

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

HEMATOLÓGIA-ONKOLÓGIA I. TEMATIKUS SZÁM

- A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 50 éve
- Metachromasiás leukodystrophia
- Gyermekkori daganatok regisztrálása: 50 éves a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter
- Az influenzaoltás jelentősége malignus betegség miatt kezelt gyermekeknél
- A Philadelphia-pozitív gyermekkori akut lymphoid leukemia kezelése
- A retinoblastoma kezelésének átalakulása Magyarországon a 90-es évektől napjainkig
- Aszparaginázaktivitás mérésével szerzett tapasztalataink
- Az átfogó genomikai profilalkotás szerepe gyermekkori agydaganatok terápia tervezésénél
- Akut lymphoblastos leukaemia első recidívája – hazai eredmények, újdonságok
- A gyermekkori mellékvesekéreg-tumorok ellátása: út a diagnózistól a gyógyulásig

Gyermekegyógyászat

„A karácsonyt a szívem mélyén ünneplem és megpróbálom egész évben hordozni magamban.”
Charles Dickens

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A GYERMEKEGYÓGYÁSZAT 2021. 6. száma – ONKOLÓGIA-HEMATOLÓGIA I. tematikus szám
VENDEGSZERKESZTŐJE: Kiss Csongor

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András	Gyurkovits Kálmán	Madácsy László	Reusz György	Szabó László
Balla György	Ilyés István	Maródi László	Simon Gábor	Szőnyi László
Cholnoky Péter	Kajtár Pál	Mészner Zsófia	Soltész Gyula	Sztríha László
Cserháti Endre	Kálmán Mihály	Nagy Kálmán	Sólyom Enikő	Tímár László
Decsi Tamás	Kovács Julianna	Oroszlán György	Sólyom János	Tulassay Tivadar
Ertl Tibor	Kovács Zoltán	Orvos Hajnalka	Sulyok Endre	Várkonyi Ágnes
Fekete György	Kovács Tamás	Péter Ferenc	Szabó András	Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Füzesi Kristóf	Machay Tamás	Pintér Sándor	Szabó Attila	Velkey György
				Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczy@gmail.com	Kovács Tamás	kovacs@med.unideb.hu
Balajthy András	andras.balajthy@med.unideb.hu	Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu	Laki István	gyermektudo@gmail.com
Dezsofi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu	Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu	Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Fogarasi András	fog. andras@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halaszszita@gmail.com	Nyul Zoltán	nyul.zoltan@pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	hollody.katalin@pte.hu	Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Kálmán Attila	kalman.attila@med.semmelweis-univ.hu	Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Katona Gábor	katonagabor@gmail.com	Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu	Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Kiss Csongor	kisscs@med.unideb.hu	Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com	Trethon András	trethona@gmail.com
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu	Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com		

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20-221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő
www.angyangergely.hu
E-posta: angyan.gergely@kepzo.hu

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20-221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014-2021
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: PÓLYÁZÁS ÁBRÁZOLÁSA A MŰVÉSZETBEN (LÁSD 450. OLDAL):
Georges de La Tour: Jézus születése (1640) (részlet)

KARÁCSONYI KÖSZÖNTŐ

Kovács Gábor dr. 391

ONKOLÓGIA-HEMATOLÓGIA I.

SZERKESZTŐI ELŐSZÓ

Gyermeleukaemia Terápiás Munkacsoporttól
a tudományos társaságig
Kiss Csongor dr. 392

VISSZATEKINTÉS

Egy ferencvárosi gyermekkórház előtörténete
Sólyom János dr. 393

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 50 éve
Kriván Gergely dr. 394

MR SAROK

Metachromasiás leukodystrophia
*Hobot Eszter dr., Jakus Rita dr., Barsi Péter dr.,
Fogarasi András dr.* 397

Metachromatic leukodystrophy

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Gyermekekori daganatok regisztrálása:
50 éves a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter
Jakab Zsuzsanna dr., Garami Miklós dr. 397
*Registration of childhood cancer: Fifty years of the National
Childhood Cancer Registry*

Az influenzaoltás jelentősége malignus betegség miatt kezelt
gyermekeknél
*Leibinger Evelin Anna dr., Jankovics István dr.,
Benedek Noémi dr., Berki Tímea dr., Ottóffy Gábor dr.* 405
Importance of influenza vaccination in children with cancer

A Philadelphia-pozitív gyermekekori akut lymphoid leukemia
kezelése
*Szegedi István dr., Gáspár Imre dr.,
Nguyen Ngoc Quynh Tram, Gaál Zsuzsanna dr.,
Petrás Miklós dr., Zoltán Kincses dr., Kiss Csongor dr.* 410
*The treatment of pediatric Philadelphia-positive acute
lymphoblastic leukemia*

A retinoblastoma kezelésének átalakulása Magyarországon
a 90-es évektől napjainkig
*Klaus Laura, Maka Erika dr., Szikora István dr.,
Bánusz Rita dr., Csákány Béla dr., Fodor Mariann dr.,
Csóka Monika dr.* 416
*Improvements in retinoblastoma therapy in Hungary since the
'90s till today*

EREDETI KÖZLEMÉNY

Aszparaginázaktivitás mérésével szerzett tapasztalataink
*Müller Judit dr., Egyed Petra dr., Erdélyi Dániel dr.,
Kovács Gábor dr.* 423
Monitoring of Asparaginase Activity – our own experience

Az átfogó genomikai profilalkotás szerepe gyermekekori
agydaganatok terápia tervezésénél
*Brückner Edit dr., Bedics Gábor dr., Rajnai Hajnalka dr.,
Bödör Csaba dr., Garami Miklós dr.* 429
*The role of comprehensive genomic profiling
in the design of therapy for childhood brain tumours*

Akut lymphoblastos leukaemia első recidívája –
hazai eredmények, újdonságok
*Enzsöl Veronika dr., Mohás Anna dr.,
Jakab Zsuzsanna dr., Kovács Gábor dr.,
Erdélyi Dániel János dr.* 435
*Relapsed acute lymphoblastic leukemia – updates and
outcome in Hungary*

Gyermekekori krónikus thrombocytopenia
differenciáldiagnosztikája
*Giczi Diána dr., Hon-Balla Bernadett dr.,
Kerényi Adrienne Judit dr., Müller Judit dr.,
Kovács Gábor dr., Erdélyi Dániel János dr.* 441
*Differential Diagnosis of Chronic Thrombocytopenia
in Childhood*

A gyermekekori mellékvesekéreg-tumzorok ellátása:
út a diagnózistól a gyógyulásig
*Pfeffer Anita, Beniczky Nikolett dr., Juhász Orsolya dr.,
Török Dóra dr., Garami Miklós dr.* 441
*Treatment of childhood adrenocortical tumors:
the path from diagnosis to healing*

KÉPZŐMŰVÉSZET

Pólyázás ábrázolása a művészetben
Harmat György dr. 450



Karácsonyi köszöntő

„Csak kétféleképpen élheted az életed.
Vagy abban hiszel, hogy nincsenek csodák.
Vagy pedig abban, hogy a világon minden egy csoda.”

(Albert Einstein)



Ismét nehéz év áll mögöttünk....

A járvány, a karantén, a félelem, a korlátozások jelentősen befolyásolják életünket.

Mi, orvosok, gyermekorvosok, gyermekgyógyításban résztvevők mégis igyekszünk helyt állni és helyt fogunk állni a jövőben is!

Mindenek előtt szeretném megköszönni, hogy ezen vérzivataros időkben is töretlen lelkesedéssel támogatták lapunkat! Számtalan cikk, különszám, tanulmány, összefoglaló készült a gyermekgyógyászat szinte minden területén. És számtalan cikk, ötlet, tematikus szám áll készenlétben, illetve előkészületben. Szerencsére, a bőség zavarával küzdünk, így lehetséges, hogy bizonyos elfogadott cikkek akár hosszú hónapokat várnak a megjelenésre...

Az idei utolsó, tematikus számba is olyan nagy számú, értékes munka érkezt, hogy kettő lapszámot is meg fog tölteni. Így most fogadják szeretettel a **Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 50. jubileumára készült Hemato-Onkológia I. tematikus számot**. A többi hasonló témájú közlemény pedig a 2022. évi első számban fog megjelenni (Hemato-Onkológia II.)

Továbbra is biztatom és kérem a gyermekgyógyász közösséget, hogy tanulmányaikkal, saját adataikkal, összefoglalókkal segítség a jövőben is a közösség munkáját, szakmai fejlődését a csecsemő-gyermekgyógyászat minden területén!

Az adventi időszak mindig egy kicsit ez elmélkedés, magunkba fordulás, bizsergő várakozás, készülődés időszaka. Figyeljünk egymásra, figyeljünk a családunkra, munkatársainkra, barátainkra. Egy-egy apróság, egy kis figyelmesség nagyon sokat jelenthet.

Őrizzük meg magunkban az embert, az érző lelket! A járványhelyzet talán erősíti a kis közösségeket, munkahelyi kollektívákat, kisebb baráti közösségeket és persze főleg a családokat! Nagy rendezvényekre, ünnepekre nincs lehetőség, de bensőséges, harmonikus, szeretetben gazdag együttlétekre igen!

Mindenkinek nagyon szép készülődést, békés, szeretetteljes Adventet, szép és áldott Karácsonyt, valamint az ideinél sokkal boldogabb, eredményes, békés és főként egészségben gazdag Új Évet kívánok!!

Várjuk a Megváltást!

Várjuk vissza normális életünket!

„Mi a karácsony? Gyengédség a múlthoz, bátorság a jelenért és remény a jövő felé” (Agnes M. Pharo)

Prof. Dr. Kovács Gábor
főszerkesztő
2021 decembere



Gyermeleukaemia Terápiás Munkacsoporttól a tudományos társaságig

Lectori salutem!

A Gyermeleukaemia Terápiás Munkacsoport (továbbiakban Munkacsoport) megalakulásának évében, 1971-ben, 50 éve, a gyermekkori akut leukaemia hazánkban lényegében gyógyíthatatlan betegségnek számított. A Munkacsoportot életre keltő *Schuler Dezső* – akkor még – tanár úr a nyugat-európai és észak-amerikai országok ígéretes nyomdokain elindulva változtatni kívánt ezen a szomorú helyzeten. Az alapítók, tíz egyetemi klinika és nagy kórházi gyermekosztály, megállapodtak a betegek regisztrálásában, és egy központi morfológiai diagnosztikai laboratórium működtetésében. A Munkacsoport munkatársai egyeztettek a kórismezés tekintetében és kicserélték a kezelésre vonatkozó véleményeiket. Az akkor még korlátozott gyógyszeres kezelési lehetőségekhez a Munkacsoporthoz csatlakozó ellátóhelyek férhettek hozzá. Ettől az időtől kezdve beszélhetünk érdemleges gyógyulási arányról gyermekkori akut leukaemiában, főleg akut lymphoblastos leukaemiában.

A Munkacsoport elsősorban a korszerű és hatékony kezelés alkalmazásának igényével jött létre, és működött egyre sikeresebben. Ugyanakkor működési elve és gyakorlata magában hordozta a tudományos munkacsoport ismérveit: igényes és hiánytalan betegregiszter, központi diagnosztika, kezelési elvek és gyakorlat egyeztetése. A leukaemiával szerzett kedvező tapasztalatok nyomán a Munkacsoport tevékenységét kiterjesztette a gyermekkori solid tumorokra is. A működés szervezeti alapjának változása jól jelzi a tudományosság markáns megjelenítését, a Munkacsoport tevékenységét a Magyar Gyermekorvosok Társasága (MGYT) Gyermekonkológiai Szekciójaként folytatta.

A szervezeti struktúra módosulásánál is jobban fémjelzi a Munkacsoport tudományos tevékenységét, erejét az a számos, a hazaiak mellett rangos nemzetközi lapokban megjelent értékes közlemény, és nemzetközi konferenciákon megtartott kiemelkedően színvonalas tudományos előadás, amelyek eredményeképpen a Munkacsoport több munkatársa megbecsült feladatokat kapott a nemzetközi gyermekonkológusok közösségében. Ezen a helyen meg kell említenünk, hogy *Schuler Dezső* a Nemzetközi Gyermekonkológiai Társaság (SIOP) elnöki pozícióját töltötte be, *Borsi József* a szervezet Tudományos Bizottságát vezette. Több hazai



gyermekonkológus nyert kinevezést külföldi gyermekonkológiai osztályok élére, még többeknek volt alkalmuk tartós tanulmányutakat tenniük rangos külföldi gyermekonkológiai osztályokon és laboratóriumokban dolgozva. A Munkacsoport fejlődését jelzi, hogy 2009-ben – a baráti és kollegiális kapcsolatokat megőrizve – függetlenné vált az MGYT-től és a MOTESZ önálló tudományos tag-szervezeteként mint Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága (MGYGYT) folytatja az egységes betegellátást koordináló, szak- és továbbképző tevékenységét, tudományos működését.

A jelen és a következő lapszámunkkal egyaránt tisztelgünk a Munkacsoportot létrehozó Alapító Atyák és Anyák, valamint az 50 éves jubileumát ünneplő Magyar Gyermekonkológiai-Hematológiai Munkacsoport – MGYGYT szervezete és tagsága előtt. Bízom benne, hogy az egybegyűjtött cikkek meggyőzik az Olvasót a Munkacsoport érettségéről és értékeiről. A megjelent munkák átölelik a szakterület teljes vertikumát, a gyermekonkológiával kezdve, az onkohematológián keresztül, a nem-malignus vérképző szervi kórképeken át a palliációban betöltött szerep, a kórházpedagógiai tevékenység megjelenítéséig. Remélem, hogy a se-regszemle nemcsak demonstrálja az MGYGYT tagjainak tudományos értékű tevékenységét, hanem hasznos és érdekes olvasmányul is szolgál a szakterület képviselői és a szakterületet jobban megismerni kívánó kollégák számára egyaránt.

Dr. Kiss Csongor
egyetemi tanár

a jubileumi lapszám vendég-szerkesztője
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Gyermekegyógyászati Intézet
E-posta: kisscs@med.unideb.hu

Egy ferencvárosi gyermekkorház

Sólyom János dr.

Semmelweis Egyetem

Mióta működik rászoruló gyermekeket ellátó intézmény a Tűzoltó utcában? Az alábbiakban ismertetendő történések a 19. század második felében zajlottak. A rendelkezésemre álló adatokat sorolom fel. A megadott évszámok a forrásmunkákból származnak.

Thurn János (1816–1873) 1846-ban költözött Zellendorfból (Niederösterreich) Pestre feleségével Lacher Máriával (1825-1905). Mészárszéket nyitottak az Üllői út 18-as házban. Telkeket vásároltak a Ferencvárosban, köztük a Tűzoltó utcában az Angyal és Liliom utca között (1. kép). Fiúk született, ifj. Thurn János (1853–1893). Az apa, id. Thurn János halála után 1880 körül özvegy Thurn Jánosné a Malom utcában háromemeletes bérházat építtetett (ma Ferenc körút 38.). Itt lakott fiával, aki fűvő üzemet épített és működtetett a Tűzoltó utcában fekvő telkükön. 1882 után három emeletes bérházat építtettek a Tűzoltó utca Angyal utca sarkára. Ez az épület ma is változatlanul áll.

Dr. Szalárdy Mór 1885-ben életre hívta a Fehér Kereszt Országos Lelencház Egyesületet, ami a következő évben Fehér Kereszt Országos Lelencház Egyletté alakult. Telkük és épületük azonban nem volt a Lelencház felépítésére. Valószínűleg fia halálát követően – tehát az 1893 utáni években – az egyedül maradt Thurn Jánosné telkei egy részét a Fehér Kereszt Országos Lelencház Egyletnek ajándékozta. Ezek a 9105, 9106 és 9107 helyrajzi számon lévő telkek, és a rajtuk, a Tűzoltó utca és az Angyal utca sarkán álló bérház, valamint a 9104 helyrajzi



1. kép: Budapest-Ferencváros 1878. évi térképének részlete. A Tűzoltó utca 7. és 9. telkek bekeretezve



2. kép: A Thurn-család sírköve a budapesti Kerepesi úti temetőben

számon lévő üres telek a Tűzoltó utca és Liliom utca sarkán. Ezután pénzgyűjtés indult a Lelencház ezen utóbbi telekre tervezett épületének elkészítésére. Ennek keretében gróf Almássy Dénesné nagy összeget adományozott az Egyletnek.

A Lelencház alapköltséglete 1896-ban történt Stefánia hercegnő jelenlétében. A 9. számú telekre épületet emeltek, udvarába kápolnát építtettek. A Lelencház záróköltségletének ünnepségére, az épület és a kápolna felavatására 1897. szeptember 23.-án került sor. Az ekkor tartott ünnepségen maga az uralkodó, Ferenc József is megjelent, és a következőket mondta: „... Örömmel jöttem az első, országos lelencház ... felavatásának ünnepére ...” Az épület ma is változatlanul áll a Tűzoltó utca és Liliom utca sarkán.

Miután 1908-ban elkészült a Lelencház Egylet új épülettömbje az Üllői úton, oda költöztették át a Lelenházat. A Tűzoltó utcai épületeket átalakították és bennük kezdte meg működését a Fehér Kereszt Gyermekkorház. A 7. telken álló „gyermekbelgyógyászati pavilon” és a 9. telken álló „sebészeti pavilon” közé járóbeteg- endelőt építtettek. Sajnos, a kápolnát 1944-ben bombatalálat érte, megsemmisült.

Thurn Jánosné tehát megélte a 9-es épület elkészülését, de már nem élt, amikor az intézmény Gyermekkorházzá alakult. A család sírja a Kerepesi temetőben található (2. kép). Egy ferencvárosi 130 éves bérházban ma Egyetemi Gyermekklinika működik. Ez maga a történelem.

Köszönetnyilvánítás: Köszönöm N. Kósa Juditnak a forrásmunkákból összeállított közlését, valamint a 2. ábra elkészítését.

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 50 éve

Kriván Gergely dr.

a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat elnöke

A kezdeti évtizedek

Az 1960-as évek végén az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában jelentős előrelépés mutatkozott a leggyakoribb gyermekkori rosszindulatú megbetegedés, a leukaemia kezelésében. Új gyógyszerek jelentek meg, és a kezelési előírások is változtak; a korszerű kezelés következtében a túlélés jelentősen és folyamatosan javult. Hazánkban ebben az időben a leukaemia kezelése lényegében a palliációt jelentette, a gyógyulásra alig mutatkozott esély. Ekkor még csaknem minden gyermekosztályon kezeltek egy-két leukaemiás beteget, így az egyes intézményekre eső alacsony beteglétszám miatt nem alakulhatott ki megfelelő szakmai motiváció és tapasztalat a gyermekek kezelésére vonatkozóan.

1971-ben, több külföldi tanulmányút során tapasztaltakat követően, dr. Schuler Dezső egyetemi docens, az Országos Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Intézet tudományos igazgatója összehívta mindazon osztályok vezetőit, ahol leukaemiás gyermeket kezeltek. Az ülésen mindössze 3 kérdésre kért választ: évente hány ilyen gyermeket kezelnek, mi a kezelés módja és milyen eredményt értek el. Az eredmény lehangoló volt, és mindenki számára világossá vált a változtatás szükségessége (1. ábra).

Megállapodás született arról, hogy leukaemiás gyermekeket csak kijelölt regionális központokban kezelhetik, és a kezelés közös, konszenzuson alapuló, korszerű terápia legyen. A feltételeket vállaló központoknak a közösen megfogalmazott kezelési előírásokat pontosan be kellett tartaniuk, és betegeikről, valamint eredményeikről évente jelentést kellett küldeniük. A központosítást elősegítette az a gyakorlat is, hogy a már akkor is költséges gyógyszereket a minisztérium csak a kezelő központok számára biztosította.

Évente több alkalommal tartott megbeszéléseiken nemcsak az elmúlt időszak nehézségeit, hiányosságait és eredményeit vitatták meg, hanem – közös megállapodás alapján – a következő év terápiás protokolljait is kialakították. Az egyes központok munkájának jó visszajelzése volt az ún. kórlaprevízió, amely során átnézték egymás dokumentációját, működési gyakorlatát, s értekezleteiken nyílt vitában értékelték, megvitatták azokat. Ez a „quality control” végtelenül hasznos szakmai viták keretében folyik napjainkban is.

Az 1971-ben megalakult *Gyermek Leukémia Munkacsoport* két évvel később, a solid tumoros gyermekek kezelését is központosítva *Gyermekonkológiai Munkacsoport*tá bővült. Ezzel Magyarország lett az első olyan ország Európában, ahol megvalósult a leukaemiás, majd a leukaemiás és tumoros gyermekek országosan egységes munkacsoporti kezelése és a harmadik olyan európai ország (Skan-dinávia és Anglia után), ahol országos gyermektumor-regiszter létesült.



1. ábra: Schuler Dezső professzor



2. ábra: Csoportkép 1997 Pécsi Nyári ülésen



Néhány év alatt akkora beteganyaggal rendelkezünk, mellyel az egyes terápiás eljárások hatásossága is vizsgálható volt. Így 1973-ban már az első randomizált klinikai vizsgálatot is elvégeztük, és mindössze 2 éves munka után elmondható volt az is, hogy a kezdeti 10% alatti leukémiás túlélés 35% fölé emelkedett.

A *Gyermekekönkológiai Hálózat* munkatársainak köszönhető az a szemlélet is, amelyet ma már természetesnek tekintünk és mindenütt alkalmazunk: a gyermekek kezelésében alapvető, hogy az ő pszichés és szociális igényeik álljanak a középpontban, ehhez kell alkalmazkodnunk. A hetvenes években – kezdetben az onkológiai osztályokon, majd más profilú gyermekosztályokon is – forradalmi változások történtek. *Polcz Alaine*, *Révész Tamás* és munkatársai hatására a gyermekkórházak zárt világából ablak nyílt a külvilágra. A szülők a gyermekük mellett maradhattak, részt vettek az ápolás és gyógyítás folyamatában, érzelmi biztonságot nyújtottak gyermekeik számára. Létrejöttek a „játószobák”, ahol az infúziós állványt tologató gyerekek az önkéntes segítők mellett gyerekek maradhattak. Pszichológusok, kórházpedagógusok, foglalkoztatók, segítő munkatársak jelentek meg az osztályokon, a kórházakba beköltözött az élet. Az 1980-as évekre a Gyermekekönkológiai Hálózat már kiterjedt nemzetközi kapcsolatrendszerrel rendelkezett, Schuler professzor a nemzetközi gyermekekönkológiai társaság (SIOP) Európai Tagozatának elnöke lett, majd hazánk rendezhette meg a SIOP 1980. évi, XII. kongresszusát is. A későbbi években 2 alkalommal a nemzetközi BFM munkacsoport ülésének házigazdája is lehettünk. A kezdetben 12 központból álló Hálózat megszűnések (Eger, Apáthy Kórház), illetve profilösszevo-

nások (I. és II. Sz. Gyermekklinika, Heim Pál és Madarász Kórház) miatt jelenleg nyolc központtal működik (1. táblázat). 1992-ben a Szent László Kórházban, majd 1995-ben Miskolcon gyermek csontvelőtranszplantációs osztályok létesültek. *Bakos-Tóth Márta* kiemelkedő munkájának köszönhetően 1992 óta Bakonyszűcsön működött a Második Otthon Lelki Rehabilitációs Központ is, ahol családi közegben dolgozták fel a betegség traumáját.

Alapító elnökünk, Schuler Dezső munkáját, nyugdíjba vonulását követően a munkacsoport élén *Kajtár Pál*, majd *Kiss Csongor* professzorok folytatták.

Jelen és a jövő

1981-ben a munkacsoport a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekekönkológiai Szekciójává vált, majd 2009-ben önálló jogi személy lett, *Magyar Gyermekekönkológiai Hálózat – Magyar Gyermekekönkológusok és Gyermekhematológusok Társasága (MGyGyT)* néven. Önálló gazdálkodásunk megkönnyítette, hogy pályázatokon indulhassunk, nemzetközi vizsgálatokban vehessünk részt, tudományos kutatásokat finanszírozhassunk és a folyamatosan fejleszthessük, fenntarthatassuk az – immár törvény által is előírt – Nemzeti Gyermektumor Regisztert.

A korábbi évtizedekben a Hálózat mindössze átvette, követte egy-egy nemzetközi munkacsoport terápiás gyakorlatát, de aktívan nem vett részt ezeknek a protokolloknak a kidolgozásában, értékelésében. Napjaink nagy vívmányának tekinthető, hogy sikerült azt a célkitűzésünket megvalósítani, mely szerint minden fontosabb daganattípusban aktív részesei legyünk a legfrissebb nemzetközi terápiás vizsgálatoknak. Központjainkat ennek megfelelően akkreditáltattuk; referencialaboratóriumok, patológiák, képalkotó diagnosztikai központok hálózatát hoztuk létre a nemzetközi tanulmányokban való részvételhez. Alakítói, társfejesztői lettünk számos klinikai vizsgálatnak (pl. ALLIC), amelyben betegeinket, eredményeiket folyamatosan jelentjük. Minden tumortípusnak van hazai referense, aki kapcsolatot tart és részt vesz a nemzetközi megbeszéléseken, illetve koordinálja a hazai centrumok munkáját az adott betegségre vonatkozóan. A gyermekekönkológia hiányszakma, ezért nagy hangsúlyt fektetünk a fiatalok képzésére, hazai és nemzetközi konferenciákra, továbbképzésekre való eljuttatásukra. Tudományos pályázatainkkal több 10 millió forint összegben segítettük elő a központjainkban zajló tudományos munkát, a PhD-hallgatók kutatásait; ennek a támogatásnak a gyümölcse az eredeti közlemények egyre gyarapodó száma.

1. táblázat: A Magyar Gyermekekönkológiai Hálózat központjainak alapító vezetői

Budapest, Semmelweis Egyetem, Gyermekklinika	Schuler Dezső
Budapest, Semmelweis Egyetem, Gyermekklinika	Rényi Imre
Budapest, Apáthy István Gyermekkórház	Kasai Péter
Budapest, Heim Pál Kórház	Zimonyi Ilona
Budapest, László Kórház	Nyerges Gábor
Budapest, Madarász utcai Gyermekkórház	Kemény Pál
Debrecen, Gyermekklinika	Székely Katalin
Eger	Laub Margit
Miskolc, Gyermek Egészségügyi Központ	Velkey László
Pécs, Gyermekklinika	Gálfi Ilona
Szeged, Gyermekklinika	Virág István
Szombathely, Kórház Gyermekosztály	István Lajos

A munkacsoporton belüli mindennapos információ- és tapasztalatcsere informatikai hátterét is megteremtettük, mintegy „tumorboard”-szerű lehetőséget teremtve arra, hogy egy-egy nehezebb esetben a hazai gyermekonkológusok közösen dönthessenek a beteg legmegfelelőbb kezeléséről. 2019-ben a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetével sikeresen elindítottuk és finanszíroztuk a *Magyar Gyermekleukémia Molekuláris Profilozási Programot*, melynek keretében a leukaemiás gyermekek korszerű, újgenerációs szekvenáláson (NGS) alapuló vizsgálata valósult meg. Az azóta eltelt időben közel kétszáz gyermek esetében történt komplex NGS vizsgálat, és az idei évre – köszönhetően az egyedi méltányossági kérelmek általi támogatásnak – a rendszer önfenntartóvá vált. E programot folyamatosan bővítjük, és kiterjesztettük a szolid tumorokban szenvedő gyermekekre is.

Jelenleg három *kiemelt tervünk* megvalósításán dolgozunk: az első egy egységes elektronikus lázlapkezelő és terápia-asszisztens szoftver (*eTerápia*) fejlesztése, amely elősegíti és megkönnyíti a nemzetközi standardok mentén történő együttműködést, és a szakma elfogadott kezelési protokolljaihoz való hűséget. Az *eTerápia* összekapcsolódva a Nemzeti Gyermektumor Regiszter, a Nemzeti Hemopoetikus Össejt Gyermek Transzplantációs Bizottság és az Országos Gyermekonkológiai Tumor Board működésével, alkotja majd a *Digitális Gyermekonkológiai Hálót*, amely az adatszolgáltatási köztelezettségeink teljesebb és naprakész biztosításával együtt jelenős szakmai minőségbiztosítási elemnek tekinthető.

A második a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat biobankjának létrehozása, amely a nevesebb nyugati munkacsoportokhoz hasonlóan, a rendszeres automatikus biobankolás révén hazánkban is megteremthetné a nagyobb ívű kutatási projektek és együttműködések alapját. Ezen kutatási projektek

és együttműködések közvetve a diagnosztika, betegellátás színvonalát is emelnék hosszú távon. Potenciálisan később felmerülő, célzott biológiai terápiára irányuló kérdések esetén közvetlenül is az adott beteg javát szolgálná a minták tárolása.

A harmadik célkitűzés az ún. *survivorship passport* megalkotása. A gyermekkori daganatos betegségből gyógyultak számára kiállított „egészségútlevél”, amely betegspecifikus módon felhívja a figyelmet a daganatellenes terápia lehetséges késői mellékhatásaira, és lefekteti az utógondozás irányelveit a beteget felnőttkorában ellátó orvosok számára is. Az aktív részvételünkkel zajlott nemzetközi Pancare vizsgálat is alátámasztotta az utókövetés fontosságát e betegcsoportban.

Összefoglalva, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat öt évtizedes munkájának köszönhetően a kezdetben 5%-os túléléssel járó leukémiák napjainkban 80% feletti gyógyulási eséllyel kezelhetők, és hasonló mértékű javulást értünk el a többi, ritkább rosszindulatú daganatos betegségben is. Napjainkra elértük azt, hogy a Magyarországon kezelt daganatos betegeket az Európában használt legújabb terápiás protokollok alapján kezeljük; a Hálózat orvosai e protokollok kidolgozásában, értékelésében, és az adatszolgáltatásban teljes jogú tagként vesznek részt, és a betegek gyógyulási aránya eléri a nemzetközileg is elvárható szintet. A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat nemcsak orvosok együttműködése, hanem részesei mindazok a szakemberek (ápolók, pszichológusok, lelki gondozók, pedagógusok és más segítő munkatársak), akiknek lelkes, odaadó és színvonalas munkájának köszönhető mindaz az eredmény, amire most oly büszkén tekintünk vissza. Mint a munkacsoport immár második-harmadik nemzedékének képviselői, tisztelettel és hálával gondolunk azokra az elődeinkre, mestereinkre, akiktől emberi és szakmai hozzáállásunkat tanultuk (2. és 3. ábra).



2. ábra: Csoportkép 2021. Parádfürdői őszi ülésen



Metachromasiás leukodystrophia

Metachromatic leukodystrophy

Hobot Eszter dr.¹, Jakus Rita dr.¹,
Barsi Péter dr.², Fogarasi András dr.¹

¹ Bethesda Gyermekkórház, Neurológiai Osztály

² Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont

E-posta: fogarasi@bethesda.hu

Esetismertetés

N.P. 4,5 éves fiú. *Anamnézis:* Gesztációs diabéteszszel és nyitott méhszáj miatti hospitalizációval szövődött várandósságból 36. gesztációs hétre, 3050 g súllyal 9/10 Apgar-statusban született. Korai adaptáció, kékfénnyel kezelt icterustól eltekintve, zavartalan volt. Koraszülött-utógondozásra jártak, melyek során kortársaktól való érdemi eltérés nem mutatkozott, mozgás-, beszéd- és szociális fejlődése normális ütemben zajlott.

A gyermek viselkedésének markáns megváltozását, pszichomotoros regresszióját a gyakori hasi panaszok kivizsgálásának céljából végzett traumatikus endoszkópos beavatkozáshoz köthették a szülők. Ugyanakkor az óvodapedagógusok szerint a gyermek viselkedésében már néhány hónappal korábban észlelhetők voltak finom változások. Az osztályos felvétele előtt 4 hónappal történt beavatkozást követően a kisfiú járása széles alapúvá vált, mozgása darabos, beszéde halk, nehezen érthető lett, a szobatisztaságát elvesztette. Mivel a beavatkozást követő hónapban kétszer is magas lázzal járó infekciója zajlott, autoimmun encephalitis is felmerült a markáns viselkedésváltozás és képességromlás hátterében, melyet az immunológiai vizsgálatok nem igazoltak. A szülők a tüneteket pszichés természetűnek gondolták, ezért a gyermeket pszichológus, majd a nem javuló tünetek miatt pszichiáter is vizsgálta. Ő vetette fel először organikus idegrendszeri betegség lehetőségét, amit a gyermek neurológiai státusza, majd az EEG – bifrontális lassulás látszott – is alátámasztott. Az emögött meghúzódó folyamat kimutatására készült koponya-MR-vizsgálat – nem kis meglepetésre – metachromasiás leukodystrophia diagnózisát vetette fel, melyet spektroszkópiás mérések is megerősítettek. Ennek birtokában feltételezzük, hogy az anamnézisben szereplő hasi panaszok és a májfunkciós eltérések a metachromasiás leukodystrophia gastrointestinalis megnyilvánulásai lehetnek.

Koponya-MR-lelet: A cerebrális fehérállomány kiterjedt kóros T2-FLAIR jellegű fokozódása látható, az occipitalis fehérállomány megkímélt, a subcortica-

lis U-rostrendszer nagyrészt megtartott. A kóros területen belül „leopárdfoltos-tigriscsíkos” mintázat figyelhető meg. A mintázatnak megfelelően határozott diffúzió gátlás észlelhető. *Vélemény:* A leírt képi jellegzetességek a metachromasiás leukodystrophia diagnózisát valószínűsítik.

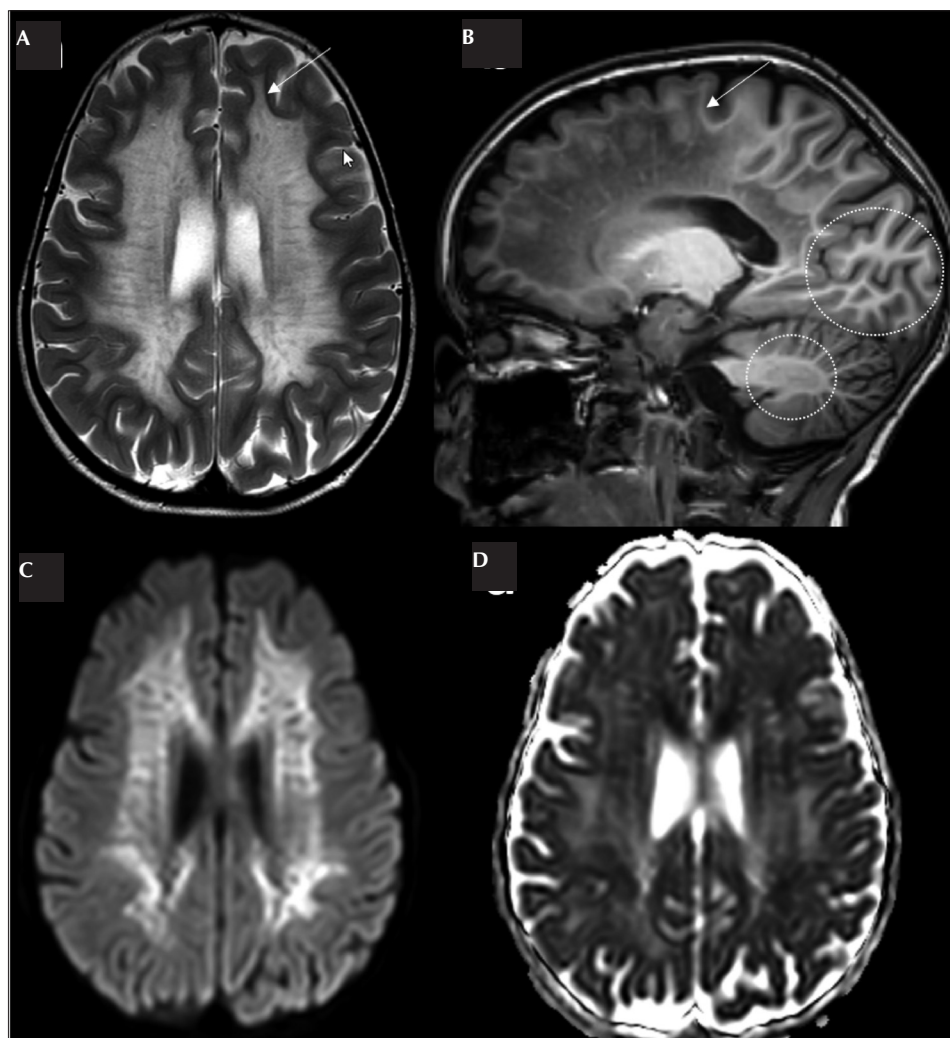
Tanulság, összefoglalás

A leukodystrophia (LD) az agyi fehérállomány progresszív degeneratív elváltozásait jelenti. Az LD-k esetében a mielinizáció a kezdetektől kóros. A mielin szintézise és fennmaradása szenved zavart, de az esetek egy részében – a betegség előrehaladásával párhuzamosan – az axon is károsodik. Heterogén betegcsoportot alkotnak, változatos patológiával és klinikai képpel. A genetikai mutáció típusától és az életkortól függően ugyanazon betegségben is változhat a fenotípus. Közös jellemzőjük – mint esetünk is jól mutatja – a lappangó kezdet, nagyon finom tünetekkel, mint a motoros fejlődés késése, vagy súlyosabb esetben regressziója, a mielinhüvely destrukciója miatt.

