

Onkológia a Rezidens Szalonban

DR. GARAMI MIKLÓS, DR. HAUSER PÉTER

Dr. Dank Magdolna tanárnő tartott előadást az emlőrákról, ezt követően dr. Garami Miklós a daganatos betegségek gyógyításának újfajta megközelítését mutatta be. Dr. Hauser Péter a gyermekkori retroperitoneális tumorok ellátásának szempontjait ismertette. Zárásként Fertőszögi Péter mutatta be a nagybányai festőiskolát.

DR. GARAMI MIKLÓS, DR. HAUSER PÉTER, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika, Budapest

GYERMEKONKOLÓGIA

Dr. Garami Miklós

A rosszindulatú daganatok a második leggyakoribb gyermekkori halálozási okok a baleseti halálozást követően. A rosszindulatú daganatok közül a leukaemiák, a lymphomák, a központi idegrendszeri daganatok és neuroblastomák a leggyakoribbak, amelyek az összes gyermekkori tumorok közel kétharmadát alkotják. A gyermekkori daganatok a felnőttkori daganatoktól eltérő morfológiai, genetikai és klinikai sajátosságúak. A gyermekkori daganatokra általánosságban jellemző:

- primitív, differenciálatlan, embrionális szöveti kép (általában kis kereksejtes);
- kemo- és sugárkezelés hatására jelentős arányú gyógyulási hajlam;
- az onkológiai kezeléseket követően kialakuló második tumor.

Egyes daganatfélésekre specifikusan jellemző:

- spontán regresszióra, illetve differenciációra való hajlam (pl. neuroblastoma);
- öröklődő genetikai hajlam, ami ritkán tumorszindrómák képében jelenik meg.

A gyermekonkológiai betegek közel 80%-a meggyógyítható. Ezt elsősorban a hosszan (1-1,5 évig) tartó intenzív, kombinált, szisztémás, erősen mieloszuppresszív kemoterápiával érjük el. Ezt egészíti ki a sebészi, illetve radiológiai kezelés (sugárterápia).

A jelenleg alkalmazott citosztatikus kezelések a daganatsejteken kívül az egészséges szerveket, szöveteket is károsítják.

Az intenzív kemoterápia számos késői mellékhatással járhat, melyek a még fejlődő szervezetben különös jelentőséggel bírnak az életminőség szempontjából. Ezért a terápia során törekedni kell arra, hogy az intenzitást csak a rossz prognózisú esetekben növeljük, s lehetőleg kevesebb mellékhatást okozó szerekekkel kezeljünk. A késői mellékhatások közül a neuropszichológiai eltéréseken kívül a kardiális, endokrin, audiológiai (hallás), nefrológiai, immunológiai mellékhatások, az újabb malignus betegség megjelenése, valamint a központi idegrendszer tumorainak változó mértékű neurológiai mellékhatásai emelendők ki. A kardiális mellékhatások közül gyakorisága miatt a hipertrófiás és dilatatív cardiomyopathia a leglényegesebb, mely a terápia befejezése után akár 5–10 évvel is jelentkezhet. A gyógyult esetek mintegy 5–7%-ában lép fel második malignitás általában az első tumor gyógyulása után 4–15 évvel, mely természetesen szintén kezelhető és az esetek egy részében meggyógyítható.

DAGANATŐSSEJT-MODELL

Kimutatták, hogy tumortranszplantációs kísérletekben viszonylag csekély gyakorisággal fordulnak elő azok a daganatsejtek, melyek hatékonyan tudnak transzplantálható tumort indukálni. Beültetésüket követően viszont gyakran figyeltek meg nagyfokú fenotípus-, illetve sejtciklusbeli heterogenitást, amely erőteljesen emlékeztetett a klasszikus hematológiai kísérletekben tanulmányozott kolóniaképző sejtek (CFU) jellegzetességeire. E hasonlóság hangsúlyozására a transzplantált tumorkolóniákat CFU-T rövidítéssel jelölték, a lépben képződő hemopoetikus sejtcsoportok analógiájára (CFU-S). Ezt követően az akut mieloid leukaemia egysejtszintű vizsgálata és klonális analízise igazolta, hogy egyetlen ilyen sejt képes a meglehetősen heterogén sejttösszetétel teljes spektrumának kialakítására. Ezt követően a daganat/rákössejt (CSC) koncepció fokozatosan általánosan elfogadottá vált. Az össejt alapú regeneratív medicina tipikus megközelítésével és céljával ellentétben ugyanakkor a leglényegesebb különbség, hogy a tumorterápia során nem a regenerálódást, hanem pontosan a daganat újdonszétét kívánja megakadályozni, amelyet akár a daganatok citotoxikus kezelés utáni spontán regenerációjának is lehet tekinteni.

