

A gyermekonkológia helyzete Magyarországon

Schuler Dezső dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A gyermekonkológia jelentősége egyre növekszik a malignus daganatok és leukémiák növekvő incidenciája és a gyermekkor halálozásban játszott vezető szerepe miatt. A szerző áttekinti a gyermekonkológiai megbetegedések epidemiológiáját, a profilaxis és a terápia jelenlegi hazai helyzetét, az eddig elért eredményeket, valamint legfontosabb további feladatait. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 803–810.

Kulcsszavak: gyermekonkológia, tumorepidemiológia, tumorterápia

Paediatric oncology in Hungary

The significance of paediatric oncology is increasing due to its increasing incidence and its leading role among the causes of mortality in children. The epidemiology, prophylaxis and therapy of paediatric malignancies in Hungary are discussed surveying the results and the most important tasks in the future. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 803–810.

Keywords: paediatric oncology, epidemiology of cancer in children, therapy of cancer in children, prophylaxis of cancer in children

(Beérkezett: 2012. április 3.; elfogadva: 2012. április 26.)

A gyermekonkológia az utolsó fél évszázadban jelentős fejlődésen ment át. A gyógyulás nagymértékű javulása a sebészeti és radiológiai terápia eredményesebb volta mellett elsősorban a képkeltő eljárások fejlődésének, új gyógyszerek megjelenésének és a komplex terápiás módok kidolgozásának volt köszönhető. E fejlődésben alapvető volt a molekuláris és biológiai ismeretek bővülése, amely az utóbbi időkben különösen felgyorsult. Jelen közlemény célja a hazai helyzet áttekintése a nemzetközi eredmények tükrében. A gyógyulás javulásában elért hazai eredmények elérésében döntő volt a gyermekonkológiai munkacsoportok megalakulása és munkája. A közleményben az eredmények mellett említésre kerülnek a meglévő hiányosságok és a legsürgesebb teendők is.

A gyermekonkológia jelentősége

A gyermekkoros tumoros-leukémiás megbetegedések *gyakorisága* elenyésző a felnőttkori malignus betegségek számához viszonyítva. Incidenciájuk 16/100 000 gyer-

mek, ami évi mintegy 230–240 új megbetegedést jelent (Országos Gyermektumor Regiszter). Ennél körülbelül ötször gyakoribb a felnőtt onkológiai megbetegedések száma (566/100 000). Ennek ellenére kiemelkedő jelentőségű, hiszen a mai, a néhány évtizeddel ez előtti-nél sokkal jobb gyógyulási ráta ellenére a betegségek közül ez a leggyakoribb halálok 1–14 éves kor között. Szomorú tény az is, hogy a három évtizede mintegy 95–99%-os pontosságú statisztikai adatok szerint incidenciája évente 1,5–2%-kal emelkedik (*1. ábra*). Okát az egyre több malignus betegségnek nem tudjuk, de inkább azon csodálkozhatunk, hogy gyakoriságuk nem nagyobb mértékben emelkedik, hiszen egyre több karcinogén anyagot eszünk, lélegzünk be, s egyre több a káros környezeti behatás. A gyermekonkológia jelentőségét növeli az is, hogy a gyermekkorban meggyógyított rákos betegek előtt sokkal hosszabb aktív élettartam áll, mint a felnőttkorban meggyógyultak esetében. Ez a rákos betegségek leggyakoribb fellépésének időpontját és a hazai várható átlagélettartamot tekintetbe véve felnőtt férfiaknál 10 év aktív élethosszt, gyerme-

keknél 65 aktív életévet jelent. Ez társadalmi, gazdasági szempontból egyaránt megdöbbentő különbség. A gyermekkori malignus betegségek javuló gyógyulásának köszönhetően ma hazánkban minden 870 adolescens (15–20 év) között egy gyógyult gyermekkori daganatos, leukémiás beteg van. Látható tehát, hogy a gyermek-onkológia mind a gyermekgyógyászat vonatkozásában, mind társadalmi és gazdasági szempontból kiemelkedő jelentőségű.

Megelőzés

A rosszindulatú daganatos-leukémiás betegségek esetében is kiemelkedő fontosságú lenne ezek megelőzése. E megbetegedésekben az öröklődés szerepe csekély, s ilyenkor is nem maga a daganatos betegség, hanem az arra való hajlam öröklődik. E ritka kórképekben, szindrómákban a megelőzést többnyire csak a fokozott figyelem, s így a daganat korai észlelése jelenti, ami már szekunder profilaxis. Primer profilaxis a gyakorlatban az autoszomális öröklődésű MEN2-szindrómában lehetséges. Ebben az esetben obligát módon megjelenő medullaris pajzsmirigy-karcinómát a kisgyermekkorban elvégzett thyreoidectomiával lehet és kell megelőzni [1]. Ajánlatos még a gyermekkorban ritka, s már hét-nyolc éve fennálló colitis ulcerosában a vastagbélrákot megelőző colectomia, de ez távolról sem oly általánosan elfogadott, mint az említett thyreoidectomia [2]. Természetesen a primer profilaxishoz tartozik a karcinogén behatások kerülése, és az egészséges életmód: az aktív és passzív dohányzás, az ionizáló sugárzás, számos karcinogén vegyszer és kemoterápiás gyógyszer szedésének kerülése. Ezek azonban rendszerint már a felnőttkorban megjelenő tumorokat, leukémiákat okoznak. Malignus tumorokra hajlamosítanak bizonyos infekciók is, mint például a B-vírus okozta hepatitis vagy a mononucleosis. A gyakorlatban is bizonyított megelőzés, hogy azokban az országokban, ahol előírták a B-vírus hepatitis elleni oltást, szignifikánsan csökkent a májkarcinómák száma [3]. Egyes adatok szerint a D₃-vitamin normális szintjének fenntartása szintén a primer profilaxist szolgálja, mivel az intracelluláris kalcitriol a sejtek proliferációjának szabályozásában játszik szerepet [4, 5].