A metachromasiás LD-ban (MLD) a 22-es kromoszómán elhelyezkedő arilsulfatáz A gén (ARSA) mutációja mutatható ki. Ezidáig kb. 60 mutáció ismert. Néhány betegben a proszaposzin (PSAP) gén mutációját találták (10q22.1). Ezen gén hibája szulfátartalmú lipidek felhalmozódásához vezet a központi és perifériás idegrendszerben, mely károsítja a mielinhüvelyt. A betegünkben elvégzett genetikai vizsgálat (patogén missense variáns az ARSA génben) is alátámasztotta a klinikoradiológiai diagnózist.

Életkori kezdet és a tünetek jelentkezése alapján 3 típust különítünk el:

1. *Késői infantilis kezdetű (40%) – 6 hó– 2 év:* a motoros funkciók, járás romlása, epilepsziás rohamok, ataxia, hypotonia, n. opticus atrophia, perifériás neuropathia. 5-6 éven belül letális.
2. *Juvenilis kezdetű (40%) – 3–16 év:* a korai juvenilis formában (3–6 év) a motoros tüneteken kívül az intellektuális és magatartászavarok jellemzők. A késői juvenilis formában (6–16 év) az intellektuális és markáns magatartásbeli változásokon kívül az epilepsziás rohamok jellemzőek. A progresszió lassú, a legtöbb beteg megéri a felnőttkort.
3. *Felnőtt kezdetű (20%) – >16 év:* a magatartási zavarokon kívül a demencia a vezető tünet.



1. ábra: Axialis T2 (a) képen a cerebrális fehérállományban kifejezett jelfokozódás, sagittális T1 (B) képen jelcsökkenés és csíkos-pöttyös rajzolat látható elsősorban frontoparietalisan. Az occipitalis lebeny és a cerebellum fehérállománya közel normális (B, szaggatott körök). A fehér nyilak a nagyrészt megkímélt subcorticalis U-rostrendszernek megfelelő T2 sötét (A), illetve T1 világos (B) sávot jelzik. A kóros jelzavarnak megfelelően részleges diffúziógátlás látszik a diffúziós (C) és ADC (D) képeken

Az MLD minden formája progresszív jellegű, a késői stádiumokat egységesen beszéd-, mozgás- és kontaktusképtelenség, illetve látáskárosodás jellemzi. Az MLD diagnózisában a klinikai tünetek és az életkor mellett a koponya-MR-nek van elsődleges szerepe. Ezt egészítik ki az etiológia pontos megismerését célzó genetikai vizsgálatok. Jellemzően gastrointestinalis tünetek is társulnak a betegséghez (pl. epehólyag papillomatosis, intestinális vérzés). Az MLD kezelése főként szupportív és a tünetek enyhítésére szorítkozik. Léteznek preszimptomás betegek kezelését célzó allogén hemopoetikus sejtttranszplantációs eljárások, melyek a betegség lefolyását lassíthatják. Génterápiával és enzimpótló kezelésekkel is folynak kérdéses hatékonyságú vizsgálatok.

A katedra mesterei:

Schuler Dezső

A KATEDRA MESTEREI sorozatban egyetemünk emblemikus személyiségei vallanak önmagukról, hitükről és egyetemi karrierjükről, köztük Schuler Dezső professzor is. A megrendítően őszinte riportot nemcsak azoknak ajánljuk, akik csak távolról ismerték, hanem azoknak is (talán leginkább azoknak), akik azt hiszik, hogy már mindent tudnak róla...

Semmelweis Kiadó, 2014



Gyermekekori daganatok regisztrálása: 50 éves a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter

Jakab Zsuzsanna dr., Garami Miklós dr.

II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Jakab Zsuzsanna dr.
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.
E-posta: dr.jakab.zsuzsa@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Évente átlagosan 230 új gyermekekori beteget (0–14 éves) diagnosztizálnak Magyarországon, szemben az évi több mint 80 000 új felnőttkori daganatos megbetegedéssel. Az alacsony esetszám miatt különösen fontos, hogy nagy mennyiségű minőségi információ összegyűjtésével pontosan ismerjük ezen megbetegedések jellegzetességeit és a gyógyultak speciális szükségleteit.

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat 1971 óta működteti a gyermekekori daganatos betegségek epidemiológiájára, a gyógykezelés módjára és eredményességére, illetve a betegek további sorsára, késői utánkövetésére vonatkozó adatokat összegző Országos Gyermektumor Regisztert (Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter). Az Országos Gyermektumor Regiszter 1971-es létrehozása és folyamatos üzemeltetése alapvető lépés volt a gyermekonkológia területén, mind a kezelési eljárások kiértékelésének, mind az egészségügyi befektetés megtérülésének a maximalizálása érdekében. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter valamennyi 0–18 év közötti magyar, TAJ-kártyával rendelkező gyermek beteg adatait tartalmazza.

Fokozottan védettek és védendőek a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszterben tárolt egyedi adatok; ugyanakkor össz-társadalmi érdek a belőlük származó aggregált, statisztikai adatok népegészségügyi és kutatási célú hasznosítása. Ez az ellentmondás azonban csak a 2010. évben bevezetett, korszerű web alapú technikai környezet segítségével lehetséges.

KULCSSZAVAK Országos Gyermektumor Regiszter, Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter, gyermekonkológia, tumorepidemiológia, adatvagyon

Az Országos Gyermektumor Regiszter megalapítása

A gyermekekori rosszindulatú hematoonkológiai megbetegedéseket dr. Schuler Dezső vezetésével – 1971-ben alapított – Magyar Gyermekonkológiai Hálózat (MGYH) központjaiban gyógyítjuk (1–4). Az MGYH központjaiban országosan egységes onkológiai kezelést (terápiás protokollok) és szupporatív terápiát alkalmazunk (4, 5).

A gyermekekori malignus megbetegedések a felnőttkori tumoros betegségeknél lényegesen ritkábban fordulnak elő; incidenciájuk 2019-ben 15,4/100 000 volt, s fokozatosan emelkedő tendenciát mutat. Gyógyíthatóságuk az utóbbi évtizedekben megsokszorozódott; akut lymphoid leukaemiában 83%, szolid tumorokban 73% az öt-éves tünetmentes túlélés (gyógyulás). Ahhoz, hogy valamennyi gyermekonkológiai kezelőközpont megfelelő számú fekvő- és járóbeteg-kapacitással rendelkezzen, a daganatos és leukaemiás gyerme-

kek ellátásához ismerni kell a gyermekonkológiai betegségek incidenciáját. Ezen adatokat, valamint a gyógykezelések kimeneteli értékeit tartalmazza az Országos Gyermektumor Regiszter (1, 2, 5–7). 1971 óta dokumentáljuk a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat központjaiban kezelés alatt álló gyermekek adatait. A regiszter ma már államilag finanszírozott nevesített közfeladatot ellátó rákre-giszter (Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter, adatszolgáltatási és működtetési kötelezettség; 49/2018. (XII. 28.) EMMI rendelet) (1, 3, 7). Magyarország Európában a harmadik ország volt, ahol egységes, nemzeti gyermekonkológiai regiszter jött létre (4).

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter feladata

A rosszindulatú daganatos betegség gyakoriságát – más tartósan fennálló kórállapotokhoz hasonlóan



– két alapvető adattal lehet jellemezni. Az egyik az *incidencia*: egy adott időszakban (általában évben) észlelt új esetek száma; a másik a prevalencia a populációban egy adott időpontban ismert, az adott betegségben szenvedő betegek száma. A gyógyulás – vagy inkább az eredményes kezelés – kritériumaként az 5 éves betegségmentes túlélést szokták tekinteni. A rákregiszterek tehát ezekről az adatokról, az incidenciáról, a prevalenciáról és túlélésről igyekeznek – lehetőleg nemzetközi összehasonlításra is alkalmas – adatokat gyűjteni. Az összehasonlíthatóság másik fontos dimenziója az időbeli összehasonlíthatóság, hiszen ez a feltétele annak, hogy a betegség gyakoriságának és kimenetelének változásáról információt lehessen szerezni.

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter működési rendje és az adatgyűjtés technikai környezete

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter a „population based” populáció alapú rendszerek közé tartozik, vagyis a regiszter a teljes 0–18 korosztályú magyar lakosságot vizsgálja, és nem az egyes betegellátási eseményeket tartja elsődlegesen nyilván, hanem az ellátási esetekről érkező jelentések alapján olyan adatbázist hoz létre, amelyben a megfigyelés egysége az adott beteg adott szervében mutatkozó daganatos betegsége. A teljes daganatos gyermek populáció megfigyelése úgy történik, hogy a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat központjai minden újonnan felismert daganatos és leukaemiás betegről kötelesek jelentést küldeni a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter részére, mely központi nyilvántartásban regisztrációra kerül (4).

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján működik. A regiszter a betegek diagnózisát, annak időpontját, a megbetegedés helyét és jellemzőit tartalmazza. Ezek igen fontos adatok, melyek segítségével a megbetegedések számának évi változása és földrajzi megjelenése nyomon követhető, ami segíthet a betegség okainak felderítését és tervezhetővé teszi az orvosi és gyógyszerellátást. A központok az új betegekről a diagnózis megállapításakor, míg a többi betegről minden évben egyszer (december 31-ig) jelentést küldenek a központi regiszter számára (az alkalmazott kezelésekről, a betegek sorsának alakulásáról). A kezelési eredmények betegségenként, központonként és országos szinten is nyomon követhetők és kiértékelhetők (4-8).

A tárgyévét követő naptári év január 31-ig a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter munkatársai jogszabályokban meghatározott feladatai körében [49/2018. (XII. 28.) EMMI rendelet a népegészség-

ügyi szempontból kiemelt jelentőségű vagy egyébként jelentős költségteherrel járó megbetegedések köréről, a megbetegedéseket nyilvántartó betegségregisztert vezető szerv kijelöléséről, valamint ezen megbetegedések bejelentésére és nyilvántartására vonatkozó részletes szabályokról] az alábbi kiemelten fontos szakmai munkát végzik:

- Előzetes és június 30-ig végleges összesítő jelentést (OSAP 1549) készítenek, illetve küldenek a tárgyévben jelentett daganatos megbetegedések területi, nemek szerinti, korcsoportos és daganatos lokalizációk szerinti megoszlásáról az egészségügyi kormányzat részére.
- A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter a rákbetegségek gyakoriságának alakulásáról.
- Személyre nem azonosítható módon – adatokat szolgáltat az onkológiai ellátás szervezéséhez és tervszerű fejlesztéséhez az egészségügyi államigazgatási szervek, az egészségbiztosítás, a betegség diagnosztikai és terápiás ellátását végző egészségügyi intézmények és civil rákbetegszervezetek felé.
- A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter támogatja a rákbetegségek kialakulásának, kockázati tényezőinek feltárására irányuló kutatásokat.
- A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter támogatja az elsődleges és másodlagos megelőzési programoknak a kidolgozását, továbbá az ezen célból tett intézkedések hatásfokának értékelését.

Az újonnan diagnosztizált beteg írásos szövettani leletének birtokában a kezelőorvos kitölti a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter elektronikus „Új Beteg Bejelentő” lapját. A kombinált kezelés folyamatáról elektronikus jelentést küld az első szakasz után és a kezelés befejezésekor. Évente minden, az adott gyermekonkológiai kezelőközpontban követett már regisztrált betegről a gondozásra vonatkozó adatokat tartalmazó elektronikus jelentést tölt ki.

A gyermek kezelőorvosa minden fontosabb, a beteg onkológiai státusával (0–18 éves kor között) összefüggő változás (progresszió, recidiva, exitus, második malignitás, súlyos toxicitási tünetek) esetén részletes elektronikus jelentést tölt ki, egészen:

- a beteg haláláig, vagy
- a kontroll megszűnéséig (lost to follow up, LOF).

Diagnózis után 5/10/15 év leteltével, illetve felnőttgondozásba átadáskor részletes elektronikus Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter „Utánkövetési lap” kerül kitöltésre és rögzítésre. A gyermekkori daganatos és leukaemiás betegek kezelése – országosan egységesen – nemzetközi protokolloknak megfelelően történik. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter számos multicentrikus prospektív klinikai vizsgálat hazai dokumen-



tációjában is részt vesz, illetve adatot szolgáltat a Magyarországon kezelt betegekről (pl. leukaemia, neuroblastoma, Ewing-sarcoma) (9-14). Ezen klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban a kezelőorvos biztosítja a szükség szerint gyakoribb, a betegség lefolyására, illetve a kezelés eredményességének felmérésére vonatkozó adatok elektronikus beküldését (4, 5, 7, 8).

Az adatbázis nagyságára, teljességére vonatkozó adatok

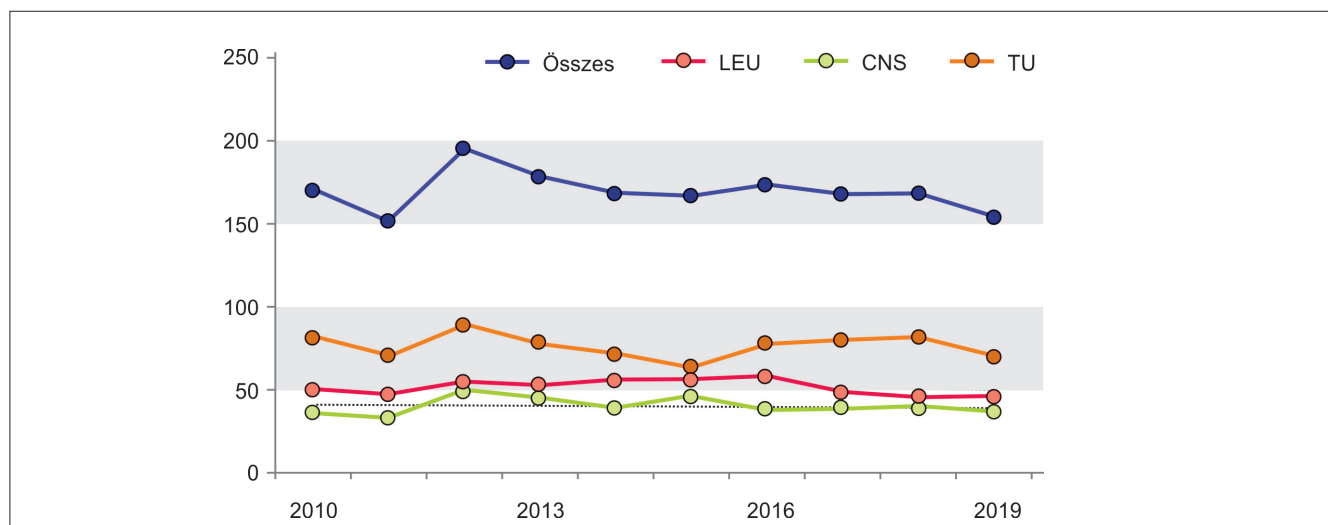
2010. évtől jelentős változás történt az adatok bejelentésének módjában: kiépült, majd később véglegesen átvette az internetes bejelentési rendszer a korábbi papíralapú bejelentési formát. Ehhez a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter adatbázisát előzetesen modernizáltuk és egységesítettük (internetalapú tumorregiszter kialakítása). A kezelőközpontok és a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter közötti elektronikus adatforgalom megteremtését követően, az új bejelentésekben azonnali és szignifikáns minőségjavulás volt észlelhető. Az első próbaverzió működéséből levont tapasztalatok segítségével készítettük elő a 2011 májusától induló modernizált rendszert. Ennek előfeltételként átdolgoztuk a bejelentő és zárójelentés formátumát, felújítottuk a háttér Access adatbázis szerkezetét. A legújabb európai ajánlásoknak megfelelően (ENCR-Eurocourse) ICD-O-3 szerint átkódoltuk a betegségek kiindulási helyére, szövettanára, gradusára vonatkozó változókat. Új, a betegség kezdeti kiterjedésére és a szövettani referencavizsgálatra vonatkozó változókat építettünk be. Az informatikusokkal együttműködve meghatároztuk az adatbázis folyamatos statisztikai feldolgozásához szükséges kimeneti rendszereket (4-8).

Az elektronikus adatforgalom megteremtésével az adatok minőségének javulását és az adatvagyon jobb hasznosulását biztosítjuk. Az elavult technikai környezet helyett a rendszert web-es technológiára került átállításra:

- A web-es technológia lehetővé teszi a jelentések folyamatának felgyorsítását.
- A nyitott technológia támogatja, hogy a daganatos betegségek területi eloszlása más, szintén területi eloszlású, és a daganatos betegségekkel esetleg összefüggő adatokkal együtt vizsgálható legyen.
- A webes technológia előnye, az informatikai eszközökkel szerényebben ellátott egészségügyi intézmények dolgozói olyan erőforrásokat vegyenek igénybe, (statisztikai, tér-informatikai, adatbányászati eszközök) amelyek lokálisan a kórházakban anyagi korlátok miatt nem biztosíthatók.
- A rendszerben tárolt személyes adatokat nem kell kiadni ahhoz, hogy a fent említett erőforrások igénybevételével a kutatók az adatvagyonat hasznosítani tudják. Mivel a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter adatai minősített, kifejezetten szenzitív személyes adatok, ennek a szempontnak kiemelt a jelentősége. Fokozottan védettek és védendőek az itt tárolt egyedi adatok, ugyanakkor összetársadalmi érdek a belőlük származó aggregált, statisztikai adatok népegészségügyi és kutatási célú hasznosítása.

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter fontosabb adatainak elemzése

Magyarországon a daganatos és leukaemiás gyermekek kezelése (hazai és nemzetközi szakmai irányelvek alapján) egységes terápiás és szupportációs protokollok alkalmazásával a Ma-

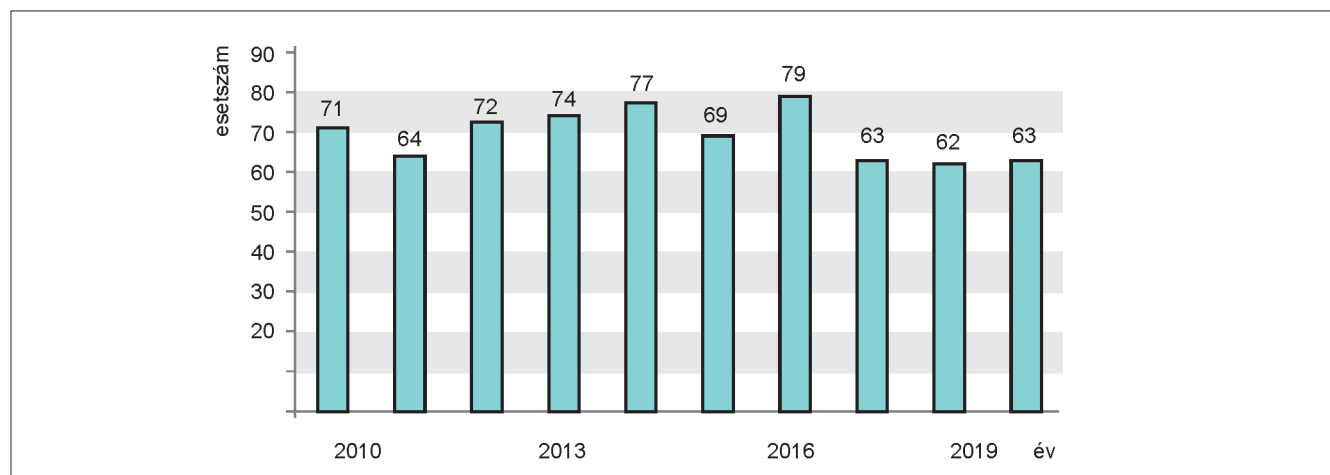


1. ábra: Gyermekkori rosszindulatú daganatok és leukaemiák életkorra standardizált incidenciája (2010-2019; 0-14 évesek/millió). Forrás: Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter. Rövidítések: ÖSSZES – valamennyi gyermekkori malignitás; LEU – leukaemiás megbetegedések; CNS – központi idegrendszeri megbetegedések (agytumor); TU – szolid tumoros megbetegedés

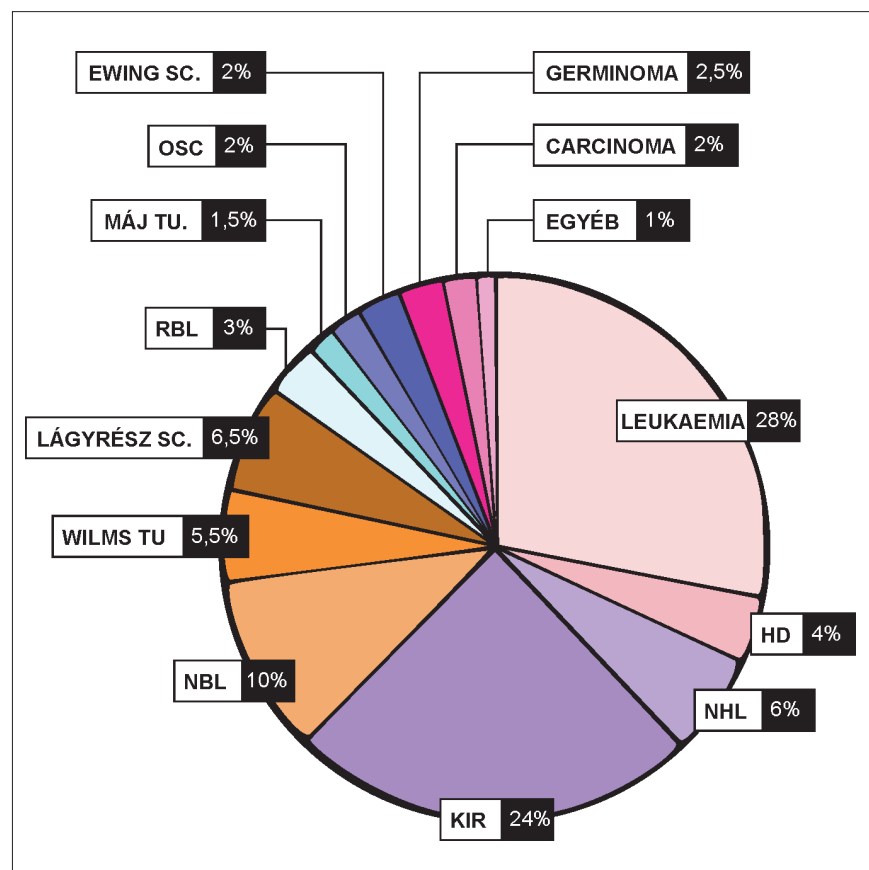
gyar Gyermekonkológiai Hálózat centrumaiban történik (6, 7). A betegek demográfiai és a kezeléssel kapcsolatos adatait a Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter tartja nyilván (5-8). Az életkorra standardizált összesített incidenciák értékek lineáris regressziós trendanalízis alapján az elmúlt tíz évben nagyon lassú, évenkénti 1,7%-os emelkedést mutattak (konfidencia intervallum: 0,8-2,5%, 2010-2019), mely bár kisebb mértékben de mindhárom alapvető diagnosztikus csoportban észlel-

hető (1. ábra). A fő diagnosztikus csoportokban (leukaemia, központi idegrendszeri daganatok, egyéb szolid tumorok) az évenkénti incidenciák értékek jelentős hullámzást mutattak.

A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter 2019-ben Magyarország területéről 282 új daganatos beteget regisztrált a 0–18 éves korosztályban a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat központjainak bejelentései alapján. A populációalapú statisztikai számításokat a 0–14 évesekre vonatkozóan végez-



2. ábra: Gyermekkori leukaemiás megbetegedések száma (2010-2019; 0-14 évesek). Forrás: Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter



3. ábra: Gyermekkori rosszindulatú megbetegedések megoszlása (0-14 évesek, 2016-2018, N = 658). Forrás: Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter

tük (2. ábra). Az életkorra standardizált évenkénti incidenciák 2019-ben 154/millió, 2001-2019-es évek átlagos incidenciája 165/millió volt, amely az európai értékekhez és a megelőző évekéhez nagyon közel áll. A gyermekkori daganatos betegségek relatív megoszlása 2016–2018 három év viszonylatában nem tért el a Közép- és Kelet-Európára jellemzőtől (3. ábra). A kördiagram bemutatja a leukaemiák (28%) és központi idegrendszeri daganatok (24%) kiemelkedő szerepét gyermekkorban. A leukaemiák dominanciájának hátterében a leggyakoribb gyermekkori hematológiai daganatos betegség az akut lymphoid leukaemia áll. A második legnagyobb a központi idegrendszeri daganatok változatos szövettani típusokat egyesítő csoportja melyet gyakoriságban a perifériás idegrendszeri daganatok (10%), a lymphomák (NHL: 6%, Hodgkin-kór: 4%), a lágyszöveti sarcomák (5,5%), illetve a Wilms-tumor (5,5%) követ.



Megbeszélés

Betegségregisterek nemzetgazdasági jelentősége

Az egészségügyi költségek az elmúlt 20 évben a fejlett világban szinte mindenhol gyorsabban nővekedtek, mint a bruttó nemzeti termék (GDP, gross domestic product). Az egészségügyi rendszerek kettős problémával küzdenek: egyrészt a rendelkezésre álló források korlátozottak, másrészt a költségek meredeken emelkednek, hiszen egyre hosszabb átlagéletkorú lakosság ellátását kell biztosítaniuk teret adva a megjelenő új technológiáknak. A szisztematikus adatgyűjtésre és elemzésre támaszkodó döntéshozatal lehetővé teszi az egyéni egészségügyre költött befektetés hozamának a maximalizálását.

Annak érdekében, hogy egyes beavatkozások, szolgáltatók, vagy technológiák eredményességét, illetve költséghatékonyágát mérni lehessen, az első lépés az adott betegcsoportot minél jobban lefedő betegségregisterek létrehozása. Szerte Európában, így Magyarországon is léteznek már különféle helyi, nemzeti, illetve nemzetközi regiszterek, amelyek kiindulásul szolgálhatnak.

A regiszterek különböző felhasználási lehetőségeire számos példa van, illetve sok tudományos publikáció foglalkozik az adataik által generált változásokkal, hatásosság- és hatékonyság növekedéssel. Összességében a regiszterek valós felhasználási körülmények között nagymintájú beteg populációra vonatkozó részletes adatok elérhetőségét biztosítják, melyek a klinikai vizsgálatokhoz képest bővebb, részletesebb, megalapozottabb hatásossági és hatékonysági információkkal és előnyökkel szolgálnak:

- az egyes beteg-alcsoportok megfelelő kezelési stratégiájáról;
- a kezelések mellékhatásainak a részleteit illetően;
- a különböző gyógyszerek és egyéb beavatkozások párhuzamos alkalmazását tekintve;
- a terápia elkezdésének és tartamának vonatkozásában;

- a betegség kimenetelének mérését („outcome”) több paraméter (járvékos költségek, munkaképesség, szubjektív paraméterek) mentén teszik lehetővé integrálva tágabb egészséggazdasági összefüggéseket is;
- természetüknél fogva hosszabb időhorizontot ölelnek fel, mint a klinikai vizsgálatok és így a biztonságosság és hatásosság mérését egy magasabb szinten teszik lehetővé; illetve lehetővé teszik területi összehasonlítások végzését
- elősegítik a betegek együttműködő készségét;
- hozzájárulnak a kezelési protokollok betartásához és a szakmai alapszabványok elterjedéséhez.

A fentieket összegezve hozzásegítik a döntéshozókat hatékonyabb finanszírozás döntések meghozatalához (15, 16).

Összefoglalás

Magyarországon a közel 50 éves múltra visszatekintő (1971-ben alapított) Országos Gyermek-tumor Regiszter (Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter) Európában harmadik országgént szisztematikusan gyűjti és feldolgozza a gyermekkori (0–18 éves korosztály) rosszindulatú daganatos megbetegedésekkel kapcsolatos adatokat. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter működésével közvetlenül hozzájárul:

- a gyermekonkológiai betegcsoport onkológiai kezeléseinek minőségi javulásához;
- a gyermekonkológiai kezelés alatt álló beteg gyermekek biztonságos ellátásához;
- döntéstámogató adatbázist biztosít a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat kezelőorvosai számára;
- lehetővé teszi a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat eredményeinek nemzetközi összehasonlítását;
- valós idejű, populációs szintű adatokat szolgáltat nemzeti és nemzetközi tudományos vizsgálatokhoz, egészségügyi döntéshozatalhoz, forrás elosztáshoz.

Summary

Registration of childhood cancer: Fifty years of the National Childhood Cancer Registry

Jakab Zs, Garami M; 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Annually approximately 230 childhood cancer patients are newly diagnosed in Hungary, compared with the over 80 000 new cancer cases diagnosed each year in adults. Due to its rare nature, it has been challenging to collect substantial and high-quality information on a large scale to study and understand the characteristics and special needs of this unique population of cancer patients.

National Childhood Cancer Registry has been operated since 1971 by the Hungarian Paediatric Oncology Network. The Registry collects data on the epidemiology, treatment modalities and effectiveness, as well as late follow-up of childhood cancers. Establishment (1971) and operation of the National Childhood Cancer Registry have been very important steps in the field of childhood oncology to evaluate the efficiency of paediatric oncology treatments as well



as maximize return on medical investment. The National Childhood Cancer Registry contains data of all paediatric cancer patients (0–18 yrs) who have insurance covered by the Hungarian Social Security Card. Individual data stored in the National Childhood Cancer Registry are highly protected and should be protected; at the same time, it is in general public interest to make use of the aggregate statistical data for research and public health purposes. However, this contradiction is only possible in the modern web-based technical environment introduced in 2010.

KEYWORDS National Childhood Cancer Registry, paediatric oncology, epidemiology of cancer in children, data assets

Irodalom

- Schuler D. Systemizing childhood cancer care in Hungary: twenty-five years of progress. *Med Pediatr Oncol*, 1999; 32(1):68-70.
- Kiss C, Jakab Z, Bakos-Tóth M, et al. Rosszindulatú dagangos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon. *Gyermekegyógyászat*, 2008; 59(3):137-42.
- Schuler D. Visszaemlékezés a gyermekonkológiai hálózat megalakulásának történetére. *Gyermekegyógyászat*, 2008; 59(3):134.
- Jakab Z, Garami M. Magyar Gyermekonkológiai Hálózat: Országos Gyermektumor Regiszter. *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle*, 2018; 23(1):19-23.
- Garami M, Bognár L, Hauser P, et al. The Hungarian experience: Thirty-five years of progress in the field of pediatric oncology. *MD-Medical Data*, 3(2): 159-162, 2011
- Schuler D. A gyermekonkológia helyzete Magyarországon. *Orv Hetil*, 2012; 153(21):803-10.
- Garami M, Schuler D, Jakab Z. Az Országos Gyermektumor Regiszter jelentősége a gyermekonkológiai ellátásban. *Orv Hetil*, 2014; 155(19):732-9.
- Borgulya G, Jakab Z, Schuler D, et al. Establishing an internet-based paediatric cancer registration and communication system for the Hungarian paediatric oncology network. *Stud Health Technol Inform*, 2004; 105:44-50,
- Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*, 2014; 15(1): 35-47.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*, 2017; 18(6):719-31.
- Jakab Z, Garami M, Bartyik K, et al. Late mortality in survivors of childhood cancer in Hungary. *Sci Rep*, 2020; 10(1):10761.
- Juhász O, Jakab Z, Szabó A, et al. Examining the Vitamin D Status of Children With Solid Tumors. *J Am Coll Nutr*, 2020; 39(2):128-34.
- Geiszt Z, Kiss J, Szendrői M, et al. A Semmelweis Egyetemen kezelt Ewing-szarkómás gyermekek kezelési eredményeinek vizsgálata. *Magy Onkol*, 2018; 62(4):230-236.
- Jakab Z, Juhász A, Nagy C, et al. Trends and territorial inequalities of incidence and survival of childhood leukaemia and their relations to socioeconomic status in Hungary, 1971-2015. *Eur J Cancer Prev*, 26 Joining forces for better cancer registration in Europe 2017; S183-s190, 2017
- Kotsits Á. Érték-alapú egészségügy – a betegregiszterek szerepe. 2011, Boston Consulting Group, Budapest
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M, et al. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *Eur J Cancer*, 2015; 51(9): 1064-79.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori malignus megbetegedések a felnőttkori tumoros betegségeknél lényegesen ritkábban fordulnak elő; incidenciájuk 2019-ben 15,4/100 000 volt, s fokozatosan emelkedő tendenciát mutat. Gyógyíthatóságuk az utóbbi évtizedekben megsokszorozódott; akut lymphoid leukaemiában 83%, szolid tumorokban 73% az ötéves tünetmentes túlélés (gyógyulás).
- Az Országos Gyermektumor Regiszter 1971-es létrehozása és folyamatos üzemeltetése alapvető lépés volt a gyermekonkológia területén, mind a kezelési eljárások kiértékelésének, mind az egészségügyi befektetés megtérülésének a maximalizálása érdekében. A Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter valamennyi 0–18 év közötti magyar, TAJ-kártyával rendelkező gyermek beteg adatait tartalmazza.
- A regiszterek valós felhasználási körülmények között nagymintájú beteg populációra vonatkozó részletes adatok elérhetőségét biztosítják, melyek a klinikai vizsgálatokhoz képest bővebb, részletesebb, megalapozottabb hatásossági és hatékonysági információkkal és előnyökkel szolgálnak

Tesztkérdések

1. Mikor alapították az Országos Gyermekonkológiai Regisztert (Nemzeti Gyermekonkológiai Regisztert)?

- 1961-ben
- 1971-ben
- 1981-ben
- 1991-ben

2. Mennyi a gyermekkori malignus megbetegedések incidenciája?

- 15,4/1000
- 15,4/10 000
- 15,4/100 000
- 15,4/1000 000

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Az influenzaoltás jelentősége malignus betegség miatt kezelt gyermekeknél

**Leibinger Evelin Anna dr.¹, Jankovics István dr.², Benedek Noémi dr.¹,
Berkí Tímea dr.³, Ottóffy Gábor dr.¹**

¹ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Oncohaematologiai Osztály, Pécs (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

² CMC Déli Klinika, Budapest (Balázs Anna dr.)

³ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs (Igazgató: Berkí Tímea dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Leibinger Evelin Anna dr.

7623 Pécs, József Attila u. 7.

E-posta: leibinger.evelin@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A malignus betegségek miatt kezelt gyermekek és környezetük influenza elleni immunizációjára különös figyelmet kell fordítanunk, mivel ez a betegcsoport nem csak az alapbetegség, de annak agresszív kezelése miatt is veszélyeztetett. Gyakrabban fordul elő súlyos, akár életet veszélyeztető betegség, de enyhébb lefolyás esetén is számolnunk kell a kemoterápia késedelmével, az elhúzódó vírusürítéssel és a környezet veszélyeztetettségével.

Az influenzaoltások hatásosak ebben az immunszuppresszált betegcsoportban is, így a korszerű onkológiai ellátás részét képezi az évente ismételt vakcináció. A határosságot befolyásoló tényezők vizsgálata napjainkban a celluláris immunválasz kutatását célozza, bizonyos fehérvérsejt altípusok ígéretes célpontjai lehetnek a vakcinafejlesztésnek.

KULCSSZAVAK influenza, védőoltás, immunszuppresszió, celluláris immunitás

Bevezetés

A daganatos gyermekek több okból kifolyólag is fokozott kockázatnak vannak kitéve az influenzával szemben. Fiatal életkorukból adódóan még nem volt lehetőségük védettséget kialakítani a korábban cirkuláló influenzatörzsek ellen, illetve alapbetegségük vagy annak kezelése miatt mind a humorális, mind a celluláris immunitásuk károsodott. Bár az onkológiai betegségben szenvedő gyermekek influenzafertőzése legtöbbször enyhén zajlik, bizonyos esetekben előfordul, hogy a lefolyás elhúzódik, a gyermek kórházi ellátásra szorul vagy komolyabb esetben a kemoterápia megszakítása, halasztása is szükségessé válhat, mely az alapbetegség prognózisát jelentősen ronthatja. Irodalmi adatok szerint (1) az immundeficiens gyermekeknél gyakoribb az influenzafertőzés, tovább tart és nemritkán súlyos, halálos esetek is előfordulnak. Gyakrabban fordul elő pneumonia, ko-infekció, szepszis, légzési és keringési elégtelenség. További fontos szempont, hogy a kemoterápiában részesülő gyermekek sokkal hosszabb ideig (akár hónapokig is) üríthetik a vírust. Emiatt veszélyt jelenthetnek a velük egy kórteremben, kórházban tartózkodó, hasonló betegséggel küzdő gyermekek vagy akár hozzátartozóik és az ellátó személyzet számára (2).

Daganatos gyermekekkel kapcsolatban kevés konkrét epidemiológiai adat áll rendelkezésünkre az influenza által okozott terhekről. Egy idén megjelent tanulmányban 9591 csontvelő-átültetésen átesett gyermeket követtek a beavatkozás után 5 évig, és a vakcinák által megelőzhető betegségek incidenciáját vizsgálták. Az eredmények szerint 684 hospitalizáció történt, a leggyakoribb kórokozók az influenza (373 eset), a varicella (109 eset) és a *S. pneumoniae* (101 eset) voltak (3). Egy 12 évet áttekintő vizsgálatban újonnan diagnosztizált akut lymphoblastos leukaemia (ALL) miatt kezelt gyermekeket követtek. Megfigyelték, hogy a legtöbb influenza miatt hospitalizált gyermek 2 évesnél fiatalabb volt, illetve a legtöbb megbetegedés a leukaemia diagnózisától számított 6 hónapon belül történt (4). Az aktív kemoterápiában részesülő betegek a neutropeniás időszakokban fokozottan veszélyeztetettek minden fertőzéssel szemben. Monoszimptomás lázas betegségük esetén főként a bakteriális, illetve fungális infekciók azonnali kezelése a cél. A virológiai diagnosztika gyakran másodlagos, annak ellenére, hogy egyes tanulmányok (5, 6) szerint az epizódok kb. 45%-ában légúti vírus a kórokozó, így az influenzafertőzés lehetőségére is gondolnunk kell, különösen járványos időszakban.