Az össejtek alapvető jellegzetességeiből (önmegújítás és differenciálódási poten-

ciál) kiindulva a fejlődés és regeneráció során a daganatőssejtek a normális őssejtekhez képest eltérő megjelenési sorrendet mutatnak. Daganatok esetében az eredeti onkogén transzformáció korlátozott mértékű klonális expanzióhoz vezet, amely a diagnózis felállításának időszakára magába foglal egy olyan kisebb alcsoportot, mely addigra újraélesztette az őssejtszerű programozódását. E programozás egyidejűleg jeleníti meg az onkogén mutáció megtartását és egy nagyobb proliferációs aktivitású sejtstáriumot folyamatos képzésére való képességet.

A citotoxikus terápia eredményeképpen a proliferatív összetevő elpusztul vagy nagymértékben csökken, ugyanakkor az őssejtszerű komponens lényegesen kisebb mértékben károsodik, és idővel regenerálhatja az elpusztult tumorsejteket. Ebből következően a tumorok heterogenitását az alábbi tényezők határozzák meg:

- biológiailag különböző variánsok kialakulása a tumoros transzformáció és a citotoxikus kezelés megkezdése között eltelt időszakban;
- azon természetes szelekciós variánsok létrejötte mindkét alcsoporton belül, melyek a citotoxikus kezelésekre (gyógyszeres, irradiációs stb.) rezisztensek voltak a kezelés befejeződése után.

A DAGANATŐSSEJT-MODELL GYERMEKONKOLÓGIAI JELENTŐSÉGE: HOGYAN PUSZTÍTHATÓ EL VÉGLEGESEN EGY RÁKOS DAGANAT?

A daganatos betegségek gyógyításának újfajta megközelítése nem csupán a tumor méretének minél gyorsabb csökkentésére irányul, hanem a betegség okozója, a tumorőssejt elpusztítására is. A kezelés így hosszabbra nyúlhat, de általa megelőzhető a daganat kiújulása.

A kezelésnek a tumorőssejtekre kell irányulniuk, ezek ugyanis a daganatképződés – és így a kiújulás – legfontosabb sejtjei, ha úgy tetszik, a daganatsejtek hierarchiájának csúcán álló sejtek.

A tumorsejtek hierarchikus szervezete, a tumorőssejtek szerepe a csontvelő

felépítésének analógiájára képzelhető el. A csontvelőben megtalálható különféle sejtek a csontvelői őssejtből képződnek. Ezek az őssejtek számos különleges tulajdonsággal rendelkeznek, például képesek úgy osztódni, hogy újabb őssejteket hoznak létre, de úgy is, hogy a csontvelőben termelődő egyéb sejt típusok is keletkeznek belőlük. A tumorőssejt-modell szerint a daganatok felépítése is hasonló elv szerint rendeződik, azaz a tumorsejtek a hierarchia csúcán lévő tumorőssejtekből keletkeznek. A daganatot tehát ezek a csekély számban jelen lévő (de igen nehezen elpusztítható) őssejtek tartják fenn.

A „klasszikus” (konvencionális) gyermekonkológiai kezelés a daganat egészének elpusztítására törekszik. A tumorőssejt-modell szerint az elsődleges cél nem az, hogy csupán elpusztítsuk a daganatos sejteket (és csökkenjen a tumor mérete), hanem az, hogy az eredőjüket is szüntessük meg akár egy hosszabb terápia által, ezzel ugyanis kiküszöbölhető a betegség kiújulása. Ehhez azonban meg kell találni a kérdéses sejteket a daganatokban, vagyis a tumorőssejteket, és azt a módszert is ki kell fejleszteni, amely által ezek elpusztíthatók vagy legyengíthetők. Ez utóbbi kulcskérdés, az őssejtek ugyanis sokkal jobban ellenállnak a kezelésnek, mint a daganatsejtek, sőt egyre rezisztensebbé válnak a terápia által. Ez a fő oka annak, hogy számos hatékonytűnő kezelés után idővel a tumor visszatér.

Kulcsfontosságú probléma az őssejtek megtalálása. Ez épp azon mechanizmus által válik lehetségessé, amely növeli a sejtek ellenálló képességét az egyes mérgező anyagokkal, például a kemoterápiával szemben. Az őssejtek falában úgynevezett multidrog-transzporterek találhatók, amelyek leginkább egy pumpához hasonlítanak, és egyfajta védekezési mechanizmusként bármilyen, a sejt számára káros vegyületet kipumpálnak belőle. E pumpáknak – az ABC transzportereknek – köszönhetően nem hat az őssejtre a kemoterápia és nem jut a sejtekbe az a festékanyag sem, amelyet a kutatók a sejtek felismerésére használnak.

