

Prof. Dr. Schuler Dezső

A gyermekonkológia helyzete hazánkban

Összefoglalás

A gyermekkori malignus megbetegedések a felnőttkori tumoros betegségeknél lényegesen ritkábban fordulnak elő; incidenciájuk 2000-ben 13,6/100.000 volt, s emelkedő tendenciát mutat. Gyógyíthatóságuk az utóbb évtizedekben megsokszorozódott; acut lymphoid leukaemiában 75,5%, s solid tumorokban 72,5 % az ötéves tünetmentes túlélés (gyógyulás). E jó eredmény azonban csak akkor érhető el, ha időben történik felismerésük, és a kellő gyakorlattal bíró gyermekonkológiai központokban kerülnek kezelésre. A számos késői mellékhatás miatt a gyógyult gyermekeknek, a gyermekonkológiai központoknak az alapellátó orvosokkal összehangolt rehabilitációja, gondozása és szocializációja nélkülözhetetlen a megfelelő életminőség eléréséhez. Remélhető, hogy a jövőben kevésbé toxikus, célzott, a tumorsejtek molekuláris biológiáján alapuló kezelésekkel az eredmények tovább javulnak, s csökkenni fognak a korai és késői mellékhatások.

A malignus betegségek gyermekkorban mintegy százszor ritkábban fordulnak elő, mint felnőttkorban; incidenciájuk 2000-ben 13,6/100.000 volt. Ennek ellenére a betegségek közül 1 és 14 éves kor között ez a leggyakoribb halálok, amelyet csak a balesetek, öngyilkosság okozta halálozás előz meg. Leggyakrabban a leukaemia fordul elő, melyet gyakoriságban világszerte a központi idegrendszeri daganatok követnek. Hazánkban sajátos módon ez utóbbiak gyakoribbak, mint a többi, fejlett országban, s előfordulásuk a leukaemiákkal gyakorlatilag megegyező. Előfordulási sorrendben ezeket a Hodgkin és non-Hodgkin limfomák, neuroblastoma, musculoskeletális daganatok (lágyszöveti sarcoma, csontdaganatok) és a Wilms tumor követnek (1. ábra). Sajnálatos jelenség, hogy a malignus betegségek előfordulása az utóbbi évtizedekben

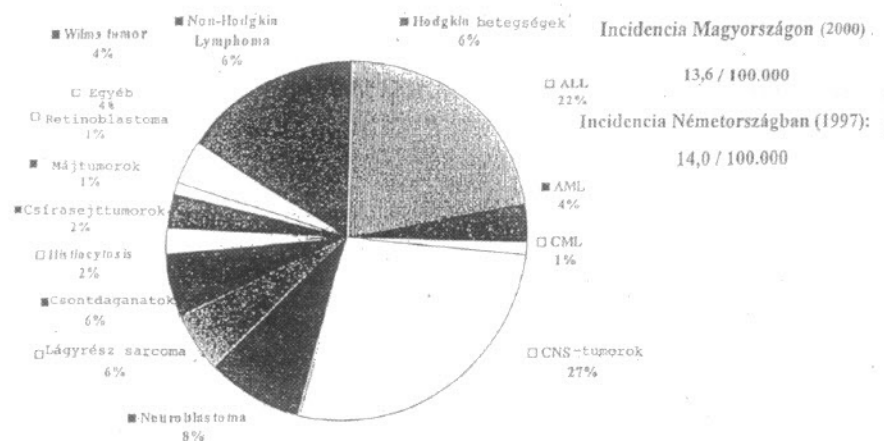
állandó növekedést mutat¹ (2. ábra). Igen jelentős az előrelépés azonban a betegségek gyógyíthatóságában, mely az 1970-es évek óta szinte drámainak mondható.