Mit tehetünk az influenzafertőzés megelőzése érdekében?

A cseppfertőzéssel terjedő légúti vírusok ellen elsődlegesen fontos az elővigyázatosság, a védőeszközök használata és a megfelelő higiénia a járvány idején. Az arc érintésének kerülése, a szájat és orrot takaró maszk helyes viselése, a szappanos kézmosás és gyakori kézfertőtlenítés megakadályozhatja a vírus átvitelét (7).

Az influenza elleni védekezés hatásos eszköze a minden évben rendelkezésre álló védőoltás, melyet az adott szezonban várható törzseknek megfelelően igyekeznek megtervezni és előállítani. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levelében és a külföldi ajánlásokban foglaltak szerint ajánlott minden 6 hónapnál idősebb személy influenza elleni oltása, amennyiben ennek nincs kontraindikációja. Elsődlegesen ajánlott az immunizáció a fokozottan veszélyeztetett kockázati csoportba tartozó betegek és hozzátartozóik, illetve az ezen személyek ápolását, ellátását végző személyzet számára (8, 9).

Az influenzavírussal való találkozást követően többféle antitest termelődése kezdődik meg. A vírus-célsejt kapcsolódás után a hemagglutinin fehérje ellen neutralizációs antitestek termelése indul be, mely fontos jelentőséggel bír mind a természetes védetség, mind a posztvakcinációs immunválasz megítélése szempontjából.

Az oltásokkal kapcsolatos vizsgálatok eredményeinek könnyebb megértéséhez érdemes néhány fogalommal megismerkednünk. Fogékonyságról (angolul susceptibility) beszélünk, ha az oltás előtti antitest titer (influenza esetében a hemagglutinin antigén ellen termelődött antitest titere) nem éri el az 1:40 értéket. A szerológiai eredményeket és ezáltal az oltásra adott választ további két fogalommal jellemezhetjük, ezek a szerokonverzió és a szeroprotekció. Szerokonverzió történik, ha az oltás hatására a prevakcinációs titer négyszeres értékre emelkedik, vagy ha eléri az 1:40 értéket. Egészséges egyének esetén 1:40 vagy annál magasabb títert tekintünk szeroprotektívnek az adott vírus-törzsszel szemben, a legtöbb vizsgálatban sérült immunitású csoportoknál is ezt a definíciót alkalmazzák. Ezek a fogalmak a vizsgált személyt, csoportot illetve az oltásra adott választ jellemzik.

A következő fogalmak az oltásra vonatkoztathatók. Az *immunogenitás* (angolul immunogenicity) egy százalékos érték, mely azon egyének arányát adja meg, akiknek az oltás után mérhető ellenanyagválasza eléri azt a szintet, melyet protektívnek tekintünk, tehát az oltás után laboratóriumiag védettnek tekinthetők. *Hatásosság* (efficacy) alatt azt a százalékos arányt értjük, mellyel kifejezhető, hogy 100%-os átvittettség mellett mennyi a kizárólag a vakcinának köszönhető incidenciacsökkenés egy

adott megelőzendő betegség esetén. Mivel ilyen szituáció főként klinikai vizsgálatok során fordulhat elő, ezért a hatásosság egy klinikai fogalom. A *hatékonyság* (effectiveness) ezzel szemben egy epidemiológiai fogalom, mely megmutatja, hogy egy oltás mennyire eredményesen védi meg például egy vakcinációs program résztvevőit a mindennapi életben, tehát nem egy klinikai szituációban. Értékét az oltott és oltatlan csoportokban mért megbetegedési kockázatok hányadosa jelenti. Eredménye szintén függ az átvittettségtől.

Az influenzaoltás hatásosságát a 80-as évek óta kutatják kemoterápiában részesülő gyermekeknél, a legutóbbi összefoglaló *Cochrane* metaanalízis 2013-ban jelent meg (10). Egy randomizált, kontrollált és kilenc kontrollált klinikai vizsgálat került bele az elemzésbe, összesen 770 résztvevővel, azonban az immunizáció kimeneteléről egyikben sem közöltek adatokat, így az epidemiológiai hatékonyság továbbra is kérdéses maradt. A feldolgozott tanulmányokból kiderült, hogy a kemoterápiában részesülő betegek képesek ugyan megfelelő antitesteket termelni az influenzaoltás hatására (a vizsgált gyermekek 38–65%-a ért el négyszeres titeremelkedést), azonban ez a reakció elmaradt az egészséges gyermekeknél megfigyelt szerológiai változások mértékéhez képest (náluk ugyanez az arány 53–89% között volt). Bár saját betegeinknél 2009–10-ben a H3N2 törzsszel szemben 78% volt az oltás utáni szeroprotekciós ráta (11), további törzsek vizsgálata során az irodalommal egybehangzó eredményeket kaptunk. 2016–17-ben H1N1, H3N2 és B törzsekkel való vakcináció során szeroprotekciót betegeink 21–50%-a ért el, míg a szerokonverzió még kevesebb betegnél, 13–25%-ban volt megfigyelhető. Egy hazánkban, egészséges gyermekekkel végzett vizsgálat jóval eredményesebb immunizációról számolt be: két korcsoportban (3–11 évesek és 12–18 évesek) a szeroprotekciós ráta 80–96,67%, míg a szerokonverziós ráta 58,33–70% volt (12).

Mitől függ az oltás hatásossága?

Az immunszupprimált betegek influenzaoltásával foglalkozó kutatókat régóta érdekli a kiváltható immunválaszt befolyásoló tényezők vizsgálata, a téma irodalmában az alábbi paraméterek jelentőségét sikerült igazolni.

Immunglobulin-G- (IgG-) szintek

Matsuzaki (13) az influenza-B törzs kapcsán figyelte meg, hogy alacsony IgG-szint esetén a résztvevők kisebb arányban reagáltak az oltásra (29%), mint magasabb IgG-szint mellett (61%). *Kersun* (14) ALL miatt kezelt betegeknél írta le, hogy a 0.



napi össz-IgG-szint és az influenzaszpecifikus IgG-t termelő sejtek száma fokozatos csökkenést mutatott a kemoterápiás protokoll előrehaladtával, mely folyamat a solid tumorok esetén nem jelentkezett. Klinikánkon 2009–10-ben végzett vizsgálatunkban (11) az életkornak megfelelő IgG-szint mindegyik oltóanyagban szereplő törzs esetében korrelációt mutatott a szerológiai válasszal ($p=0,01$), azonban a szeroprotekciós ráta tekintetében az eredmény nem volt szignifikáns ($p=0,063$).

Fehérvérsejtszámok

Yen (15) jobb szerológiai választ talált azoknál, akik fehérvérsejtszáma $1500/\mu\text{l}$ feletti volt az oltás idején. 2013-ban (16) és 2016-ban (17) két tanulmány is beszámolt az életkor szerinti abszolút lymphocytaszámok és a protektív szerológiai válasz pozitív összefüggéseiről. Saját vizsgálatunkban (11) is hasonló eredményeket kaptunk, szignifikáns pozitív kapcsolat igazolódott az $1000/\mu\text{l}$ feletti abszolút lymphocytaszám és az immunválasz között, a vírustörzsektől függetlenül ($p=0,018$).

Celluláris immunválasszal kapcsolatos eredmények

Mavinkurve-Groothuis (16) a T-sejt szubpopulációk abszolút számainak vizsgálata során megállapította, hogy $200/\text{mm}^3$ alatti CD4+ T-sejt-szám esetén nem alakult ki szerológiai válasz, azonban az értéket csak az oltás után határozták meg, így nem állt rendelkezésre információ a prevakcinációs sejtszámokról. A CD4+ T-sejtek számát 2016-ban Jürchott és munkatársai (18) prediktív tényezőként azonosították a 2009-es pandémiás törzs elleni immunválaszban egészséges felnőtteknél.

Klinikánkon 2016–17-ben végzett vizsgálatunk (19) során jobb szerológiai választ vártunk azoknál az onkológiai betegeknél, akiknek CD4+ lymphocytaszáma az életkornak megfelelő tartományban volt az oltás idején. Ez két influenzatörzsszel, a H1N1-gyel ($p=0,019$) és a H3N2-vel ($p=0,021$) szemben volt megfigyelhető. A CD3+CD56+ (NKT-like) sejtek elemzésekor kiderült, hogy azok a gyerekek, akiknek az oltás előtti sejtszáma az életkor alapján várható érték felett volt, szignifikánsan jobb immunválaszt mutattak mindhárom influenzatörzsszel szemben (H1N1: $p=0,010$; H3N2: $p=0,012$; B: $p=0,042$) (19). Ezek a markerek több ritka T-sejt-altípuson, köztük a természetes ölő (natural killer) T-sejteken (NKT) is megtalálhatók, ez utóbbi csoportot már számos kutatásban vizsgálták az influenzaoltással összefüggésben. Jelentőségét az a megfigyelés adja, hogy az eddigi állatkísérletek eredményei alapján az NKT-sejtek fontos szerepet játszhatnak mind az influenza oltásra adott immunválaszban, mind a fertőzés lefo-

lyásában (20, 21). A CD3+CD56+ sejtek légúti fertőzésekben játszott szerepét erősíti egy COVID-19 betegek bevonásával készült vizsgálat is, mely során a pneumonia súlyossága szerint csoportosított betegeknél a súlyosabb állapot kapcsán alacsonyabb CD3+CD56+ sejtszámot figyeltek meg (22).

Milyen terápiás lehetőségeink vannak fertőzés esetén?

Megbetegedés esetén célzott kezelésként neuraminidáz-inhibitorokat (pl. oseltamivir/Tamiflu: orális, zanamivir/Relenza: inhalációs, peramivir/Alpivab: parenterális) alkalmazhatunk, tekintve, hogy a legtöbb influenzatörzs érzékenységet mutat velük szemben, míg az egyéb antivirális gyógyszer-csoportok (pl. adamantánok) esetén jelentősen nagyobb a rezisztencia. Az ajánlások szerint malignitás miatt kezelt betegek esetében a tünetek kezdetétől számított 48 órán belül kell elkezdeni a neuraminidáz-inhibitor kezelést, azonban ennél későbbi diagnózis esetén is javasolt a várható előnyök miatt. A kezelés időtartamát a klinikai képet, illetve az elhúzódó vírusürítés lehetőségét figyelembe véve, egyénileg kell meghatározni (7). Az alkalmazás módját tekintve részletes leírás található az American Academy of Pediatrics 2020/2021-es influenzaszezonra vonatkozó ajánlásában (9).

A lázas, esetleg légúti panaszokkal jelentkező gyermekeknél gondolnunk kell a vírusfertőzés lehetőségére is, különösen, ha a beteg járványos időszakban érkezik és a laboreredmények sem támogatják a súlyos bakteriális infekciót. Alapos gyanú esetén a neuraminidáz-gátló mielőbbi alkalmazása javasolt, illetve lehetőségeinkhez mérten törekednünk kell az etiológiai diagnózisra. Igazolt influenzafertőzés esetén felmerül akár a neutropeniás láz protokoll szerint megkezdett antibiotikus kezelésének elhagyása is. A légúti vírusok diagnosztikája tehát fontos szerephez jut a racionális antimikrobiális kezelésben.

Influenza a COVID-19 idején

A koronavírus-járvány során bevezetett intézkedések, melyek a vírus terjedésének megelőzését szolgálták (így kötelező maszkviselés, gyakori kézmosás, szociális távolságtartás), úgy tűnik más légúti vírusok, köztük az influenza által okozott megbetegedések számát is csökkentették (23). Ugyanakkor ezek az adatok megtévesztők lehetnek, ha az influenzamegbetegedések csökkenését valójában a kevesebb elvégzett teszt vagy akár az okozta, hogy az enyhébb légúti panaszokkal járó esetekben a beteg – a szociális távolságot betartva – egyszerűen nem

ment orvoshoz. Ettől függetlenül az influenzavírusok továbbra is jelen vannak és a COVID-19-pandémia idején ez egy sajátos járványügyi helyzetet teremt (24). A jövőben nagy eséllyel előfordulhat, hogy a koronavírus-megbetegedések újabb hullámai egybeesnek az influenza szezonális időszakával, így a hasonló tünetek, a csaknem azonos kockázati csoportok és a súlyos lefolyású betegség, akár koinfekció (25) lehetősége miatt továbbra is fontos szerepet kap a megelőzés. Az influenzával szemben óriási előnyünk van, hiszen részletes kutatási eredmények állnak rendelkezésünkre, a prevenció és a terápia eszközei adottak.

Az influenzaoltásokkal végzett vizsgálatok eredményeinek köszönhetően lehetőségünk van megvédeni alapbetegségük és annak agresszív kezelése miatt immunszupprimált betegeinket egy évről-évre visszatérő, potenciálisan életet veszélyeztető fertőzéstől. Az oltások és a védettséget befolyásoló tényezők vizsgálatával betekintést nyerhetünk az malignus betegségek miatt gyengült immunrendszerű betegek immunfolyamataiba. Ezek az eredmények fontos szerepet játszhatnak az ajánlások pontosításában, a vakcinák tervezésében és így a légúti vírusfertőzések és szövődményeik megelőzésében.

Summary

Importance of influenza vaccination in children with cancer

Evelin Anna Leibinger, MD; Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, University of Pécs Clinical Centre, Pécs

Vaccination against influenza is an important aspect of treatment of children with malignant diseases. Since this group of patients is vulnerable to infectious diseases not only because of their underlying condition but also due to the immunosuppressive effects of anticancer treatment, immunization is crucial for them and people in their surroundings. Influenza can cause severe, sometimes fatal conditions but even in case of mild symptoms, delayed chemotherapy regimens, prolonged viral shedding and the proposed risk to fellow patients and health care personnel must be considered.

Influenza vaccines are effective in this immunosuppressed group, therefore yearly vaccination is recommended by official guidelines. Factors that might influence the immune response are in the focus of extensive research. Certain lymphocyte subtypes could be of interest in designing more effective vaccines in the future.

KEYWORDS influenza, vaccine, immunosuppression, cellular immunity

Irodalom

- Atalla E, Kalligeros M, Mylona EK, et al. Impact of Influenza Infection Among Adult and Pediatric Populations With Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther.* 2021. május; 43(5):e66–85.
- Tran D, Science M, Dix D, et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza in Canadian pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: Pandemic H1N1 influenza in pediatric cancer. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012. november; 6(6):e105–13.
- Danino D, Stanek JR, Rangarajan H, et al. Hospitalizations for vaccine-preventable infections among pediatric hematopoietic cell transplantation recipients in the first 5 years after transplantation. *Bone Marrow Transplant [Internet].* 2021. június 21. [idézi 2021. szeptember 14.]; Elérhető: <http://www.nature.com/articles/s41409-021-01373-z>
- Lee GE, Fisher BT, Xiao R, et al. Burden of Influenza-Related Hospitalizations and Attributable Mortality in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2015. december; 4(4):290–6.
- Torres JP, De la Maza V, Kors L, et al. Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2016. szeptember; 35(9):949–54.
- Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, et al. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. *Schildgen O, szerkesztő. PLOS ONE.* 2016. június 16.; 11(6):e0157398.
- von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopeit M, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer.* 2016. november; 67:200–12.
- A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2021. évi védőoltásokról. 2021; Elérhető: https://www.antsz.hu/data/cms100122/VML_2021_NNK.pdf
- Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2020–2021. *Pediatrics.* 2020. október; 146(4): e2020024588.
- Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Childhood Cancer Group, szerkesztő. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2013. augusztus 1. [idézi 2021. május 24.]; Elérhető: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006484.pub3>
- Ottóffy G, Horváth P, Muth L, et al. Immunogenicity of a 2009 pandemic influenza virus A H1N1 vaccine, administered simultaneously with the seasonal influenza vaccine, in children receiving chemotherapy: Influenza Vaccination During Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2014. június; 61(6):1013–6.
- Vajo Z, Balaton G, Vajo P, et al. A Reduced Dose Whole Virion Aluminum Adjuvanted Seasonal Influenza Vaccine Is Immunogenic, Safe, and Well Tolerated in Pediatric Patients. *Viruses.* 2021. március 18.; 13(3):500.
- Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2005. november; 45(6):831–7.
- Kersun LS, Reilly A, Coffin SE, et al. A prospective study of chemotherapy immunologic effects and predictors of humoral influenza vaccine responses in a pediatric oncology cohort: Influenza vaccine efficacy. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013. november; 7(6):1158–67.



15. Yen T-Y, Jou S-T, Yang Y-L, et al. Immune response to 2009 pandemic H1N1 influenza virus A monovalent vaccine in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011. december 15.; 57(7):1154-8.
16. Mavinkurve-Groothuis AMC, van der Flier M, Stelma F, et al. Absolute Lymphocyte Count Predicts the Response to New Influenza Virus H1N1 Vaccination in Pediatric Cancer Patients. *Clin Vaccine Immunol*. 2013. január; 20(1):118-21.
17. Kotecha RS, Wadia UD, Jacoby P, et al. Immunogenicity and clinical effectiveness of the trivalent inactivated influenza vaccine in immunocompromised children undergoing treatment for cancer. *Cancer Med*. 2016. február; 5(2):285-93.
18. Jürchott K, Schulz AR, Bozzetti C, et al. Highly Predictive Model for a Protective Immune Response to the A(H1N1)pdm2009 Influenza Strain after Seasonal Vaccination. Kang S-M, szerkesztő. *PLOS ONE*. 2016. március 8.; 11(3):e0150812.
19. Leibinger EA, Pauler G, Benedek N, et al. Baseline CD3+CD56+ (NKT-like) Cells and the Outcome of Influenza Vaccination in Children Undergoing Chemotherapy. *Front Immunol*. 2021. június 29.; 12:690940.
20. Artiaga BL, Yang G, Hutchinson TE, et al. Rapid control of pandemic H1N1 influenza by targeting NKT-cells. *Sci Rep*. 2016. december; 6(1):37999.
21. Kamijuku H, Nagata Y, Jiang X, et al. Mechanism of NKT cell activation by intranasal coadministration of α -galactosylceramide, which can induce cross-protection against influenza viruses. *Mucosal Immunol*. 2008. május; 1(3):208-18.
22. Zingaropoli MA, Perri V, Pasculli P, et al. Major reduction of NKT cells in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Clin Immunol*. 2021. január; 222:108630.
23. Tang JW, Bialasiewicz S, Dwyer DE, et al. Where have all the viruses gone? Disappearance of seasonal respiratory viruses during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2021. július; 93(7):4099-101.
24. Chotpitayasunondh T, Fischer TK, Heraud J, et al. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021. május; 15(3):407-12.
25. Wehl G, Laible M, Rauchenzauner M. Co-infection of SARS CoV-2 and influenza A in a Pediatric Patient in Germany. *Klin Pädiatr*. 2020. július; 232(04):217-8.

Útravaló tudnivaló

- A malignus betegség miatt kemoterápiában részesülő gyermekek influenza elleni immunizációja az immunszuppresszió ellenére hatásos, megfelelő védettség kialakítására lehetnek képesek.
- Betegeink védelme érdekében a közvetlen környezetük, így a szülők, testvérek, velük kapcsolatba kerülő hozzátartozók és az őket ellátó egészségügyi személyzet tagjainak influenza elleni oltása is elengedhetetlen.
- A koronavírus járvány idején, a kórokozók hasonlóságai miatt még nagyobb jelentőséggel bírnak az influenza ellen bevethető eszközeink a megbetegedések és szövődmények megelőzése, illetve ezáltal az egészségügyi ellátórendszer terheinek csökkentése érdekében.

Tesztkérdések

1. Kik számára javasolt az évente ismételt influenzaoltás?
 - a) 6 hónapnál idősebb személyek
 - b) Immunszuppresszált személyek
 - c) Egészségügyi dolgozók
 - d) Veszélyeztetett betegek családtagjai és környezete
 - e) Fentiek közül mindenki számára javasolt
2. Melyik gyógyszercsoport alkalmazása javasolt elsőként influenzafertőzés esetén?
 - a) Adamantánok
 - b) Neuraminidáz-inhibitorok
 - c) Hemagglutinin-inhibitorok
 - d) Mindegyik
 - e) Egyik sem

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvosok.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Vásárhelyi Barna (szerk.) Bevezetés a laboratóriumi medicinába

A klinikai laboratóriumokban használt több száz paraméter és vizsgálat alapjainak rövid összefoglalása

- A korszerű gyógyítás érdekében, így a betegségek szűrése, a betegek kezelése és állapot-monitorozása ajánlásaival.
- A laboratórium lehetőségei és korlátai ismeretanyagában a „szükséges, de elegendő” kritériumok szerint.



Oldalszám: 432 oldal ■ Legendus ára: 4160 Ft

A Philadelphia-pozitív gyermekkori akut lymphoid leukemia kezelése

Szegedi István dr., Gáspár Imre dr., Nguyen Ngoc Quynh Tram,
Gaál Zsuzsanna dr., Petrás Miklós dr., Zoltán Kincső dr., Kiss Csongor dr.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Intézet,
Gyermekek Hematológia-Onkológia (Igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Szegedi István dr.
4032 Debrecen, Nagyerdei krt 98.
E-posta: iszegedi@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkor leggyakoribb malignitása az akut lymphoid leukaemia (ALL). A Philadelphia (Ph) kromoszóma transzlokáció ritka, az esetek kevesebb mint 5%-ában fordul elő. Jellemzően magas rizikócsoporthoz sorolt, önmagában kemoterápiával 20–30%-ban gyógyuló forma. Első remisszióban allogén őssejt-transzplantációval a betegek körülbelül 60%-a gyógyítható. A tirozin-kináz-inhibitorok (TKI) megjelenése forradalmasította a korábbi kezelési megközelítést, a TKI és standard kemoterápia kombinációja révén jelentősen javítva az eseménymentes túlélés valószínűségét, egyben megkérdőjelezve az őssejt-transzplantáció egyértelmű előnyét és pontos indikációját ezen kombinációs kezeléssel szemben. Az imatinib volt ez első TKI, mely lényegében a célzott kezelés prototípusát képviselte. Ezt követték az újabb 2. (dasatinib, nilotinib, bosutinib) és 3. generációs (ponatinib) ágensek, a fokozott hatékonyság ígéretével. Hatékonyságuk révén mára rutin részévé váltak a Ph+ ALL kezelési sémáinak, azonban a gyermekgyógyászati tapasztalatok még mindig korlátozottak. Röviden bemutatjuk két általunk kezelt esetünket is.

KULCSSZAVAK akut leukéaemia, Philadelphia-kromoszóma, tirozin-kináz-inhibitor

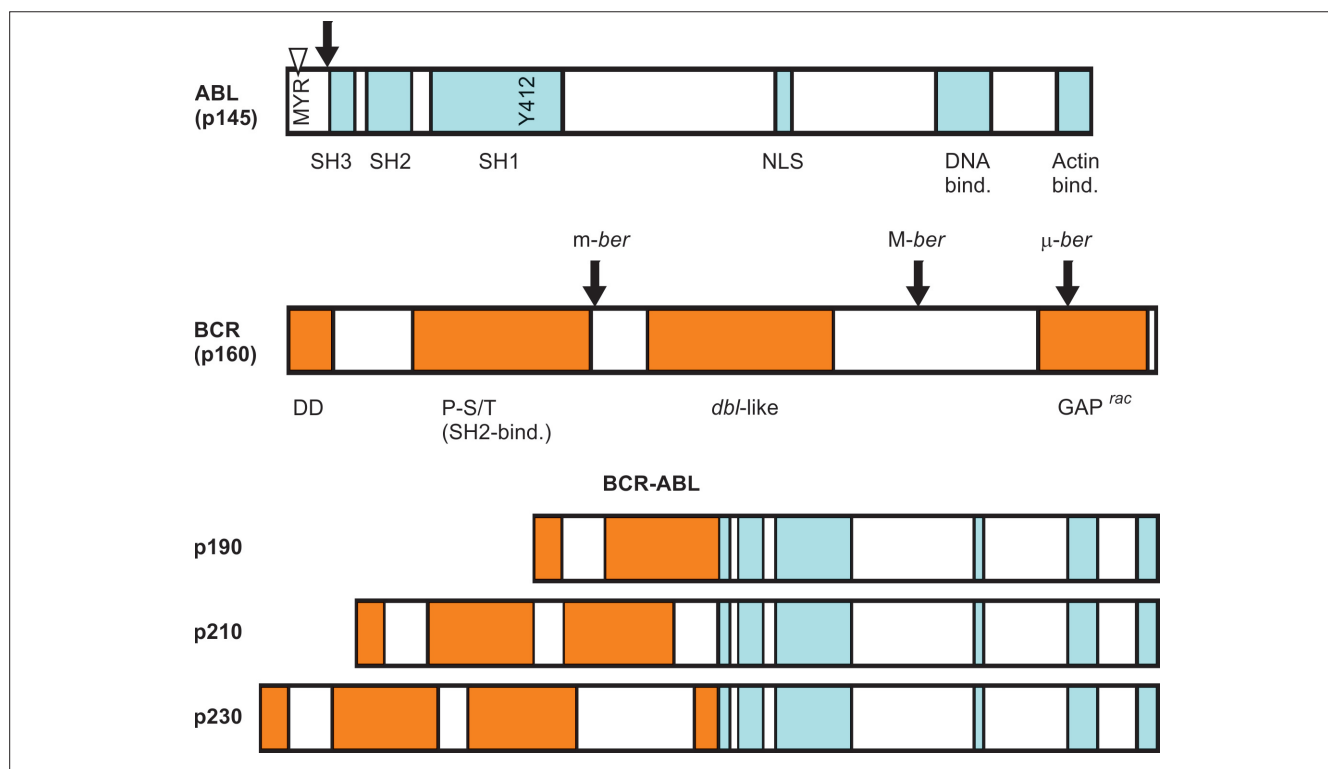
Bevezetés

A gyermekkor leggyakoribb malignitása az akut leukaemia, melynek 80%-a lymphoid típusú (ALL). Az ALL általános gyógyulási aránya a prognosztikai faktorok (genetikai eltérések, minimális maradék betegség (MRD), valamint a rizikó adaptált kezelések és a javuló őssejt-transzplantációs (HSCT) eredmények mellett jelenleg 85–90% körüli, a csecsemőkori leukaemiák kivételével, ahol továbbra is kevésbé jók az eredmények. A sikertelenség leggyakoribb oka a 15% körüli relapszusarány, mellyel az ALL még mindig a gyermekhalálozás jelentős tényezője. Az ALL kevesebb mint 5%-ában detektálható Philadelphia- (Ph) transzlokáció, melyet a legutóbbi időkig a legrosszab prognózisú formák között tartottak számon, figyelembe véve a kizárólagos kemoterápia melletti 20–30%-os gyógyulási arányát. Kemoterápiával kezeltékben kedvezőtlen rizikófaktorok számítottak a magas induló fehérvérsejt szám, a 10 év feletti életkor, a lassú/rossz prednisonon válasz, a magas MRD, illetőleg a komplex citogenetikai eltérés. A túlélés allogén őssejt-transzplantációval identikus donor megléte esetén, első remisszióban (CR1) elvégezve 60% kö-

rülire javítható, mely még mindig messze elmarad az ALL általános gyógyulási arányaitól (1).

A Ph-kromoszóma volt az első specifikus genetikai lézió melyet humán malignitásban detektáltak és írt le Nowell és Hungerford 1960-ban. 1973-ban Janet Rowley közölte a háttérben álló kiegyensúlyozott reciprok t(9;22)(q34;q11) transzlokációt.

A Ph-kromoszóma a leggyakoribb citogenetikai eltérés a felnőtt ALL-ben 20–30% arányával, azonban gyermekkorban esetekben mindössze 3–5%-ban, szinte kizárólag B-sejtes jelleggel fordul elő, serdülőkben már jellemzően magasabb (5–15%) arányban. Lényegében a 9-es és 22-es kromoszómák reciprok transzlokációjából származik (t(9;22)(q34;q11)), mely a 22-es kromoszómán az ABL1/BCR (Abelson leukemia viral proto-oncogen; breakpoint cluster region) konstitutív aktív tirozin-kináz-aktivitását kiméra fúziós géntermékhez vezet. Normál esetben az ABL1 aktivitását az N-terminális regulatorikus régiója szorosan (negatívan) kontrollálja, mely a transzlokáció során lényegében elvész. A fúziós protein mérete a pontos kromoszomális töréspontoktól függ, azonban a legtöbb beteg egy 190 kDa méretű, p190 fehérjét expresszál szemben a krónikus myeloid leukaemi-



1. ábra: A BCR-ABL fúziós gén struktúrájának sematikus ábrázolása (2)

ában (CML) megjelenő p210 formával, mivel a töréspont a minor breakpoint cluster régiót érinti a Ph+ALL esetek 90%-ában (1. ábra) (2). A p190 szerepet játszik számos, az ABL1 normál funkciójának tekinthető apotózist és sejtosztódást reguláló folyamat, szignálút vonal működésének módosításában, fokozott aktivációjában, mely végeredményben fokozott sejtproliferációhoz, csökkent apoptózishoz, fokozott sejtmigrációhoz, DNS-repair zavarhoz vezet. Ezen útvonalak között JAK-STAT, a Myc, a P3IK, Ras-MAPK részvétele érdemel említést. Tekintve a TKI-k hatékonyságát, a *BCR-ABL1* mutáció egyértelműen fő driver mutációnak tekinthető (1).

Diagnózis

A Ph+ ALL diagnózisa a t(9;22)(q34.1;q11.2) transzlokáció azonosításán alapul a leukaemiás sejtekben. Az esetek 90%-ában konvencionális karyotipizálással G-sávozással azonosítható az eltérés. Érzékenyebb a detektálásban a fluorescens in situ hybridizáció (FISH) különösen a reverz transzkriptáz polimeráz lánc reakció (RT-PCR) módszerei, melyek igen érzékenyek, perifériás vérmin-tárból is kiválóan működnek.

Kezelés

A Ph+ ALL esetek ~90%-a komplett remisszióba (CR) hozható, azonban kizárólagos kemoterápia

mellett az esetek jelentő részé 1 éven belül relabál, ezt követően igen alacsony 10% körüli túlélést eredményezve ezen kiújult csoportban. A HSCT alkalmazásával – a donorforrás idegen, testvér vagy autológ jellegétől függően – a túlélés jelentős mértékben, 40–65% körülire emelkedett, azzal együtt, hogy az autológ HSCT-t magasabb relapsusráta kíséri. Az eredmények egyértelműen jobbák az első remisszióban elvégzett transzplantáció esetén, főleg TBI kondicionálással, akut graft versus host előfordulása mellett (1).

A TKI-k megjelenésével jelentős előrelépés szemtanúi lehetünk, így a pre-imatinib periódusban látott 5 éves EFS 55%-os (eseménymentes túlélés), az OS 62%-os (teljes túlélés) értéke imatinib + kemoterápia mellett 81,3%-ra, illetőleg 87,5% körüli szintre emelkedett (3).

Tirozin-kináz-inhibitorok (TKI)

A TK gátlásának két fő módja lehet, a kompetitív vagy az allostericus gátlás. Az első mechanizmussal működnek az ATP-kötő régió kompetitív inhibitorai (imatinib, dasatinib), melyek I-es vagy II-es típusúak lehetnek attól függően, hogy az aktivált/foszforilált vagy éppen a deaktivált/defoszforilált formához képesek kötődni. Jellemzően gyengén kötődnék, ezért sok „off-target” mellékhatással. A másik típus a TK regulatorikus régiójához kötőve alloszterikus módon jóval szelektívebben képes működni (4).



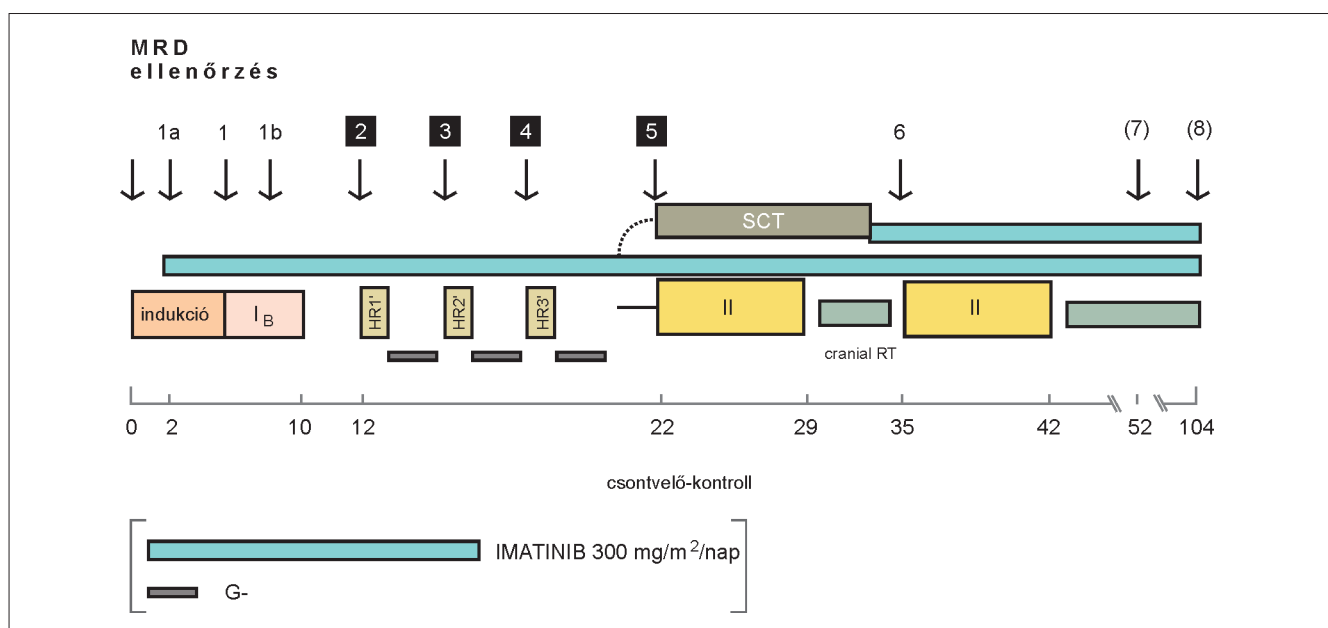
A tirozin-kináz-inhibitorok forradalmasították a Ph+ ALL kezelését. Kemoterápiával kombinációban alkalmazva jelentősen javították a betegek eseménymentes túlélését (EFS), mintegy eltörölve a Ph-transzlokáció negatív prognosztikai hatását. Az első regisztrált TKI az imatinib volt, melyet követtek a második generációs (dasatinib, nilotinib, bosutinib) és jelenleg a 3. generációs (ponatinib) inhibitorok, mely utóbbiak imatinib rezisztencia kialakulása esetén is aktivitást mutatnak. Hatékonyaságuk révén mára beépültek a Ph+ ALL rutin kezelésbe.

Imatinib mesylate: az imatinib aktivitást mutat a tirozin-kináz „III subclass family” tagjai ellen, mely az ABL-t, a „stem cell factor receptort” (c-KIT), a „platelet-derived growth factor-b”-t és az „ABL-related” géneket foglalja magába. Az első BCR-ABL orális inhibitor, mely 2001-ben kapott engedélyt CML kezelésére, az ATP-kötő régióhoz kötődve meggátolja a tirozin-kináz aktív konformációs átalakulását, I-es típusú-hatással. Fázis I vizsgálatban egészen 570 mg/m² dóziséig minimális, nagyrészt Grade 1-2 toxicitást mutatott (hányinger, hányás, gyengeség, hasmenés, transzamináz-szint emelkedése). Javasolt alkalmazási adagja 260–340 mg/m². Fázis II/III tanulmányban a kemoterápia plussz imatinib 88+11% 3 éves EFS-t eredményezett a korábbi historikus 35+4%, a testvérdonoros HSCT 57+22%, illetve az idegdonoros HSCT 71,6%+19% értékeihez képest. Így szerepét a gyorsabb, hatékonyabb remisszió indukcióban, a korábbi és gyakrabban elvégezhető, egyben a legjobb antileukaemiás hatást biztosító HSCT-ben, s kevésbé a hosszú távú túlélést nyújtó lehetőségben látták (1, 4).

Az imatinib szájon át adagolható, gyorsan felszívódó, 13–16 órás féléletidejű ágens, lehetővé téve napi 1szeri adagolását. Előnye mellett hátránya, hogy az imatinibrezisztencia gyors megjelenése akár az esetek harmadát érinti. A primer rezisztenciát a komplett hamatológiai remisszió (CHR) el nem éréseként 3 hónapos vagy a 6 hónapos kezelés utáni parciális citogenetikai remisszióként (CCR) definiálhatjuk.

A második generációs, potensebb inhibitorok (dasatinib, nilotinib, bosutinib)

Dasatinib: II-es típusú, 325-ször aktívabb orális ABL-inhibitor, imatinibrezisztens esetekben is hatékony, legkevésbé a *T315I* mutációs esetekben. Antileukaemiás hatását a Stat-5 és SRC-kináz gátlásoknak is köszönheti, illetőleg hatásában érintett a MAPK, BCL-2 útvonal is. Legfőbb előnye, hogy penetrál a központi idegrendszerbe (CNS), így CNS+ esetekben ez a választandó ágens. Valamelyest több mellékhatással bír, mint az imatinib (4). A COG AALL0622 fázis-II vizsgálatában, újonnan diagnosztizált Ph+ betegekben az 5 éves túlélés az AALL0031, az imatinibbel hasonló felállásban vezetett tanulmányhoz hasonlóan adódott (86+5%). A HSCT a magas rizikójú/lassú responderek számára, illetőleg a családi identikus donorral rendelkezők részére volt ajánlott. A standard rizikójú, donorral nem rendelkező betegek a dasatinibet az indukció 15. napjától az intenzív kezelés után még 120 hétig kapták, a CNS-pozitívak koponya sugárkezelésben részesültek. A CNS-relapszus aránya 15+6% volt. Ezen tanulmány alapján a HSCT-t a



2. ábra: EsPhALL 2010 protokoll vizsgálati sémája (5)



továbbiakban a lassú responderek részére ajánlották (4).