A tumorsejtek megfestése után tehát azok lesznek az őssejtek, amelyek nem színeződnek el.

A tumorőssejtek koncepciója fontos következményekkel járhat a malignus daganatok kezelésében. A prognózis szempontjából nem a differenciáltabb daganatsejtek mennyisége, a kezdeti stádiumbesorolás és a terápiás válasz, a minimális maradványbetegség vagy recidíva megítélése, hanem a primer daganatban és az áttétekben található kis számú tumorőssejt mennyisége, működőképessége és génexpressziója lenne a döntő. A daganatőssejteket sajátos tulajdonságaik miatt a jelenleg szokásos kezelési eljárásokkal nem lehetne eltávolítani. Ez magyarázhatja a kezdeti eredményes kezelés után jelentkező recidívákat. Eszerint csak a tumorőssejtek ellen hatásos kezelési eljárások adhatnak esélyt a végleges gyógyulásra.

ÖSSZEFOGLALÁS

Egyre több az *in vitro* és *in vivo* kísérletes bizonyíték arra, hogy a daganatok hierarchikus szerveződésűek. A tumorőssejt-modellben a hierarchia csúcán az önmegújító képességgel rendelkező tumorőssejtek, alattuk pedig a belőlük származó, differenciáltabb daganatsejtek találhatók.

JAVASOLT IRODALOM

- Glauche I, Bystrykh L, Eaves C, Roeder I, et al. Stem cell clonality – theoretical concepts, experimental techniques, and clinical challenges. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50:232–240.
- Hatina J, Schulz WA, Fischer J, Wahl J, Debatin KM, Beltinger C. Tumour stem cells – a new concept in tumour biology. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132:1629–1632.
- Hegedűs C, Truta-Feles K, Antalffy G, Várady G, Német K, Ozvegy-Laczka C, Kéri G, Orfi L, Szakács G, Settleman J, Váradi A, Sarkadi B. Interaction of the EGFR inhibitors gefitinib, vandetanib, pelititinib and neratinib with the ABCG2 multidrug transporter: implications for the emergence and reversal of cancer drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012;84:260–267.
- Kopper L, Tímár J. Őssejtek és daganatok. In: Kopper L, Tímár J. Molekuláris onkológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007:57–61.
- Maugeri-Saccà M, Di Martino S, De Maria R. Biological and clinical implications of cancer stem cells in primary brain tumors. *Front Oncol.* 2013;3:6. doi: 10.3389/fonc.2013.00006. Epub 2013 Jan 25.

A GYERMEKKORI RETROPERITONEÁLIS TUMOROK ELLÁTÁSÁNAK SZEMPONTJAI

Dr. Hauser Péter

A gyermekkori retroperitoneális daganatok felismerése, diagnózisa, kezelése esetenként számos nehézséget és buktatót hordoz magában, melyek közül néhányat röviden áttekintek. Gyermekkorban a hasi szervekből különböző daganatok indulhatnak ki, jelen írás folyamán a vesékből, illetve mellékvesékből kiinduló folyamatokra helyezem a hangsúlyt. Diagnosztikai nehézséget okoz eleve az a tény, hogy a retroperitoneális szervekből kiinduló daganatok nehezen tapinthatók, mivel kezdetben egy kisebb elváltozást a teljes hasüregben áttapintva kellene a kezünkkel megéreznünk. Ennek alapfeltétele a gondos fizikális vizsgálat egy akár rendszerezsen látott, éppen csak hurutos gyermeknél is! Amennyiben a daganat tapintható, ez sok esetben már inoperabilitást is jelenthet, mivel ekkorra a daganat már nagyra nő és a szövetten függvényében összekapaszkodhat a környező szervekkel és erekkel. A korai diagnózist elősegítheti a primer tumor vagy

az áttétek okozta tünetek korai, megfelelő értékelése és hasi ultrahangvizsgálat végzése. E tünetek közé tartozik neuroblastoma esetén: a csontfájdalom és anaemia, ahol először a leukaemiát kell kizárni a perifériás kenet alapján; a pápaszem-haematoma, ahol az anamnéziséből hiányzó súlyos trauma orientálhat a retroperitoneális tumor felé; a hetek óta fennálló, mással nem magyarázható hasmenés, melyet egy VIP-et termelő neuroblastoma is okozhat; és a neuroblastoma paraneoplasziás jelenségként a központi idegrendszer ellen beinduló autoimmun folyamat kiváltotta opsoclonusokkal, myoclonusokkal és cerebelláris ataxiával járó opsomyoclonus szindróma, ahol a negatív koponya-MR-lelet irányíthatja a figyelmet a retroperitoneális tumor felé.