Így ma gyermekkorban az acut lymphoid leukaemia 75,5%-ban, a solid tumorok 72,5%-ban gyógyíthatók, s hosszú életút áll előttük. E szép eredmény elsősorban a **kemoterápia** bevezetésének következménye, mely solid tumorokban kiterjedt daganat esetén azok műtét előtti megkisebbitését, s így a teljes eltávolítását is lehetővé teheti. A fenti kezelés a műtét után a visszamaradt tumorsejteket és a gyermekkorban már a korai stádiumban gyakran előforduló metastasisokat, valamint leukaemiában a blast sejteket is elpusztítja. A **daganatsebészet és a sugárterápia** fejlődése szintén hozzájárult az eredmény javulásához, azonban az utóbbinak késői mellékhatásai a fejlődő szervezetben oly mértékben súlyosak, hogy 3 éves kor alatt koponyasugárzás nem történik, s utána is igyekszünk azt minimálisra csökkenteni. A jó eredményekhez az **időben történő felismerés, az igen intenzív, korszerű terápia** nélkülözhetetlen. A leukaemiák és solid tumorok egy részében a rossz prognózis miatt a kemoterápia intenzitását oly mértékig kell fokozni, hogy csontvelő transzplantáció szükséges. Ez leukaemiában a kis számú maradék leukaemiás sejtek elpusztítását is segíti. Azokban az

esetekben, ahol a transzplantáció szükségessége felmerül a kezelőorvos kezdeményezésére, a szakmai indokoltságot országos bizottság bírálja el. Intenzív kezelés azonban megfelelő **supportív terápia** és kellő tapasztalat nélkül nem végezhető. Ez csupán akkor lehetséges, ha az összes beteget megfelelő, szakemberekkel és diagnosztikai, terápiás feltételekkel rendelkező központokban kezelik. Ezért alakult meg hazánkban a Gyermekonkológiai Hálózat, mely tíz központtal rendelkezik. (Semmelweis Egyetem ÁOK két gyermekklinika, a budapesti Heim Pál és Madarász utcai kórházak, Bethesda Kórház, miskolci Gyermekegészségügyi Központ, a debreceni, szegedi, pécsi egyetemek gyermekklinikái, a Szombathelyi Kórház gyermekosztálya). E tíz központ kezelési egységes, nemzetközi protokollok szerint az összes gyógyszeres terápiára szoruló malignus beteget². Ennek köszönhető, hogy a fentebb említett gyógyulási eredmények a fejlett országok nemzetközi szintjének felelnek meg. A Hálózat rendszeresen tartott ülésein beszéli meg az elért eredményeket, a tudományos eredmények alapján szükségessé váló protokollmódosításokat. Az összes kórlap áttanulmányozása alapján, melyet egy kéttagú bizottság végez, megvitatja az egyes központokban kezelt leukaemiás gyermekek elmúlt évi kezelésének pontosságát, optimális voltát.

1. ábra

A gyermekkori malignant tumorok eredet szerinti százalékos megoszlása (1990-2000)



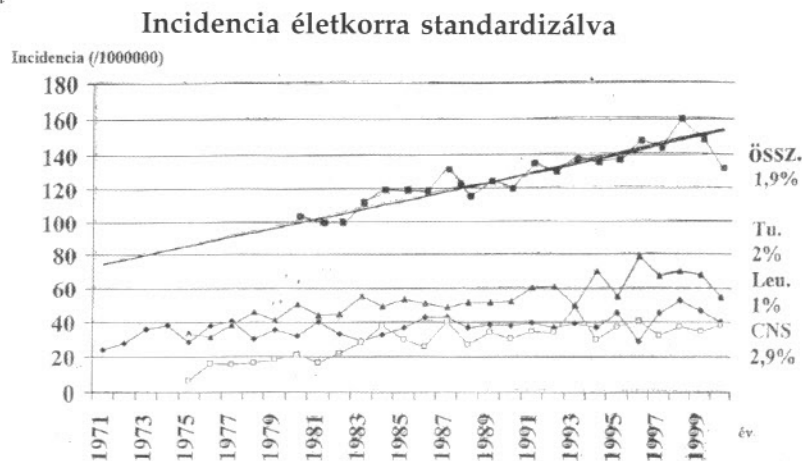
Prof. Dr. Schuler Dezső
Semmelweis Egyetem
II. Gyermekklinika
1091 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

A leukaemiás-tumoros betegségek klinikai tüneteit az 1. táblázaton tüntettük fel. E tünetek azonban nem specifikusak, s rosszindulatú betegségre az egyéb, gyakoribb okok kizárása után kell gondolnunk. Végleges diagnózist csak a leukaemiás sejt vagy tumor hisztológiai bizonyítása után lehet felállítani, s a terápia csak ekkor kezdhető meg.