A CA18-372 fázis-II vizsgáltban az EsPhALL (European intergroup study of post induction treatment of Philadelphia chromosome positive ALL; 2. ábra) kezelés mellé az indukció 15. napjától 60 mg/m² dasatinibet adtak, az MRD-t a 78. napon, illetve a 1b fázis végén kontrollálva. Azon betegek akik 3 további intenzív blokk után is MRD pozitívak maradtak CR1-ben HSCT történt, opcionális dasatinib fenntartó kezeléssel, míg a többi beteg 2 évig volt kezelve. A CR1-ben transzplantált betegek arány 14% volt, szemben az EsPhALL 80%-os arányával (4, 5).

Az EsPhALL2004 tanulmány a BFM rutin kemoterápia mellé az indukció végétől alkalmazott imatinibet, 10% előnyt eredményezve a betegségmentes túlélésben (DFS).

Az EsPhALL 2010 tanulmányba 155 beteg került bevonásra 2010–14 között, a betegek 34% volt magas rizikójú (MRD>10⁻³ a 78. napon, non-response, prednisolon rossz válasz). Az MRD értékeket az indukció végén, a konszolidáció végén, és a HR3-blokk után értékelték. Az 5 éves OS 71,8%, az EFS 57%, a kumulatív relapszus 26,9%, a CR-ráta 97% volt. A leggyakoribb komplikáció az infekció (39%) a gasztrotoxicitás (6%) az osteonecrosis (5%) volt. A 2004-es protokollban a poszt-indukcióban alkalmazott imatinib kumulatív adagolási ideje 15 hónap volt, szemben EsPhALL2010 kumulatív 24 hónapjával. A jelenleg folyamatban lévő EsPhALL2017 tanulmány egyrészt az imatinib hatékonyságát két eltérő intenzitású kemoterápiás gerinccel kombinálva tanulmányozza összehasonlító fázis-III vizsgálatában, másrészt az imatinib toxicitását, hatékonyságát HSCT-t követő alkalmazása során (3, 5).

A St. Jude Total XVI tanulmánya a rutin kezelés mellé 22. naptól különböző TKI-t alkalmazva az 5 éves EFS 68,6+19,2%-nak adódott a TKI előtti időszak 31,6+9,9%-hoz képest igazolva a TKI kezelés előnyét a kimentel szempontjából.

Az imatinib 300 mg/m² és a dasatinib 80 mg/m² dózisát hasonlította össze egy fázis III randomizált vizsgálat. A 4 éves OS- és EFS-érték 71% és 88,4% volt a dasatinib, 48,9%, illetve 69,2% az imatinib ágon. A relapszusráta 19,8%, illetve 34,4%-nak adódott, ezen belül a CNS relapszus 2,7%, valamint a 8,4% volt a dasatinibbel, illetőleg az imatinibbel kezelt csoportban, hasonló toxicitási profil mellett (4).

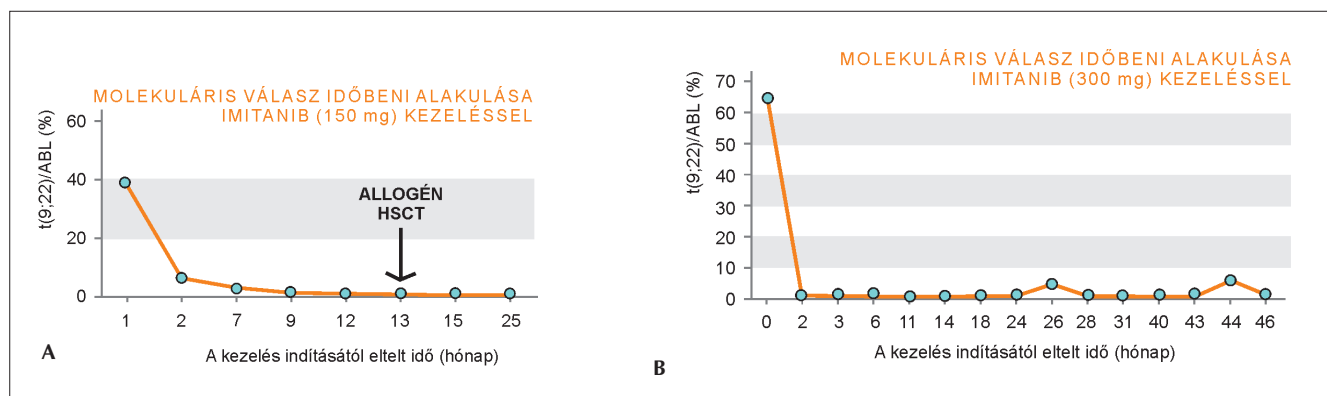
Esteközlésben hatékonynak találták az áthidaló dasatinib monoterápiát Ph+ ALL HSCT utáni relapszusát követően komplett molekuláris remissziót elérve, a második HSCT után 12 hónapos követéssel.

Nilotinib: 20–50-szer potensebb az imatinibnél, a legtöbb imatinibrezisztens esetben hatékony, kedvezőbb. mellékhatásprofilal. Dózisa jellemzően 230 mg/m² 2-szer naponta. Korlátozottak az adatok.

Ponatinib: 3. generációs készítmény, hatékony a 1-2 generációs készítményekre mutató rezisztenciát okozó mutációk esetén (*T315I*, *M244V*). Korlátozott gyermekkorai adatok, esetközlések állnak rendelkezésre, melyek alapján ~10 mg/nap dózisban jól tolerálható, hatékony ágensnek mutatkozik.

A TKI-k mellékhatás profilja

A korábban említett mellékhatásokon túl a TKI-kezelés jellemzően pleurális effúziót májtoxicitást, oedema hajlamot, növekedési zavart okoz. A dasatinib 100 mg napi dózisa mellett gyakoribb a myelotoxicitás (20–30%), főleg a thrombocytopénia (10–25%), a pulmonális hypertenzió (5%). A nilotinib gyakrabban jár hyperglykaemiával (10–20%), pruritusszal és bőrkiütésekkel ritkábban pancreatitisszel (<5%). A bosutinib főleg májtoxicitással és gyakran hasmenéssel (70–85%) jár. A mellékhatások gyakran dóziszfüggőek, és jellemzően reverzibilisek, dóziscsökkentésre vagy átmeneti felfüggesztésre oldódnak. A ponatinib súlyos,



3. ábra: Az imatinib kezelés melletti molekuláris válasz az első (A), illetőleg a második esetünkben (B)



akár életveszélyes vascularis thromboticus eseményekkel szövődhet, ezért a T3151 mutáció, illetőleg second-line kezelésre nem reagáló esetekre van fenntartva. Emellett magasabb arányban fordult elő bőrkütiés, amiláz/lipáz szint emelkedés (10%), és hipertenzió (50–60%; 20%-ban súlyos) (4).

Ph+ ALL eseteink

8 hónapos fiú gyermek került Ph+ ALL-lel diagnosztizálásra Ukrajnában. Kezelését BFM ALL-IC 2009 protokoll szerint, imatinib (150 mg/m²) kiegészítéssel kezdték. Kezelése 33. napján került átvételre klinikánkra (Debreceni Egyetem, Gyermek Hemeto-Onkológia) ahol diagnózisát megerősítettük (Ph+; mind a 20 citogenetikával analizált metafázisban). A csontvelő vizsgálata 0,025% reziduális blastsejtet detektált multicolor áramlási citometriával, 55% FISH Ph+ és 38,4% b3a2 transzkript detektálásával RT-PCR-rel.

Kezelését INTERFANT 06 protokoll szerint, imatinib 150 mg/m² dózisával folytattuk. A beteg korai molekuláris remissziót (MMR) ért el 3 hónap után. Azonban a MMR-t 12 hónap múlva nem tartotta a TKI kezelés mellett (BCR-ABL1 IS 0,82%; 256. napon), ezért idegdonoros transzplantációban részesült (MUD, HLA identikus) kezelése 404. napján (3A ábra). Komplet molekuláris választ detektáltunk, így jelenleg is CR-ban van.

A 10 éves fiú nyaki nyirokcsomó-duzzanat és általános tünetek miatt került vizsgálatra, vérképe extrém leukocytosist jelzett (Fvs 424 G/l), thrombocytopeniával (Thr 59 G/l) és enyhe anaemiával (Hgb: 102 g/l). A csontvelő vizsgálata 86% lymphoblastot detektált, citogenetikai vizsgálattal Ph+ blastokkal. FISH 98% t(9;22) transzlokációt, RT-PCR 76,84% e1a2 BCR/ABL1 transzkriptet igazolt. Kezelése ALL IC-BFM 2009 szerint indult, 15. napon az BCR-ABL1/ABL ráció az eredeti 76,84%-ról 65,52%-ra csökkent. Imatinib indult 300 mg/m² dózisban (3B ábra). Második hónapra hematológiai remissziót értünk el, alacsony molekuláris klón terheléssel (RT-PCR). A MMR 0,1% alatti transzkripttel a 12. hónapra értük el. Stabil molekuláris remisszióját ezidáig tartotta, amikor önkényes gyógyszerelhagyást követően 2 hónapon belül relabált. Újraindított imatinib monoterápiá

mellett hamar ismét hematológiai remisszióba került. Kezelését ALL relapszus protokoll szerinti kezeléssel egészítettük ki, majd a molekuláris válasz elmélyítésére dasatinib kezelésre váltottunk. Jelenleg HSCT-t tervezünk.

Összefoglalás

Az utóbbi években jelentős fejlődésnek lehetünk tanúi a gyermek ALL kezelését illetően, melynek része az egyre kifinomultabb rizikóadaptált kezelés. Az igen rossz prognózisú Ph+ betegek kezelésében jelentős változást hozott a tirozin-kináz-inhibitorok megjelenése, melyek alkalmazása úgy tűnik, hogy jelentősen megváltoztatta a korábban legjobb eredményt adó, lehetőség szerint első remisszióban elvégzendő HSCT indikációját. Azonban a betegség ritkasága, a rövid utánkövetési idők miatt további vizsgálatok szükségesek a TKI pontos helyét és szerepét illetően a jelenlegi kezelési sémákban, illetőleg a HSCT vonatkozásában. Jelenleg legcélravezőbbnek az indukciós kezelés végi MRD (Flow, PCR) magas értéke alapján tűnik ésszerűnek a HSCT kivitelezése.

Saját Ph+ ALL betegeink hematológiai remissziót érték el kemoterápia és imatinib kombináció mellett, melyet alacsony molekuláris terhelés kísért 3 hónappal a kezelés indítása után. A 12. hónapra egyik Ph+ ALL betegünk MMR-t ért el (BCR-ABL IS 0,077%), melyet követően emelkedő értéke miatt MUD HSCT-ben részesült. Ezt követően MMR mellett, 1 évvel a transzplantációt követően imatinib kezelését fel tudtuk függeszteni. Másik esetünk jelzi, hogy a TKI kezelés hatékony a remisszió indukcióban, annak fenntartásában, azonban elhagyását követően továbbra is probléma a relapszus, mely ugyan kiválóan reagál a TKI újraindítására, azonban a TKI kezelés nem eredményezte eseteinkben a HSCT elkerülését.

Előzetes adatok alapján a TKI terápia további kombinálása például a BCL2-inhibitor ventoclaxszal további javulást hozhat az eddig elért eredményekben, de egyértelmű, hogy további vizsgálatok és hosszú távú követés szükséges a TKI pontosabb szerepének tisztázásához, Ph+ esetek optimális kezelésének beállításához (4).

Summary

The treatment of pediatric Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia

Szegedi I et al; University of Debrecen, Clinical Center, Institute of Pediatrics, Pediatric Hematology-Oncology

The Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in childhood. The occurrence of translocation of Philadelphia (Ph) chromosome is rare, accounts for less than 5% of cases. As a general rule, they are considered as high risk due to the low, 20–30% survival with chemotherapy alone. Applying hematopoietic stem cell transplanatation



(HSCT) the survival can be increased to around 60%. Tyrosine-kinase inhibitors have revolutionized the former clinical approach owing to the significantly better event-free survival with combination treatment of TKI and chemotherapy, questioning as well the real advantage and accurate indication for HSCT of patients in first remission. Imatinib was the first generation TKI and the prototype of targeted therapy. It was followed by the 2nd (dasatinib, nilotinib, bosutinib) and the 3rd-generation (ponatinib), with the promising higher efficiency. Application of TKIs became an integral part of management of patients with Ph+ hematopoietic neoplasias, however, pediatric experiences with the use of TKIs are, still limited. We present two cases of Ph+ ALL treated at our center, as well.

KEYWORDS acute leukemia, Philadelphia chromosome, tyrosine-kinase inhibitor

Irodalom

1. Koo HH. Philadelphia Chromosome-positive Acute lymphoblastic Leukemia in Childhood. Korean J Pediatr 2011; 54:106-10.
2. Klein A, Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. Nature. 1982; 300(5894):765-7.
3. Zawitkowska J, Lejman M, Plonowski M, et al. Clinical outcome in Pediatric Patients with Philadelphia Chromosome Positive ALL Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors plus Chemotherapy- The experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group. Cancers 2020; 12:3751.
4. Cerchione C, Locatelli F, Martinelli G. Dasatinib in the Management of Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Frontiers in Oncology. 2021; 11:632231.
5. A Biondi, V Gandemer, PD Lorenzo, et al. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. The Lancet 2018; 12:e641-652.
6. Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of Dasatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Jama Oncol 2020; 6:358-66.

Útravaló tudnivaló

- A Philadelphia-pozitív akut lymphoid leukaemia ritka, az összes eset kevesebb, mint 5%-a.
- Prognózisa kedvezőtlen, csak kemoterápiával 30%, allogén őssejtátültetéssel 60% körüli arányban gyógyítható.
- A t(9;22) kromoszomális transzlokáció eredményeképpen létrejövő, tirozin-kináz-aktivitású fúziós fehérje gátlása tirozin-kináz-inhibitorokkal hatékony terápiás módszer, elsősorban az EFS megnyújtásában.
- A első generációs imatinibbel és a második generációs dasatinibbel van a legtöbb gyermekgyógyászati tapasztalat, azonban pontos szerepük, adagolási rendjük további vizsgálatokat igényel.

Tesztkérdések

- 1. A Philadelphia-pozitív akut lymphoid leukaemiára igaz,**
- a) Ritka, az ALL-esetek mindössze 3–5%-ában előforduló forma.
 - b) Allogén őssejtátültetéssel a betegek túlélése jelentősen, 60%-körülre fokozható.
 - c) BCR-ABL genetikai átrendeződés, mint fő driver mutáció szerepel.
 - d) Az egyik legjobb prognózisú leukaemafajta.

2. A tirozin-kináz-inhibitor terápia

- a) Javítja a Ph+ ALL esetek 5 éves eseménymentes túlélését (EFS).
- b) Segítségével teljesen kiváltható az allogén őssejtátültetés.
- c) A második generációs dasatinib potensebb, hatékonyabb inhibitor, mint az első generációs imatinib.
- d) A TKI-k lényegében mellékhatások nélkül alkalmazhatók.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyseg.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Czeglédi Edit

AZ OBEZITÁS MAGATARTÁSTUDOMÁNYI VONATKOZÁSAI

A kötet az elméleti tudás mellett a mindennapi klinikai munka keretében is jól alkalmazható gyakorlati készségekkel ruházza fel a szakembereket, az egészségügyi ellátórendszer valamennyi szegmensében.

■ Legendus ára: 6670 Ft

www.semmeleiskiad.hu



A retinoblastoma kezelésének átalakulása Magyarországon a 90-es évektől napjainkig

Klaus Laura^{1,2}, Maka Erika dr.², Szikora István dr.³, Bánusz Rita dr.¹, Csákány Béla dr.², Fodor Mariann dr.⁴, Csóka Monika dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

² Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika (Igazgató: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

³ Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézet (Igazgató: Erőss Lóránd dr.)

⁴ Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szemklinika (Fodor Mariann dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Csóka Monika dr.

1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

E-posta: csoka.monika@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A retinoblastoma egy ritka, gyermekkori malignus daganat, mely a fejlődő retinasejtekből alakul ki a szem belsejében. Időben felismert betegség, gondosan megtervezett, időben megkezdett és személyre szabott kezelés esetén jó prognózis várható. A gyermekek életének megmentése mellett a szemből és a látás megőrzése is a kezelés célja, mely jelentős mértékben befolyásolja a betegek életminőségét. Ritka betegségek esetében – különösen, ha ellátásuk társszakmák szoros együttműködését igényli – a betegek gyógyulási esélyeit jelentősen javítja, ha ellátásuk központosítva történik. Ennek egyik szép példája a retinoblastoma ellátásának átalakulása Magyarországon az elmúlt évtizedekben. Míg korábban a Gyermekonkológiai Hálózat valamennyi központja kezelt 1-1 beteget évente retinoblastomával, mára az ellátás kizárólag a Semmelweis Egyetemen történik szoros együttműködésben a gyermekonkológusok és szemészek között. Ez az együttműködés új diagnosztikus és terápiás eljárások bevezetését tette lehetővé, mely további szakemberek segítségével (intervenciós radiológia) a kezelési eredmények jelentős javulását eredményezte.

KULCSSZAVAK retinoblastoma, központosítás, kemoterápia, enukleáció, sugárkezelés, lokális kezelés

A retinoblastomáról általában

A betegség első leírójaként Pawius volt 1597-ben, aki egy hároméves kisfiú boncolása során figyelt fel a szemben levő daganatos betegségre. A retinoblastoma a leggyakoribb gyermekkori intraocularis malignus daganat, mely az összes gyermekkori daganat 3–4%-át teszi ki. Incidenciája élve születésekre számolva 1:14 000–18 000. Afrikában és Ázsia egyes részein magasabb az előfordulása és mortalitása is, feltehetően a késői diagnózis és a korlátozott kezelési lehetőségek miatt. Évente megközelítőleg 8000 beteg kerül diagnosztizálásra világszerte. Magyarországon évi 4–6 esetet ismernek fel. A betegség előfordulási gyakorisága mindkét nemben megegyezik. A retinoblastoma fiatal gyermekkorban manifesztálódik, a diagnózis felállításakor a gyermekek 95%-a 5 év alatti. A betegség túlélése fejlett országokban 90% feletti, míg fejlődő és fejletlen országokban csupán 40–70%. A daganat növekedése lehet endo- és exofitikus. Üvegtesti szóródás, nervus opticusok infiltrációja,

intracranialis terjedés előfordulhat. Távoli metasztázisok előrehaladott esetben jelennek meg, leggyakrabban a nyirokcsomókban, csontokban, májban és a tüdőben.

Genetikai háttér

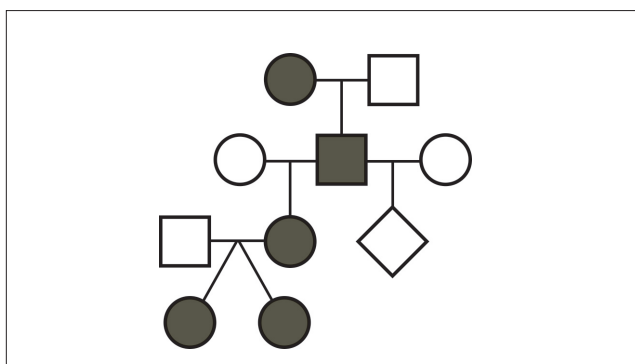
A daganat kialakulása hátterében a sejtciklus szabályozásában szerepet játszó *RB1* gén biallélikus mutációja áll. Az *RB1* gén a 13q14 kromoszómán helyezkedik el, és fehérjeterméke a G1/S átmenetnél játszik fontos szerepet. Hipofoszforilált formája komplexet képez az E2F transzkripciós faktorról, így gátolva az S fázis gének transzkripcióját és így az osztódást. A RB fehérje hiánya vagy mutációja az E2F faktor konstans aktiválódásához és így szabályozatlan sejtosztódáshoz vezet.

A retinoblastoma 25%-ban örökletes, míg 75%-ban sporadikus megjelenésű. Az örökletes esetek 80%-a bilaterális, 15%-a unilaterális és 5%-a trilaterális (pinealoblastomával társuló) forma.



Örökletes esetekben – Knudson kettős találat elmélete szerint – az egyik allél mutációja már a csírasejtekben jelen van, a második, ún. funkcióvesztő mutáció a retina fejlődése során következik be. Ezen mutációk gyakran pontmutációk, de lehet inzerció, delécio, promoter hipermetiláció is a betegség hátterében. A sporadikus esetek 98%-ában mindkét funkcióvesztő mutáció a retina sejtjeiben alakul ki, míg a fennmaradó 2%-ban a MYCN protoonkogén szomatikus amplifikációja áll a háttérben. Örökletes esetekben számítanunk kell multifokális góckra, illetve az átlagpopulációhoz képest nagyobb számban kialakuló szekunder malignus tumorokra, melynek kockázata közel 7%. Osteosarcoma, chondrosarcoma, melanoma és leukaemia fordulnak elő leggyakrabban. Ezen betegeket genetikai vizsgálattal tudjuk kiszűrni és rizikoadaptált utánkövetésüket pontosan megtervezni.

A genetikai diagnózis felállítása perifériás vérből, ill. a szem eltávolításakor közvetlenül a tumorszövetből is megtörténhet. PCR és MLPA technika alkalmazásával a perifériás vér vizsgálatával a mutációk 85–90%-a biztonsággal kimutatható. Ismert családi anamnézisű gyermekek esetén költséghatékonyabb Sanger szekvenálást végezni, de végezhető új generációs szekvenálás is. Újonnan felfedezett esetekben a szülők genetikai vizsgálata is ajánlott a többi utód esetleges érintettsége miatt. A betegség penetranciája általában 95% fölötti. A c.1981C>T/p.Arg661Trp mutáció penetranciája eltérő az anyától vagy az apától való öröklés esetén. Az anyától örökölt mutáció esetén 10% az esélye a betegség manifesztálódásának, míg apai



1. ábra: Négy generációban jelen lévő retinoblastoma egyik általunk gondozott érintett családjában

öröklődés esetén ez 70% az eltérő promóter-metiláltság miatt.

Mivel a betegség autoszomális domináns módon öröklődik, gyakori a családon belüli, akár több generáción át észlelt halmozódás (1. ábra). Napjainkban lehetőség van prenatális diagnosztika elvégzésére is. In vitro fertilizációval és embrióselekcióval egészséges, mutációt nem hordozó utód nemzésére is van mód.

Tünetek

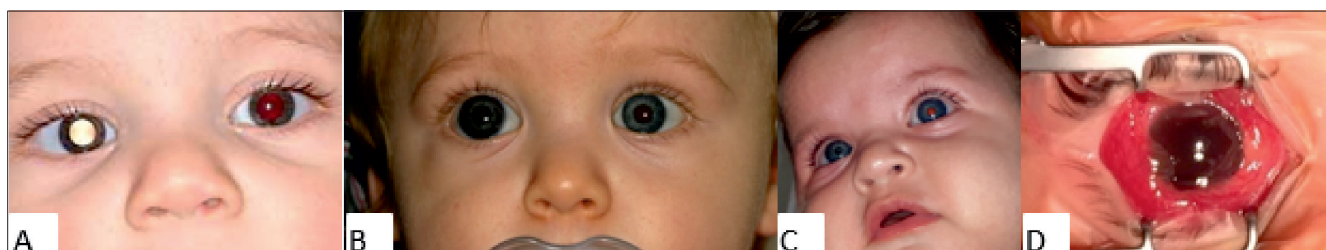
Az első tünetek között leggyakrabban a leukocoria vagy macskaszemtünet észlelhető abnormális vörösfény reflexszel. Ezt követi a strabismus és a látásromlás. További tünetek lehetnek a patológias pupillareflex, könnyezés, uveitis, hyperaemia, buphthalmus, glaucoma, inflammáció, retinapigmentáció (2. ábra). Ha későn, előrehaladott stádiumban kerülnek a gyermekek diagnosztizálásra, rosszabb terápiás eredményekkel kell számolnunk.

A diagnózis felállítása, staging

A diagnózis felállításának alapja az oftalmoszkópia, mely kizárólag pupillatágítás mellett értékelhető. Nem kooperáló betegnél a vizsgálatot altatásban kell végezni. A fundus vizsgálatát segíti a széles látószögű funduskamera (RetCam), mely a diagnózis felállítása mellett a terápia tervezését és a betegek utánkövetését, valamint a nemzetközi szakmai konzultációt is lehetővé teszi. A daganat stádiumbesorolását szemészeti ultrahang és MR (koponya és orbita) segíti. Szöveti vizsgálatra csak előrehaladott daganatok miatt végzett enukleációt esetében van lehetőség. Citológia készíthető liquorból és üvegtesti folyadékból.

Klasszifikáció

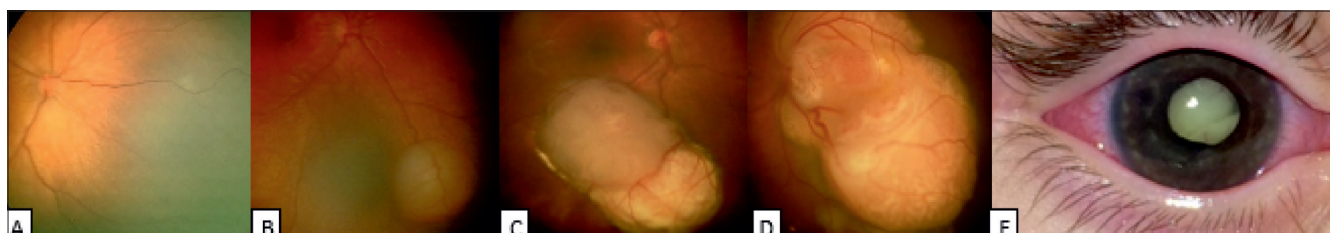
A tumor klasszifikációja elengedhetetlen a prognózis megállapításához és a kezelési terv felállításához. Régebben a Reese–Ellsworth-klasszifikáció használata volt elterjedt, mely elsősorban a sugárterápiás kezelések tervezésénél nyújtott támpontot. Ezen kezelési modalitás háttérbe szorulásával a fent említett klasszifikációt felváltotta az IIRC



2. ábra: A retinoblastoma gyakori tünetei: leukocoria (A), buphthalmus (B), kancsalság (C), gyulladás (D)

**1. táblázat: IIRC klasszifikáció**

A	Nagyon alacsony kockázatú daganat Kicsi, különálló daganatok, melyek a látóélességet nem veszélyeztetik Minden daganat 3 mm vagy annál kisebb, csak a retinára korlátozódik
B	Alacsony kockázatú daganat Üvegtesti és subretinalis szóródás nélküli daganatok A subretinalis folyadék a tumor alapjától 5 mm-nél nem terjed távolabb
C	Mérsékelt kockázatú daganat Különálló daganatok fikális üvegtesti vagy subretinalis szóródással bármely lokalizációban Legfeljebb 1 kvadránsnyi subretinalis folyadék
D	Magas kockázatú daganat Daganatok diffúz üvegtesti vagy subretinalis szóródással Több mint 1 kvadránsnyi retinaleválás
E	Irreverzibilis neovasculáris glaucoma Nagyobb üvegtesti vérzés Aszeptikus orbitális cellulitis Az elülső üvegtesti határfelület előtti daganat A szemlencsét elérő daganat Diffúz infiltratív retinoblastoma Phthisis bulbi



(International Intraocular Retinoblastoma Classification) (1. táblázat).

A retinoblastoma kezelése

Műtét (enukleáció)

Kezdetben az enukleáció volt az egyedüli terápiás lehetőség, melyet ma csak előrehaladott, E stádiumú szemeknél alkalmazunk. Fontos a szem ép resectiós széllel, megfelelő hosszúságú nervus opticus csonttal történő eltávolítása.

Magyarországon a gyermekek protézist kapnak, mely tökéletesen kell, hogy illeszkedjen az egyre növekvő szemgödörbe. Ezért a protézis a gyermek növekedésével cserére szorul.

Sugárkezelés

A kemoterápia megjelenése előtt az egyetlen szervmegtartó, lokális kezelési lehetőség a sugárterápia (EBRT) volt 45–50 Gy dózissal. Napjainkban csak elvétve alkalmazzuk a külső sugárforrás alkalmazásával történő sugárkezelést. Orbita vagy központi idegrendszeri terjedés esetén, esetleg távoli metasztázis kezelésében van létjogosultsága. Mellékhatásai közül legfontosabbak a súlyos arcfajlódási rendellenességek, csontdeformitások, optikus neuropathia, muszkuláris atrophia kialakulása, il-

letve nem elhanyagolható a másodlagos malignitások (rosszindulatú csont- és lágyrésztumorkok a sugármezőben) kialakulásának kockázata.

A sugárterápia egy lokális változata a brachiterápia, melyet kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt ritkán ugyan, de ma is alkalmazunk. Indikációját az egygócú, equator síkja előtt elhelyezkedő, 16mm-nél kisebb átmérőjű, 8 mm-t nem meghaladó vastagságú tumorok képezik. Az eljáráshoz I-125 vagy RU-106 izotópot használnak. A radioaktív plakkok 40–50 Gy dózisu lokális sugárzást képesek leadni 3 nap alatt.

Lokális szemészeti kezelés

Az elmúlt évtizedben mellékhatásai miatt a sugárkezelés egyre jobban kiszorult a helyi kezelésekközül, míg a lokális szemészeti kezeléseket egyre nagyobb arányban alkalmazzuk. Ezek A és B stádiumú retinoblastoma kezelésére önmagukban is alkalmasak lehetnek. Előrehaladott eseteknél pedig szisztémás kemoterápiával kombináltan alkalmazzuk a transpupillaris termoterápiát és krioterápiát.

Szisztémás kemoterápia

A kemoterápia megjelenése előtt a C stádiumú tumorok 50%-át, a D stádiumú tumorok több mint 70%-át kellett a sikertelen kezelésekkövetkeztében enukleálni.



A 90-es évek elejétől alkalmazunk szisztémás kemoterápiát, különböző gyógyszerek kombinációjával. Az idők során leghatékonyabbnak a carboplatin, etopozid és vincristin (CEV) kombinációja bizonyult. Általában maximum 6 ciklus alkalmazása javasolt, mivel az etopozid jelentősen fokozza a szekunder leukaemia kockázatát. A kombinált kezeléssel az A és B stádiumú tumorok 100%-ában, C stádiumú szemek 67%-ában és D stádiumú tumorok 55%-ában sikerül elkerülni az enukleációt. A kemoterápiát önmagában, de a korábban részletezett kezelésekkel kombinálva is alkalmazhatjuk.

Lokális kemoterápia

Az intraarteriális kemoterápiát (IAC) először 2007-ben az Egyesült Államokban *Abrahanson és munkatársai* alkalmazták sikeresen retinoblastoma gyógyítására, majd rendkívüli hatékonyságának köszönhetően gyorsan elfogadott kezeléssé vált a világ számos országában. Az eljárásnak köszönhetően az arteria ophthalmicán keresztül szelektíven juttathatunk a tumorhoz rendkívül hatékony kemoterápiás kombinációt (melphalan, topotecan), ezzel csökkentve a szisztémás mellékhatásokat. A megfelelő hatékonyság érdekében szemenként átlagosan általában három kezelés szükséges, három-négy hetente ismételve. A maradék betegség egyéb lokális szemészeti terápiával eradikálható. Hazánkban 2015-ben végeztük az első IAC-t. A technika használata nagy tapasztalatot, csapatmunkát (intervenciós szakember–szemész–gyermekonkológus) igényel. Az eljárás gyakorlott szakemberek kezében elsővonalbeli kezelés sok országban az unilaterális B, C és D, illetve bilaterális D és E stádiumú retinoblastoma esetén. Másodvonalban terápiaerezisztens vagy subretinalis terjedést mutató tumorok kombinált kezelésének részeként alkalmazható. A szemek megőrzése a szisztémás kemoterápia eredményeihez képest jelentősen emelkedett, A-C stádiumban csaknem 100%-os szervmegtartás érhető el, míg D stádiumban 94%, E stádiumban 36%. A szisztémás mellékhatások közül viszonylag gyakori (12%) a beavatkozás során jelentkező bradycardia és arrhythmia, ami a glomus caroticum ingerlésével magyarázható, és a katéter eltávolításával maradéktalanul szűntek a panaszok. Szisztémás mellékhatásként jelentkezhet még homloktáji hyperaemia, ödéma, láz, neutropenia, hányinger, bronchospasmus és anafilaxiás reakció. Lokális mellékhatásként leggyakrabban szem körüli ödéma és erythema, ptosis, üvegtesti vérzés, vascularis történések, retinaleválás, izolált szempillahullás, könnyezés jelentkezik.

Intravitrealis kemoterápia (IVIc) nyújthat gyógyulási lehetőséget üvegtesti szóródás esetén, hiszen a hipovaszkularizált szervet nem éri el megfelelő

koncentrációban a szisztémás kemoterápia.⁴⁸ Hazánkban ezt a kezelést is 2015-ben vezettük be. A kezelés során a lehető legvékonyabb tű (33 Gauge) és krioterápia használata indokolt a tumorszóródás kockázatának minimalizálása érdekében. A leghatékonyabb gyógyszernek a melfalan bizonyult, melynek az üvegtestbe juttatása előtt üvegtesti folyadék aspirációja szükséges a szemben kialakuló túlnyomás elkerülése végett. Ezzel a technikával azon szemek, melyekben üvegtesti szóródás volt jelen, 91%-ban megmenthető. Mellékhatás az esetek 3%-ában jelentkezik, melyek közül leggyakoribb az üvegtesti vérzés, conjunctivitis, retinaleválás, keratitis, cataracta és ödéma. A legújabb kezelési lehetőség az intrakamerális kemoterápia (ICC), mely az intravitrealis beavatkozáshoz hasonló technikával történik, de ebben az esetben a citosztatikumot az elülső szemcsarnokba juttatva érhető el a csarnokvízben jelen lévő tumorsejtek nekrozisa.

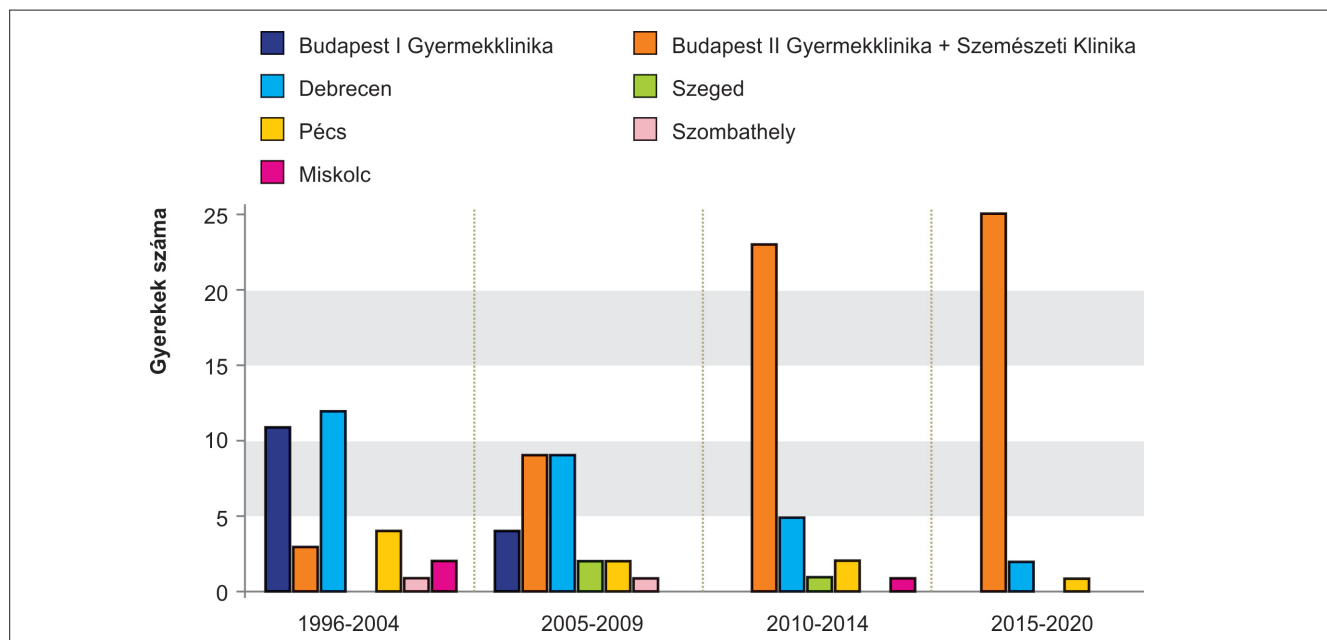
Központi idegrendszerben való terjedés esetén evidencia van intratekális vagy intraventriculáris topotecan alkalmazására is.

Magyarországi eredmények

Magyarországon 1971 óta valamennyi daganatos beteg gyermek ellátása a Gyermekonkológiai Hálózat Központjaiban történik. Korábban 11 központ kezelte a betegeket, ma 7 centrumban történik a gyermekek ellátása. Az elmúlt évtizedekben megindult egy törekvés a nagyon ritka gyermek-onkológiai betegségek kezelésének központosítására.