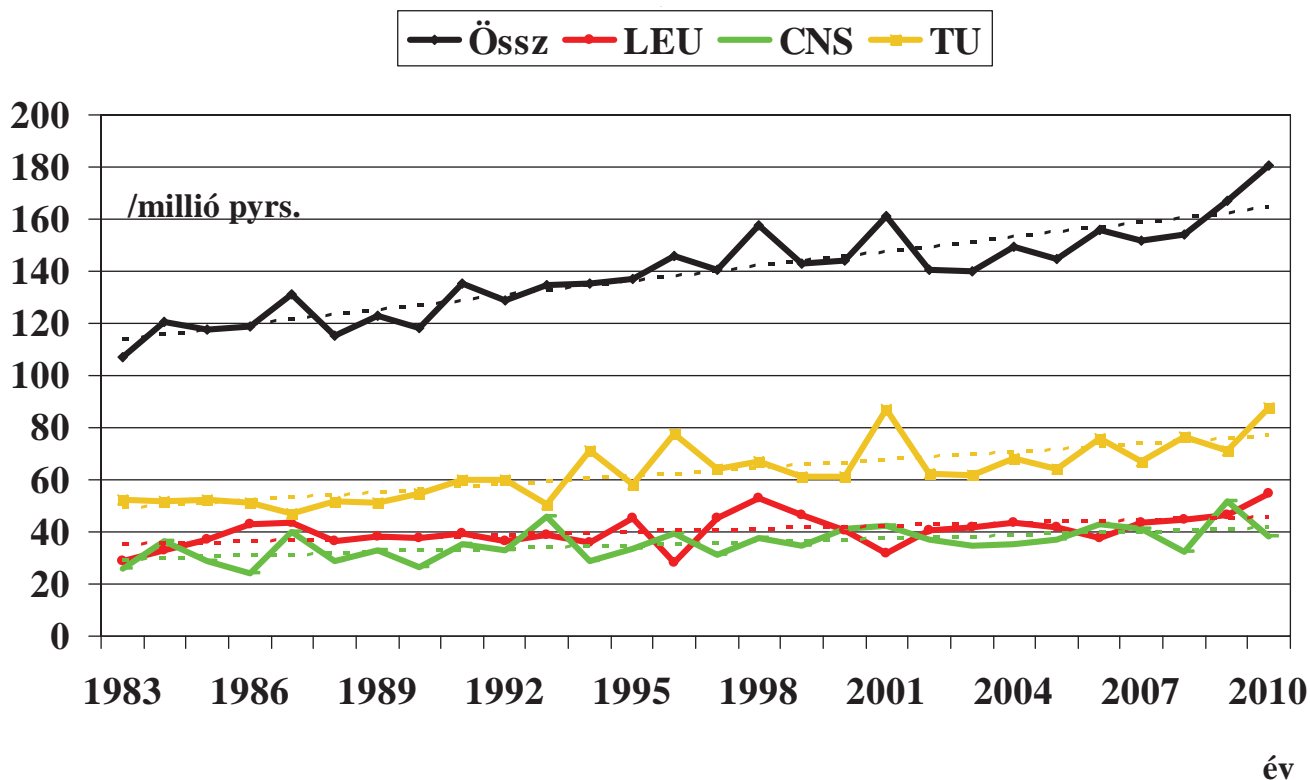
Fontos és gyakorlati jelentőségű a szekunder prevenció, a daganatos betegség korai felfedezése. E kórképek ugyanis lényegesen jobban gyógyíthatók, ha korán, még áttétek képződése előtt fedezik fel azokat. A korai diagnózisnak gyermekkorban különös jelentősége van, mivel a daganatok gyorsabban növekednek és hamarabb adnak metasztázis is, mint felnőttkorban. Jól látható ez a neuroblastoma kezdeti és előrehaladott állapotaiban diagnosztizált esetek túlélését mutató görbén (2. ábra). A korai diagnózisra kitűnő lehetőség a csecsemő- és gyermekkorban előírt kötelező orvosi vizsgálatok, de ezek sajnos számos esetben nem megfelelő gondossággal történnek. Minden évben előfordulnak esetek, ahol igen nagy hasi daganatokkal hoznak be a szülők olyan

gyermeket, akiket egy hónapon belül vizsgált valamilyen panasszal vagy kötelező vizsgálat során orvosa. Jól tükrözik ezt *Enzsöl és mtsai* [6] ez évben közölt adatai Ewing-szarkómában és neuroblastomában, amely szerint hazánkban az orvoshoz fordulás és az onkológiai diagnózis között Ewing-szarkómában átlagosan 132,7 (1–1095) nap, míg neuroblastomában 22,3 (1–150) nap telik el. Probléma az is, hogy a szülők gyakran később fordulnak orvoshoz; a fenti tanulmány szerint Ewing-szarkómában 31 esetből 11-ben, neuroblastomában 47 esetből 18 esetben 30 napnál később, mint a gyermek panaszai kezdődtek. Ez lényegesen több, mint számos egészségügyileg fejlett országban [7]. Ez a szülői tájékozatlanság más nyugati országokban is probléma. Angliában különösen a gyermekkori agytumorkok esetében feltűnő, ezért az előző évtől jelentős összegeket fordítottak arra, hogy a szülőket a gyanús tünetekről tájékoztassák. Ismertető füzetek terjesztésével hívják fel a szülők figyelmét a daganatos betegségek lehetséges tüneteire, másrészt szintfenntartó előadásokkal segítik elő, hogy a területi orvosok a gyermekek kivizsgálása során a malignus betegség lehetőségére is gondoljanak.