VESÉBŐL KIINDULÓ DAGANATOK

A gyorsan növekvő tumor esetén 4 év alatti életkorban gyakoriak a primeren a veséből kiinduló daganatok. Amennyiben a képalkotó- (MR, ultrahang) és laboratóriumi vizsgálatok (NSE, ferritin) alapján 6 hónaposnál idősebb gyermekeknél egyértel-

műen kizárható neuroblastoma jelenléte, és Wilms-tumor valószínűsíthető, akkor a klinikai kép alapján is elkezdhető az Európában elfogadott kezelési séma alapján (SIOP) a kemoterápiás kezelés, mivel a kis dózisok ellenére is látványos reakció várható, és a kezdetben inoperábilis beteg enyhe kezelés hatására is operábilissá válhat. Féléves kor alatt a biztosan a veséből kiinduló daganat ellenére is az európai gyakorlat szerint hagyományosan a biopszia vagy lehetőség szerinti tumoreltávolítás elvégzése javasolt, mivel ebben az életkorban gyakrabban jelentkeznek egyéb tumorkok, melyek másfajta kezelést igényelnek (mesoblastos nephroma, rhabdoid tumor, sőt neuroblastoma is). Mindemelllett, újabb gyakorlat szerint, egyes válogatott esetekben ebben az életkorban is, ha egyértelmű a klinikum alapján a Wilms-tumor jelenléte, primer kemoterápia kezdhető a nagyobb gyermekeknél alkalmazott gyakorlathoz hasonlóan. Amennyiben a veséből kiinduló Wilms-tumort feltételezve megkezdjük az úgynevezett preoperatív kis dózisú kemoterápiás kezelést és nem

megfelelő tumorösszehúzódot látunk, haladéktalanul biopsziát, illetve lehetőség szerint teljes tumoreltávolítást kell végezni a szövettan pontos tisztázása céljából.

Az ilyen Wilms-tumornak megfelelően előkezelt, később neuroblastomának bizonyult esetekben rosszabb túlélés várható, mivel az esetek többségében kedvezőtlenebb lesz a szövettani besorolás. Ugyanakkor, ha azonos szövettani és klinikai stádium besorolású betegekhez hasonlítjuk ezt a csoportot, a túlélés lényegében nem tér el.

ÚJSZÜLÖTTKORI NEUROBLASTOMA: KEZELNI VAGY SEM?

A neuroblastoma klinikai diagnózisát követően minden esetben kötelező a szövettani mintavétel, mivel a daganat túlélését a klinikai stádiumon túl olyan molekuláris faktorok is befolyásolják (N-myc oncogen amplifikációja >10×), melyek csak szövettani mintavétel után tisztázhatók egyértelműen. A szövettani mintavételtől, illetve a tumor eltávolításától az újabb nemzetközi vizsgálatok alapján egyetlen esetben tekinthetünk csak el: fél éves kor alatti, mellékveséből kiinduló, 3 cm-nél kisebb átmérőjű, nem progrediáló, lokalizált daganat esetén. Egyre több nemzetközi klinikai tanulmány számol be arról, hogy e daganatok spontán regrediálhatnak és megspórolható a betegek számára egy felesleges nagy műtét és annak esetleges szövődményei, továbbá a daganatos betegség tudatának kialakulása. E tanulmányok elindítását az a megfigyelés előzte meg, hogy Japánban, Németországban korábban szűrővizsgálatok kapcsán felfedezett újszülöttkori és csecsemőkori neuroblastomák korai műtéte ellenére sem csökkent összességében a későbbi életkorban felfedezett, előrehaladott stádiumú neuroblastomások száma, azaz e betegcsoport egy teljesen független spontán gyógyuló csoportnak tekinthető. Ez az ellátási séma manapság csak a szülőkkel történő alapos konzultáció után alkalmazható. Ha a daganat 6–12 hónapon belül nem regrediál vagy progresszió figyelhető meg, műtéti eltávolítása indokolt! Amennyiben 4s stádiumú, vagy csont, pleura vagy központi idegrendszeri áttétet nem adó 4.

stádiumú, N-myc negatív betegségről van szó, 1 év alatti korban csak abban az esetben kell kemoterápiás kezelést kezdeni, amennyiben életet veszélyeztető tünetek vannak jelen, mivel az esetek többségében betegség spontán regressziója várható.