Mivel a retinoblastoma ritka betegség, évente Magyarországon 4–5 új beteget diagnosztizálunk. Ezért fontos, hogy a gyermekek ellátása egy nagy tapasztalattal rendelkező intézményben történjen. A központosított ellátás lehetőséget biztosít arra, hogy az ellátásukban részt vevő társszakmák szoros együttműködésben a gyermekek számára optimális, kombinált kezelést megtervezzék. 1971-től országsszerte 11, majd a 90-es évektől kezdve 7 központban kezeltük a retinoblastomás gyermekeket. Évi 4–5, újonnan diagnosztizált beteg esetében a 7 különböző központra elosztott ellátás még mindig nagyon kevés tapasztalathoz juttatta a szakembereket. Ezért hozott a Gyermekonkológiai Hálózat egy fontos szakmapolitikai döntést, mely alapján 2012-től kizárólag a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinika és Szemészeti Klinika kezeli és gondozza a gyermekeket (3. ábra).

Az egyközpontú ellátás lehetővé tette, hogy az újfajta kezeléseket (intraarteriális, intravitrealis és intrakamerális kemoterápia) – melyek a nemzetközi tapasztalatok alapján rendkívül sikeresen javították nemcsak a betegek túlélését, de a látás meg-

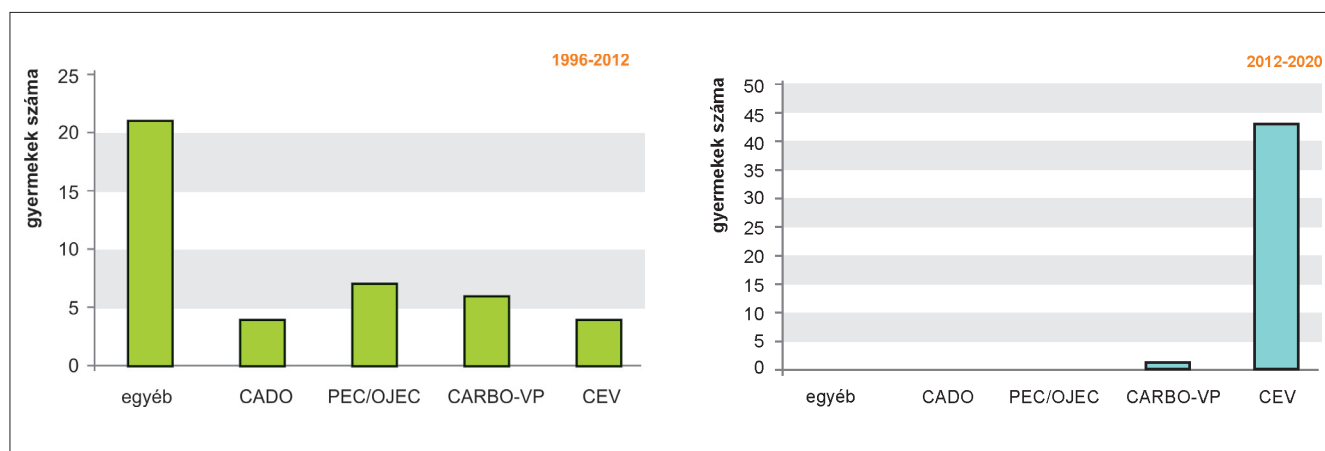


3. ábra: A retinoblastomával gondozott betegek számának változása a Gyermekonkológiai Hálózat egyes központjaiban

őrzését is – Magyarországon is bevezessük. A nagy tapasztalatot, speciális eszközöket és infrastruktúrát igénylő beavatkozások bevezetését hosszú előkészítési folyamat előzte meg. Az első intraarteriális 2015-ben, majd az első intravitreális kezelés 2016-ban történt meg egy olyan gyermeknél, aki korábban már több mint 12 ciklus kemoterápiát kapott lokális szemészeti kezelésekkel kiegészítve. A brachiterápia megjelenése (2004) előtt a külső sugárforrással történő besugárzás (IMRT) és enukleáció voltak a fő kezelési lehetőségek. 1996 és 2004 között a betegek 53%-a részesült teljes szem besugárzásában, míg 2004 és 2012 között csupán a betegek 3%-a kapta ezt a kezelést. Brachiterápiás kezelést összesen 16 gyermeknél végeztünk kemoterápiával és kombinált kezelésekkel alkalmazva. Az irradiált betegek között bizonyítottan magasabb arányban lép fel szekunder malignitás, gyakran akár évtizedekkel később.

Szintén a 2000-es évek elejére tehető a lokális szemészeti kezelések megjelenése. Rutinszerűen transpupillaris termoterápiát és krioterápiát alkalmazunk.

Intravénás kemoterápia a '90-es évek elejétől elérhető Magyarországon. Kezdetben nem volt egységes terápiás terv az intézetek között a retinoblastoma kezelésének tekintetében. A centralizáció előtt a gyermekek alig 10%-a részesült a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő CEV protokollban (4. ábra). Számos esetben a dokumentációban nem volt pontosan feltüntetve a beadott kemoterápia pontos mennyisége és összetétele. A legtöbb gyermek CEV protokoll mellett CADO, illetve OPEC/OJEC protokollban részesült, melyek neuroblastoma kezelésében használt kombinációk⁶⁵, de alkalmazásra került metotrexát-Ara-C, carboplatin-etopozid és ciklofoszfamid kombinációja is. Sokszor 13–14 ciklus kemoterápiát is kaptak a



4. ábra: Az intravénás kemoterápiás protokollok összehasonlítása a központosítás előtt és után



gyermek, ami súlyos kockázatot jelent a szekunder malignitások kialakulásában. E tekintetben kiemelendő a legtöbb protokoll által tartalmazott etopozid jelentősége, ami alkilálószer, leukaemia kialakulására hajlamosít. Ezen ismeretek tükrében különösen fontos az elmúlt években lezajlott változás, hiszen mára a lehető legalacsonyabb ciklus-számban alkalmazzuk kemoterápiát a késői mellékhatások minimalizálása érdekében. Lehetőség szerint a beadott vénás kemoterápiák számát hat ciklusban maximalizáljuk, és minden beteg egységesen, a nemzetközi standardnak megfelelő CEV sémával kezelődik (4. ábra). Ezen változtatások eredményeképpen az utóbbi nyolc évben 58 betegből csupán egy (1,7%) gyermeknél alakult ki szekunder malignitás (AML). 1996 és 2012 között ezzel szemben 60 betegből 4 (6,7%) szekunder malignitást észleltünk.

A központosítás lehetőséget nyújtott a legmodernebb kezelési technikák bevezetésére. 2015-től az intraarteriális, 2016-tól intravitreális és 2018-tól az intrakamerális kezeléseket is sikeresen alkalmazzuk központunkban. Ezidáig 19 gyermek részesült intraarteriális kemoterápiában: összesen 24 szemet kezeltünk 35 alkalommal. Intravitreális kemoterápiával 9 gyermek 9 szemét kezeltük összesen 54 alkalommal. Intrakamerális kezelést 3

gyermek 3 szemén összesen 11 alkalommal alkalmaztunk. Átlagosan 3-6 ciklus elegendő az intraarteriális kemoterápiás kezelésekből a teljes tumorregresszió eléréséhez. A szakirodalomban említett mellékhatások közül IAC esetén a beavatkozás alatt két esetben jelentkezett légzési- és szinuszarhythmia, mely a beavatkozás után spontán rendeződött. Egy esetben alakult ki arteria centralis vazookklúziója miatti irreverzibilis látásvesztés, egy-egy esetben pedig okklúziós retinopathia és choroideaatrophia lépett fel. Láz négy esetben jelentkezett. Bőrpír és periorbitalis ödéma a gyermekek csaknem felében volt észlelhető. Jellegzetes mellékhatás volt az izolált homloktáji alopecia és a szempillák kihullása. IViC következtében egy esetben szaruhártya-dekompenzáció lépett fel, melyet perforáló keratoplasztikával sikeresen kezeltünk.

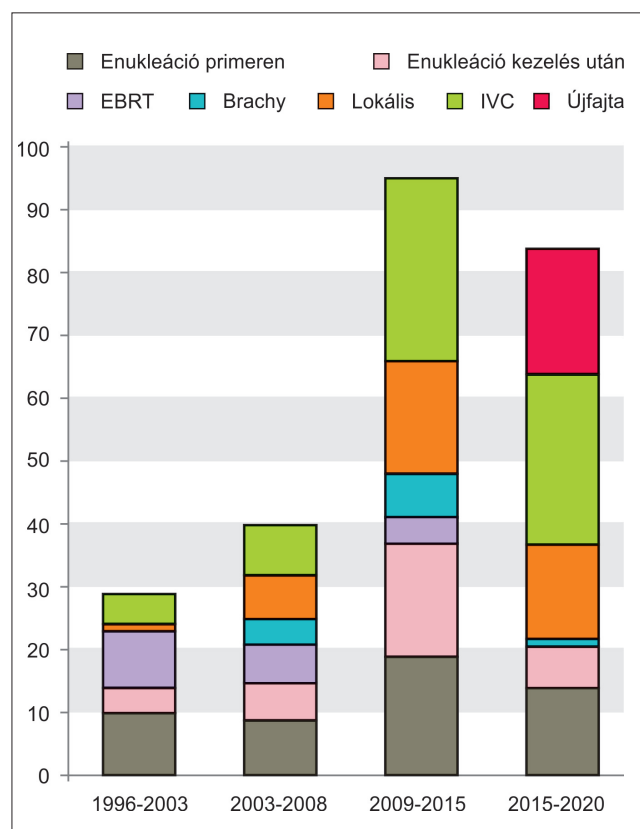
A kezelési modalitások változása az elmúlt 24 év alatt az 5. ábrán látható. A teljes szem besugárzást (EBRT) mára nem alkalmazzuk, és a brachiterápia is háttérbe szorult. Ugyanakkor egyre nagyobb arányban kerülnek alkalmazásra a lokális szemészeti kezelések. A szisztémás kemoterápia egységesen, kizárólag CEV protokoll szerint történik. Az újfajta kezelések (IAC, IViC) száma pedig meredeken nő. A primeren enukleált szemek száma sajnos továbbra is magas, aminek a hátterében a retinoblastoma gyakran késői felismerése áll. Ugyanakkor a sikertelen kezelés következtében eltávolított szemek száma lényeges csökkenést mutat az elmúlt években.

Összefoglalás

A rendkívül ritka retinoblastoma betegség esetében a központosított ellátás hatására új, nemzetközi standardnak megfelelő technikák kerültek bevezetésre, mely lényegesen javította a betegek életminőségét. Ezen technikák bevezetésével lehetőségünk nyílt olyan kiterjedt tumorok kezelésére is, melyeket korábban enukleálni kényszerültünk. Ezek a beavatkozások a látás megőrzésével jelentősen javítják a gyermekek életminőségét.

A centralizáció megkönnyíti a betegek hosszú távú, rizikóadaptált utánkövetését, folyamatos ellenőrzését is a kezelés befejezését követően, valamint segíti az öröklődő betegségben szenvedő családok gondozását.

Hosszú távú feladat ugyanakkor az egészségügyi szakemberek (gyermekorvosok, védőnők) edukációja, mely segítheti a betegség korai felismerését, és ezáltal csökkentheti az előrehaladott stádiumban felismert, primeren eltávolított szemek számát.



5. ábra: 1996–2020 között a kezelési modalitások átalakulása



Summary

Improvements in retinoblastoma therapy in Hungary since the '90s till today

Klaus L et al; 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Retinoblastoma is a rare pediatric intraocular malignant tumor arising from retina cells. Prognosis is excellent if the disease is early diagnosed, and personalized therapy is well planned and immediately started. The goal of treatment is to save the lives of children, to preserve the eyeball and vision, which affects the quality of life of patients. In the case of rare diseases, especially when their care requires close cooperation between co-professions, patients' chances of recovery are significantly improved if their care is centralized. One beautiful example of this is the transformation of retinoblastoma care in Hungary in recent decades. Whereas previously all centers of the Pediatric Oncology Network treated some patients with retinoblastoma per year, today care is provided exclusively at Semmelweis University in close collaboration between pediatric oncologists and ophthalmologists. This collaboration (involving also the help additional specialists, like interventional radiologists) enabled the introduction of new diagnostic and therapeutic procedures, which resulted in significant improvement in treatment outcomes.

KEYWORDS retinoblastoma, centralization, chemotherapy, enucleation, irradiation, local treatment

Irodalom

- Ortiz M V., Dunkel IJ. Retinoblastoma. J Child Neurol. 2016; 31(2):227-36. doi:10.1177/0883073815587943
- Balasopoulou A, Eokinos P, Pagoulatos D, et al. Symposium Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma Globe ? saving Treatments. BMC Ophthalmol. 2017; 17(1):1. doi:10.4103/ijo.IJO
- Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma - An Update. Asia-Pacific J Ophthalmol. 2017; 6(2):197-207. doi:10.22608/APO.201711
- Yousef YA, Al-Hussaini M, Mehyar M, et al. Predictive value of TNM classification, international classification, and Reese-Ellsworth staging of retinoblastoma for the likelihood of high-risk pathologic features. Retina. 2015; 35(9):1883-1889. doi:10.1097/IAE.0000000000000547
- Blach LE, McCormick B, Abramson DH. External beam radiation therapy and retinoblastoma: Long-term results in the comparison of two techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 35(1):45-51. doi:10.1016/S0360-3016(96)85010-3
- Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: Update on Current Management. Asia-Pacific J Ophthalmol. 2017; 6(3):290-5. doi:10.22608/APO.201778
- Abramson DH, Shields CL, Munier FL, Chantada GL. Treatment of retinoblastoma in 2015 agreement and disagreement. JAMA Ophthalmol. 2015; 133(11):1341-7. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.3108
- Shields CL, Santos MCM, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1999; 117(7):885-93. doi:10.1001/archophth.117.7.885
- Chan HSL, Gallie BL, Munier FL, Popovic MB. Chemotherapy for retinoblastoma. Ophthalmol Clin North Am. 2005; 18(1):55-63. doi:10.1016/j.ohc.2004.11.002
- Pekacka A. The Role of Intraarterial Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma. J Ophthalmol. 2020; 2020. doi:10.1155/2020/3638410
- Munier FL, Gaillard MC, Decembrini S, Bongiovanni M, Beck-Popovic M. Intracameral Chemotherapy (Melfalan) for Aqueous Seeding in Retinoblastoma: Bimodal Injection Technique and Related Toxicity in a Pilot Case Study. Ocul Oncol Pathol. 2017; 3(2):149-55. doi:10.1159/000453617
- Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. JAMA Oncol. 2020; 6(5):685-95. doi:10.1001/jamaoncol.2019.6716
- Temming P, Arendt M, Viehmann A, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. Pediatr Blood Cancer. 2017; 64(1):71-80. doi:10.1002/pbc.26193

Útravaló tudnivaló

- Ritka betegségek esetén a központosított ellátás javítja a kezelés eredményességét.
- Az új, korszerű kezelések (intraarteriális, intravitreális kemoterápia) alkalmazása segíti a gyermekek szemének és látásának megőrzését.
- A retinoblastomás betegek hosszú távú utánpótlásának megtervezésekor figyelembe kell venni a betegség genetikai hátterét és az alkalmazott kezeléseket.

Tesztkérdések

1. Retinoblastoma jellegzetes tünete lehet:

- macskaszem tünet (leukocoria)
- kancsalság
- látásromlás
- mindhárom

2. A retinoblastoma miatt alkalmazott sugárkezelés (EBRT) késői mellékhatásai

- szájszárazság
- második rosszindulatú daganat a sugármezőben
- kancsalság
- pajzsmirigyrák

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Aszparaginázaktivitás mérésével szerzett tapasztalataink

Müller Judit dr.¹, Egyed Petra dr.², Erdélyi Dániel dr.¹, Kovács Gábor dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

² Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Újszülött, Csecsemő és Gyermeosztály (Orvosigazgató: Kovács Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Müller Judit dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

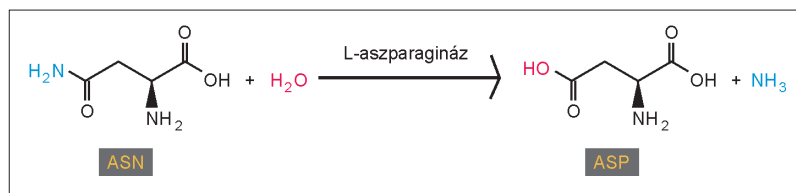
E-posta: muller.judit@med.semmelweis-univ.hu>

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedekben a gyermekkorban fellépő akut lymphoid leukaemia (ALL) túlélése megközelíti a 90%-ot. Ezen jó eredmény eléréséhez több faktor járul hozzá, többek között a kombinált gyógyszeres kezelés. Ez utóbbinak egyik fontos komponense az aszparagináz (ASP). A laboratóriumi technológiák fejlődésnek köszönhető egyre több gyógyszer esetében van lehetőség a terápiás gyógyszer-szint-monitorozásra (therapeutic drug monitoring, TDM). 2018. májusa óta már a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában is elérhető az ASP-aktivitás (AA) szintjének meghatározása. Jelen munkánk során az elmúlt 3 év alatt az AA mérésekhez kapcsolódó klinikai tapasztalatainkat mutatjuk be.

KULCSSZAVAK leukaemia kezelés, aszparagináz, aszparaginázaktivitás, csendes inaktiváció

Rövidítések

AA	aszparagináz-aktivitás
ALL	akut lymphoid leukaemia
ASP	aszparagináz
AT	antitest
HR	high risk (magas rizikó)
IU	International Unit (nemzetközi egység)
im.	intramuscularis
iv.	intravénás
LL	lymphoblastos lymphoma
MR	medium risk (közepes rizikó)
PEG	polietilén-glikol
REL	relapszus
SI	silent inactivation (csendes inaktiváció)
SR	small risk (alacsony rizikó)
TDM	therapeutic drug monitoring (terápiás gyógyszer-monitorizálás)



1. ábra: Az aszparagin enzimatis bontásának kémiai egyenlete (1)

L-Aszparagináz

Hatásmechanizmus. Az egészséges sejtek a nem esszenciális aminosavak közé tartozó aszparagint az aszparaginsavból állítják elő az aszparaginszintetáz segítségével. A lymphoblastokban nem található aszparagin-szintetáz, ezért a működésükhöz szükséges aszparagint a szérumból kell felvenniük. Az ASP enzim az aszparagin és a glutamin aminosavak bomlását katalizálja aszparaginsavra vagy glutaminsavra és ammóniára (1. ábra) (1).

A gyógyszerként adagolt ASP nem jut be a sejtekbe, hanem a szérumban aszparaginszintjét csökkentve gátolja a tumorsejtek DNS-, RNS- és fehérjeszintézisét, a sejtek expanzióját, ezzel apoptózist okozva (2, 3). A normál szérumban aszparaginszint 40–80 µM (4). A lymphoblastos malignitások kezelésénél a cél az aszparaginérték adekvát depléciója (a szérumban kevesebb mint 3 µM) és az aszparagin és glutamin szérumszintjének minimum 90%-os csökkenése (5).

Előfordulás. Az L-ASP sokféle élőlényben megtalálható. Létezik növényi és bakteriális formája, melyek evolúciósan és struktúrájukat tekintve is nagyon különböznek egymástól (6). A klinikumban azokat a bakteriális enzimeket használjuk, melyek a periplazmatikus térben (a baktérium sejtfala és sejtmembránja között) találhatóak, mivel kedvező



zőbb enzimkinetikával rendelkeznek és jelentős antitumor aktivitást mutatnak (7, 8).

Gyakorlatban használt készítmények. A vizsgálati időszakban Magyarországon 3 féle, bakteriális enzimet tartalmazó ASP készítmény volt elérhető. A natív *E. coli* (Kidrolase), ennek pegilált, azaz polietilénlikollal (PEG) kovalensen kötött formája (Oncaspar), valamint az *Erwinia chrysanthemii* által termelt ASP (Erwinase) (9).

In vitro mindhárom használt készítmény egyforma tumorsejt-pusztulást eredményez, azonban a farmakokinetikájukban nagy különbségek mutatkoznak. A PEG-ASP felezési ideje a leghosszabb, beadás után 5,7 napra becsülik, a natív *E. coli* ASP felezési ideje 1,28 nap az *Erwinia* ASP-jé a legrövidebb, nagyjából 15,6 óra. Mindhárom készítményt parenterálisan adagolva alkalmazzuk, a beteg testfelületére számolva, két órás infúzióban.

A terápia célja a teljes aszparagindeplécia a szérumban, de az ehhez szükséges pontos szérumaktivitás egyelőre még kérdéses. Egy egységnyi (IU) ASP az enzim mennyiség, amely maximális sebességgel 37 °C-on egy perc alatt 1 µmol L-aszparagin bomlását katalizálja 1 µmol ammóniává és 1 µmol L-aszpartáttá. A legtöbb terápiás protokollban a 100 IU/l feletti aktivitást határozták meg célként.

Vannak kutatások, amelyek szerint ennél alacsonyabb aktivitással is elérhető a teljes aszparagin deplécia, de ennek az ellenkezőjét állító vizsgálatok is születtek (10). Az ASP gyógyszer leiratában kétféle adagolási mód szerepel: im. és iv. Hazánkban csak ez utóbbit alkalmazzuk gyermekek esetében.

Mellékhatások. Az ASP parenterális adagolása lehet teljesen reakciómentes, azonban gyakran előfordul, hogy a betegnél valamilyen új tünet, panasz lép fel. A tünetek megjelenhetnek közvetlenül az infúzió adásakor, vagy akár napokkal-hetekkel későbbi is. Ez utóbbiak közé tartozhatnak thromboemboliás események, véralvadási zavarok, pancreatitis, transzaminázszint-emelkedés, szérumlipid és -fehérjeeltérések, diabetes (10, 11).

Az ASP infúzió adagolásakor a legenyhébb tünettől a súlyos, életveszélyes állapotot jelentő anafilaxiáig bármi előfordulhat. Ezért ASP infúzió indítása előtt minden esetben ellenőrizzük, hogy a megfelelő személyi, gyógyszeres és technikai feltétel rendelkezésre áll-e. Az infúziós reakció és a tényleges allergia elkülönítése nem egyszerű, még a tapasztalt személyzet számára sem. Ezek megkülönböztetésére nincs rendelkezésre álló protokoll, de segíthet a tünetek keletkezésének időpontja. Az antitest (AT) képződéshez szükség van előző találkozásra az antigénnel, amely során szenzitizálódik a szervezet, az infúziós reakció viszont gyakran fordul elő az első expozíciót követően (12).

Nem antitestmediált infúziós reakció. Az infúzióval összefüggő, nem AT-mediált reakciók oka lehet

citokin- vagy hisztaminfelszabadulás, komplementaktiváció, esetleg hyperammonaemia. Az ASP iv. adagolásának megkezdése után a szérum ammóniaszintje gyorsan a referenciaérték sokszorosára emelkedhet, amely okozhat hányingert, hányást, fejfájást, nyugtalanságot, szédülést, kiütéseket is, és járhat akár letargiával, anorexiával, bizsergéssel, zavartsággal, ébredési nehézséggel, hallucinációkkal (13). Mód van a szérumammóniaszint mérésére, azonban tudni kell, hogy a minta kezelése körülményes, mivel jég között szükséges tárolni és szállítani. Illetve nem szabad elfelejteni, hogy elfordulhat, hogy emelkedett ammóniaszint mellett egy időben allergia is fennáll.

Hiperszenzitivitás. Mivel az ASP egy nagy molekulatömegű, magas immunogenitású bakteriális fehérje, az emberi szervezet gyakran termel ellene AT-eket. Ezen AT-ek keletkezésének következtében igen gyakran előfordul hyperszenzitivitás, amely kialakulhat klinikai tünetekkel vagy szubklinikus formában, járhat lázzal, dyspnoéval, urticariával és hypotensióval, de életveszélyes állapotot okozó anafilaxiás reakció is létrejöhet. Ennek valószínűsége korrelál az AT-titerrel, amely ez esetben legjellemzőbben IgG4 típusú (10). Túlértékenységi reakció leggyakrabban a gyógyszer ismételt adása után következik be, az első alkalommal szenzitizáció történik, elsőként T-sejt-aktiváció, B-sejt-proliferáció és differenciáció plazmaszetté, majd ezt követően képződnek az AT-k (14). Ezen neutralizáló AT-ek egyben az enzim inaktivációját is okozzák. A súlyos hyperszenzitív reakciót tapasztaló betegek esetében nagyobb a valószínűsége, hogy alacsony AA-t és magas aszparagin szérumszintet mérhetünk röviddel az enzim beadása után. Az AT-képződést befolyásolhatja még az enzim preparációja és a terápia intenzitása. Ismételt expozíció hatására emelkedik az AT-képződés és a hyperszenzitivitás kockázata (15). Az enzim pegylálása csökkenti az immunogenitását, neutralizáló AT-képződést úgy, hogy csökkenti a gyógyszer reticuloendothelialis sejtek általi felvételét (16, 17).

A natív *E. coli* ASP használata során gyakoribb az AT-képződéssel járó reakció, viszont a PEG-ASP esetében általában súlyosabb. Egy 598 fős esetszámú kutatásban azt találták, hogy az L-ASP adását követően a betegek 41,2%-ánál fellépett valamilyen szintű reakció, a PEG-ASP-t kapó páciensek esetében pedig 13,5%-ban fordult elő, viszont az utóbbi esetben a súlyosabb (Grade 3-4) tünetek 71,6%-ban léptek fel, míg az L-ASP-nál ez az érték 14,2% volt (18). A PEG-ASP esetén akkor fordul elő gyakrabban AT-képződés, ha a terápia korábbi szakaszában a gyermek kapott natív *E. coli* ASP-t. A gyógyszer szünet nélküli, prolongált adagolása csökkenti az AT-képződést (19). PEG-ASP esetében az indukciós kezelések száma negatívan asszociált



a reakció megjelenésével, ez az L-ASP-ról nem mondató el. A hiperszenzitivitást mutató betegek-nél a terápiát azonnal le kell állítani, és más típusú ASP-re átváltani, a szérum enzimaktivitás további csökkenését megelőzendően 48-72 órán belül. Natív *E. coli* ASP hiperszenzitivitás esetén PEG-ASP-re szoktunk váltani, a PEG-ASP-vel szembeni túlérzékenységi reakciót követően csak az *Erwinia* adása jön szóba.

Csendes inaktiváció. A neutralizáló AT-vel rendelkező betegek sem feltétlen mutatnak túlérzékenységi tüneteket (20). Az AT-képződés fontos következménye lehet a csendes inaktiváció (silent inactivation: SI), amely az enzim inaktivációját jelenti az allergiás reakció felismerhető klinikai tünetei nélkül. Az AT-k képződése eredményezheti a gyógyszer felgyorsult clearance-ét, vagy teljesen inaktívvá is teheti azt. A betegek nagyjából 5–10%-ánál fejlődik ki SI. A prognózis szempontjából fontos az effektív ASP terápia, tehát ha nem megfelelő enzimaktivitást mérünk, akkor az *E. coli* ASP-t PEG-ASP-ra, a PEG-ASP-t *Erwinia* ASP-ra kell cserélni, amelyek ez esetben is hatékonyak lehetnek (21).

Terápiás gyógyszer-szint-monitorozás. Klinikai tünetek hiányában, illetve enyhe hiperszenzitivitási reakciók esetén a gyógyszer inaktivációja kizárólag TDM segítségével azonosítható. Jelenleg az SI azonosítására a legjobb és legmegbízhatóbb módszer az AA mély szintjének a mérése. A fals pozitív eredmények csökkentése érdekében az SI-t egy további független mintán is ajánlott igazolni. A cél a 100 IU/l feletti szérumszint fenntartása (5).

Közelmúltban több tanulmány is foglalkozott az ASP-nek a túlélési mutatókat befolyásoló szerepéről, és egyértelmű, hogy azon esetekben, ahol a tervezett ASP teljes adagját bármilyen okból nem kapta meg a beteg, ott az alapbetegség visszaesésének valószínűsége emelkedett (22, 23). Ennek megfelelően törekedünk, hogy minél több gyermek megkapja a tervezett ASP teljes adagját. Ehhez nyújt segítséget a TDM.

Saját eredmények

A vizsgálat célja annak megállapítása, hogyan tudjuk az AA mérését gyakorlatban hasznosítani. Hogyan alkalmazható optimálisan a csendes inaktivációk felismerésében, az allergiás reakció és egyéb infúziós reakciók elkülönítésében.

Betegek

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Hematológiai osztályán 2018.05.16. és 2021.08.31. között, ASP készítménnyel kezelt beteg esetében mért AA-kat vizsgálatuk retrospektíven. A fenti időszakban összesen 106 beteg kapott ASP-t. A 106 beteg közül 65 volt fiú és 41 lány. Az átlag életkor 8,0 év, a legfiatalabb beteg 13 hónapos, a legidősebb 17,9 éves volt a diagnózis felállításakor. Kilencvenegy beteget de novo ALL miatt, 8-at korábban diagnosztizált ALL relapszusa (REL) miatt, valamint további 7 beteg lymphoblastos lymphoma (LL) miatt állt kezelés alatt osztályunkon. A de novo ALL-s gyermekek közül 10-en az alacsony rizikójú (SR), 60-an a közepes rizikójú (MR) és 21-es a magas rizikójú (HR) ágnak megfelelően kapták a kezelést.

Módszerek

Mivel a SR és MR ágba tartozó betegek azonos ütemezés szerint kapják az ASP-t, így a kiértékelésénél egy csoportba vontuk össze őket. A REL-s és a LL-s betegek a protokolloknak megfelelően nem natív ASP-t, hanem Oncaspart kaptak, így őket is egy csoportba vontuk össze.

A mérési időpontokra az osztályunkon készült javaslat: „*Aszparagináz enzimaktivitás monitorizálás részletes tájékoztató az MGYGYT központoknak 2018. június 22.*” (24). A méréseket Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriuma végezi ELISA (Enzyme Linked Immuno Assay) módszerrel. A mérések időpontja különböző készítmények beadása után az eltérő enzimkinetikából kifolyólag

1. táblázat: Betegek és AA mérések száma, átlaga, megoszlása betegcsoportok szerint

	SR+MR	HR	REL+LL	összes
A betegek száma (db)	70	21	15	106
Összes AA mérés (db)	190	95	44	329
AA mérés (db)/beteg átlag	1–4 2,7	1–7 4,5	1–5 2,9	1–7 3,4
0–50 IU/l (AA mérés db) [%]	21 [11]	13 [14]	2 [4]	36 [11]
50–100 IU/l (AA mérés db)[%]	14 [7]	8 [8]	3 [7]	25 [8]
>100 IU/l (AA mérés db) [%]	155 [82]	74 [78]	39 [89]	268 [81]
AA átlaga (IU/l)	281	345	385	313



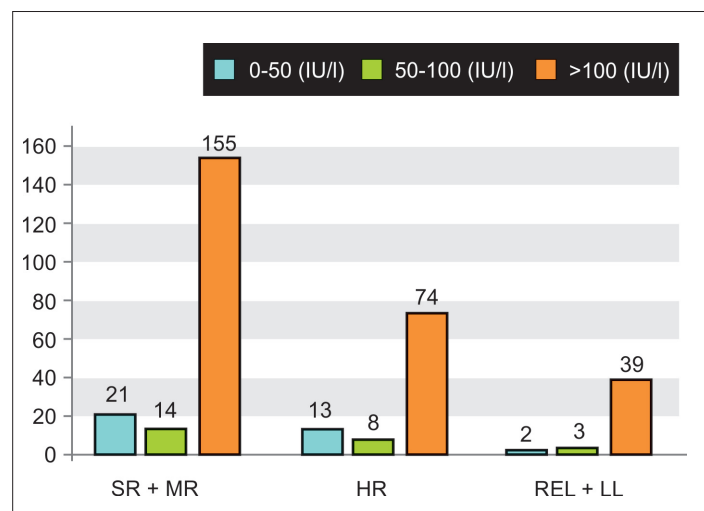
különbözik. A lényeg, hogy a mintavétel olyan időpontban történjen, mikor még várhatóan mérhető enzimaktivitás, vagyis „gyógyszer-mélyszt” áll fenn. Ez az időpont Kidrolase esetén a beadás után 2-3 nappal, Oncaspar esetén 1-2 héttel, Erwinase után pedig 1-2 nappal következik be.

Ha bármikor allergiás reakció lehetősége felmerült, de nem egyértelmű, és a beteg a dózis több mint 50%-át megkapta, a mintavételre Kidrolase esetén 2-3., Oncaspar esetén 4-7., Erwinase esetén pedig 1-2. napon került sor. Ha a dózis 10–50%-át kapta, Kidrolase esetén 1-2., Oncaspar esetén 3-5., Erwinase esetén pedig az 1. napon kell mintát venni. Ha a dózis kevesebb, mint 10%-át kapta a beteg, mérés csak a következő adag beadása után történik. Ha pedig az allergiás reakció egyértelmű, egyáltalán nem kell mérni az aktivitást. Készítményváltás esetén az új készítmény első adagját követően a rá vonatkozó intervallum után mérünk. A méréshez 1 ml vért vettünk EDTA-s csőbe, majd centrifugálás után, a plazma megtartásával még aznap küldtük a Laborba. Amennyiben a mintavétel hétvégre vagy munkaszüneti napra esett, úgy a mintát +2 és +8°C között tároltuk.

Eredmények

A 106 betegnél összesen 329 mérés történt. Az SR+MR csoportba tartozó 70 betegnél 190, a 21 HR betegnél 95 AA mérést végeztünk (1. táblázat).

A 15 REL+LL betegnél összesen 44 AA mérést végeztünk. Az SR+MR csoportban átlagosan 2,7 AA mérés történt betegenként, HR csoportban 4,5 és a REL+LL csoportban 2,9. Az SR+MR csoportban a 190 mérés közül 21 esetben (11%) volt 50 IU/l alatti az AA, 14 esetben (7%) 50 és 100 IU/l közötti és 155 esetben (82%) 100 IU/l feletti. Az HR csoportban a 95 mérés közül 13 esetben (14%) volt 50 IU/l alatti az AA, 8 esetben (8%) 50 és 100 IU/l közötti és 74 esetben (78%) 100 IU/l feletti. A REL+LL cso-



2. ábra: A mért AA-értékek megoszlása betegcsoportonként

portban a 44 mérés közül 2 esetben volt 50 IU/l alatti az AA, 3 esetben 50 és 100 IU/l közötti és 39 esetben 100 IU/l feletti (2. ábra).

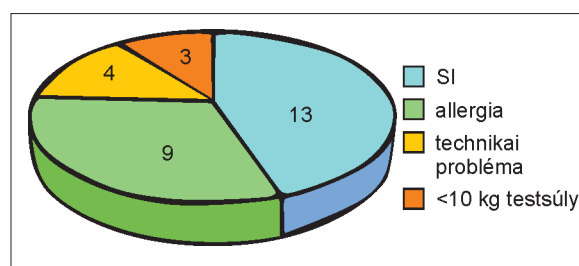
Összesen 36 mérés eredménye volt 50 IU/l alatt, ez 29 gyermeket érintett. Három, az SR+MR csoportba tartozó, 10 kg alatti fiú gyermeknél az indukciós kezelési szakban, a natív ASP adagolása során mértünk szubterápiás szintet. Négy gyermeknél az alacsony AA szintet technikai probléma következményének tartottuk. Kilenc gyermeknél az alacsony AA szint allergiás tünetek mellett AT jelenlétét igazolták. SI-t 13 gyermek esetében igazoltunk alacsony AA szint mérésével (3. ábra).

Megbeszélés

A vizsgálati időszakban 106 betegünkkel összesen 329 AA szintmérést végeztünk és ennek 81%-a (268/329) a terápiás tartományon belüli, vagyis 100 IU/l felett volt. Az esetek kevesebb mint 10%-ánál (25/329) mértünk 50 és 100 IU/l közötti szintet. Az 50 és 100 IU/l közötti aktivitások nem feltétlenül jelentik ténylegesen a gyógyszer inaktivációját, viszont minél alacsonyabb az érték, annál valószínűbb. Ezen betegeknél nem történt módosítás a terápiában. Szubterápiás, vagyis 50 IU/l alatti AA-t 36 esetben mértünk, 29 gyermeknél. Három, az SR+MR csoportba tartozó fiúnál már az indukciós kezelési szakban, a natív ASP adagolása során mértünk 50 IU/l alatt AA-t. Mindhárom gyermek testsúlya 10 kg alatt volt, így felmerült, hogy ezen esetekben a gyógyszer metabolizáció gyorsasága állt az alacsony AA szint mögött, Ennek megfelelően terápiás módosításra ezen kezelési szak alatt nem került sor.

Az AA méréshez plazma szükséges. A miáltalunk centrifugálás nélkül küldött EDTA-s vérmintákból néhány órás hűtés nélküli szállítás, és csak a szállítás után történt centrifugálást és hűtést követően is jó értékeket mértek. Csupán négy betegnél merült fel technikai probléma, ahol az alacsony AA és a klinikai kép egymásnak ellentmondóak voltak.

Kilenc gyermeknél az alacsony AA szint az allergiás tünetek mellett AT jelenlétét igazolták, így az ASP készítményt váltottuk. Két olyan HR ágba tartozó betegünk van, akiknél az Erwinase



3. ábra: Az 0–50 IU/l AA szint hátterében felmerült tényezők (29 beteg)



kezelésre is allergiás tünetek jelentkeznek és a protokollban előírt ASP kezelést nem tudták komplettálni. Egyikük már két alkalommal sikeres deszenzitivizációs kezelést kapott.