Sajnos ma még mindig előfordul, hogy a daganatos gyermekek késéssel kerülnek be a központokba, mely jelentősen rontja életkilátásukat. A legtöbb diagnosztikai problémát, téves diagnózist a nyirokcsomók megnagyobbodása, s végtagok tartós fájdalma („növekedési fájdalom”) és az ismeretlen eredetű láz okozza.

Az intenzív kemoterápia számos **késői mellékhatással** járhat, melyek a még fejlődő szervezetben különös jelentőséggel bírnak az életminőség szempontjából. Ezért a terápia során törekedni kell arra, hogy az intenzitást csak a rossz prognózisú esetekben növeljük, s lehetőleg kevesebb mellékhatást okozó szerekkel kezeljünk. A késői mellékhatások közül a kardialis, endokrin, nefrológiai, immunológiai, neuropszichológiai eltérések és újabb malignus betegség megjelenése emelendő ki, valamint a központi idegrendszer tumorainak változó mértékű neurologiai mellékhatásai. A kardialis mellékhatások közül a dilatatív kardiomiopátia a leglényegesebb, mely a terápia befejezése után akár 5-10 évvel is jelentkezhet. Csaknem mindig az anthracyclin

2. ábra



terápia okozza. Mind a külföldi, mind a hazai tapasztalatok alapján előfordulása Cardioxan adásával nagymértékben csökkenthető. Az endokrin hatások közül a növekedés és a pajzsmirigy működésének mérsékelt csökkenése, a reprodukció zavara említendő. Ez utóbbi leginkább a gonadokat is érintő besugárzás vagy alkiláló szerek (elsősorban a cyclophosphamid, procarbazin) adása után fordul elő. Az esetek többségében azonban a reprodukciós képesség megmarad, s az utódokban sem a daganatos betegségek, sem a fejlődési rendellenességek előfordulása nem gyakoribb, mint az egészséges populációban. A vesék tartós károsítása ritka mellékhatás, s leginkább cisplatin kezelés után figyelhető meg. A citosztatikus kezelés immunosuppressiót jelent, mely mind a humoralis, mind a cellularis véde-

kezésre kiterjed. Ilyenkor a szervezettel különösen védeni kell a fertőzésektől, s a kötelező védőoltások is csak a kezelés befejezése után 2 évvel javasoltak, bár egyesek szerint a nem élő vakcinával való oltások már egy év múlva is elvégezhetőek. A gyógyult esetek mintegy 5-7%-ában lép fel második malignitas általában az első tumor gyógyulása után 4-15 évvel, mely természetesen szintén kezelhető, s az esetek egy részében meggyógyítható. Leggyakoribbak a neuropszichológiai mellékhatások. Az IQ (az agytumorok kivételével) normális marad, csökkenés mérhető a rövid távú memória és a megosztott figyelem, valamint a matematikai képességek területén, mely azonban nem jelentős mértékű. Pszichológiai problémák azonban minden esetben jelentkeznek; vizsgálataink szerint 100%-ban szorongás, 92%-ban izolációs ártalom, 64%-ban az önkép változása. A diagnózis közlésekor megkezdett, rendszeres pszichoterápiával azonban e mellékhatások nagymértékben csökkenthetők. E területen is fontos a team munka: a kezelő-gondozó orvos, a kórház (orvos, nővér, pszichológus) és az iskola együttműködése. Iskolás gyermekek esetében a tanulás folytatása és a minél előbbi iskolába engedés, a jövőkép kialakítása, a szocializáció elősegítése alapvető feladat az életminőség javítása céljából. Sokat segítenek a közös programok, az onkológiai beteg gyermekek részére létesített üdülő (mint a bakonyzúcsi üdülő) 1-2 hétre való igénybevétele, ahol pszichológus és segítői gondoskodnak a megfelelő kreatív, s a szocializációt elősegítő programokról. Sok segítséget jelent, hogy a bakonyzúcsi üdülőben a még fenntar-