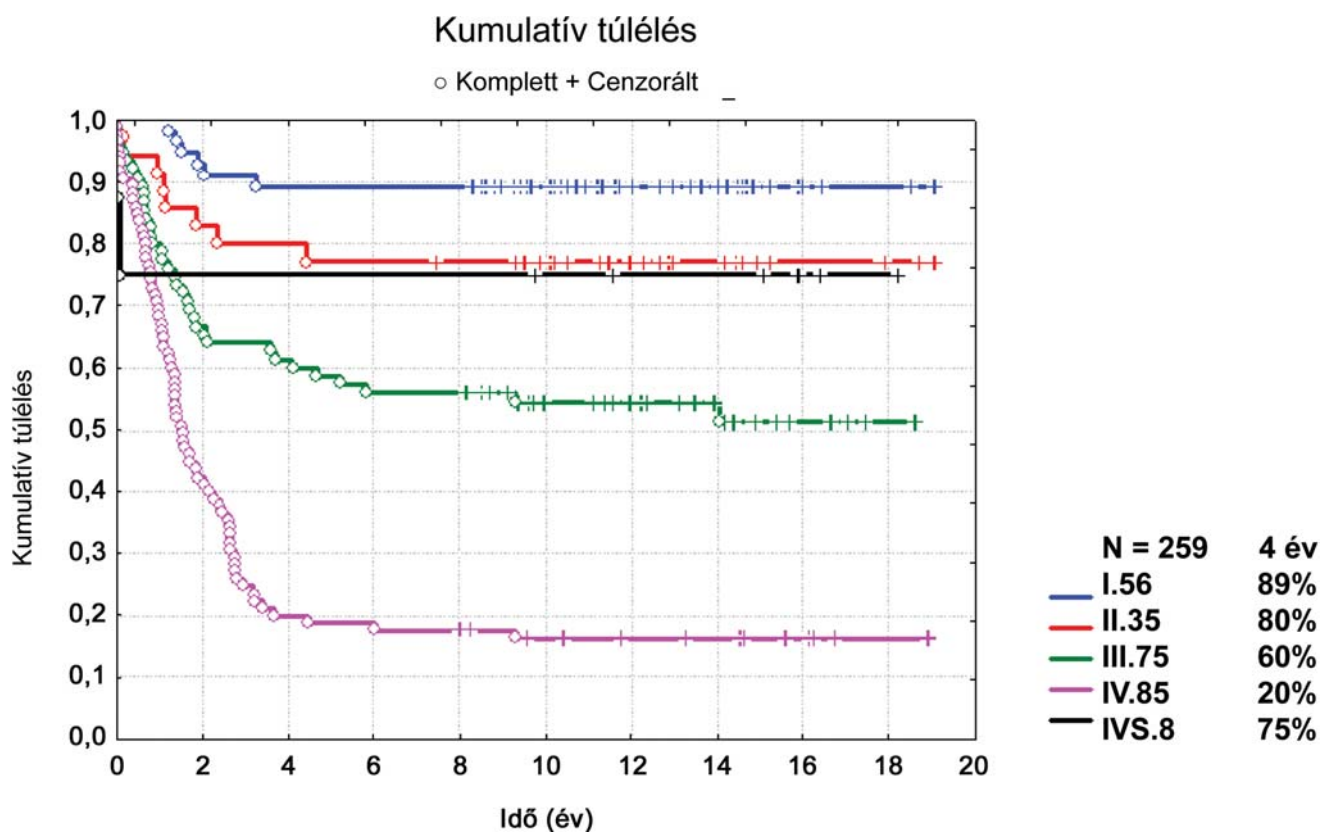
A profilaxis területén mi is sokat tehetnénk: 1. Az orvostanhallgatók oktatása és a kötelező orvostovábbképzések során nagyobb gondot kellene fordítani a gyermekonkológia tünettájának ismertetésére. 2. A szülők ez irányú tájékozottságát is feltétlenül növelni kellene a médiában és az orvosi rendelőkben elhelyezett rövid, jól érthető ismertető elhelyezésével.

Terápia és mellékhatásai

A rosszindulatú betegségek gyógyíthatósága az elmúlt fél évszázadban szinte forradalmi változáson ment át. Az 1960-as évek elején az egyik leggyakoribb malignitásból, az akut limfoid leukémiából (ALL) a betegek kevesebb mint 5%-a gyógyult meg, míg ma e gyermekek több mint háromnegyede (79,3%-a) él. A hatvanas évek végétől egymás után jelentek meg a hatásos kemoterápiás szerek, amelyek heroikus alkalmazása során számos, nemritkán halálos mellékhatásuk mellett megindították a malignus kórképek eredményes kezelésének fejlődését. Sok tapasztalat, makacs kutatás és nemzetközi összefogás kellett és kell ma is e „gyilkos” szerek ésszerű alkalmazásához, a mellékhatások csökkentéséhez. 1970-ben világossá vált, hogy e tudományág új ismereteinek napi követése és kellő tapasztalattal való alkalmazása nem lehetséges olyan osztályokon, ahol évente egy-két ilyen beteg fordul elő. Ezért 1971-ben az országos intézet tudományos igazgatóhelyettese összehívta az ország összes olyan osztályának vezetőjét, ahol leukémiás gyermeket kezeltek, és a nekik megküldött két diapositív rubrikáinak kitöltésével bemutatták az általuk kezelt betegszámot és a gyógyulást. A kirajzolt kép döbbenetes volt: klinikánk akkor 20–25%-os gyógyulásával szemben alig számoltak be gyógyult betegről. Akkor alapítottuk meg az *országos leukémia*, majd



1. ábra | Gyermekkori rosszindulatú daganatok és leukémiák életkorra standardizált incidenciája (trend: 83/88-2010). Forrás: Országos Gyermektumor Regiszter



2. ábra | A neuroblastoma különböző stádiumainak túlélése gyermekkorban. Forrás: Országos Gyermektumor Regiszter

1975-től *leukémia- és tumormunkacsoportot* öt vidéki és öt budapesti központtal. Sikerült a minisztériumban elérni, hogy e gyermekek kezeléséhez szükséges drága gyógyszereket csak ezeken az osztályokon finanszírozzák, s így két éven belül gyakorlatilag az összes malignus beteget ezekre az osztályokra irányították. E központokban azonos terápiát alkalmaznak, amelyet az évi két megbeszélésen közösen határoznak meg, s amely az adott időben nemzetközileg is a legkorszerűbb, legeredményesebb eljárásokat tükrözi. Közös a problémák és az eredmények megbeszélése is, amelyek alapján történik a terápia módosítása [8, 9].

A hálózatban 1971 óta dokumentáljuk e betegek adatait, kezelését és a betegség kimenetelét. Ez az *Országos Gyermektumor Regiszter* ma már államilag finanszírozott, mintegy 95%-os pontosságú, teljesen komputerizált és adatvédett, amely mind a kezelések kiértékelése, mind a finanszírozás szempontjából nélkülözhetetlen. Említésre méltó, hogy Magyarország Európában a harmadik ország volt, ahol nemzeti gyermekonkológiai regiszter jött létre [10].

A *diagnosztika* és a terápia szempontjából egyaránt alapvetően fontos a pontos, ma már immun- és molekuláris genetikai vizsgálatokkal kiegészített szövettani vizsgálat, amelyet gyermekonkológiában jártas patológusnak kell végeznie. Lényeges, hogy a diagnózist és a terápiát ma már rendkívül fejlett *képalkotó eljárások* segítik. Fontos szempont azonban, hogy a felesleges sugárterhelést kerülni kell, ezért ma döntően az MR lépett a röntgen, illetve CT helyére. Szerepe van a diagnosztikában – bár korlátozottan – a PET-nek és a szcintigráfiának is. Természetesen a képalkotó diagnosztika optimális módját mindig az adott kórkép és annak stádiuma szabja meg.