A NEUROBLASTOMA DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS KEZELÉSÉNEK ÚJABB MÓDSZEREI

A neuroblastoma diagnózisát követően fontos lépés a klinikai stádium meghatározása. A neuroblastoma azon ritka daganattípus közé tartozik, ahol specifikus izotópvizsgálat (MIBG, azaz I-meta-iodo-benzilguanidin izotóp) áll rendelkezésünkre a betegség kiterjedésének tisztázására. Az esetek 20%-ában azonban a MIBG vizsgálat a kimutatható daganat ellenére sem jelez. Ez esetben PET/CT vizsgálat végzése indokolt, hogy a betegség kiterjedtségének megfelelő intenzitású kezelést alkalmazzuk.

Az előrehaladott vagy rossz prognózisú, 1 év feletti neuroblastomás betegek esetében – tekintettel a korábban észlelt rossz kimenetelre – sokkal intenzívebb, a gyermekonkológiában kevésbé elterjedten használt kezelési módszerek is alkalmazásra kerülnek. Ennek első eleme az úgynevezett „rapid” terápia, amikor nem a szokásos 3 hetenkénti kezelés kerül alkalmazásra, megvárva a csontvelő regenerációját, hanem a csontvelői funkciótól függetlenül 10 naponként óramű pontosággal kapja a beteg a kemoterápiás kezeléseket közel 3 hónapon át. Az eredmények azt mutatják, hogy ez a kezelési módszer nem veszélyesebb a 3 hetenkénti agresszívebb kemoterápiás ütéseknel, viszont mivel nem hagy időt a daganatsejtek regenerációjára, olyan esetekben is hatékonyságot mutat, amikor a hagyományos kezeléssel nem tudunk hatást elérni. E kezelési megközelítés valószínűsíthetően rövidesen átveszi más, esetenként kevésbé eredményes kezelési sémák helyét. A másik, kissé szélesebb körben alkalmazott módszer a nagy dózisú kemoterápia alkalmazása autológ őssejtátültetéssel. A folyamat lényege, hogy egy kemoterápia-érzékeny, általában disszeminált daganatnál, ahol a korábbi túlélési adatokból tudjuk, hogy a képkeltőkkel tapasztalt teljes

tumormentesség ellenére is vissza fog térni a betegség, a szokványos kemoterápiás kezelés után egy utolsó nagy lezáró ütet alkalmazunk, melyet a csontvelő sem tud épségben átvészélni. Ilyenkor a kezelés egy korábbi szakában sejtnövelővel (filgrastimmal) történt előkezelés után a perifériás vérből pozitív szelekcióval (CD34) legyűjtésre kerülnek a saját hematológiai őssejtek, amivel gyakorlatilag kizárható a daganatos kontamináció veszélye. A legyűjtött sejtek lefagyaszásra kerülnek úgy, hogy megtartják életképességüket és visszajuttatva a szervezetbe ismételtlen működő sejtek lesznek belőlük. Az autológ átültetés fő előnye, hogy kilökődési reakció (GVHD) nem lép fel, hiszen a sejtek saját otthoni környezetükbe érnek vissza. Ezzel az eljárással megnövelhető egyes disszeminált, rossz prognózisú betegek túlélési esélye. A harmadik módszer, amit széles körben sikerrel alkalmaznak neuroblastomás betegek esetében, az A-vitamin-kezeléssel végzett fenntartó terápia. Megfigyelték, hogy a reténsav, bőrgyógyász szemmel toxikus dózisban elősegíti neuroblastomában a daganatos sejtek kiérését, azaz elvesztik osztódási képességüket, jóindulatúvá válnak. Ez az *in vitro* szövettényezetekben megfigyelt jelenség a betegek egy részénél pozitívan befolyásolta a túlélési esélyt. A kezelés mellett óvodába, iskolába járhatnak a gyermekek, a csontvelőt nem károsítja, otthon szedhető, és mindösszesen átmeneti, tolerálható bőrtünetek jelentkezésére kell számolni a fél éves alternáló alkalmazás során.

A megfelelő körülményekkel végzett diagnosztikai eljárások és az új terápiás eljárások eredményeként korábban gyógyíthatatlan betegeknek egyre nagyobb számban érhető el végleges gyógyulás.

JAVASOLT IRODALOM

- Hero B, Graf N, Simon T, Weirich A, Tröger J, Berthold F. Neuroblastoma preoperatively treated as nephroblastoma: does inadequate therapy worsen the prognosis? *Klin Padiatr.* 2002;214:157–1761.
- Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, Diller L, Schmidt ML, Maris JM, Cohn SL, Shamberger RC. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg.* 2012;256:573–580.
- Bhatnagar S. Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Assoc Padiatr Surg.* 2009;14:6–14.