1. táblázat

Klinikai tünetek gyermekkori malignus betegségekben

vérzés
tapintható tumor
mediast. kiszélesedés
nyirokcsomó megnagyobbodás
↑ lép, máj
vizeleési-, székelési panaszok
leukokoria („macskaszem” tünet), strabismus, exopht.,
opsomyoclonus
pathológiás csonttörés
Horner triász (myosis, ptosis, enophthalmos)
ismeretlen eredetű láz
hypertonia, verejtékezés, sápadtság (paroxism.)
(pheochromocytoma)

tó kezelés alatt álló és a gyógyult betegek együtt vannak, s találkoznak a falu gyermekeivel is.

A késő mellékhatások detektálása és lehetőség szerinti csökkentése, továbbá a visszaesések korai felismerése egyaránt szükségessé teszi a gyermekek egész életén át tartó évi kontrollálását anélkül, hogy bennük betegség érzetét keltené. E vonatkozásban is nélkülözhetetlen az alapelátó orvos és az onkológiai központok közötti együttműködés.

A leukaemiás és daganatos gyermekek gyógyíthatóságának az utóbbi évtizedekben történt jelentős javulása ellenére a betegek mintegy harmadát ma még elveszítjük. Nehéz, de rendkívül fontos e gyermekek maradék életében a minél jobb **életminőség és fájdalommentesség** biztosítása. A fájdalom otthoni csillapítása ma még számos esetben nem kielégítő, s nem felel meg a korszerű igényeknek. Különösen figyelni kell tehát e követelményre, s biztosítani a rendszeres kapcsolatot a terület és az onkológiai központ között.

Egyre gyakrabban fordul elő, hogy a szülők – különösen a visszaeső vagy a konvencionális kezelésre már nem reagáló esetekben – a nem konvencionális, alternatív terápiás eljárások felé fordulnak. Ezeket, ha nem károsak, a konvencionális kezelés mellett nem célszerű ellenezni, azonban amíg a konvencionális kezelés-

től eredmény várható, annak abbahagyása, illetve alternatív terápiával való helyettesítése a gyógyulási lehetőség elvesztését jelenti. Az alternatív terápia népszerűségét mutatja, hogy pl. Hollandiában a gyermek-onkológiai betegek 31%-a, illetve a recidivált gyermekek 73%-a részesül nem konvencionális terápiában.

A citosztatikus kezelések a daganatsejteken kívül az egészséges szerveket, szöveteket is károsítják. A terápia további fejlődése elsősorban nem újabb citosztatikumok felfedezésétől, hanem olyan eljárásoktól, gyógyszerektől várható, melyek az utóbbi években igen nagymértékben megnőtt molekuláris biológiai ismereteken alapulnak³. Ezek a sejtszlást, illetve a sejthalált (apoptosist) szabályozó receptorokra, signal transduktóra, illetve a cyclin dependens kinasekra ható készítmények, valamint a sejtek differenciálódását elősegítő gyógyszerek. Ugyancsak biztató a monoclonalis ellenanyagok, s a tumor növekedését akadályozó angiogenezist gátló szerek alkalmazása. E terápiás próbálkozások jelentékeny része még csak a fejlesztés fázisában van, de néhányat már jó eredménnyel alkalmaznak a klinikai gyakorlatban is⁴. Ezek közül e közleményben példaképpen a Glivec érdemel említést, mely a chronicus myeloid leukaemiában fokozott sejtszlást indukáló BCR-ABL tirozin kina-

set gátló oligonucleotid⁵. E specifikus gátlás csekély mellékhatások mellett 98%-ban normalizálja még az egyéni kezelésekre rezisztens esetekben is a kóros fehérvérsejtképzést. Remélhető, hogy e szerek a jövőben döntő szerepet fognak játszani a malignus betegségek kezelésében és nagyobb hatásfokkal és kevesebb mellékhatással fogják e betegek gyógyulását elősegíteni.