A gyermekkori malignus betegségek kezelése – a felnőttéhez hasonlóan – sebészi, sugár- és kemoterápiából áll. *Radioterápia* a legtöbb gyermekkori tumor terápiajában szükséges a gyógyuláshoz. Mellékhatásai azonban még korszerű sugárterápia után is oly súlyosak, hogy lehetőleg nélkülözzük, illetve redukáljuk, amennyire lehetséges. Elég arra utalni, hogy ott, ahol a sugár a csontok növekedési porcát érinti, megáll a csontok növekedése, és az évek során súlyos deformitások keletkeznek. Ugyancsak súlyos következményei vannak az agy besugárzásának. Agydaganatokban ezért általában hároméves kor előtt még akkor sem sugarazzuk be a gyermeket, ha ez növelné a túlélés, illetve gyógyulás esélyét. Ilyenkor intenzív kemoterápiával „húzzuk az időt”, míg a gyermek a hároméves kort el nem éri. A gyermekonkológia helyzetét vizsgálva fontos megemlíteni, hogy gyermekeknél sem az MR-nél, sem a radioterápiánál nincs várólista, soron kívül ellátják őket.

A *sebészeti* terápiaiban is döntő fordulat, hogy a heroikus, mutiláló sebészet, illetve amputáció helyett a nagyobb tumorokban csak biopszia történik, és a végleges tumorműtétet a preoperatív kemoterápia után végzik el. Ekkor sem törekednek azonban a tumor teljes eltávolí-

tására, ha az a beteg életét veszélyeztetné, hanem szubtotális exstirpációt végeznek. A posztoperatív radio- és kemoterápia feladata a tumor teljes elpusztítása.

A *kemoterápia* során minden esetben több citosztatikumot kap a beteg egymás utáni blokkokban. A blokkok között átlag három hét, egyes protokollokban két hét szünet van, amely alatt a citosztatikumok következtében beálló granulocytopenia és thrombopenia rendeződik. Ettől eltérő a leukémiák kezelése, ahol folyamatos a citosztatikumok adása. A terápia intenzitása a tumor várható prognózisától függ; metasztatikus, szubtotálisan kiirtott, kedvezőtlen hisztopatológiájú tumorokban fokozzuk a kezelés intenzitását. Legintenzívebb a terápia, ha letális dózisu citosztatikumokat adunk be, majd azok kiürülése után az elpusztult csontvelőt autológ vagy leukémiák esetében allogén őssejtek transzplantációjával pótoljuk. Az intenzív terápia általában fél évig tart, amelyet a legtöbb tumor esetében egy alacsonyabb intenzitású és/vagy ritkábban adott 6–24 hónapig tartó fenntartó terápia követ. Természetesen transzplantáció esetén a betegek nem részesülnek fenntartó citosztatikus kezelésben [11, 12].

A citosztatikumok – mint ismeretes – nemcsak a tumorsejteket károsítják, hanem az ép sejteket is, ezért mind a kezelés alatt, mind utána számos mellékhatással kell számolnunk; minél intenzívebb a kezelés, annál több a mellékhatás.

A megfelelő kezelési protokollok és a terápia szükséges intenzitásának megválasztásában nagy fontossággal bír a tumorsejtek biológiáján alapuló megfelelő *stádiumbeosztás*. Ebben a molekuláris genetikának az utolsó két évtizedben történt hatalmas fejlődése döntő jelentőségű volt. Megismertük számos tumorféleségben a daganatsejtek – a felnőtt daganatokhoz képest is – megváltozott génstruktúráját és funkcióját [13]. A kezdeti stádiumbeosztást, amely a tumor nagyságán, a regionális nyirokcsomók érintettségén, metasztázisok jelenlétén, a tumor kiirthatóságán és a gyermek életkorán alapult, ma már nélkülözhetetlenül egészíti ki az adott tumorsejt molekuláris biológiájának, sajátosságainak ismerete [14]. Ez teszi lehetővé az egyénre szabott terápiát. Egyre több esetben alkalmazzuk a kemoterápia kiegészítéseként a tumorsejt kórosan megváltozott biológiája elleni molekuláris célzott terápiát.

A tumorsejt génmutációja, a sejtosztást és sejthalált (apoptózist) szabályozó szignálok, a sejtfelszíni receptorok és a DNS-t körülvevő hisztonburok elváltozásai egyaránt okozhatnak kóros sejtburjánzást. Ha ismerjük az adott tumor „hibáját”, amely a sejtosztás és apoptózis egyensúlyát megbontja, megfelelő gátló molekulákkal, ellenanyagokkal, tehát célzott molekuláris terápiával segíthetjük a gyógyulást. Az e téren zajló óriási mértékű kutatás ellenére ma még csak néhány tumor, illetve leukémia esetében ismerünk ilyen, a klinikumban is alkalmazható, specifikusan az adott tumorra ható szert. Egyelőre azonban ezek alkalmazása sem tette mellőzhetővé a citosztatikumok adását, de a jövő fejlődése belátha-

tatlan. Természetesen a harc a daganat és a gyógyítás között tovább folyik, mivel a daganatsejt – sokszor éppen a kezelés hatására – megváltoztatja viselkedését: egy kórosan működő szignálút vagy egy receptor gátlása esetén egy másik szignálúton vagy receptoron keresztül folytatódhat a kóros proliferáció. További nehézséget jelent az intratumoralis heterogenitás, amely miatt a különböző helyekről vett túbiopsziás minták eltérő génexpressziós mintákat mutathatnak [15]. Ennek ellenére a molekuláris szerek egy része már a napi gyermekonkológiai terápia része lett. Várható azonban, hogy a mai terápiás eljárásokat rövidesen több, különböző, célzottan adott, tumorsejtben található eltéréseknek megfelelően megválasztott molekuláris szer citosztatikumokkal együttes vagy a nélküli kombinációja fogja felváltani [16].