Az infúziós reakció és a tényleges allergia elkülönítése nem egyszerű. Amennyiben egyértelműen allergiára utalnak a tünetek, úgy a infúziót azonnal leállítjuk és a beteg állapotához mérten szupportív terápiában részesítjük. Ha infúziós reakcióra utalnak a tünetek, akkor is azonnal leállítjuk az ASP adagolását, majd 15–20 perccel később fokozott obszerváció mellett, lassabb cseppszámmal újraindítjuk az infúziót. Amennyiben tünetek jelentkeznek az újraindítás után, úgy végleg leállítjuk az infúziót. A vizsgált betegek közül öt esetben a bizonytalan tünetek észlelése mellett, a megfelelő időben mért AA normál szintet igazolt, mely kizárja az inaktíváló AT jelenlétét. Így ezen betegeknek nem kellett az ASP fajtáján változtatni, és komplettálni tudták a kezelésüket. Mivel több gyermeknél észleltük, hogy az infúzió gyors sebessége okozta a tüneteket ezért közel egy éve minden ASP készítményt két órás infúzióban adagolunk. Az első órában a gyógyszer teljes adagjának 10%-ot kapják meg a betegek és a második órában a 90%-ot. Megfigyelésünk szerint az infúziós reakciók előfordulása csökkent.

Az 106 beteg közül 13-nál (12%) SI-t véleményeztünk és Oncasparral vagy Erwinase-sal folytattuk kezelését. Ez a 12% az irodalmi adatoknak megfelelő. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy az AA mérésének bevezetése előtt ezek a gyerekek biztosan kevesebb ASP-t kaptak volna. Azáltal, hogy most a kumulatív ASP adagjuk sokkal jobban megközelíti a tervezett adagot, remélhetőleg a relapszus előfordulási valószínűsége csökkenni fog náluk.

Az AA mérésével nem csak a gyógyszer elleni AT-képződésre tudunk következtetni, hanem bizonyos esetekben az ASP dózisének személyre szabott beállításához kapunk segítséget.

Egy 18 éves, REL ALL miatt kezelés alatt álló fiatal Oncaspar allergia miatt Erwinase kezelést kapott. A kezelési szak elején kiterjedt mélyvénás trombózis alakult ki, melynek hátterében felmerült az Erwinase következménye is. Az Erwinase teljes elhagyását szeretnénk volna elkerülni, így első körben a korábbi adagot 50%-kal csökkentettük. AA mérések során terápiás szintet igazoltunk, így ezen beteg is komplettálni tudta a tervezett ASP kezelést.

Jelen vizsgálatunk alapján egyértelműen megállapíthatjuk az AA mérésének hasznosságát. Korábban nem volt lehetőségünk a SI-t kimutatni. Az AA mérés segítségével a betegek közel 10%-ánál tudjuk a SI-t igazolni és ennek megfelelően az ASP kezelésüket optimalizálni. Ugyancsak fontos, hogy az AA segítséget nyújthat a tényleges hiperszenzitivitás elkülönítésében az infúziós reakciótól, hiperammonémiától, valamint bizonyos esetekben az individualis kezelés beállításában.

Összefoglaló

Az ASP az ALL és LL kezelésének egyik alap gyógyszere. A betegek egy része AT-eket termelnek az ASP adagolás során, melyek következtében igen gyakran előfordul hiperszenzitivitás, ami életet veszélyeztető anafilaxiát is okozhat. Ugyancsak az antitestek SI esetén felismerhető klinikai tünetei nélkül inaktíválják az enzim működését. Az AA mérésével ez utóbbit tudjuk igazolni, majd a betegnek megfelelő ASP készítménnyel folytatni a kezelését. Sok esetben a tényleges allergiás reakciót nem tudjuk egyértelműen elkülöníteni az infúziós reakciótól. Ezen esetekben is segítséget nyújt a megfelelő terápiás döntés meghozatalában az AA mérése.

Summary

Monitoring of Asparaginase Activity – our own experience

Müller J, et al; 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

In the last decades survival rates for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) approach 90%. Many factors lead to this nice result, one of the most important factors is the combined chemotherapy. Asparaginase is a very important component of the first line treatment of pediatric ALL: Due to development of the laboratory techniques, therapeutic drug monitoring is available for more and more drugs. Since May 2018 monitoring of asparaginase activity (AA) is available in the Central Laboratory of the Semmelweis University. In the resunt study we conclude the clinical experience and relevances of monitoring the AA on the Hematological ward on the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University.

KEYWORDS leukemia treatment, asparaginase, asparaginase activity, silent inactivation

Irodalom

1. Nguyen H-A, Su Y, Lavie A. Structural Insight into Substrate Selectivity of *Erwinia chrysanthemi* L-Asparaginase. *Biochemistry*. 2016; 55(8):1246-53.
2. Müller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev in Oncol*. 1998; 28:97-113.



3. Müller H-J, Beier R, Löning L, et al. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol.* 2001; 114:794-9.
4. Boos J, Werber G, Ahlke E, et al. Monitoring of Asparaginase Activity and Asparagine Levels in Children on Different Asparaginase Preparations. *Eur J Cancer.* 1996; 32(9):1544-50.
5. Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past, the Present and Recommendations for the Future. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(4):367-93.
6. Michalska K, Jaskolski M. Structural aspects of L-asparaginases, their friends and relations. *Acta Biochim Pol.* 2006; 53(4):627-640.
7. Schalk AM, Antansijevic A, Caffrey M, Lavie A. Experimental Data in Support of a Direct Displacement Mechanism for Type I/II L-Asparaginases. *J Biochem Chem.* 2016; 291(10):5088-100.
8. van den Berg H. Asparaginase revisited. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(2):168-78. doi:10.3109/10428194.2010.537796
9. Pieters R, Hunger SP, Boos J, et al. L-Asparaginase Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2011; 117(2): 238-49.
10. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016; 100(3):279-85.
11. Beckett A, Gervais D. What makes a good new therapeutic L-asparaginase? *World J Microbiol Biotechnol.* 2019; 152(35). doi:10.1007/s11274-019-2731-9
12. Burke MJ, Rheingold SR. Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(3): 540-51.
13. Heitink-Pollé KM, Prinsen BHCMT, de Koning TJ, van Hasselt PM, Bierings MB. High Incidence of Symptomatic Hyperammonemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Receiving Pegylated Asparaginase. In: Brown G, Morava E, Peters V, Gibson KZJ (eds), ed. *JIMD Reports - Case and Research Reports 2012/4.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2012:103-8.
14. Rathod S, Ramsey M, Digiorgio D, Berrios R, Finkelman FD, Fernandez CA. Asparaginase immune complexes induce FcγRIII – dependent hypersensitivity in naïve mice. *FASEB J.* 2019; 33(10): 10996–11005
15. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(4):748-57.
16. Keating MJ, Holmes R, Lerner S, Ho DH. L-Asparaginase and PEG Asparaginase- Past, Present, and Future. *Leuk Lymphoma.* 1993; 10(1):153-7.
17. Molineux G. Pegylation: Engineering Improved Biopharmaceuticals for Oncology. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2003; 23(8P2):35-85.
18. Liu Y, Smith CA, Panetta JC, et al. Antibodies Predict Pegaspargase Allergic Reactions and Failure of Rechallenge. *J Clin Oncol* 2019 Aug 10; 37(23):2051-61.
19. Avramis VI, Panosyan EH. Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Relationships of Asparaginase Formulations The Past, the Present and Recommendations for the Future. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(4):367-93.
20. Burke MJ. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Futur Med.* 2014; 10:2615-27.
21. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016; 100(3):279-85.
22. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's Oncology group. *J Clin Oncol* 2020; 38(17):1897e905. doi: 10.1182/blood.2020006583.
23. Højfeldt SG, Grell K. Relapse risk following truncation of PEGasparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021; 137(17):2373-82.
24. Erdélyi D. Aszparagináz enzimaktivitás monitorizálás részletes tájékoztató az MGYGYT központoknak. 2018:1-5.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori akut lymphoid leukaemia túlélése megközelíti a 90%-ot.
- A kombinált gyógyszeres kezelés egyik fontos komponense az aszparagináz.
- Az aszparaginázaktivitás mérése segítséget nyújthat a gyógyszer okozta allergiás reakció és infúziós reakció elkülönítésében, a csendes inaktiváció felismerésében, így ezek által a kezelés optimális összeállításában.

Tesztkérdések

1. ASP adagolása során a szérumban mély szint cél értéke:

- a) 50 IU/l alatt
- b) 20–100 IU/l között
- c) 100 IU/l felett
- d) 600 IU/l felett

2. A csendes inaktiváció észlelése esetén a teendő:

- a) ASP infúzió azonnali leállítása, illetve szteroid és antihisztamin adagolása.
- b) Semmilyen ASP készítmény nem adható a továbbiakban.
- c) Nem szükséges terápiás változtatás.
- d) *E. coli* ASP-t PEG-ASP-ra, a PEG-SP-t Erwinia ASP-ra kell cserélni.
- e) Az ASP adagját a következő kezelésnél megduplázní.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Az átfogó genomikai profilalkotás szerepe gyermekkori agydaganatok terápia tervezésénél

**Brückner Edit dr.¹, Bedics Gábor dr.², Rajnai Hajnalka dr.²,
Bödör Csaba dr.², Garami Miklós dr.¹**

¹ II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

² I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Matolcsy András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Brückner Edit dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: bruckner.edit@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkori agydaganatok jelentős része agresszív lefolyású kórkép (pl. glioblastoma), amelyben rendkívül fontos a gyors diagnózisalkotás a megfelelő terápia mihamarabbi megkezdéséhez. A molekuláris diagnosztika fejlődésével a daganatokban lévő genetikai eltérések és génexpresszió-változások diagnosztikája egyre inkább elérhetővé vált a klinikai gyakorlat számára is, és ezek a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok kiválóan alkalmazhatók nukleinsav-alapú (DNS és RNS) biomarkerek kimutatására. Az újgenerációs szekvenálás (NGS) a nagy áteresztőképessége és érzékenysége miatt egyre több gyermekonkológiai tumor diagnosztikájában válik fontos diagnosztikus és terápiát meghatározó eszközzé.

KULCSSZAVAK újgenerációs szekvenálás, digitális terápia tervezés, gyermekonkológia

Bevezetés

A gyermekonkológiai diagnosztikában egyre nagyobb szerepet kapnak a molekuláris genetikai vizsgálatok, amelyek a daganat jellemzőinek részletes feltérképezése révén hatékonyabb, egyénre szabott kezelést tesznek lehetővé. Az adatok értékeléséhez és ennek a terápiás tervbe történő ötvöztetéséhez csapatmunka szükséges, mely az interdiszciplináris Molekuláris Tumor Board által valósulhat meg. A gyógyszerfejlesztés komplexitása és a klinikai igények kielégítése miatt – a korai, nem randomizált klinikai vizsgálatok által szolgáltatott adatokon túl felértékelődtek a valós életből származó adatok (RWD, Real World Data) is.

Molekuláris diagnosztika a gyakorlatban

Az újgenerációs szekvenálás (NGS) a nagy áteresztőképessége és érzékenysége miatt egyre több gyermekkori daganat diagnosztikájában válik fontos diagnosztikus és terápiát meghatározó eszközzé. A gyermekkori agydaganatok jelentős része agresszív lefolyású kórkép (pl. glioblastoma), amelyben rendkívül fontos a gyors diagnózisalkotás a megfelelő terápia mihamarabbi megkezdéséhez. Az agydaganatok jó- és rosszindulatú formái nemcsak a szövettani eredménytől függenek. Elhelyez-

kedésük alapján a kevés osztódást mutató elváltozások is életveszélyes állapotba alakulhatnak, ha egy-egy életfontosságú területet infiltrálnak vagy komprimálnak.

A legpontosabb diagnózis felállításához a daganat molekuláris genetikai vizsgálatára is szükség van, így egységbe fogható, integrált diagnózis állítható fel. Már a 2016-os WHO klasszifikáció rendkívül sok, részben molekuláris alapokon definiált tumorcsoportot különít el a gyermekkori központi idegrendszeri tumorok tekintetében, melyek száma és diagnosztikája az új, várhatóan 2021-ben megjelenő WHO klasszifikáció alapján még tovább nő és komplexebbé válik (1-4).

Precíziós onkológia

A molekuláris diagnosztika fejlődésével a daganatokban lévő genetikai eltérések és génexpresszió-változások diagnosztikája egyre inkább elérhetővé vált a klinikai gyakorlat számára is, és ezek a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok kiválóan alkalmazhatók nukleinsav-alapú biomarkerek kimutatására (5-9).

A molekuláris diagnosztikai vizsgálatokkal kimutatott, génhibát tartalmazó gének, illetve overexpresszált gének egy része azonban közvetlen okozati kapcsolatban áll a daganatok kialakulásá-



val, mint driver gén (onkogén vagy tumorszuppresszor gén). Ezentúl egyre több olyan célzott gyógyszer kerül kifejlesztésre, amelyek közvetlenül ezeket a driver géneket gátolják. Ilyenkor, a driver gén genetikai eltéréseinek kimutatása prediktív biomarkere az adott célzott gyógyszernek (5-8).

Szűkebb értelemben azt az orvosi módszert nevezzük precíziós orvoslásnak, illetve precíziós onkológiának, amikor kimutatjuk az adott beteg daganatának kialakulásáért felelős molekuláris szintű elváltozásokat és ezek alapján tervezzük meg a beteg kezelését (5-8).

Tumor-agnosztikus terápia gyermekonkológiai alkalmazása

A genetikai eltérések kimutatása az NGS alkalmazásával vált széles körben hozzáférhetővé. A precíziós medicina olyan gyógyszerek alkalmazását jelenti, amelyek az adott daganat keletkezésében, progressziójában szerepet játszó, meghatározott molekuláris genetikai eltérések ellen irányulnak. Ezek közé a célzott terápiás eszközök közé tartoznak a tumor-agnosztikus gyógyszerek. A tumor-agnosztikus terápia egy olyan terápiás módszer, amely gyógyszereket vagy más anyagokat használ a daganat kezelésére a daganat genetikai és molekuláris tulajdonságai alapján; tekintet nélkül a daganat típusára vagy arra, hogy a daganat a testben hol képződött. A tumor-agnosztikus terápia ugyanazt a gyógyszert használja minden olyan daganat típus kezelésére, amelyek olyan genetikai mutációval vagy biomarkerrel rendelkeznek, amelyet a gyógyszer megcéloz. Az ebbe a csoportba tartozó

1. táblázat: A komprehenzív molekuláris genetikai profilvizsgálatok és a digitális terápiatervezés alkalmazásának gyermekonkológiai indikációs köre

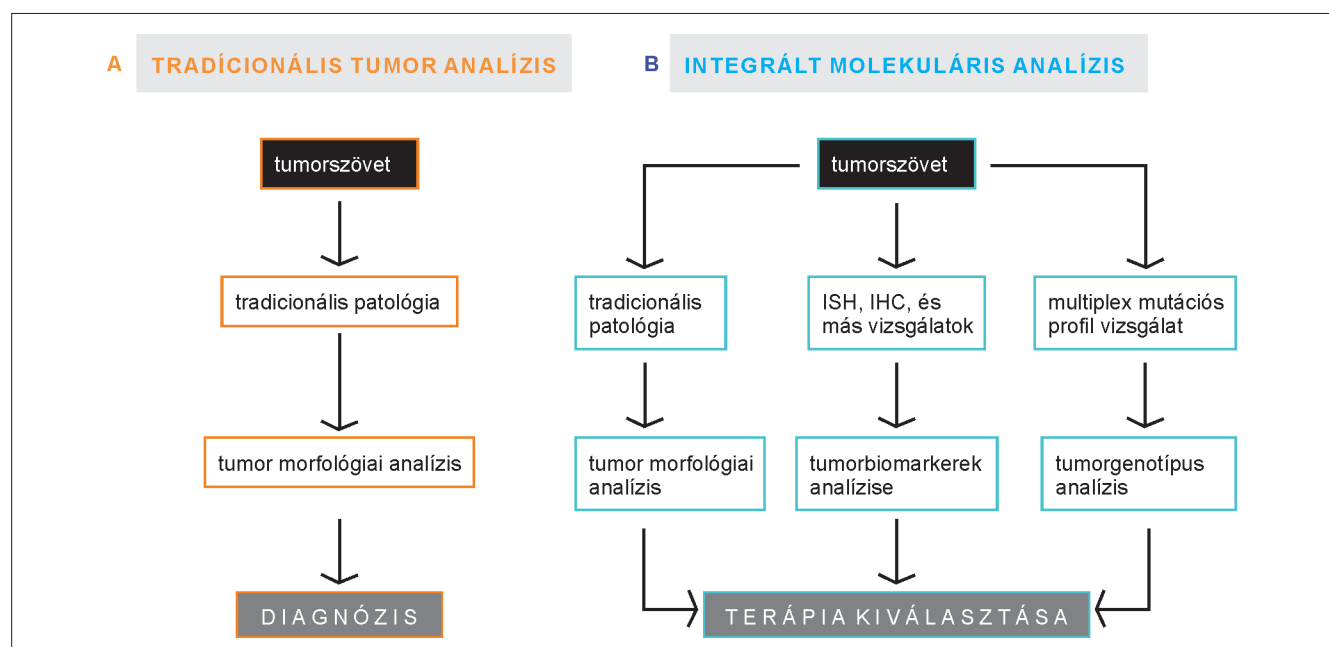
- ECOG 0-2, 1-21 életév között
- Magas rizikójú terápiás besorolású gyermekkori solid tumorok, melyek legalább az egyik alábbi kritériumnak megfelelnek:
 - Megfelelő tumor szöveti minta rendelkezésre áll vagy mintavételre alkalmas az eset (liquid/CSF biopszia bizonyos esetekben)
 - a betegség elsővonalbeli kezelése tartalmazza a csontvelői összejt áttétet
 - a betegség a nemzetközileg elfogadott elsővonalbeli kezelés várható gyógyulási aránya kisebb mint 50%
 - gyermekkori recidív / áttétes solid tumoros betegek.

gyógyszerek a molekuláris célpont jelenléte esetén a daganat kiindulási helyétől függetlenül hatékonyak (5, 10, 11).

A gyermekkori központi idegrendszeri malignus megbetegedéseknél alkalmazott terápiás döntéshozatali mechanizmus

A betegek tumormintájának kórszövettani feldolgozása során – a tradicionális patológiai analízis mellett – a magas terápiás kockázatú besorolású megbetegedéseknél megtörténik a daganatok komprehenzív molekuláris genetikai profilvizsgálata és a digitális terápiatervezés is (3, 9, 12) (1. táblázat, 1. ábra).

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika laboratóriuma 523 gén mutációinak és kópiaszám-elté-



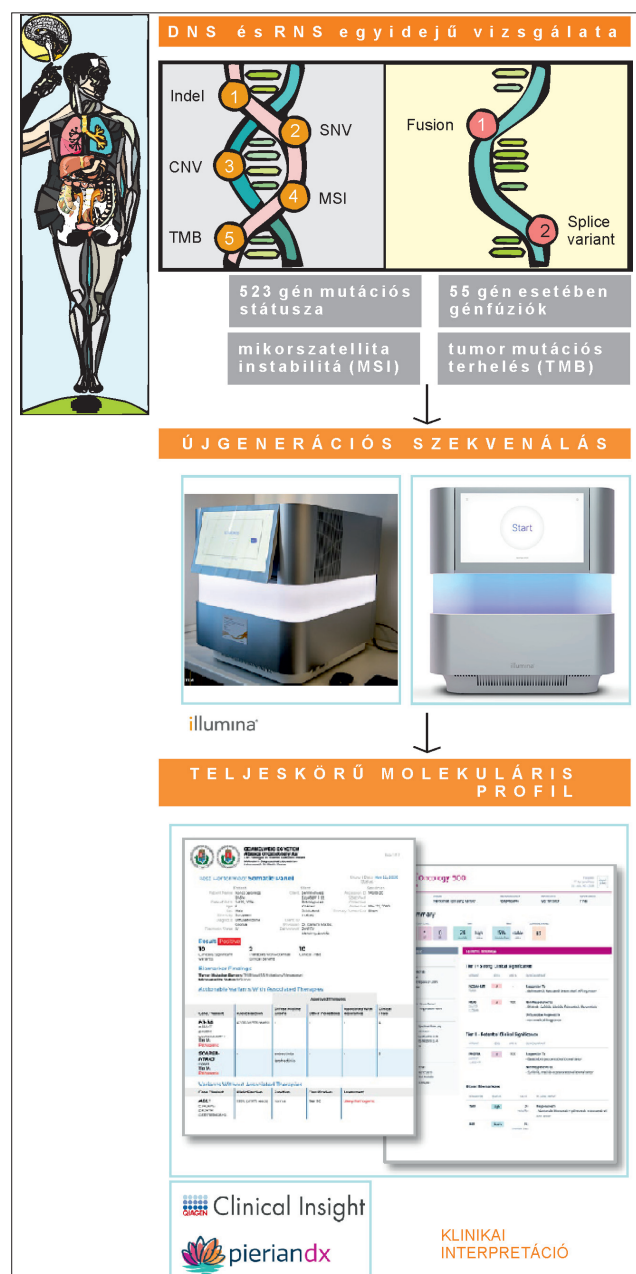
1. ábra: A patológiai diagnosztika szerepe az onkológiában. A hagyományos és integrált tumorminta kórszövettani feldolgozása (Pao W és mtsai. Clin Cancer Res 2009 alapján módosítva) Jelmagyarázat: ISH: in situ hibridizáció, IHC immunhisztokémia

réseinek, valamint 55 gén fúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálatát végzi (Illumina, TruSight Oncology 500 gén panel, TSO500 Komprehenzív Genomikai Profilozás) (9, 13) (2. ábra).

A digitális terápiatervezés által meghatározott célzott terápiák orvosszakmai engedélyezése és pénzügyi fedezet biztosítása:

- indikáción túli gyógyszerrendelés engedélyezése (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, OGYÉI);
- egyedi méltányosság támogatás (Nemzeti Egészségbiztosítási alapkezelő, NEAK).

A szakmai döntéshozatal elemi lépéseit a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat (MGYH) által működtetett Országos Gyermekonkológia Tumor Board / Molekuláris Tumor Board felügyeli és engedélyezi.

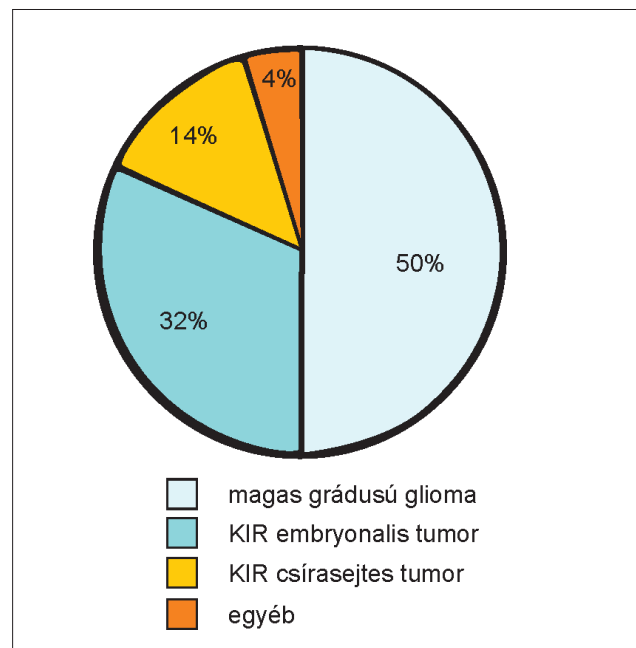


2. ábra: Komprehenzív Onkogenomikai Profilozás lépései. A Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika laboratóriuma 523 gén mutációinak és kópiaszám-eltéréseinek, valamint 55 gén fúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálatát végzi (Illumina, TruSight Oncology 500 gén panel, TSO500). Az eredmények értékelése korszerű bioinformatikai algoritmusokkal, valamint a célzott terápiatervezésre alkalmas döntéstámogató szoftverek (Qiagen Clinical Insight és PierianDX) segítségével történik

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Neuro-onkológia munkacsoportja 2020. június 1. – 2021. október 31. között közel 30 malignus központi idegrendszeri megbetegedéssel diagnosztizált beteget kezelt.

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet Molekuláris Diagnosztika laboratóriuma az onkológiai kezelésbe vont betegek több mint háromnegyedénél, azaz 22 betegnél végzett, illetve jelenleg is folytat Komprehenzív Genomikai Profilalkotást (523 gén mutációinak és kópiaszám-eltéréseinek, valamint 55 gén fúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálata; Illumina, TruSight Oncology 500 gén panel). Az eredmények értékelése korszerű bioinformatikai algoritmusokkal, valamint a célzott terápiatervezésre alkalmas döntéstámogató szoftverek (Qiagen Clinical Insight és PierianDX) segítségével történik. A célzott génpanel szekvenálás főbb tumortípus szerinti megoszlását a 3. ábra foglalja össze.



3. ábra: Célzott génpanel szekvenálás főbb tumortípus szerinti megoszlása



Eredmények

A digitális terápiatervezés az eddig elkészült 15 vizsgálat alapján 8 betegünk számára tette, illetve teszi lehetővé egyénre szabott terápia alkalmazását, az azonosított célozható genetikai eltérések eredményeként. A terápiatervezés során azonosított legfontosabb jelátviteli utakat, illetve a célzott terápiákat a 2. táblázat foglalja össze. Célzott terápiát a betegek többsége a tumor mintavételt követően az elsővonalbeli kezelés részeként, szekvenálisan felépített kombinált terápiaként az irradiációt követően kezdték el (TB határozatok, OGYÉI, NEAK engedélyek).

Megbeszélés

Magyarországon és világszerte a gyermekek (és fiatal felnőttek) halálkozásának vezető oka a daganatos megbetegedések okozta mortalitás (14, 15). Míg az akut limfoblasztos leukémia (ALL) túlélési aránya drámaian javult az elmúlt 15 évben, addig egyéb gyermekkori daganatos megbetegedések esetében hasonló előrehaladás nem vagy csak mérsékelt volt. Számos gyermekkori solid tumor továbbra sem (vagy csak átmenetileg) reagál a multimodális onkológiai kezelésekre (kemoterápia, műtét, sugárterápia).

Az elmúlt évtizedben jelentős előrelépés történt a gyermekkori magas grádusú agydaganatok eredetének és genomiális összetételének megértése céljából. Nyilvánvalóvá vált, hogy a gyermekgyógyászati magas grádusú gliomák számos területen kü-

lönбöznek a felnőttkori gliomáktól: DNS-kópiaszám, a génexpressziós profil, a tumorok központi idegrendszeren belüli elhelyezkedése és a genetikai elváltozások (pl. szomatikus hisztonmutációk) (16).

A klasszikus immunhisztokémiai (IHC) és fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálatok mellett ma már rutinszerűen alkalmazott DNS- és RNS-alapú molekuláris vizsgálatokkal olyan prognosztikai és prediktív biomarkerek, célzott terápiás célpontok és rezisztenciát előrejelző mutációk azonosíthatók, melyek együttes vizsgálata megteremtette a daganatok átfogó genetikai profilozásának alapjait (9). Az újgenerációs szekvenálási (NGS) technológiák alkalmazásával a specifikus molekuláris genetikai elváltozások kimutatásában, valamint a pontos, egyénre szabott terápia tervezésben (17).

Munkacsoportunk a magas terápiás kockázati besorolású gyermekkori agytumoros betegek tumor mintáiból a klasszikus (hagyományos) patológiai diagnózis felállításán túl Komprehenzív Genomikai Profilalkotást (523 gén mutációinak és kópiaszám-eltéréseinek, valamint 55 gén fúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálata; Illumina, TruSight Oncology 500 gén panel) végez. Az eredmények értékelése korszerű bioinformatikai algoritmusokkal, valamint a célzott terápiatervezésre alkalmas döntéstámogató szoftverek (Qiagen Clinical Insight és PierianDx segítségével történik (3, 9) (3. ábra).

Jelen munkánkban tizenkettő, a munkacsoportunkban diagnosztizált és kezelés alatt álló – magas te-

2. táblázat: A digitális terápiatervezés során azonosított legfontosabb jelátviteli utak, illetve a célzott terápiák

Kórszövet	Hatásmechanizmus	Hatóanyag	Gyógyszer
Pilocytás astrocytoma anaplasticus transzformációval	MEK-inhibitor	trametinib	Mekinist
Recidív pilocytás astrocytoma	MEK-inhibitor	trametinib	Mekinist
Agytörzsi ganglioglioma	MEK-inhibitor	trametinib	Mekinist
Pleomorf anaplasticus xanthoastrocytoma	multi-tirozin-kináz-inhibitor (MET és VEGF receptorok)	cabozantinib	Cabometyx
High-grade astrocytoma tumor	tirozin-kináz-inhibitor	dasatinib	Dasatinib Onkogen
	mTOR-inhibitor	everolimus	Afinitor
	ciklindependens kináz-6- (CDK6-) gátló	abemaciclib	Verzenio
	szelektív tirozin-kináz-inhibitor	entrectinib	Rozlytrek
DIPG	tirozin-kináz-inhibitor	dasatinib	Dasatinib Onkogen
	mTOR-inhibitor	everolimus	Afinitor
	multi-tirozin-kináz-inhibitor (MET és VEGF receptorok)	cabozantinib	Cabometyx
	tirozin-kináz-inhibitor	dasatinib	Dasatinib Onkogen



rápiás kockázati besorolású – agydaganatos gyermek tumor mintájából készült Komprehenzív Genomikai Profilalkotás eredményét (terápiás célpontot) mutatjuk be (2. táblázat). A betegek többségénél (a nemzetközi szakirodalommal megegyezően) protein-kináz-inhibitor kezelés került azonosításra és alkalmazásra. A célzott terápia azonosítása (2020. június 1. – 2021. október 31.) óta eltelt rövid idő miatt egyelőre csak több hónapos eseménymentes túlélésről számolhatunk be.

Bőrtotoxicitás

A kis molekulású tirozin-kináz-gátlók különös előnye, hogy ambuláns körülmények között egyszerűen adagolhatók tableta formájában, mellékhatásprofiljuk pedig sokkal kedvezőbb, mint a kemoterápiák jellemző toxicitásai. Külön ki kell emelni a bőrtotoxicitást, az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) egyik specifikus mellékhatását (18).

A személyre szabott terápia limitációi

A NGS alapú célzott terápia alkalmazásának is vannak limitációi. Egyrészt, személyre szabott, célzott jeltovábbítási terápia alkalmazásánál egy adott szerre mindig csak a betegek egy kisebb része reagál, mint a hagyományos radio- vagy kemoterápiáknál, attól függően, hogy hányan hordozzák a gyógyszer célpontjaként ismert onkogént. Másrészt, a kezdeti drámai javulás után gyakran következik be visszaesés, mivel újabb onkogének aktiválódása révén a daganat pótolni képes a gátolt molekula funkcióját. Ez a másodlagos (szerzett) rezisztencia. Ezen kívül a legtöbb célzott hatású szer csak a tumorsejtek túlélését csökkenti, migrációs képességüket nem. Pedig a rosszindulatú daganatok valódi ismérése, hogy a szöveti mátrix és a sejt-sejt kapcsoló struktúrák lebontása révén képesek kiszakadni eredeti környezetükből, a véráram útján más szervekbe migrálni és ott metasztatizálni képezni. A migrációs folyamatokban és a velük kapcsolatban álló jelátviteli útvonalakban szintén sok kináz található, melyek így potenciális célpontjai egy anitmetasztatikus kezelésnek.

Összefoglalás

A Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) adatbázis alapján 600 drivergén 6 millió-féle mutációja játszik szerepet több mint 200-féle daganattípus kialakulásában. A drivergén és a daganattípusok kombinációja rendkívül nagyszámú kombinációt jelent. Logikus ezért az az igény, hogy egy adott célpont gátlására kifejlesztett hatóanyag alkalmazható legyen egyszerre több vagy az összes daganattípusban, amennyiben a célpont kimutatható (5, 10, 11).

A nagy áteresztő képességű, újgenerációs szekvenálási (NGS) technikán alapuló kereskedelmi forgalomban (2010-es évektől) kereskedelmi forgalomban megvásárolható szekvenátorok és az NGS technikák exponenciálisan gyorsuló ütemben csökkenő árának köszönhetően ma már a gyermekonkológiai ellátás során megvalósítható a daganat komprehenzív genomikai profilalkotásán (részletes molekuláris genetika jellemzésén) alapuló célzott terápia.

A daganatok biológiai hátterét feltáró kutatások és a célzott terápia elterjedésének eredményeként a gyermekonkológusok ma már sok esetben az adott daganatos betegségnek megfelelő kezelést tudnak választani, ami hozzájárul a betegség várható kimenetelének javulásához.

Summary

The role of comprehensive genomic profiling in the design of therapy for childhood brain tumours

Brückner E et al. 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

A significant proportion of childhood brain tumours represent aggressive diseases (e.g. glioblastoma) in which rapid diagnosis is extremely important in order to start appropriate therapy as soon as possible.

With the development of molecular diagnostics, the diagnosis of genetic abnormalities and changes in gene expression in tumours has become increasingly available to clinical practice, and these molecular diagnostic assays are excellent for the detection of nucleic acid-based (both DNA and RNA based) biomarkers. Due to its high throughput and sensitivity, next-generation sequencing (NGS) is becoming an important diagnostic and therapy-determining tool in the diagnosis of more and more paediatric tumours.

KEYWORDS next-generation sequencing, digital therapy design, pediatric oncology

Irodalom

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016; 131(6):803-20.
2. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, et al. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*, 2019; 30(8):1265-78.



3. Rajnai H, Téglási V, Scheich, B. A központi idegrendszeri tumorok korszerű patológiai diagnosztikája – Diagnosztikai kihívások a központi idegrendszeri tumorok WHO klasszifikációjának 2016-os megjelenését követően. Orvostudományok, 2021; XCVI(3):443-52.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling, P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol, 2021; 23(8):1231-51.
5. Peták I. Precíziós onkológia. Klinikai Onkológia, 2018; 5(3): 183-193.
6. Seibel NL, Janeway K, Allen CE, et al. Pediatric oncology enters an era of precision medicine. Curr Probl Cancer, 2017; 41(3):194-200.
7. Burdach SEG, Westhoff MA, Steinhilber MF, et al. Precision medicine in pediatric oncology. Mol Cell Pediatr, 2018; 5(1):6.
8. Vo KT, Parsons DW, Seibel NL. Precision Medicine in Pediatric Oncology. Surg Oncol Clin N Am, 2020; 29(1): 63-72.
9. Kotmayer L, Papp G, Baghy K, et al. Daganatos megbetegedések célzott diagnosztikáját és kezelését támogató molekuláris diagnosztikai eljárások a mindennapokban. Orvostudományok, 2021; XCVI(3):311-21.
10. Peták I. Célponton alapú, szövettanitípus-agnosztikus daganatterápia és a tüdőrák. Magyar Onkológia, 2020; 64(3): 2006-15.
11. Uhlyarik A. Agnosztikus terápia onkológiai alkalmazása. Klinikai Onkológia, 2020; 7(4):315-22.
12. Langenberg KPS, Looze EJ, Molenaar JJ. The Landscape of Pediatric Precision Oncology: Program Design, Actionable Alterations, and Clinical Trial Development. Cancers 2021; 13:4324. <https://doi.org/10.3390/cancers13174324>
13. Kotmayer L, Bödör, C. Az új generációs szekvenálás szerepe a klinikai onkológiában. Klinikai Onkológia, 2021; 8(2): 103-14.
14. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. Lancet Oncol, 2017; 18(6):719-31.
15. Cunningham RM, Walton MA, Carter PM. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. N Engl J Med, 2018; 379(25):2468-75.
16. Ross JL, Velazquez Vega J, Plant A, et al. Tumour immune landscape of paediatric high-grade gliomas. Brain, 2021; 144(9):2594-609.
17. Hadjadj D, Deshmukh S, Jabado N. Entering the era of precision medicine in pediatric oncology. Nat Med, 2020; 26(11):1684-5.
18. Beech J, Germetaki T, Judge M, et al. Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity. Future Oncol, 2018; 14(24):2531-41.

Útravaló tudnivaló

- A molekuláris diagnosztika fejlődésével a daganatokban lévő genetikai eltérések és génexpresszió-változások diagnosztikája egyre inkább elérhetővé vált a klinikai gyakorlat számára is, és ezek a molekuláris diagnosztikai vizsgálatok kiválóan alkalmazhatók nukleinsav-alapú biomarkerek kimutatására.
- Az újgenerációs szekvenálás (NGS-technológia) a nagy áteresztőképessége és érzékenysége miatt egyre több gyermekonkológiai daganat diagnosztikájában válik fontos diagnosztikus és terápiát meghatározó eszközzé.
- A daganat komprehenzív genomikai profilalkotásának részei: tumor minta pontmutációinak és kópia-szám-eltéréseinek, valamint gén fúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálata, valamint a kapcsolódó bioinformatikai és terápiatervezést támogató szoftverek alkalmazása.

Tesztkérdések

1. Mit jelent a daganat komprehenzív genomikai profilalkotása?

- a) Csak DNS-alapú vizsgálatokat.
- b) Csak RNS-alapú vizsgálatokat.
- c) Mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálatot.
- d) Tumorminta mutációinak és kópia-szám-eltéréseinek, valamint génfúzióinak meghatározására, illetve a mikroszatellita-instabilitás és a tumor mutációs terhelés vizsgálata.

2. Mit jelent a tumor minta újgenerációs szekvenálása?

- a) Egy évesnél nem régebbi szekvenátoron történő tumor-minta szekvenálást.
- b) Egy napnál nem régebbi tumorminta szekvenálását.
- c) Azon szekvenálási eljárások, amelyek a Sanger-féle láncterminációs módszer és a pirosekvenciálási eljárás után kerültek kifejlesztésre.
- d) Azon szekvenálási eljárások, amelyek a Sanger-féle láncterminációs módszer és a pirosekvenciálási eljárás előtt kerültek kifejlesztésre.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvosok.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Cseh Áron, Krivácsy Péter, Szabó Attila

MIT TEGYEK, HA BETEG A GYERMEKEM?