Irodalomjegyzék:

1. Török Szabolcs dr., Borgulya Gábor dr. és Schuler Dezső dr.: *A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988 és 1997 között az Országos Gyermektumor Regiszter adatai alapján* Orvosi Hetilap 2001; 142 (23) 1211-1215
2. Schuler Dezső dr.: *A hazai gyermekonkológia az ezredfordulón* LAM Szakmai Továbbképző és Közéleti Folyóirat 2001; 10. szám
3. Seeger K., Eckert C., Kirschner R., et al: *Pädiatrische Onkologie. Molekulare Onkologie im Kindesalter* Monatsschr Kinderheilkd 2002; 150. 924-933
4. Eckhardt S.: *Recent Progress in the Development of Anticancer Agents* Curr. Med. Chem. – Anti-cancer Agents 2002; 2. 419-439
5. Druker B. J., Talpaz M., Resta D. J., et al: *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-AB tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia* N. Eng. J. Med. 2001; 344. 1031-7

Évfordulók

10 éves a Szent János Kórház Budai Meddőségi Centruma

A legnagyobb önkormányzati meddőségi és lombikbébi centrum tizedik évfordulója alkalmával ünnepi tudományos ülést rendezett 2002. november 23-án. A konferencián a centrum vezető munkatársai beszámoltak az elmúlt évtizedben végzett szakmai és tudományos munkájukról, eredményeikről. Az ülésen neves külföldi tudósok, szakemberek tartottak előadást, így például Prof. Gordts Belgiumból, Prof. Gab Kovacs Ausztráliából.

A meddőségi központ munkatársai 1998-ban elsőként vezették be Magyarországon a lézer-technikát a petesejt tokjának megsemmisítésére. A módszernek köszönhetően azóta több, mint 300 gyermek született.

2002 őszén a Szt. János Kórház meddőségi centrumában hazánkban elsőként alkalmazták a fénypolarizációt felhasználó ún. „Spindle View” technikát, melynek segítségével az élő petesejtben láthatóvá válik az örökítő anyag. Az új eszköz lehetővé teszi, hogy biztonságosabban lehessen végezni petesejten belüli mikromanipulációt a lombikbébi program során.

10 éves a lézeres látásjavítás Magyarországon

Napjainkban a látási problémák hazánkban minden negyedik embert érintenek, azaz több mint 2 millió magyarnak vannak ilyen jellegű panaszai. Ez azt jelenti, hogy minden negyedik honfitársunk ébred úgy reggelként, hogy körvonalakon kívül nemigen észlel mást környezetéből. Hazánkban elsőként – pontosan tíz évvel ezelőtt – a SOTE I. számú Szemészeti Klinikájának Refraktív Sebészeti Centruma kezdte el a lézeres látásjavító műtéteket, amelyben ma is az élen jár. A központban 1992 óta közel 10 ezer szemet, azaz több mint 5 ezer pácienszt kezeltek.

„Jelenleg a legfejlettebb, második generációs lézerberendezéssel műtiünk. Eredményeink – összevetve amerikai kollégáink kutatásaival – kiváló számokat mutatnak.” – mondta Prof. Dr. Süveges Ildikó, a SOTE I. sz. Szemészeti Klinikájának igazgatója.

Dr. Nagy Zoltán Zsolt főorvos, aki a lézeres műtétek többségét végzi, kijelentette: „A SOTE Refraktív Sebészeti Centrumában a PRK, a LASIK, valamint világszerte között a TOSCA lézeres látáskorrekciós eljárásokat végezzük.”