rendelkezésre álló adatok csekély száma jellemzi. A vesefunkció károsodása, vagy magának a malignus alapbetegségnek vagy másodlagosan a cytostaticus kemoterápiának, sugárkezelésnek, műtéti beavatkozásoknak vagy akár a szupportív terápiának lehet a következménye. Kollaborációs tanulmányunkban vizsgáltuk a vesefunkciót, a késői glomeruláris vagy tubularis károsodás felmérésre 115 gyermekben és fiatal felnőttben a komplex antineoplasticus kezelés befejezése után legalább 48 hónap elteltével.

- **Kevesebb és kevésbé súlyos mellékhatást találtunk, mint mások. Enyhe, vagy mérsékelt szubklinikus károsodást sok túlélőben ki lehetett mutatni, legtöbbjük állapota azonban spontán rendeződött. A kemoterápia folyamán rutinszerűen alkalmazott szupportív rendszabályoknak tulajdoníthatóan, jelentős vesekárosodás fellépése inkább kivételes volt, mintsem szabályszerű.**
- **A kockázatnak kitett betegeket azonosítani kell, és követéses vizsgálati program szerit törekedni kell a vesével összefüggő későbbi kórfolyamat kiderítésére, ellátására: az életminőség biztosítása érdekében.**

\*

Korábbi vizsgálatok a cisztein proteinázok (katepszinok) és a mettaloproteinázok fokozott aktivitását mutatták ki malignus szövetmintákban. Gyanítható volt, hogy ez a metasztatikus potenciállal összefügg. Saját vizsgálatainkat megelőzően az ide tartozó irodalomban nem találtunk adatokat rákbeteg gyermekek (ALL és szolid tumor) szérumának enzimaktivitására vonatkozóan. Az enzimaktivitásokat 30 rákbeteg gyermek (ALL: 22, szolid tumor: 8 eset) szérumában vizsgáltuk.

- A lizoszómális cisztein proteináz katepszin H aktivitásának szignifikáns fokozódását mutattuk ki ALL betegek szérumában vagy a kezelés kezdeti intenzív fázisában, vagy a remisszióban, vagy a fenntartó kezelés során.
- A szolid tumorok csoportjában fokozott katepszin B és H aktivitást találtunk a szérumban, korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan.
- A fokozott katepszin aktivitásokat a gyermekek klinikai adataival egybevetve, mint hogy legtöbbjük (25/30) agresszív cytostaticus kezelés alatt állt, a jelenségben feltételezhetjük a sejtkárosodás szerepét.

Korábban, tájékozódó jelleggel vizsgálatuk a plazma D-laktát szintjét, mint a bél-mucosa károsodásának lehetséges indikátorát. A vizsgált egyének között voltak olyanok, akik nagy adagú methotrexate kezelés alatt álltak. A plazma D-laktát szintjének kifejezett csökkenését észleltük ezekben, s ez felvetette annak a lehetőségét, hogy a MTX gátolja az endogén alfa-oxoaldehid anyagcserét, azaz egy feltételezhető enzimblokád vezethetett a metilglioxál felszaporodásához, és ezzel együtt a D-laktát képződéshez. Ez azért tűnt különlegesen érdekesnek, mivel a metilglioxál anyagcsere károsodása citotoxikus hatást eredményez, a glioxaláz I inhibitoroknak pedig antitumor hatása van.

Nagy adagú MTX kezelésben részesülő gyermekek plazmájának D-laktát szintjét vizsgáltuk, valamint *in vitro* a methotrexate és a folátok glioxaláz I gátló hatását. A methotrexate akut és jelentős D-laktát szint csökkenést idézett elő. A glioxaláz I aktivitás *in vitro* mind a methotrexate, mind a folátok gátolták.

- Jelen adataink szerint a methotrexate gátolja az alfa-oxoaldehid anyagcserét *in vivo* leukaemiás gyermekekben, bizonyára a glioxaláz I gátlása következményeként. Ez arra utal, hogy a dihidrofolát reduktáz és timidilát szintáz gátlása mellett, a methotrexate glioxaláz I inhibitor hatása is hozzájárulhat a szerv daganatellenes és cytotoxicus hatásához.
- Mivel a methotrexate, a folsav, a folinsav *in vitro* vizsgálatainkban gátolta a glioxaláz I aktivitást, ez az inhibitor hatás alapul szolgálhat a folsav, folinsav kemoterápiás protokollokban történő vizsgálatára, tekintettel arra, hogy ezek befolyásolhatják a daganatellenes szerek által kiváltott apoptosis iránti rezisztenciát.

\*

A gyermekkori rák ellátásának diagnosztikus, terápiás és biokémiai vonatkozásait vizsgálva bizonyos összefüggéseket láttunk, tudtunk kimutatni ezek között. A gyermekonkológiában a kutatás számos fronton folyik, pl. az innovatív kezelés módok vizsgálata, az akut és késői toxicitások tanulmányozása (azok minimalizálása, ill. megelőzése érdekében) a klinikai és laboratóriumi adatok és mechanizmusok együttes elemzése és értelmezése útján. Mindez pedig hozzájárulhat a gyermekkori rák problémáinak jobb megítéléséhez és, feltehetőleg, a betegek jobb ellátásához.

### Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki , Boda Domokos, Pintér Sándor, Túri Sándor, Virág István professzoroknak, akik támogatták ezen az úton, a tudományos munka koordinálásában, támogatásában, segítségével Karg Eszter tanárnőnek és munkatársainak Szécsi Ilonának és Fábiánné Nagy Ágotának, a szoros együttműködésért László Aranka , Várkonyi Ágnes professzornőknek, Tizlavicz László tanárúrnak és Bardi Edit, Onozó Beáta kolléganőknek, A Gyermekonkológiai Munkacsoport minden tagjának valamint az onkológiai osztály minden dolgozójának..