Gyermekkori betegségek és sürgősségi élethelyzetek otthoni megoldása

Oldalszáma: 164 oldal ■ E-könyv ára: 990 Ft



Akut lymphoblastos leukaemia első recidívája – hazai eredmények, újdonságok

Enzsöl Veronika dr.¹, Mohás Anna dr.², Jakab Zsuzsanna dr.³,
Kovács Gábor dr.², Erdélyi Dániel János dr.²

¹ Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Dr. Kemény Pál Onko-haematológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

² Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

³ Országos Gyermektumor Regiszter

LEVELEZÉSI CÍM:

Erdélyi Dániel dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: erdelyi.daniel@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut lymphoblastos leukaemia recidíva kezelésében jelentős változtatásokat vezettünk be 2017-től országosan.

Célkitűzés: a friss túlélési adatok áttekintése és összehasonlítása a 8 évvel ezelőtti elemzéssel.

Betegek és módszerek: A 2003 január és 2012 december, illetve a 2017 július és 2021 február közti 18 éves kor előtti recidívák adatait a Magyar Gyermektumor Regiszterből kaptuk. **EREDMÉNYEK:** Nem találtunk statisztikai tesztekkel szignifikáns javulást a két időszak közt. Van mégis egy látható tendencia: alacsony rizikójú recidívával már szinte minden beteg gyógyul (90-100%), a magas rizikócsoporthoz rossz túlélése viszont nem javul (kb. 20% rövid követési idővel).

Következtetések: A magas rizikócsoporthoz indokolható és szükséges az új kezelési lehetőségek alkalmazása.

KULCSSZAVAK akut lymphoid leukaemia, recidíva, össztúlélés, toxicitás, immunterápia

Bevezetés

A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések körülbelül 30%-át teszik ki a leukaemiák. Ezek döntő többsége (kb. 80%) akut lymphoblastos leukaemia (ALL). A fejlett országokban, így hazánkban is a betegek körülbelül 15%-a recidívál. Míg a kezelés intenzifikálása javította az túlélést az újonnan diagnosztizált esetekben, addig a relapszus utáni eredményeken sokáig sem sikerült javítani (1).

Magyarországon évente kb. 50–60 új ALL-es gyermeket diagnosztizálunk, ennek megfelelően tipikusan 8–10 első recidíva fordul elő. A régiókban hagyományosan a gyermekhematológiai tanulmányokban együttműködő országok részvételével 2014-ben létrejött egy kifejezetten az ALL visszaeséssel foglalkozó munkacsoport. A 8 országot tömörítő csoport egységes kezelési protokollt (ALL-IC REL 2016) és közös regisztert vezetett be 2017-től az első recidíva eseteire fókuszálva.

Standard leukaemia ellenes kezelés és újdonságok

Hazánkban eddig sohasem szerveztek randomizált tanulmányt ALL recidíva vonatkozásában. A követett nyugat-európai protokollok (ALL REZ BFM 95,

ALL REZ BFM 2002, IntReALL 2010) kis részt a gyógyszerekben, inkább a rizikóbesorolásban, különösen is az allogén csontvelő-transzplantációs (HSCT) indikációkban különböznek. A hazánkban is alkalmazott ALL-IC REL 2016 protokoll az IntReALL 2010 sémák adaptálásával jött létre. A rizikóbesorolás a fenti protokollokban a leukaemia immunfenotípusán (prekurzor B- vagy T-sejtes) kívül az első prezentáció és kezelés óta eltelt időtől és a recidíva által érintett szervektől függ (1-3. táblázat). Extramedullaris recidívák tipikusan a központi idegrendszerben vagy fiúknál a herében találunk rosszindulatú sejteket. Kombinált recidíva tekintetében medullaris érintettségéről akkor beszélhetünk, ha a blastok aránya a csontvelőben nagyobb, mint 5%.

1. táblázat: Recidívák időpontjának osztályozása az ALL-IC REL 2016 protokollban

Recidíva időpontja	Primer diagnózis után eltelt idő	Kezelés vége után eltelt idő
Késői		≥ 6 hónap
Korai	≥ 18 hónap	és < 6 hónap
Nagyon korai	< 18 hónap	és < 6 hónap

**2. táblázat:** Recidívák rizikóbesorolása klasszikus faktorok alapján az ALL-IC REL 2016 protokollban

Immun-fenotípus	Pprekurzor B-sejtes			Nem B-sejtes		
	Izolált extramedullaris	Kombinált	Izolált medullaris	Izolált extramedullaris	Kom-binált	Izolált medullaris
Recidíva lokalizáció						
Nagyon korai	HR	HR	HR	HR	HR	HR
Korai	SR	SR	HR	SR	HR	HR
Késői	SR	SR	SR	SR	HR	HR

HR: high risk, magas rizikó; SR: standard risk, alacsony rizikó

3. táblázat: A terápiás választól függetlenül magas rizikóbesorolást indikáló blaszt-genetikai eltérések az ALL-IC REL 2016 protokollban

t(1;19) TCF3/PBX1*
t(17;19) TCF3/HLF*
TP53 mutáció vagy deléción*
NT5C2 mutáció
KMT2A (MLL) átrendeződések (KMT2A/AFF1*)
iAMP(21)
hypodiploiditás (≤44 kromoszóma)*
t(9;22) Philadelphia kromoszóma
Egyéb tirozin-kináz-inhibitor (TKI) érzékeny génfúziók (csak TKI utáni recidívák)

A *-gal jelölt eltéréseket a most készülő új IntReALL 2020 protokoll a klasszikus rizikófaktoroktól függetlenül egy külön „very high risk” (nagyon magas rizikójú) kezelési ágra sorolja.

A nagyon korai izolált extramedullaris recidívák rizikócsoporthoz besorolása változott a fenti protokollok között, illetve letisztultak a csoportok: 4 korábbi rizikócsoporthoz helyett 2 szerepel az IntReALL 2010-ben. A legjelentősebb változás az IntReALL 2010-ben a korábbi protokollokhoz képest a jó rizikócsoporthoz induló, de gyenge korai terápiás választ mutató betegek (indukció 29. napon $\geq 0,1\%$ maradék leukaemia a csontvelőben) HSCT indikációja (2). Koponyabesugárzást újabban lényegesen kevesebb beteg kap, az idegrendszer nem érintő visszaesésekkor ezt az intrathecalis kemoterápia intenzifikációjával váltották ki.

Három kiemelkedő jelentőségű tanulmány formálta tovább 2010 óta a kezelést. A FORUM csontvelő-transzplantációs tanulmány eredménye szerint a teljестest besugárzást is magában foglaló kondicionálás után körülbelül 20%-kal jobb a túlélés, mint a csak kemoterápiás kondicionálás után. 2019 óta ehhez igazodik világszerte és hazánkban is a gyakorlat (3). A másik egy európai és egy észak-amerikai blinatumomab tanulmány egybehangzó ered-

ménye, miszerint magas rizikójú ALL recidívában ez az immunterápia hozzávetőleg 25%-kal emeli a túlélést, ha a kemoterápiás konsolidáció egy része vagy egésze helyett adjuk közvetlenül HSCT előtt. Segítségével a betegek nagyobb része juttatható el transzplantációig, és kevesebben recidívnak HSCT után. Az erről érkezett első, 2019 őszi értesülések óta hazánkban is így kapnak kezelést a betegek (4, 5). A harmadik: új sejtes immunterápiát törzskönyveztek a legrosszabb prognóziscsoport számára: a kiméra antigén receptor T-sejteket (CAR-T) tisagenlecleucel hatóanyag-néven. Ez egyelőre NEAK-finanszírozott külföldi kezelések keretében érhető el magyar betegek számára (6).

Fejlődés további területeken

A betegcsoport prognózisának javulásában a fentiek mellett jelentős szerepet játszik több más tényező is. Ilyen a szupportív kezelés jelentős fejlődése, terápiás gyógyszer-monitorozás (antimikrobiális, kemoterápiás és immunszuppresszív szerek sokasága tekintetében), valamint a csontvelő transzplantáció gyors fejlődése (pl. korai molekuláris relapszusok monitorozása és kezelése, a graft versus host betegségben elérhető új terápiás lehetőségek, a HLA-haploidentikus transzplantáció lehetősége stb.). Külön aspektus a genetikai diagnosztika fejlődése. Jelenleg a hazai betegek mind-egyikénél egy 56 releváns génre kiterjedő MLPA panellel, egy 1386 génre kiterjedő RNS-szekvenáló panellel és egy 85 génre kiterjedő DNS-szekvenáló panellel végzünk vizsgálatot. Ezek eredménye segít a betegek rizikóbesorolásában, a reziduális betegség pontosabb, érzékenyebb követésében és a potenciálisan alkalmazható célzott biológiai terápiák kiválasztásában.

Célkitűzés

Az ALL-recidíva kezelés legutóbbi eredményeinek országos áttekintése volt a célunk, és ezek összehasonlítása a közel tíz évvel ezelőtti hasonló elemzés eredményeivel.



Betegek és módszerek

A hazai gyermek hematoonkológiai központban 2017-től észlelt első ALL recidíva esetek adatait a Magyar Gyermektumor Regiszterből kaptuk meg. Ezeket 2021. szeptemberben kiegészítettük a kezelőorvosoktól gyűjtött friss követési adatokkal.

A korábbi populáción megfigyelt eredményekről 2012/13 fordulóján hasonló módon gyűjtöttünk adatokat, és a Magyar Gyermekonkológiai és Gyermekhematológiai Társaság (MGYGYT) 2013-as nyári ülésén mutattuk be előadás formájában. Nem történt meg ezek írásos publikálása, most az akkori analízis adatait használtuk fel és ismertetjük.

Beválogatási kritériumok: 2003. január és 2012. december közt, illetve 2017. július és 2021. február közt hazánkban diagnosztizált ALL első recidíva esetek, 18 év alatti életkor a recidíva azonosítása-kor, kizárási kritériumok nélkül. Az előbbi csoportban a betegeket jellemzően az ALL REZ BFM 2002 protokoll alapján kezelték, az utóbbiakat az ALL-IC REL 2016 protokollal, azonban mindkét csoportban alkalmaztak ritkán más kezelési stratégiát is, illetve számos alkalommal tértek el a protokolloktól rossz terápiás válasz vagy jelentős toxicitás miatt. Sem emiatt, sem a kezelés egészének vagy egy részének a beteg/család által történt elutasítása miatt nem zártunk ki eseteket az elemzésből.

Az IntReALL 2010 protokoll bevezetőjének gondolatmenetéhez igazodva utólag az ALL REZ BFM 2002 protokoll S1 és S2 ágat összevonva SR ágnak, az S3 és S4 ágakat összevonva HR ágnak neveztük és értékeltük a jelen tanulmányban. A túlélés elemzéséhez és ábrázolásához Kaplan–Meier-eljárást használtuk.

Eredmények

A két vizsgált populáció jellemzőit és a rizikófaktorok eloszlását a 4. táblázatban foglaltuk össze.

A követési idő mediánjai a 2003–2012-es időszakban 1,2 év (csak a vizsgálat 2013 tavaszi lezárta-akor életben lévő betegek tekintetében 1,3 év), míg a 2017–2021-es időszakban 1,1 év (csak a 2021 szeptemberi analízis időpontjában életben lévő betegek tekintetében 3,3 év) volt. A kezelési protokolltól való eltérések kérdését csak az újabb csoportban vizsgáltuk. Itt a 27 betegből csak 13 kapta végig az országosan elfogadott ALL-IC REL 2016 protokollt, míg 1 beteg és családja a kezelést teljesen elutasította, 13 esetben pedig valamilyen más kezelést is kapott a beteg a protokoll ajánlásán túl vagy annak valamely része helyett az első recidíva kezelése alatt – közülük 9 beteg immunterápiát is (blinatumomabot és/vagy inotuzumabot).

A betegek kezelési eredményeit az 1. ábra szemlélteti. A Kaplan–Meier-teszt nem mutatott szignifikáns különbséget a régi és az új időszak túlélése között sem együtt, sem rizikócsoportonként elemelve. A 2003–12-es időszakban a gyermekek 55%-a került remisszióba, míg a 2017–21-es időszakban már a 73%-a. A remissziót a vizsgált időszakban használt 5% csontvelői blaszt arány, mint határ szerint értékeltük. A halálhoz vezető okokat csak a 2017–21-es időszakban elemeztük, itt 6 betegnél a leukaemia progressziója, 4 esetben kemo-terápiás szövődmény (mind szepszis), 3 esetben transzplantációs szövődmény vezetett exitushoz.

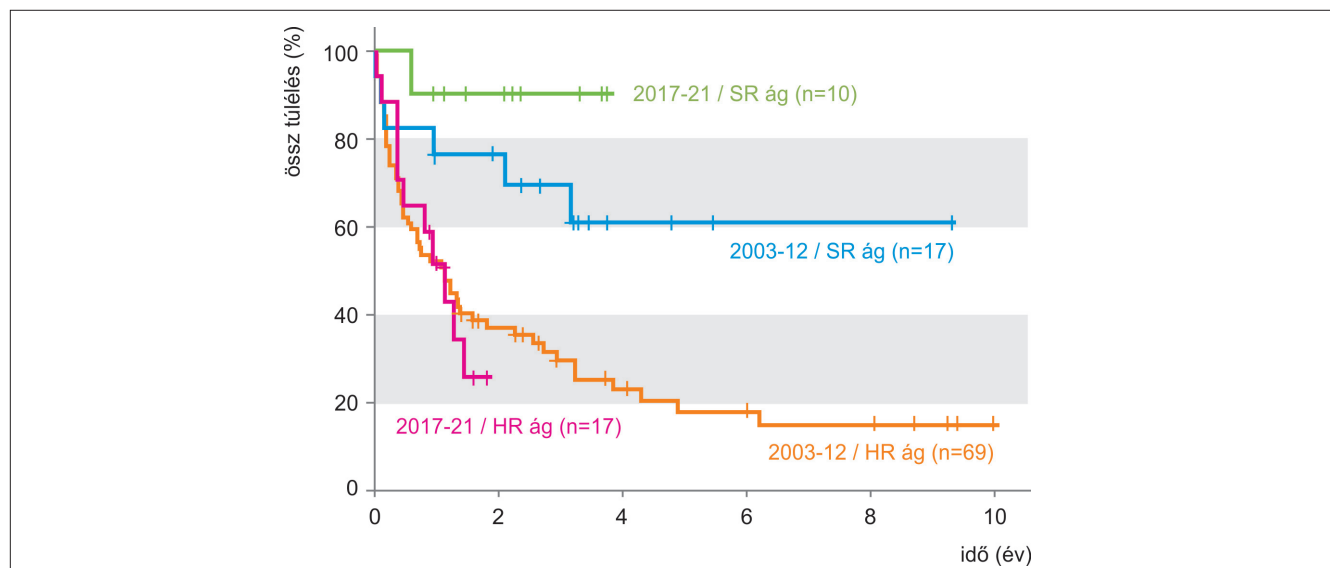
Következtetések

Áttekintettük a 2003–12 közötti 10 éves és a 2017–21 közötti kb. 3,5 éves időszakban első ALL recidívával diagnosztizált magyarországi gyermekek túlélését. Bár nem találtunk szignifikáns statisztikai különbséget a két időszak közt, a túlélési görbék tendenciái informatívnak tűnnek. Azt sugallják, hogy az alacsony rizikócsoportban javulhatott a túlélés – különösen mivel ebben a csoportban az egyetlen elhunyt beteget a kezelés teljes elutasítása utáni betegség-progresszió miatt veszítettük el. A kezelési eredmények e csoportban még

4. táblázat: A vizsgált populációk jellemzői

Időszak	2003–2012	2017–2021
Teljes populáció (fő)	86	27
Medián életkor (év)	9,8	9,6
Fiú/lány	59/27	17/10
SR/HR rizikócsoport (fő)*	17/69	10/17
B-sejtes/nem-B-sejtes immunfenotípus (fő)	66/16/4	22/5/0
Igen korai/korai/késői recidíva (fő)	36/15/35	9/7/11
Medullaris/extramedullaris/kombinált (fő)	46/15/25	19/5/3

* Az ALL REZ BFM 2002 protokoll S1 és S2 rizikócsoport összevonva SR, az S3 és S4 összevonva HR-ként szerepel.



1. ábra: A két vizsgált időszak összehasonlítása az össz túlélés tekintetében, rizikócsopontonként

ezzel a beteggel együtt is legalább olyan jók, mint a nyugat-európai eredmények (80% felett) (2, 7). Kissé nagyobb esetszám elérésekor, vagy nemzetközi együttműködésben érdemes lesz újra elemezni ezt a különbséget. A magas rizikócsoporthoz viszont nem történt előrelépés. Eredményeink itt elmaradnak a Nyugat-Európában (még az immunterápiás éra előtt) elért 30% körüli hosszú távú gyógyulási aránytól (8). Ennek hátterében feltehetően a szupportív terápia különbségei és az új terápiás lehetőségekhez később kapott hozzáférés állhat.

Meglepő az alacsony rizikócsoporthoz került betegek kis száma mindkét időszakban. A 2017–2021 közötti kisebb betegcsoportban tételesen ellenőriztük és megfelelt a protokollnak a betegek stratifikációja (37% SR), az SR ágra került kis betegszám lehet csak a véletlen műve. Felvetődik viszont, hogy a régebbi, nagyobb populációban, ahol csak 20% az SR ágra sorolt beteg, a gyermekek egy részét az újabb recidívától aggódo klinikusok tendenciózusan inkább intenzívebben kezelték. Ez több ponton is a bemutatott eredmények magyarázatát adhatja – különösen, mert igen kis változtatások történtek a kemoterápia vonatkozásában a két időszak között, és inkább a betegstratifikáció, a HSCT indikációk újultak meg jelentősen. A legjobb prognosztikus csoportokban a valamelyest szövődmenyesebb HSCT mellőzése potenciálisan hozzájárulhatott a 2017. utáni SR kohorsz javuló eredményeihez. Ha a korábbi HR populációhoz kevésbé magas valódi rizikójú betegek is hozzácsapódtak, ez oka lehet az új kohorsz polarizáltabb eredményeinek (szétnyíló olló a két rizikócsoporthoz túlélése között). A látványos SR-HR különbség mindenképp a jelenleg használt rizikócsoporthoz tartozó kritériumrendszer dicséretére. Ez nagy segítség a

klinikus számára: a HR betegekre szükséges koncentrálnunk, és minden új terápiás eszközt be kell vetnünk e csoportban. Reménységet ad az elérhetővé vált célzott biológiai és immunterápiás arzenál és a teljes test irradiáció, amelyeket nagyrészt csak az utóbbi kb. 2 évben alkalmaztuk, és így hatásuk még kevésbé mutakozhatott a bemutatott túlélési görbék hosszabb lefutásában, talán inkább befolyásolhatták a remissziós rátát.

Tanulmányunk gyengeségei a kis esetszám és a betegek kezeléséhez időben nagyon közeli értékelési időpont, rövid követési idők. Ezzel együtt validnak tartjuk az eredményeket.

Az alábbiakban bemutatjuk a három legfontosabb, hazai betegek számára is elérhető immunterápiát. Ezek hatásosságáról és gyermekkori biztonságáról több evidenciával rendelkezünk, mint a legtöbb célzott biológiai terápiáról.

A blinatumomab egy mesterséges bispecifikus antitest, mely összeköti a prekursor-B ALL blasztokat a CD19 markerükkel és a beteg egészséges T-lymphocytáit a CD3 (T-sejt-receptor egy része) markerükkel fogva, aktiválja a T-sejteket, amelyek így elpusztítják a blasztokat. Legnagyobb hatékonyságát jelenleg a remisszióba jutott betegek minimális maradék betegségének (MRD) csökkentésében látjuk, és ezt a kezelést tipikusan a transzplantáció előtt alkalmazzuk. Mellékhatásaiként az ijesztő, de szinte mindig teljesen reverzibilis központi idegrendszeri szövődmenyek mellett a citokin-felszabadulási szindróma (cytokin release syndrome, CRS) gyakori. Egyéb mellékhatások (ödémák, pancytopenia, májfunkciós eltérések, láz, hányás, hasmenés) figyelembevételével is általában igen kevésbé toxikus kezelés (9).

Az inotuzumab ozogamicin egy CD22-receptor elleni monoklonális antitest, melyhez egy kis cito-



sztatikus molekulát, az N-acetil-gamma-calicheamicin-dimetil-hidrazidot kötik. Miután hozzákötődött a CD22-receptort hordozó blaszthoz, a sejt felveszi a gyógyszert, a calicheamicin aktívvá válik a sejt belsejében. Jelenleg legfőbb alkalmazási területe a más kemoterápiára rezisztens betegek remisszióba hozatala. Ez a szer is lényegesen kevésbé mielotoxikus, mint a klasszikus kemoterápia. Egy ritka, de fontos mellékhatása, hogy a későbbi HSCT alkalmával megnő miatta a sinusoidális obstrukciós szindróma (SOS, régebben VOD) gyakorisága (10).

A CAR-T (kiméra antigén receptor T-lymphocyt) kezelés során a betegből T-sejteket feretizálnak, majd in vitro a genetikai állományukat úgy alakítják át, hogy azok a retranszfúziójuk után felismer-

jék a CD19+ blasztokat és elpusztítsák. Ez a sejtes immunterápia főleg transzplantációt követő recidívánál vagy transzplantációra alkalmatlan betegeknél indikált, sok esetben kiváltja a transzplantációt, de bizonyos helyzetekben a CAR-T kezelés után HSCT-t is végeznek. A CRS a legfontosabb szövődménye, összességében sokkal kevésbé toxikus kezelés, mint a HSCT (6).

Köszönetnyilvánítás

Hálások vagyunk a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat munkatársainak, akik a betegeket kezelték, a regiszter adatait és később külön kérésre a további információkat szolgáltatották, és számos módon támogatták ezt a munkát!

Summary

Relapsed acute lymphoblastic leukemia – updates and outcome in Hungary

Enzsöl V et al; Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest

From 2017 onwards, relevant changes were made to the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia in Hungary.

Objectives: To assess the outcome of recent patients and to compare these to the results of an analysis 8 years earlier.

Patients and Methods: Data of the first relapses from periods January 2003 – December 2012 and July 2017 to February 2021 were obtained from the National Pediatric Tumor Registry.

Results: No statistically proven improvement can be demonstrated. However, survival curves show tendencies suggesting that nearly all standard risk patients get cured nowadays (90–100%) and only few high risk patients survive (20%) with short follow up time.

Conclusions: The use of new experimental treatments is justified and strongly recommended in the high risk group.

KEYWORDS acute lymphoid leukemia, relapse, overall survival, toxicity, immunotherapy

Irodalom

1. Freyer DR, Devidas M, La M, et al: Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011; 117(11):3010-5.
2. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al: Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(21):2736-42.
3. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al: Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021; 39(4):295-307.
4. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al: Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021; 325(9):843-54.
5. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, et al: Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021; 325(9):833-42.
6. Fesus V, Nagy A, Alpar D, Bodor C: Az adoptív sejtttranszfer sikere a hematológiában: a kiméra antigénreceptorral felruházott T-sejtek. *Hematologia–Transzfuziologia* 2019; 52(3):178-87.
7. Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, et al: Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; 37(36):3493-506.
8. Eckert C, Parker C, Moorman AV, et al: Risk factors and outcomes in children with high-risk B-cell precursor and T-cell relapsed acute lymphoblastic leukaemia: combined analysis of ALLR3 and ALL-REZ BFM 2002 clinical trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2021; 151:175-89.
9. Queudeville M, Ebinger M: Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med* 2021; 10(12).
10. Brivio E, Chantraine CF, Gruber TA, Thano A, Rialland F, Contet A, Elitzur S, Dalla-Pozza L, Kállay KM, Li CK et al: Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *British journal of haematology* 2021; 193(6):1172-7.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések körülbelül 30%-át teszik ki a leukaemiák. Ezek zöme akut lymphoblastos leukaemia – utóbbiak közt körülbelül 15% a recidíva-arány.
- A T-sejtes és az ún. nagyon korai recidívák prognózisa rendkívül rossz, míg a késői prekursor B-sejtes recidívák nagy többsége meggyógyítható.
- Rutin klinikai alkalmazásba került többféle immunterápia recidív ALL-ben.

Tesztkérdések

1. Melyik ALL-recidívára vonatkozó állítás hamis?

- Van jelentős evidencia az immunterápiák hatékonyságáról.
- A CAR-T kezelés egy monoklonális ellenanyag terápia.
- Ha a csontvelő-transzplantáció kondicionálása teljes-test-besugárzást is tartalmaz, a gyógyulási arányok jobbak.
- A recidív betegek közt van olyan alcsoport, amelynek túlélése 80% felett várható.

2. Melyik blinatumomabbal kapcsolatos állítás hamis?

- Bispecifikus antitest, mely összeköti az egészséges T-lymphocytákat és a leukaemiás blasztokat.
- Javítható alkalmazásával a transzplantáció utáni kimenetel.
- Mellékhatásai között szerepel a citokinfelszabadulási szindróma.
- Nagyon toxikus kezelés a standard kemoterápiához képest

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Ismeretterjesztő kiadvány / Esztétikai orvoslás



Papp Magor (főszerk)

EGÉSZSÉG ELVITELRE

Minden, amit önmagadért tehetsz

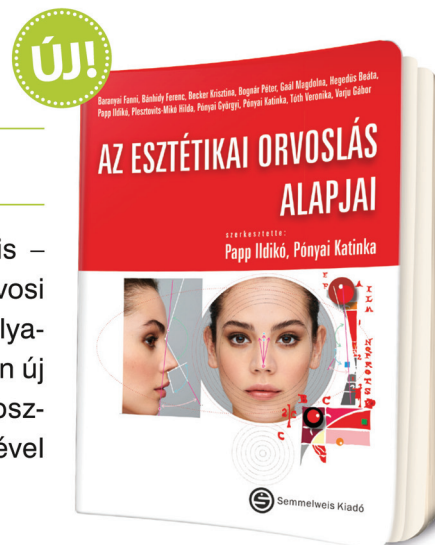
Ez az egyedülálló, interaktív könyv egy különleges térkép, ami az Olvasókra szabott, teljesíthető célok kijelölése révén valós segítséget nyújthat egy egészségesebb életforma megtalálásához.

■ Ár: 4800 Ft ■ Kedvezményes Legendus ára: 4000 Ft

Papp Ildikó, Pónyai Katinka (szerk.)

AZ ESZTÉTIKAI ORVOSLÁS ALAPJAI

Az évtizedek során kialakult egy új orvosi – interdiszciplináris – szakterület: az esztétikai orvoslás, melynek művelése több orvosi szakterületre kiterjedő szakismereti háttérrel, specializációt és folyamatos fejlődést kíván. A szerzők e könyvben összefoglalják ezen új szakterület medicinális és etikai szabályait is. A szakkönyv a hosszú évek során szerzett tapasztalati és tudásanyag összegzésével a posztgraduális képzés alapjait is lefekteti. ■ Ár: 30 000 Ft



A gyermekkori mellékvesekéreg-tumorok ellátása: út a diagnózistól a gyógyulásig

**Pfeffer Anita dr., Beniczky Nikolett dr., Juhász Orsolya dr.,
Török Dóra dr.*, Garami Miklós dr.***

* osztott utolsó szerzős publikáció

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Neuro-onkológiai Részleg, Budapest
(Igazgató: Kovács Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Pfeffer Anita dr.
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.
E-posta: anita.pfeffer96@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Célunk a gyermekkori mellékvesekéreg carcinoma kezelését vizsgáló nemzetközi szakirodalom áttekintése és saját tapasztalataink bemutatása.

A II. Sz. Gyermekklinikán öt adrenocorticalis tumorral diagnosztizált beteget vizsgáltunk 2001 és 2021 között retrospektív módon, akiket a Cisplatin-VP-16 kombináció, a FIRM-ACT, GPOH-MET 97 és FAP protokoll szerint kezeltünk. Áttekintettük a PubMed adatbázisban megjelent nemzetközi eredményeket is az „adrenocortical carcinom”, „treatment”, „mitotan” kulcsszavakat használva.

Kutatásunk alapján a leghatékonyabb terápia a tumor rezekciója. Ezt I.-II. stádiumban hosszú távú követés, III.-IV. stádiumban kemoterápia követi, mely során mitotan kezelés javasolt. Szűk terápiás indexe miatt fontos szérumszintjének monitorozása, és mellékhatásainak korai felismerése.

KULCSSZAVAK gyermekkori, mellékvesekéreg, daganat, kezelés, mitotan

Bevezetés

Az adrenocorticalis carcinoma rendkívül ritka, agresszív daganat, melynek incidenciája a gyermekek körében mindössze 0,2–0,3 egy millió főre vonatkoztatva. A megbetegedés előfordulásának gyakorisága azonban Brazília déli és dél-keleti részén 10–15-szöröse a világ többi részén tapasztaltnak, melynek hátterében a populációban azonosított TP53 csírvonal mutáció áll (1).

A kórkép hosszú távú túlélését elsősorban a daganat stádiuma határozza meg, hiszen a korán felismert, áttétképzéssel nem járó tumorok esetén 80% feletti, az előrehaladott, metasztatikus formákat tekintve 20% alatti túlélési rátáról beszélhetünk. A megfelelő időben történő felismerés, illetve adekvát kezelés tehát kulcsfontosságú a betegek életkilátásainak alakulása szempontjából (2).

A gyermekkori mellékvesekéreg-carcinoma kezelési stratégiáját a felnőttekben végzett tanulmányok tapasztalatai alapján alakították ki (3). A kórkép terápiája két problémakört céloz egyszerre: a tumorelles kezelés mellett a daganat esetleges hormontúltermelésének hatásait is kezelni kell. A leghatékonyabb gyógyító eljárásnak a tumor teljes műtéti resectiója, a nyílt adrenalectomia tekinthető (4). A betegség előrehaladott stádiumában a

kezelési protokollt tekintve nem áll rendelkezésre egységes iránymutatás. A tanulmányok többsége a szisztémás kemoterápiás kezelés szükségességét hangsúlyozza, mely elsősorban a cisplatin, etopozid és doxorubicin gyógyszereknek a mitotannal való kombinációján alapul (5-7).

A mitotan a diklór-difenil-triklóretán rovarölő szer származéka. A közel 50 éve alkalmazott gyógyszer adjuváns szerként való használata azzal magyarázható, hogy hatékonyan késlelteti mind az áttétek megjelenését, mind pedig a tumor műtét utáni kiújulásának kockázatát (8).

Adrenolitikus hatása révén részben a zona fasciculata és zona reticularis belső zónáinak károsodásához (9), részben pedig a szteroid bioszintézis, elsősorban a koleszterin oldalláncot hasító CYP11A1 és CYP11B1 gátlásához vezet. (10) Növeli továbbá a transzkortin (CBG), szexuál hormonkötő fehérje (SHBG), valamint tiroxinkötő fehérje (TBG) szintjét is (11).

A mitotan gyermekekben való alkalmazásáról és az általa okozott mellékhatások gyakoriságáról kevés információ áll rendelkezésre. A vizsgálati eredmények alapján a gyógyszerre adott válaszarány 30% körül mozog, mely megegyezik a felnőttek esetében tapasztalt értékkel (7). A megnövekedett túlélést eredményező, 14 mg/l-nél magasabb plazma-



koncentráció 4–6 hónap elteltével érhető el (12). Különösen fontos a szer szérumszintjének rendszeres monitorozása, szűk terápiás indexe miatt ugyanis 20 mg/l feletti koncentráció esetén súlyos mellékhatások kialakulásával kell számolni (13). Gastrointestinalis panaszok a betegek 80%-ában, neuropszichiátriai eltérések a kezelték 40%-ában alakulnak ki (7). A legjelentősebb endokrin szövődménynek a mellékvesekéreg-elégtelenség tekinthető, melynek megjelenésében a mineralokortikoidok és glükokortikoidok endogén szintézisének gátlása mellett a CBG termelődésének fokozása is szerepet játszik (14). Hypothyreosis, illetve gynaecomastia megjelenéséről is számos tanulmányban említést tettek (12). Különösen fontos gyermekkorban a gyógyszer által okozott neurotoxicitás monitorozása, a mitotan ugyanis késlelteti a motoros és beszédfejlődést, a későbbiekben pedig tanulási nehézségekhez vezethet. Ezen eltérések a kezelés felfüggesztésével részben visszafordíthatók (3).

Célkitűzés

Célkitűzésünk a gyermekkori adrenocorticalis carcinoma kezelési lehetőségeit vizsgáló nemzetközi szakirodalom áttekintése, illetve saját tapasztalataink bemutatása volt, különös tekintettel a mitotan alkalmazásának, mellékhatás profiljának, valamint hatékony szérumszintjének monitorozására.

Betegek és módszerek

A SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Neuroonkológiai részlegén 2001 és 2021 között 5 gyermeket diagnosztizáltak adrenocorticalis carcinomával. Kutatásunk során az ő vizsgálati eredményeiket dolgoztuk fel retrospektív módon. A diagnózis felállításakor az átlag életkor 6,78 év (n=5; 0,2–17 év; szórás 8,46) volt, a fiú-lány arány 2:3. Egy betegnél a II., két esetben a III., további két gyermeknél pedig a IV. stádiumban került a kórkép felismerésre. Kezelésük során a FIRM-ACT (15), GPOH-MET 97 (14) és FAP protokollt (16), továbbá

Cisplatin-VP-16-Mitotan (17) kombinációs terápiát alkalmaztunk. Kutatásunk során áttekintettük a PubMed orvosi adatbázisban 2001 és 2021 között megjelent nemzetközi szakirodalmi eredményeket is, melynek kapcsán a következő kulcsszavakat használtuk: „adrenocortical carcinom in children” (n=360), „treatment” (n=187), „mitotan” (n=39).

Eredmények

A 20 éves vizsgálati idő alatt a II. Sz. Gyermekklinikán 5 beteget diagnosztizáltunk mellékvesekéreg carcinomával. Közülük egy esetben 5 cm-nél nagyobb átmérőjű, de áttétképződéssel nem járó (Stage II) tumort, két esetben vena cava inferiorba törő (Stage III), míg további két betegnél multiplex pulmonális, valamint jobb pitvari és májmetasztázisokat adó (Stage IV) adrenocorticalis carcinomát mutattunk ki.

Endokrin diszfunkciót 3 páciens esetén tapasztaltunk, melynek hátterében a tumor általi hormon-túltermelés állt. 2 betegnél a kortizoltúltermelés következtében Cushing-szindróma alakult ki, mely az egyik gyermeknél osteoporosis, a másiknál hypertonia megjelenéséhez vezetett. Utóbbi páciensnél hasi terime, illetve az aldosteron emelkedett szintjére utaló hypokalaemia fennállása is igazolódott. A fokozott mineralokortikoid-aktivitás hátterében azonban a nagymértékben emelkedett kortizolszint állt, melyet bizonyít, hogy az aldosteron koncentrációja az operációt megelőzően a vizsgált gyermekek mindegyikénél a normál tartományban volt. Daganat általi androgén túltermelés egy gyermek esetén állt fenn, akinél a tesztosteron, illetve dehidroepiandszteton emelkedett szintje virilizáció megjelenéséhez vezetett.

A vizsgált betegek nem szerinti megoszlását, életkorát, a tumor lokalizációját és betegségük stádiumát, valamint a követési időt az 1. táblázat foglalja össze. Az 1. és 2. számmal jelzett páciens jelenleg is gondozásunk alatt áll, a 3. és 5. számú beteg időközben felnőtt ellátásba került, míg a 4. számú gyermek 1,5 évvel a diagnózis felállítását követően elhunyt.

1. táblázat: A vizsgált esetek klinikai jellemzői

Eset	Nem	Életkor a diagnózis felállításakor (hónap)	Tumor lokalizációja	Stage	Követési idő (év)
1.	Nő	18	jobb oldali	III.	7
2.	Férfi	3,5	jobb oldali	III.	12,5
3.	Nő	2	jobb oldali	IV.	18
4.	Nő	180	bal oldali	IV.	1,5
5.	Férfi	16 év 11 hónap	bal oldali	II.	2,5



A páciensek kezelését a FIRM-ACT, GPOH-MET 97 és FAP protokoll szerint, valamint a Cisplatin-VP-16-Mitotan kombinációval végeztük. A terápiát a betegség stádiuma, valamint a gyermekek általános állapota alapján választottuk meg. Ennek megfelelően a betegek mindegyikében az érintett oldalon nyílt adrenalectomiát végeztek, aminek eredményeként a tumor okozta hormontúlprodukció minden esetben megszűnt.

A kezelést 5 gyermekekből négyenél posztoperatív mitotan terápiával egészítettük ki. Gyermekek és serdülők esetén a mitotan kezdő napi adagja 1,5–3,5 g/testfelület m^2 , így a gyógyszer napi dózisát a betegek testfelületének ismeretében határoztuk meg. Az adjuváns kezeléstől a II. stádiumban felismert daganat (5. pácines) esetén tekintettünk el, mely a műtét során reziduális tumorszövet nélkül került eltávolításra, így a továbbiakban csak hosszú távú követést tett szükségessé.

Az 1. beteg kezelését a FIRM-ACT protokoll szerint végeztük, mely során a tumor eltávolítását követően doxorubicin, etoposid és cisplatin intravénás adagolása történt összesen 6 blokkban, az egyes blokkok között 28 napos különbséggel (2A táblázat). A terápiát 625 mg-os napi dózisban alkalmazott mitotannal egészítettük ki.