Hazai viszonylatban a gyermekgyógyászatban is egyre gyakrabban alkalmazunk molekuláris célzott kezeléseket. Így például nemcsak az imatinib a krónikus myeloid leukaemia, a rituximab a B-sejtes lymphomák kezelési protokolljának része, de egyedileg májrákban (sorafenib) és egyes agytumorsejtben (sunitinib) és egyes agytumorsejtben (VEGF-gátlók) is alkalmazásra kerülnek. Ezen szerek igen magas ára miatt minden országban, így nálunk különösen csak olyan esetekben indokolt beszerezésüknek társadalombiztosítási támogatása, amelyekben a szer célpontjának megfelelő receptor, illetve molekula az adott tumorsejteken kimutatható, s „evidence-based” alapon bizonyított életet meghosszabbító hatásuk.

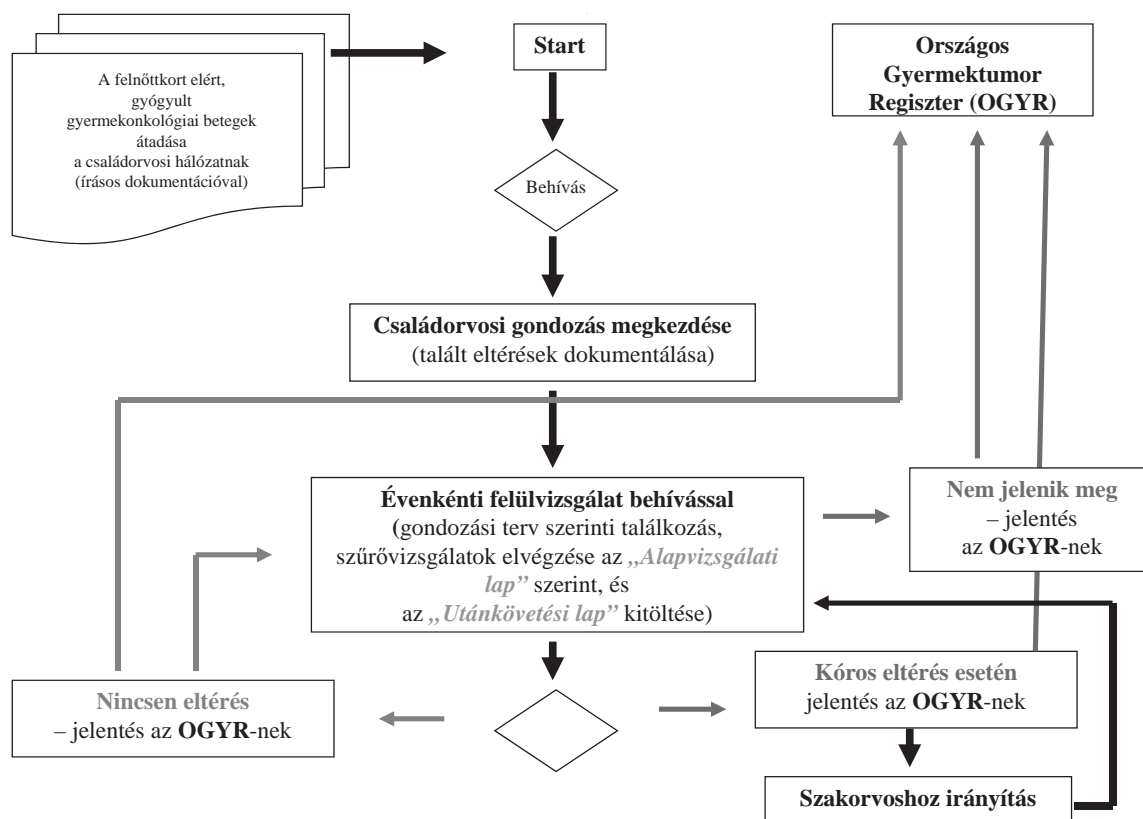
A kemoterápia vonatkozásában igen fontos, s a gyermekonkológiában különösen hangsúlyos kérdés, hogy *meddig kell folytatni a kezelést* akkor, ha a kezdetben adott, majd a másodvonalbeli kezeléssel szemben is a tumor rezisztenssé vált. Véleményem szerint tovább kezelni csak akkor szabad, ha ettől az élet olyan meghosszabbítása várható, amely az adott helyzettel azonos vagy annál jobb életminőséget biztosít. Tovább kezelni úgy, hogy ez csak a gyermek szenvedéseit növelje, nem szabad. Ilyenkor a gyermeknek örömet vagy megnyugvást szolgáló ellátást kell biztosítani, s fájdalmait mindenáron megszüntetni. Sajnos nemritkán az orvos frusztrációérzése vagy a szülő görcsös ragaszkodása a terápiához újabb és újabb felesleges, toxikus mellékhatásokkal bíró kezeléseket eredményez. Az utóbbi években ilyenkor az úgynevezett *metronóm terápia* tűnik a legjobb megoldásnak [17]. Ez olyan, részben az apoptózist, sejtéretést elősegítő, részben az erek, így a daganat ereinek képződését akadályozó gyógyszerek alkalmazását jelent, amelyeket alacsony, nem toxikus, mellékhatásmentes adagban folyamatosan adunk. Ezek életmeghosszabbító hatása számos tumorban bizonyított. Többfajta gyógyszer-kombináció is alkalmazható. Klinikánkon az apoptózist segítő és sejtburjánzást csökkentő Cox-2-gátló celecoxib és az érburjánzást gátló thalidomidot alkalmazzák kombinálva háromhetes váltásban a citosztatikus cyclophosphamid, illetve etoposid alacsony, per os adagjaival.

A terápiának az előzőekben ismertetett fejlődése látványos *eredményekhez* vezetett. A gyermekkori összes tumoros megbetegedéseknek ma 79,3%-a öt éven túl él, meggyógyul. Természetesen ez összesített eredmény, s a prognózis az egyes tumorokban igen különböző. Így például Hodgkin-kórban a gyermekek 92,8%-a gyógyul meg, míg mondjuk az egyéves kor feletti IV. stádiumú neuroblastomásoknak csak 20%-a (Országos Gyermek-tumor Regiszter).

A gyógyulásnak azonban ára van: a kezelés mellékhatásai [18]. A gyermekonkológiában ezek kiemelten fontosak. Gyermekeknél fokozott a *kemoterápiás szerek toxicitása*. Jól tükrözi ezt, hogy *van Hoff és mtsai* szerint az antraciklinek 1200 mg-os kumulatív dózisa a gyermekek 35%-ában, míg felnőtteknél csak 10%-ban vezetett dilatatív cardiomyopathiához [19]. A legfontosabb korai mellékhatások: vérzés, a tumorszétesés okozta lysisszindróma, megfelelő szupportív terápia mellett csak az infekciók jelentenek súlyos problémát. A kezelési blokkok közötti neutropenia és az immun-suppresszió különösen hajlamossá teszi ezeket a gyermekeket nemcsak a szokványos fertőzések súlyosabb lefolyására, hanem a legtöbb, terápiára rezisztens, egészségeseknél nem patogén korokozók és gombák okozta fertőzésekre is. Ezek jelentkezése esetén az azonnal megkezdett, s nagy gyakorlatot igénylő terápiás beavatkozás életmentő. Lényeges tehát, hogy a kezelés alatti mellékhatásokat megfelelő szupportív terápiával védjük ki, s így a letális szövődeményeket elkerüljük. Az optimális szupportív terápiához nagy tapasztalat szükséges, amellyel a gyermektumorközpontok rendelkeznek. E szupportív terápia szempontjai is egységesek a hálózaton belül.

Az egyre nagyobb számú gyógyult beteg miatt egyre sürgetőbb probléma a *késői mellékhatások* kérdése. A felnőttkorban is követett, nagyszámú gyógyult gyermekkori tumoros-leukémiás külföldi betegek adatai alapján a terápiát követő 25 évben a gyógyultak 66,8%-ában kell késői mellékhatásokkal számolnunk, ebből 25–33% a súlyos késői mellékhatás [20]. 25 év alatt mintegy 5–10% a szekunder tumor gyakorisága. Sugárterápia után a második tumor kialakulásán kívül pajzsmirigy-, tüdő-, vesefunkció-károsodás, csökkent növekedés és koponyabesugárzás után a neurokognitív képességek zavara fordulhat elő. Kemoterápia után gyakori még a halláskárosodás és a dilatatív cardiomyopathia. Minden gyógyult onkológiai betegnél észlelhetők pszichológiai mellékhatások, de leukémiából gyógyultaknál végzett vizsgálataink szerint a kognitív késői mellékhatások igen csekélyek.

A késői mellékhatások súlyossága függ a sugárterápia helyétől, módjától, az adott kemoterápiás gyógyszerek mennyiségétől, milyenségétől és az életkortól a daganatos megbetegedés jelentkezésekor. Lényeges tehát a már felnőttkorban lévő, a gyermekkorban rosszindulatú betegségen átesettek rendszeres orvosi vizsgálata, követe. Sajnos ez Magyarországon még nem megoldott.



3. ábra | Gyógyult gyermekonkológiai betegek követése a felnőttkorban

Kezdeti próbálkozásaink a gondozás átadásával a felnőtt onkológiai gondozóknak teljesen eredménytelen volt. Gyógyult betegeink hálózati központjainkban szívesen megjelentek kontrollvizsgálatra, de a felnőtt-onkológiára, annak teljesen más hangulata és betegköre miatt, nem voltak hajlandók elmenni. A különböző külföldi megoldásokat áttekintve megállapítható, hogy magyar viszonyok között a késői utánvizsgálatok megszervezése igen egyszerűen és költségmentesen megoldható lenne. Elrendeléséért több mint egy éve harcolunk, de adminisztratív okokból egyelőre sikertelenül. Volt betegeinket a felnőttkorba való átlépés után a *családorvosnak* kellene évente egyszer megvizsgálnia. Ennek egyszerű és az országban mindenhol megvalósítható tematikáját a családorvosok az illetékes gyermekonkológiai központtól minden esetben megkapnák. A családorvosoknak a vizsgálat eredményét az Országos Gyermektumor Regiszter részére kellene elektronikusan megküldeniük. A vizsgálat alkalmával a volt beteg egy kérdőívet is kitöltene önkéntes alapon, amely a reprodukciót, önálló életvezetést és társadalmi beilleszkedést tükrözné. Amennyiben a volt beteg a családorvos vizsgálatra hívásakor nem jelenik meg, azt is feltétlenül jelenteni kellene, hogy a regiszter megkísérelje felkutatását (3. ábra). E módszer a családorvos számára nem jelentene terhet, mert a gyermekkori malignitások relatív ritkasága miatt egy családorvosra előreláthatólag 0–3 ilyen személy esik, s az orvos ellátottjainak vizsgálata évente egyszer amúgy is kötelező. Ha ezt a követést si-

kerülne megvalósítanunk, számos esetben lehetne a volt betegek késői károsodását megelőzni vagy csökkenteni, s társadalmi-gazdasági produktivitásukat megőrizni, illetve javítani.

Sokat és gyakran tévesen interpretált kérdés, hogy a magyar terápia a *gyógyulás* szempontjából hol helyezkedik el *európai viszonylatban*. Ez regiszterünk pontossága révén jól vizsgálható. Megállapítható, hogy néhány gyermekkori malignitás esetében a gyógyulás aránya alacsonyabb, de ez a különbség általában nem éri el a szignifikancia határát. Természetesen nem minden malignitás esetén egyforma a helyzet; így például Hodgkin-kórban nincs különbség, Ewing-szarkóma előrehaladott stádiumában pedig nagyobb. Kérdés, mi ennek az oka, hiszen azonos protokollokat használunk, orvosaink külföldön is dolgoztak rövidebb-hosszabb ideig, s a szükséges gyógyszerek is minden esetben beszerezhetők. Olyan, ritkán szükséges beavatkozás esetén, amely hazánkban jelenleg nem elvégezhető, a beteg külföldi kezelését a társadalombiztosítás fedezi. Az összejtá-ültetés eredményei is azonosak a többi európai központéval. Annak, hogy néhány malignus tumorban mérsékelten alacsonyabbak a gyógyulási eredmények, véleményem szerint kettős oka lehet: 1. A számos esetben lényegesen rosszabb otthoni szociális körülmények miatt az infekciók száma, s így a kezelés alatti infekciós halálozás magasabb. E problémát a hospitalizáció meghosszabbítása a kezelés utáni citopeniában nem oldja meg, mert világszerte legveszélyesebb a hosszú kórházi

tartózkodás, ahol éppen a kezelésekkal szemben rezisztens kórokozók fordulnak elő, amelyeket még a kezelő-ápoló személyzet is hordozhatja. 2. Másik oka az alacsonyabb társadalmi osztályú lakosság általános és egészségügyi ismereteinek hiányossága, valamint az, hogy az orvosok a diagnózis felállítása során sokszor nem gondolnak malignus betegség lehetőségére. Emiatt több a késői stádiumban felfedezett elváltozás későn megkezdett kezelése, ami nagymértékben rontja a prognózist. Sajnos ezt sokan nem látják reálisan, s indokolatlanul külföldön kezeltetik gyermeküket, ami nemcsak társadalmi-gazdasági szempontból előnytelen, hanem a gyermek számára sem tudja a megfelelő és megszokott környezetet biztosítani.

Kiegészítő terápiák

További s egyre nagyobb probléma az *alternatív terápia*. Az alternatív terápiának jelentős része nem ártalmas, sőt egyes módoszatai elősegítik a gyógyulást (például: egészséges táplálkozás, fizioterápia, immunstimuláció). Más részük viszont káros, s a betegek szülei az egyéni haszonlesők áldozatai lesznek. Különösen nagy a veszély, ha a természetgyógyász a kuratív konzervatív terápia elhagyását tanácsolja a szülőknek [21]. Sajnos minden évben vannak eseteink, amikor a szülők a nagy százalékban gyógyítható tumort nem kezelik, s csak akkor jönnek vissza a gyermekonkológushoz, látva az alternatív kezelés eredménytelenségét, amikor a gyermek már menthetetlen. Ha a szülő megtiltja az orvosi kezelést, amellyel a gyógyulás valószínű, a gyermek állami gondozásba vételét és a kezelés elrendelését kérjük a hatóságtól. Legtöbbször már e fenyegetésre is a szülő engedélyezi a kezelést. A helyes eljárás tehát az alternatív terápia „engedélyezése” és nem „leszólása” akkor, ha ez nem káros, és a konzervatív kezelés folytatódik.

Lényeges szempontok a gyermekonkológiában

Végül néhány, a *gyermekonkológiában fontos*, az e korszakban elengedhetetlen *szempontra* kell a figyelmet felhívni:

1. A gyermekek őszinték és őszinteséget várnak el – bizalmukat csak egyszer lehet elveszíteni. Ezért a diagnózist a gyermekekkel is közölni kell, mindig őszintén felelve kérdéseikre, de optimista hangnemben. Rákérdezés esetén azt is meg kell mondani, hogy a kórkép lehet halálos, de hangsúlyozni kell, hogy az ezt kérdező gyermek mindenki szerint gyógyítható, különösen, ha segít a betegség leküzdésében. A nála elvégzendő beavatkozásokat is előre pontosan ismertetni kell, s beleegyezésüket megnyerni – minden életkorban. A valóság az, hogy ez sokszor könnyebb, mint a szülő egyetértésének megnyerése.

2. A másik fontos szempont, hogy mindenáron arra kell törekedni, hogy a kezelés ne okozzon fájdalmat. Ezért a fájdalmas vagy számára ijesztő beavatkozásokat – mint a csontvelőpunkció vagy a lumbálpunkció – feületes narkózisban kell elvégezni. A gyakori infúziók miatti fájdalmas vénakeresést és szúrásokat mélyvénás kanülök behelyezésével kerüljük el, amelynek szabad vége jól elzárható, vagy megsűrhető dobja a bőr alá van ültetve. Természetesen ezek sebészi beültetése és hosszú, hónapokig való fenntartása speciális képzettséget és gyakorlatot igényel, amellyel központjaink rendelkeznek.

3. Lényeges az onkológiai osztályok gyermekbarát környezete és a szülői jelenlét biztosítása. A kórházi tartózkodás alatt gondoskodni kell arról is, hogy a beteg gyermek élete ne csupán kezelésekből álljon. Klinikánkon külön játékkerapeuta, több központban pedig civil önkéntesek játszanak a gyermekekkel, s foglalkoztatják őket (rajzolás, gyurmázás stb.). A gyógytornász a kortól és a gyermek fizikai állapotától függően foglalkozik velük. A központokban dolgozó pedagógusok nemcsak abban segítenek, hogy csökkenjen az iskoláskorúak elmaradása kortársaiktól, hanem a tanulás kapcsolatát jelent a hétköznapi élettel. Azt jelenti a gyermeknek, mint amit a munkához való visszatérés a felnőtteknek.

Nehéz és gyógyítással egyenrangú feladat a *gyógyíthatatlan betegek* humánus, emberhez méltó végigvezetése az elkerülhetetlen halálig. A gyermekek a hosszú kezelés alatt megszeretik ápolóikat, orvosait, kapcsolat épül ki betegtársaikkal, ismerik a környezetet. Ezért véleményem szerint a hospice mást kell hogy jelentsen számukra, mint felnőttkorban. Nem tartom előnyösnek e gyermekek hospice-házban való elhelyezését, ami a tapasztaltabb, értelmesebb gyermekeknél egyet jelenthet a siralomházzal, ahonnan az út csak a temetőbe vezet. E gyermekek számára optimális, ha otthon lehetnek életük utolsó szakaszában, s a hospice-szolgálat otthoni ellátásukban, gondozásukban segít. Természetesen az onkológiai osztályoknak mindig nyitottnak kell lenniük számukra, hogy a szülők, ha már fizikailag vagy érzelmiileg nem bírják, mindig visszahozhassák őket [22]. Ilyenkor a más helyre utalás – legyen az a területileg illetékes kórház vagy hospice –, úgy gondolom, nem humánus, még „gyermekbarát” környezet esetén sem.

Eredmények, hiányosságok és feladatok

Magyarországon 1971 óta az onkológiai gyermekbetegek kezelése gyermekonkológiai központokba koncentrálódik. Európában harmadik országgént Országos Gyermektumor Regiszter létesült, és a központokban azonos protokollokat alkalmaznak mind a terápiában, mind a szupportív kezelésben.

A terápia korszerű, nemzetközileg elfogadott protokollok szerint történik, s a központokban rendszeres minőségi kontrollt vezettek be.

A túlélés, illetve gyógyulás nem különbözik szignifikánsan az európai átlagtól.

A hálózat aktívan részt vesz az őssejt-transzplantációs központok nemzetközi együttműködésében, és számos malignus tumor kezelési protokolljának kipróbálásában. A gyermekonkológiai központok vezetői között van, aki vezetőségi tag az európai neuroblastoma-csoportban, európai felelőse a nemzetközi plexus chorioedeus carcinoma terápiás tanulmányának, kezdeményezője és vezetőségi tagja a nemzetközi ALLIC leukémiaterápiás csoportnak. Hálózatunk megalakulása óta aktívan részt vesz a Nemzetközi Gyermekonkológiai Társaság életében is; egyes időszakokban elnöki, majd európai elnöki tisztjét is hálózatunk egyik tagja látta el. Regiszterünk aktív tagja és munkatársa a Rákregiszterek Nemzetközi Társaságának (International Association of Cancer Registries – IACR).

Hiányosság, hogy törekvésünk a gyógyult betegek felnőttkorban történő, hosszú követésének megszerzésére eddig még nem vezetett eredményre.

El kell érünk, hogy a korai felismerés, s így több gyermekélet megmentése érdekében nagyobb szerepet kapjon a gyermekonkológia az orvosképzésben és -továbbképzésben. Szükséges továbbá, hogy a rosszindulatú megbetegedések tüneteivel, az időben orvoshoz fordulás jelentőségével a lakosság jelenleginél nagyobb hányada tisztában legyen.

Egyre fokozódó gond (a miskolci központ kivételével) a gyermekonkológusok és szakápolók alacsony száma és az utánpótlás nehézsége. Nagy hátrány ugyanis, hogy nincs gyermekonkológiai szakvizsga, s így a gyermekonkológusoknak három szakvizsgát kell letenniük.

Nem megoldott az anyagi fedezete annak, hogy a gyermekonkológiai hálózat továbbra is tagja lehessen a nemzetközi terápiás munkacsoportnak, illetve kövesse az általuk alkalmazott legkorszerűbb terápiás eljárásokat. Ugyanis amióta az Európai Unió tagjai vagyunk, ezeknek a protokolloknak a használata csak milliós nagyságrendű biztosítási díj ellenében alkalmazható.

El kell érünk, hogy az egyre szaporodó molekuláris genetikai gyógyszerek közül azok, amelyeknek bizonyított már az életet hosszabbító, a gyógyulási esélyt növelő hatásuk, igen magas árak ellenére a daganatos, leukémiás gyermekek számára a társadalombiztosítás által elérhető legyenek.

Irodalom

- [1] *Machens, A., Dralle, H.*: Prophylactic thyroidectomy in RET carriers at risk for hereditary medullary thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, 19, 551–554.
- [2] *Campbell, F. C., Maxwell, R. J.*: Rationale for cancer prevention strategies in high-risk ulcerative colitis. *Surgeon*, 2009, 7, 96–100.
- [3] *Chang, M. H., Chen, C. J., Lai, M. S., et al.*: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1855–1859.
- [4] *Szabó, A.*: Skeletal and extra-skeletal consequences of vitamin D deficiency. [A D-vitamin-hiány csontrendszeri és csontrendszeren kívüli következményei.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1312–1319. [Hungarian]
- [5] *Szabó, A., Merke, J., Beier, E., et al.*: 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int.*, 1989, 35, 1049–1056.
- [6] *Enzsöl, V., Jakab, Zs., Hauser, P., et al.*: Difficulties in establishing early diagnosis in childhood cancer – Ewing-sarcoma and neuroblastoma in focus. [A korai diagnózis felállításának nehézségei a gyermekonkológiában – fókuszban a Ewing-szarkóma és a neuroblastoma.] *Gyermekgyógyászat*, 2012, 63, 11–15. [Hungarian]
- [7] *Lob, A. H., Aung, L., Ha, C., et al.*: Diagnostic delay in pediatric solid tumors: A population based study on determinants and impact on outcomes. *Pediatr. Blood Cancer*, 2012, 58, 561–565.
- [8] *Schuler, D.*: Systemizing childhood cancer care in Hungary: twenty-five years of progress. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1999, 32, 68–70.
- [9] *Kiss, Cs., Jakab, Zs., Bakos-Tóth, M., et al.*: Complex evaluation, treatment and follow-up of children with malignant tumors in Hungary. [Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon.] *Gyermekgyógyászat*, 2008, 59, 137–142. [Hungarian]
- [10] *Borgulya, G., Jakab, Zs., 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.
- [11] *Pizzo, P. A., Poplack, D. G.*: Principles and practice of pediatric oncology. (6. edition) Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [12] *Gadner, H., Gaedicke, G., Niemeyer, C., et al.*: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006.
- [13] *Rushton, J., López-Terrada, D.*: Molecular and genetic basis of childhood cancer. *Cancer Biomark.*, 2011, 9, 211–234.
- [14] *Schuler, D., Hauser, P., Garami, M.*: Chemotherapy of medulloblastoma in children. In: *Brain tumors – Current and emerging therapeutic strategies*. Ed.: Abujamra, A. L. InTech, 2011, 177–190.
- [15] *Gerlinger, M., Rowan, A. J., Horswell, S., et al.*: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 883–892.
- [16] *Höland, K., Salm, F., Arcaro, A.*: The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway as a therapeutic target in grade IV brain tumors. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2011, 11, 894–918.
- [17] *Gille, J., Spieth, K., Kaufmann, R.*: Metronomic low-dose chemotherapy as antiangiogenic therapeutic strategy for cancer. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2005, 3, 26–32.
- [18] *Spiegel, R. J.*: The acute toxicities of chemotherapy. *Cancer Treat. Rev.*, 1981, 8, 197–207.
- [19] *Von Hoff, D. D., Rozenzweig, M., Layard, M., et al.*: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am. J. Med.*, 1977, 62, 200–208.
- [20] *Freyer, D. R.*: Transition of care for young adult survivors of childhood and adolescent cancer: rationale and approaches. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 4810–4818.
- [21] *Szirmai, H., Földesi, E., Zsámbor, Cs., et al.*: Alternative therapy in childhood cancer. [Alternatív terápia a gyermekonkológiában.] *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1945–1949. [Hungarian]
- [22] *Hegedűs, K.*: Current practice and perspectives of home hospice care in Hungary. [Az otthoni hospice ellátás hazai gyakorlata és lehetőségei.] *Orvostovábbképző Szemle*, 2012, 19, 24–28. [Hungarian]

(Schuler Dezső dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 7–9., 1094
e-mail: schuler.dezso@med.semmelweis-univ.hu)