A 2. beteg terápiája során a GPOH-MET 97 protokollt követtük. Az összesen 8 blokból álló kemoterápiás kezelés során a vincristint, ifosfamidot, valamint adriamycint tartalmazó 1. blokkot követően carboplatin és vepesid kombinációját használtuk. A terápiát napi 1000 mg dózisban alkalmazott mitotannal egészítettük ki.

A GPOH-MET 97 protokoll szerinti kezelési sémát az 2B táblázat szemlélteti.

2. táblázat

A: A FIRM-ACT protokoll szerinti kemoterápiás kezelés

Gyógyszerek	Nap				Adag
	1	2	3	4	
Doxorubicin	x				40 mg/m^2
Etoposid		x	x	x	100 mg/m^2
Cisplatin			x	x	40 mg/m^2

28 naponta

B: GPOH-MET 97 protokoll szerinti kemoterápiás kezelés sémája. Bleckmann, K., Das adrenokortikale Karzinom im Kindes- und Jugendalter. 2010, Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck

Gyógyszerek	Nap								Adag
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Blokk NN-I									
Vincristin	x							x	1,5 mg/m ² /nap iv. bolusban
Ifosfamid	x	x	x	x	x				1000 mg/m ² /nap iv.
Adriamycin		x		x					35 mg/m ² /nap iv.
Blokk NN-II									
Carboplatin	x	x	x	x	x				1000 mg/m ² /nap iv.
Vepesid	x	x	x	x	x				125 mg/m ² /nap iv.

Vincristin max. 2 mg/dózis, az új blokkot hematológiai regeneráció után és stabil általános állapotban kezdve (21 napos időközönként)

C: A FAP protokoll szerinti kemoterápiás kezelés

Gyógyszerek	Nap			Adag
	1	2	3	
Blokk				
5-Fluorouracil	x			500 mg/m ² /nap iv. bolusban
Doxorubicin				60 mg/m ² /nap iv. bolusban
Cisplatin				120 mg/m ² /nap iv. bolusban

A 3. beteg kezelését a műtétet követően cisplatin és etoposid kombinációjával kezdtük, majd cyclophosphamid-etoposid kezeléssel folytattuk. A későbbiekben a FAP protokollnak megfelelően 5-fluorouracil, doxorubicin és cisplatin kezelést indítottunk, melyek intravénás beadására 4 hetes intervallumokban, összesen 5 blokkban került sor. A terápiát a kezdetektől 1500 mg/napos dózisú mitotannal egészítettük ki.

A 4. gyermek kezelését – a nyílt adrenalectomiát követően – a FAP protokoll szerint végeztük, mely alapján 5-fluorouracil, doxorubicin, illetve cisplatin adtunk, 2500 mg/nap mitotannal kiegészítve (2C táblázat). A beteg a diagnózis felállítását követő 1,5 év elteltével elhunyt.

**3. táblázat:** A nemzetközi szakirodalom eredményeinek összehasonlítása a gyermekkori ACC vonatkozásában

	Vizsgált betegek száma	Stage I.	Stage II.	Stage III.	Stage IV.	EFS (%)	OS (%)
<i>Redlich és mtsai</i>	60	műtét	műtét	VCR, IFO, ADR, CARBO, VP16 + mitotan	VCR, IFO, ADR, CARBO, VP16 + mitotan	43,3	64,8
<i>Dall'Igna és mtsai</i>	58	műtét	műtét + mitotan	CED + mitotan	CED + mitotan	75,9	77,6
<i>Gupta és mtsai</i>	41	műtét	műtét	műtét + mitotan	CED, mitotan, paclitaxel, mitoxantrone, 5-FU, CARBO, IFO	19,5	46
<i>Zekri és mtsai</i>	18	műtét	műtét	DEMP	DEMP	52,4	66,3
<i>Michalkiewicz és mtsai</i>	254	műtét +/- mitotan/RT	műtét +/- mitotan/RT	cisplatin + ETO + mitotan	cisplatin + ETO + mitotan	54,2	61,8

Rövidítések: VCR: vincristin; IFO: ifosamid; ADR: adriamycin; CARBO: carboplatin; VP-16: etoposid; CED: cisplatin + etoposid + doxorubicin; 5-FU: 5-fluorouracil; DEM: doxorubicin + etoposid + mitotan + platina; cyclo: cyclophosphamid; EFS: esemény nélküli túlélés; OS: teljes túlélés

Mitotan terápiát átlagosan 69,5 hónapig alkalmaztunk (n=4; 14-151 hónap; szórás: 57,92), melynek adagolását a műtét után medián 3,75 hónappal indítottuk (n=4; 3-6 hónap). A 625–2500 mg-os napi dózisban alkalmazott gyógyszer szedése mellett 4 betegből 3 a hosszú távú követés alatt túlélte. A kezelés során a terápiás ablaknak megfelelő 14–20 mg/l közötti plazmakoncentráció elérésére törekedtünk, melynek alakulásáról 3 beteg esetén rendelkezünk részletes információval. A vizsgálati eredmények alapján a mitotan plazmakoncentrációja az 1. beteg esetén 0 és 8 mg/l között (1A ábra), a 2. beteget tekintve – a kezelés legnagyobb részében – 14–20 mg/l között (1B ábra), míg a 3. gyermeknél a 0–25 mg/l-es intervallumban változott (1C ábra), így a kívánt céltartomány hosszú távú biztosítása mindössze egy páciens esetén sikerült. A gyógyszer mellékhatásaként az érintettek mind-egyikében neuropszichiátriai eltérések és hypoadrenia, 3 betegnél hypothyreosis, kettőnél gynaecomastia, egy gyermeknél pedig gastrointestinalis panaszok jelentek meg. A hypoadrenia miatt a glükokortikoidok pótlása mellett két páciens esetén a mineralokortikoidok adagolása is szükségessé vált. Műtétet követő recidíva a két, IV. stádiumú betegséggel diagnosztizált gyermeknél alakult ki: egyiküknél a bal hasfelet kitöltő, a másik páciensnél léphilus közeli kiújulás igazolódott, melyek mind-egyikére kontroll-CT-vizsgálat során derült fény. Az átlagosan 8,3 éves követési idő alatt (n=5;

1,5–18 év; szórás: 6,95) a gyermekek túlélése 80%-os volt.

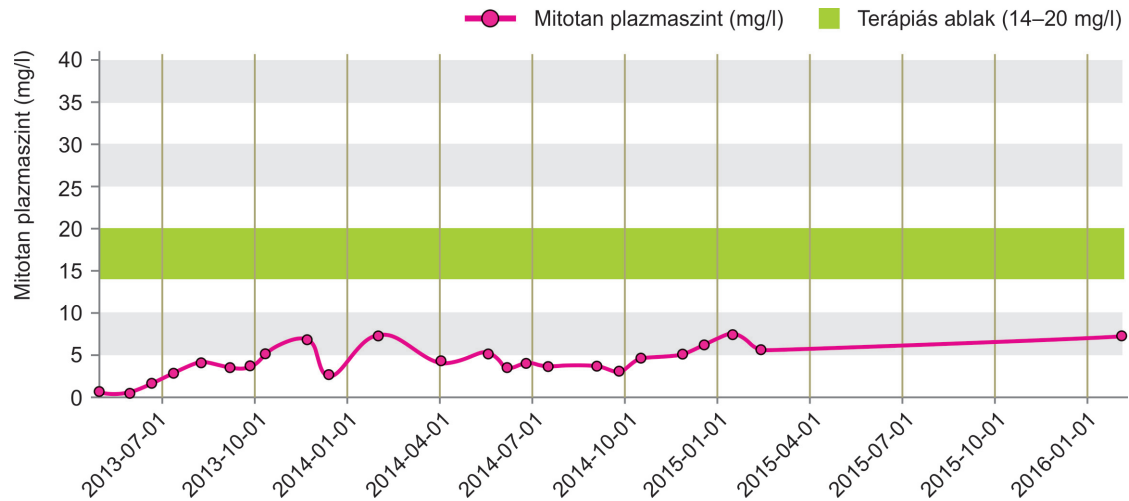
A nemzetközi szakirodalom eredményeinek áttekintése során a betegség különböző stádiumaiban alkalmazott terápiás módszereket, valamint a kezelések eredményeképpen tapasztalt eseménymentes, illetve általános túlélést hasonlítottuk össze.

A nemzetközi szakirodalom tapasztalatait a gyermekkori adrenocorticalis carcinoma kezelésére vonatkozóan a 3. táblázat foglalja össze.

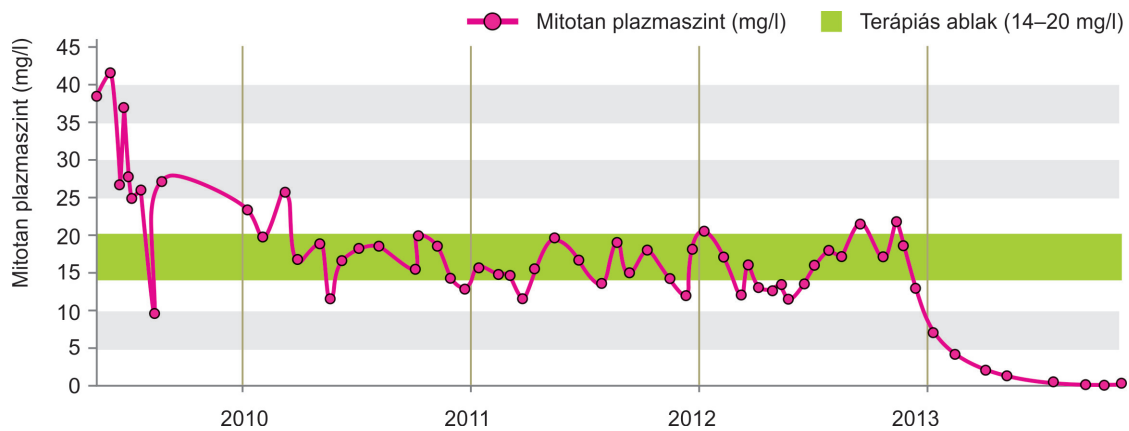
Megbeszélés

A gyermekkori adrenocorticalis carcinoma rendkívül ritka, agresszív daganat, melynek 5 éves túlélése – a jelentések többsége alapján – előrehaladott állapotban nem éri el a 20%-ot (2). A nemzetközi szakirodalom eredményeit áttekintve megállapítható, hogy az egyetlen gyógyító eljárásnak a tumor R0 resectiója tekinthető, több kutatás igazolja ugyanis a teljes eltávolítás kedvező hatását mind a recidívák kialakulásának megelőzése, mind pedig a hosszú távú túlélés szempontjából (18). Ennek megfelelően az általunk vizsgált páciensek mind-egyikében az érintett oldalon total adrenalectomiát hajtottak végre.

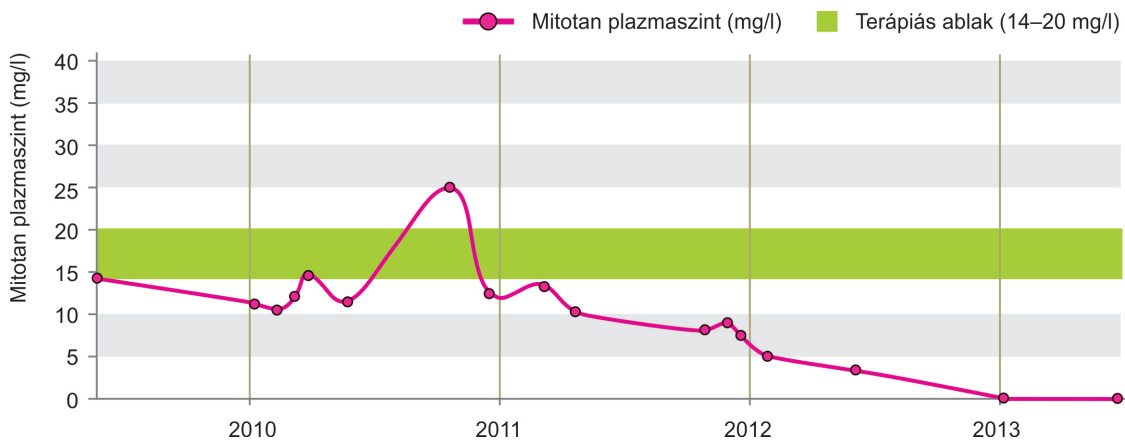
A kórkép előrehaladott stádiumában (Stage III., IV.) a kezelési protokollt tekintve nem áll rendelkezés-



A: A mitotán plazmakoncentrációjának alakulása az 1. páciens esetén



B: A mitotán plazmakoncentrációjának alakulása a 2. páciens esetén



C: A mitotán plazmakoncentrációjának alakulása a 3. páciens esetén

1. ábra: A vizsgálati eredmények alapján a mitotán plazmakoncentrációja az 1. beteg esetén 0 és 8 mg/l között (A), a 2. beteget tekintve – a kezelés legnagyobb részében – 14–20 mg/l között (B), míg a 3. gyermeknél a 0–25 mg/l-es intervallumban változott (C), így a kívánt céltartomány hosszú távú biztosítása mindössze egy páciens esetén sikerült.



re egységes iránymutatás. A tanulmányok többsége a szisztémás kemoterápiás kezelés szükségességét hangsúlyozza (19), melynek hatékonyságát a különböző citotoxikus szerek kombinációjával igyekeznek fokozni.

Redlich és mtsai tapasztalatai szerint a vincristin-ifosfamid-adriamycin, valamint carboplatin-etoposid kombinációs kezelés legalább 6 hónapig alkalmazott mitotannal kiegészítve hatékony terápiás lehetőséget jelent az előrehaladott stádiumú betegség kezelésére (14).

Dall'Igna és mtsai a III. és IV. stádiumban alkalmazott cisplatin, etoposid és doxorubicin gyógyszerek mitotannal való kombinációjának eredményességét tanulmányozták. Kutatásuk során azt tapasztalták, hogy a leghosszabb túlélés a tumor teljes resectiójával érhető el. Az inoperábilis daganatok esetén alkalmazott kemoterápia hatékonysága kétséges, de segítségével a vizsgált betegek nagy részében átmeneti remisszió érhető el (5).

Hasonló terápiás protokollt követtek *Zekri és mtsai* is, akik hosszú távú túlélést kizárólag a korán felismert, teljes tumor rezekción átesett páciensek esetén tapasztaltak, mivel az előrehaladott betegségben alkalmazott szisztémás gyógyszeres kezelés csak a daganatok növekedésének rövid távú gátlását biztosította (20).

Gupta és mtsai javaslata alapján lokalizált betegségben a tumor teljes eltávolítása, majd hosszú távú követés javasolt. Vizsgálatuk során a kombinált kemoterápiás kezelés hasznossága azonban egyértelműen nem igazolódott (6).

Kutatásunk során – a nyílt adrenalectomiát követően – a III., illetve IV. stádiumban diagnosztizált páciensek mindegyike adjuváns gyógyszeres kezelésben részesült. Terápiájuk során a FIRM-ACT, GPOH-MET 97, valamint FAP protokollnak megfelelő kemoterápiás szerek kombinációját alkalmaztuk, mindegyikük esetén mitotan terápiával kiegészítve. A kezelés eredményeként a betegek 5 éves túlélése 80%-os volt, jelentősen meghaladva ezzel a korábbi tapasztalatok alapján várt, 40% alatti túlélési rátát (21).

A műtétet követően 5 gyermekből négyenél mitotan terápiát alkalmaztunk. A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok többsége arra utal, hogy az adjuváns mitotan kezelés szignifikánsan csökkenti mind a posztoperatív mortalitást, mind pedig a recidívák arányát, mellékhatásprofilja azonban igen

kedvezőtlen. Gyakori a gastrointestinalis, illetve neuropszichiátriai eltérések, valamint a hypadrenia kialakulása is (6). Tapasztalataink szerint a mitotan hozzájárul a kórkép hatékony kezeléséhez, ugyanis az átlagosan 69,5 hónapig, 625–2500 mg-os dózisban alkalmazott szer szedése mellett a hosszú távú követés alatt 4 gyermekből három túlélte. A mitotan kezelés időtartamára vonatkozóan a szakirodalomban nem áll rendelkezésre egységes iránymutatás. A terápia hosszát az esetek többségében a gyógyszerhez való hozzáférés, a mellékhatások súlyossága, valamint szérumszintjének monitorizálási lehetősége határozza meg. A gyógyszer szűk terápiás tartománnyal rendelkezik, optimális hatásának elérése érdekében a tapasztalatok alapján 14–20 mg/l-es plazmakoncentráció szükséges (11). Ennek beállítása esetenként komoly nehézségeket jelent, melyet alátámaszt, hogy vizsgálatunk során a kívánt gyógyszer szint tartós fenntartása mindössze egy gyermek esetén sikerült. A terápia során észlelt mellékhatások közé a páciensek mindegyikében jelentkező neuropszichiátriai eltérések és hypadrenia, valamint a gynaecomastia, hypothyreosis és gyomor-bélrendszeri panaszok sorolhatók.

A nemzetközi szakirodalom áttekintése, valamint saját tapasztalataink alapján arra következtethetünk, hogy a gyermekkori adrenocorticalis carcinoma kezelésének leghatékonyabb módja a tumor teljes resectiója. Az I. és II. stádiumban diagnosztizált betegek esetén a műtétet követően elegendő a hosszú távú követés választása, előrehaladottabb stádiumban felismert kórkép esetén azonban szisztémás kemoterápiás kezelés javasolt. Az alkalmazandó gyógyszereket tekintve több protokoll is rendelkezésre áll, melyek többsége a cisplatin, etoposid és doxorubicin mitotannal való kombinációján alapul (7, 20). A mitotan terápia hasznosságát a tanulmányok egy része megkérdőjelezi (22), megfigyeléseink alapján azonban a III., illetve IV. stádiumban diagnosztizált betegség esetén javasolt az alkalmazása, hiszen hozzájárulhat mind a mortalitás, mind pedig a betegség kiújulási rizikójának csökkentéséhez. Szűk terápiás indexe miatt elengedhetetlen szérumszintjének rendszeres monitorozása és a terápiás plazmakoncentráció elérése, valamint a toxikus mellékhatások mielőbbi felismerése és kezelése.

Summary

Treatment of childhood adrenocortical tumors: the path from diagnosis to healing

Anita Pfeffer, 2nd Department of Paediatric, Semmelweis University

Our aim is to review the international literature on the treatment of adrenal carcinoma in childhood and to present our own experiences.

At the 2nd Department of Paediatrics (Semmelweis University), 5 patients diagnosed with adrenocortical tumors were studied retrospectively between 2001 and 2021, who were treated with the Cisplatin-VP-16 combination, FIRM-ACT,



GPOH-MET 97 and the FAP protocol. We reviewed the international results, published in the PubMed database using the keywords “adrenocortical carcinoma,” “treatment,” and “mitotane”.

According to our research, the most effective therapy is tumor resection. This is followed by a long-term follow-up in the I-II stages, or by a chemotherapy in the III-IV stages, in which a mitotane treatment is recommended. Due to its narrow therapeutic index, it is crucial to monitor its serum levels and detect its side effects early.

KEYWORDS adrenocortical carcinom, children, treatment, mitotan

Irodalom

- Monteiro NML, Rodrigues KES, Vidigal PVT, et al. Adrenal Carcinoma in Children: Longitudinal Study in Minas Gerais, Brazil. *Rev Paul Pediatr.* 2019; 37(1):20-6.
- Childhood Adrenocortical Carcinoma Treatment (PDQ (R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD)2002.
- Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, et al. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 351(1):37-43.
- Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179(4):G1-G46.
- Dall'Igna P, Virgone C, De Salvo GL, et al. Adrenocortical tumors in Italian children: analysis of clinical characteristics and P53 status. Data from the national registries. *J Pediatr Surg.* 2014; 49(9):1367-71.
- Gupta N, Rivera M, Novotny P, et al. Adrenocortical Carcinoma in Children: A Clinicopathological Analysis of 41 Patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90(1):8-18.
- Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28(8):513-24.
- Dickson PV, Kim L, Yen TWF, et al. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy, Treatment for Advanced Disease, and Genetic Considerations for Adrenocortical Carcinoma: An Update from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(12):3453-9.
- Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014; 35(2):282-326.
- Waszut U, Szyszka P, Dworakowska D. Understanding mitotane mode of action. *J Physiol Pharmacol.* 2017; 68(1):13-26.
- Paragliola RM, Torino F, Papi G, et al. Role of Mitotane in Adrenocortical Carcinoma – Review and State of the art. *Eur Endocrinol.* 2018; 14(2):62-6.
- Oddie PD, Albert BB, Hofman PL, et al. Mitotane in the treatment of childhood adrenocortical carcinoma: a potent endocrine disruptor. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018; 2018.
- Miele E, Di Giannatale A, Crocoli A, et al. Clinical, Genetic, and Prognostic Features of Adrenocortical Tumors in Children: A 10-Year Single-Center Experience. *Front Oncol.* 2020; 10:554388.
- Redlich A, Boxberger N, Strugala D, et al. Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr.* 2012; 224 (6):366-71.
- Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012; 366(23):2189-97.
- Schlumberger M, Ostronoff M, Bellaiche M, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer.* 1988; 61(8):1492-4.
- Zidan J, Shpendler M, Robinson E. Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with etoposide (VP-16) and cisplatin after failure with o,p'DDD. *Clinical case reports.* *Am J Clin Oncol.* 1996; 19(3):229-31.
- McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(5):1025-31.
- Gupta N, Rivera M, Novotny P, et al. Adrenocortical Carcinoma in Children: A Clinicopathological Analysis of 41 Patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90(1):8-18.
- Zekri W, Hammad M, Rashed WM, et al. The outcome of childhood adrenocortical carcinoma in Egypt: A model from developing countries. *Pediatr Hematol Oncol.* 2020; 37 (3):198-210.
- Jouinot A, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Adrenocortical carcinoma: differentiating the good from the poor prognosis tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(5):R215-R30.
- Bulzico D, de Faria PA, de Paula MP, et al. Recurrence and mortality prognostic factors in childhood adrenocortical tumors: Analysis from the Brazilian National Institute of Cancer experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 33(4):248-58.

Útvaló tudnivaló

- A gyermekkori mellékvesekéreg-carcinoma leghatékonyabb kezelési módja a tumor teljes resectiója.
- Előrehaladott betegségben a műtétet követően szisztémás kemoterápiás kezelés javasolt, melyet mitotannal célszerű kiegészíteni.
- A mitotan szűk terápiás indexszel rendelkezik, így fontos szérumszintjének rendszeres ellenőrzése, és mellékhatásainak mielőbbi felismerése, ellátása.

Tesztkérdések

1. A mitotan kezelés gyakori szövődménye, KIVÉVE:

- hypoadrenia
- gynaecomastia
- hyperthyreosis
- emésztőrendszeri panaszok
- mozgásfejlődés zavara

2. A mellékvesekéreg carcinoma gyakori tünete, KIVÉVE:

- virilizáció
- tapintható hasi terime
- magas vérnyomás
- éjszakai izzadás
- cushingoid küllem

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

GONDOLT MÁR ALTERNATÍV DIAGNÓZISRA CEREBRÁLIS PARÉZISRE UTALÓ TÜNETEK ESETÉN?¹⁻³



Előfordulhat, hogy ismeretlen eredetű cerebrális parézisben szenvedő betegeinek ritka genetikai betegsége van

Betegeinél előfordulhatnak cerebrális parézisre utaló tünetek, például disztónia, izommerevség/hipertónia és motoros elmaradás, melyek az aromás L-aminosav-dekarboxiláz (AADC) hiánynak is gyakori tünetei.¹⁻⁶

Az AADC-hiány egy genetikai kórkép, amely a neurotranszmitterek szintézisének károsodásával jár. Mindez az életminőséget jelentősen rontó motoros és autonóm diszfunkcióval, fejlődési elmaradással és korai halálozással jár.^{4,5,7-9}

Az AADC-hiány megkülönböztetése a cerebrális parézistől

A CEREBRÁLIS PARÉZIS ÉS AADC-HIÁNY HASONLÓ TÜNETEI:^{1-3,5,6,10}

- Hipotónia
- Disztónia
- Fejlődési elmaradás
- Izommerevség/hipertónia

AZ AADC-HIÁNY TÜNETEI, MELYEK NEM JELLEMZŐEK CEREBRÁLIS PARÉZISRE:

Okulogériás krízisek ^{4,11,13}	Normális EEG- és agyi képalkotó vizsgálatok ^{1,5,13,14}	Autonóm tünetek ¹²	Diurnális változások ^{3,5,15}
A szemek felfelé vagy oldalra deviációjának, ritmusos orofaciális mozgásoknak, a nyak hátra és oldalra hajlításának, a nyelv kiöltésének és állkapocsgörccsöknek az elhúzódó, rohamszerűen jelentkező epizódjai, melyek alkalmanként összekeverhetők görcsrohamokkal ^{13,14}	Egy vizsgálat azt mutatta, hogy az AADC-hiányos betegek csak egy kis részének volt EEG-, MR vagy CT-eltérése ⁴	Autonóm diszfunkcióra utaló jelek ¹⁴	Estefelé a motoros tünetek súlyosbodnak és markánsabbá válnak, alvásra javulnak ^{3,15}

Ha egy betegnél ezeket a jeleket vagy tüneteket észleli, megfontolandó AADC-hiány irányába történő vizsgálata. Az AADC-hiány diagnózisának megerősítésére a jelenlegi konszenzusos irányelvek genetikai vizsgálatot, valamint gerincvelőfolyadék neurotranszmitter-metabolit vizsgálatát és/vagy plazma AADC-enzimaktivitás vizsgálatát javasolják.⁵

Látogasson el az AADCinsights.eu weboldalra, hogy több információhoz jusson az AADC-hiány jeleiről és tüneteiről, illetve a genetikai teszteléssel kapcsolatos kérdéseit a következő e-mail címre várjuk: AADCTesting@ptcbio.com.

CT = komputertomográfia; EEG = elektroenkefalogram; MRI = mágnesrezonancia-képalkotás.

Irodalom: **1.** Kurian MA, Dale RC. Movement disorders presenting in childhood. Continuum (Minneapolis, Minn). 2016;22(4 Movement Disorders):1159-1185. **2.** Krigger KW. Cerebral palsy: an overview. Am Fam Physician. 2006;73(1):91-100. **3.** Ng J, Papandreou A, Heales SJ, et al. Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. Nat Rev Neurol. 2015;11(10):567-584. **4.** Brun L, Ngu LH, Keng WT, et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Neurology. 2010;75(1):64-71. **5.** Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):12. doi: 10.1186/s13023-016-0522-z. **6.** Hallman-Cooper JL, Gossman W. Cerebral Palsy. StatPearls Publishing; 2020. Hozzáférés dátuma: 2020. július 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538147/>. **7.** Manegold C, Hoffmann GF, Degen I, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, drug therapy and follow-up. J Inher Metab Dis. 2009;32(3):371-380. **8.** Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Sci Transl Med. 2012;4(134):134ra61. doi: 10.1126/scitranslmed.3003640. **9.** Chen PW, Lee NC, Chien YH, et al. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots. Clin Chim Acta. 2014;431:19-22. **10.** Ng J, Heales SJ, Kurian MA. Clinical features and pharmacotherapy of childhood monoamine neurotransmitter disorders. Pediatr Drugs. 2014;16(4):275-291. doi: 10.1007/s40272-014-0079-z. **11.** Pearson TS, Gilbert L, Opladen T, et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. J Inher Metab Dis. 2020;1-10. Online közzététel dátuma: 2020. május 5. doi: 10.1002/jimd.12247. **12.** Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. Mol Genet Metab. 2019;127(1):12-22. doi: 10.1016/j.jymgme.2019.03.009. **13.** Hwu WL, Lee NC, Chien YH, et al. AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents. Adv Pharmacol. 2013;68:273-284. **14.** Zouvelou V, Yubero D, Apostolakopoulou L, et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: the results from a Greek tertiary care center. Eur J Paediatr Neurol. 2019;23(1):427-437. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001. **15.** Pearson TS, Pons R, Ghaoui R, Sue CM. Genetic mimics of cerebral palsy. Mov Disord. 2019;34(5):625-636. doi: 10.1002/mds.27655.

Pólyázás ábrázolása a művészetben

Harmat György dr.

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Dörnyei Gabriella dr.)

E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A római korban **Soranus Ephesius (98–138.)** orvosi javaslatok tartalmazzák az első hiteles ellátást:

- A megszületett magzatot Soranos ajánlatára finomra tört sóval dörzsölték be, majd langyos vízzel mosták le. A spártaiak bort használtak e célra.
- A köldökcsonk leválását a 4-ik napra várták és ha leesett, a sebet csontszénnel szórták meg. Általános szokás volt, hogy a gyermeket pólyázták, majd bölcsőbe tették.
- A spártai csecsemőket megszületésük után nem pólyázták, hanem meztelenül és szabadon hordozták, tagjaikat pedig bizonyos fogásokkal szépekké és arányosakká formálták
- A gyermek jól világított, meleg és szellőztetett helyiségben legyen elhelyezve és fátyolszerű szövettel leborítva. (Bizonyára a mocsarak miatt elterjedt szúnyogok távoltartása céljából.)

Jézus születése: Georges de La Tour munkája a barokk kor első nagy korszakára esik. Korai képeinek jellemzője a részletgazdagság és a sajátos színvilág, egyértelműen *Caravaggio* hatását mutatják 1640 körül.

Lukács evangéliuma (2:7) megemlíti, hogy a gyermek Jézust bepólyálták. A Biblia idején a csecsemőt is erősen gyapjúkendőbe csomagoltak, talán többeket, majd egyfajta puha bőr vagy vastag szőtt



2. kép: Pólyázás (Jézus) modernkori képi ábrázolása (www.womeninthebible.net)

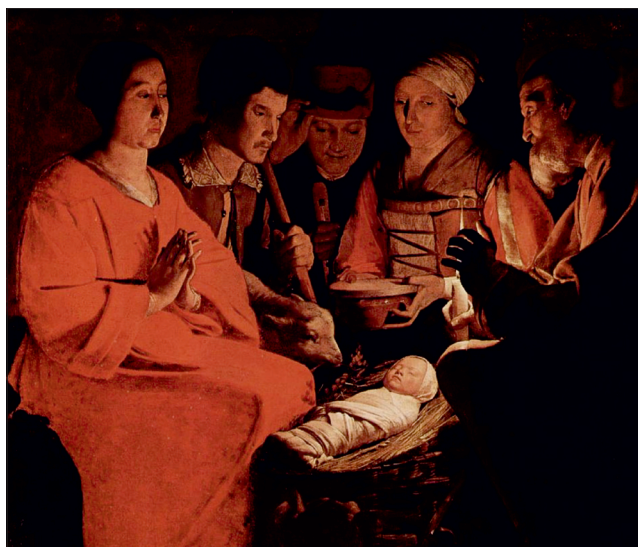
gyapjú anyagból készült hordtáskába az anya hátára. Ennek oka az volt, hogy az anyának mindkét karját szabadon kellett hagynia a munkához.

A pólyázóruha, hosszú vászoncsíkokból állt, amelyeket a baba teste köré csavartak, így a karok és a lábak meglehetősen szilárdan tartottak. Ez szimulálta az anyaméh biztonságát, és megnyugtatta a babát. A modern nők egy pamut kendőt használnak, amely szilárdan a baba teste köré van tekerve, hogy ugyanazt az eredményt érjék el.

Tudomásunk szerint nem voltak pelenkák.

A baba alja csupasz maradt. A legtöbb nő állandóan magánál hordta a csecsemőt, és meg tudták állapítani, hogy a babájuk mikor készül „kakilni”. A vászoncsíkok könnyen moshatók és száríthatók, és szükség szerint cserélhetők.

Firenzei Ielenház csecsemő ábrázolása Andrea della Robbia alkotása XV. század, itt a gyermek keze szabadon van de a mellkastól lefelé szorosan betekerve, a lábak nyújtott helyzetben láthatók.



1. kép: Georges de La Tour: Jézus születése (1640)



3. kép: Andrea della Robbia: Firenzei Ielenház csecsemő (dombormű, XV. sz.)



4. kép: Ismeretlen francia festő (kb. 1700) pólyázott csecsemő képe

A nemesi, királyi gyermeket is szorosan pelenkálták, de díszes hímzett csipkés pólyában fekszik a kagyló formájú bölcsőben **1700 körüli francia festő iskola** képe.

A 14-16. században, Angliában is fejétől a talpáig merevre bepólyázták a babákat 8-9 hónapos korukig, hogy biztosítsák, hogy nem lesz fizikai deformitásuk.

Ennek hatása csak jóval később következett, a 19. században sokkal lazábban kezdtek a nők pólyázni, így már tudták a babák kezeiket lábaikat enyhén mozgatni.

A falusi gyermekeket is azonos módon pelenkálták, és csak a XIX-XX. században jött divatba az ún. angol pólya, ahol a gyermekek deréktól lefelé szabadon mozoghattak.

Glatz Oszkár (1872–1958) az egyik legismertebb és a múltban hosszú ideig az egyik legnépszerűbb magyar festő volt. 1896-ban részt vett a nagybányai festőcsoport megalakításában. Plain air tájképei derűs hangulatúak és dekoratívak, élénk, de harmonikus színvilág jellemzi őket. Későbbi alkotásai népi témájú falusi (bujáki) életet ábrázoló portrék zsánerképek, amelyeknek alakjai majd minden esetben nők vagy gyerekek.

Északi országokban és falun jelenleg is fából készített bölcsőben tartják a csecsemőket, és a munka vagy szállítás kapcsán ezt a hátukra veszik, ily módon biztonságosan hordozzák a gyermekeket.



6. kép: Fából készített bölcső



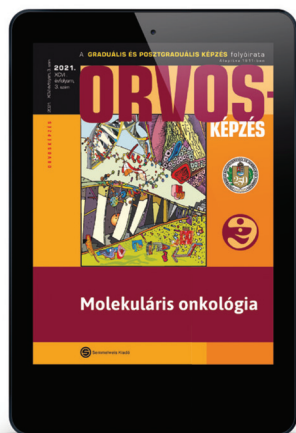
5. kép: Glatz Oszkár: Margit a csecsemővel (falusi anya gyermekével)



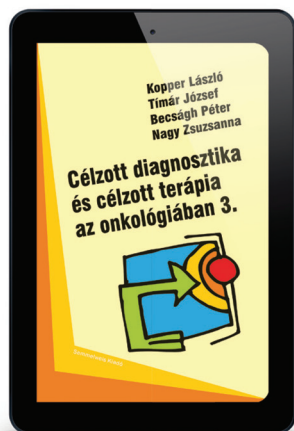
SEMMEIWEIS KIADÓ TAN- ÉS SZAKKÖNYVEI

Onkológia

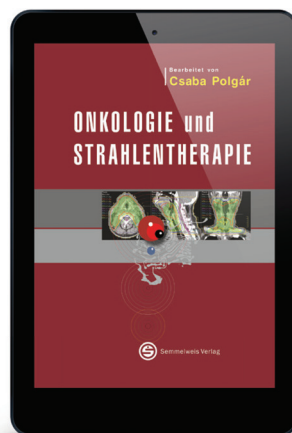
Könyveink megvásárolhatók a Legendus Könyvesboltban, illetve a Lira Kereskedelmi hálózaton belül az egész országban, de egyre nagyobb igényt elégít ki webshopunk.



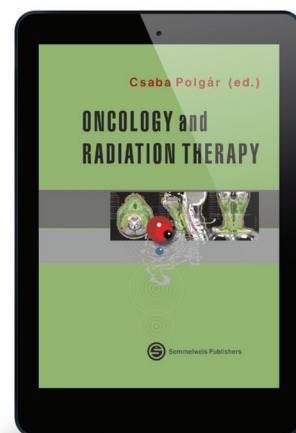
Ingyenesen letölthető



Ára: 2500 Ft



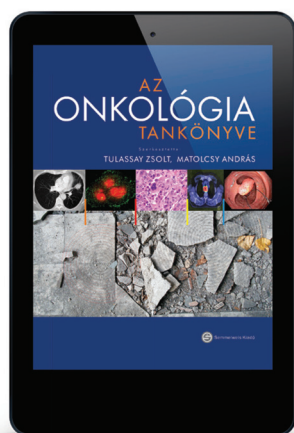
Ingyenesen letölthető



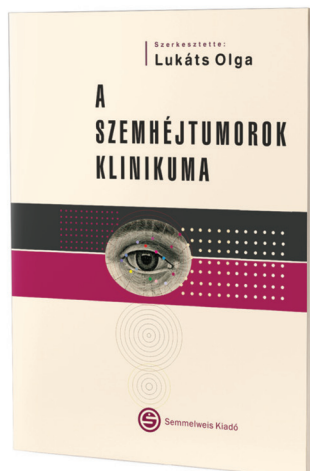
Ingyenesen letölthető



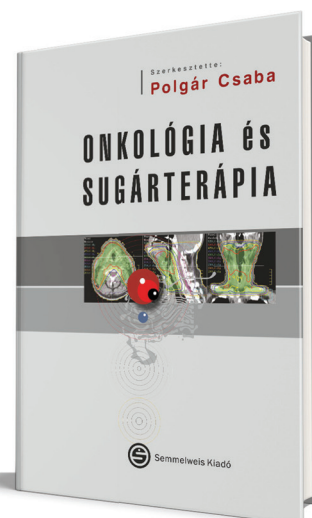
Ára: 3150 Ft



Ára: 6680 Ft



Ára: 3600 Ft



Ára: 4000 Ft

Könyvek

E-könyvek

Folyóiratok

Apropó

Poszter Box



Simmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.

LEGENDUS KÖNYVESBOLT

1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.

Tel.: 210-4408, 459-1500/56353

Nyitva tartás: H-Sz: 9.00-16.00,

Cs: 9.00-18.00, P: 9.00-14.00

E-mail: info@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu