

**Felelős szerkesztő:**

Dr. Szolnok Miklós

**Főszerkesztő:**

Dr. Karabélyos Csaba

**Szerkesztőbizottság:**

Dr. Bencsik Krisztina

Prof. Czirják László

Dr. Futó Judit

Prof. Horváth Örs Péter

Dr. Kalmár Ágnes

Dr. Nemes László

Dr. Paál Mária

Dr. Pál Katalin

**Szerkesztőbizottság****tanácsadó testülete:**

Dr. Kiss Attila

Dr. Komoly Sámuel

Prof. Lipták József

Prof. Mándi Yvette

Prof. Maródi László

Dr. Mátrai Zoltán

Dr. Medgyesi György

Dr. Mészner Zsófia

Dr. M. Tóth Antal

Dr. Nagy Kálmán

Prof. Pálóczi Katalin

Prof. Perner Ferenc

Prof. Péntes István

Prof. Péter Ferenc

Prof. Rozgonyi Ferenc

Prof. Sas Géza

Prof. Schuler Dezső

Dr. Siklós Pál

Dr. Szabó János

Prof. Szegedi Gyula

Dr. Szita János

Prof. Tekeres Miklós

Prof. Tímár László

Dr. Tretyánszky Zoltán

Prof. Tulassay Tivadar

**Alapító:**

Biotest Hungaria Kft.

**Kiadja és a nyomdai****munkáért felelős:**

Dursusz Bt.

**Szerkesztőség****és levelezési cím:**

Focus Medicinae

2045 Törökbálint,

Torbágy u. 15/A

Telefon: 06-23-511-311

ISSN: 1419-0478

**Megjelenik:**

negyedévente

**Előfizetési díj:**

2004. évre 2004,- Ft + áfa

**TARTALOMJEGYZÉK****Bevezetés**

/Introduction/

*Prof. Schuler Dezső*

2

**Paradigmaváltás a daganatok gyógyszeres kezelésében**

/Changes of paradigm in the tumour-treatment/

*Prof. Eckhardt Sándor*

3

**Az őssejtekkel kapcsolatos újabb human megfigyelések és terápiás alkalmazásuk**

/Recent human experiences in connection with stemcells and their therapeutical applications/

*Prof. Schuler Dezső*

9

**A Gyermekkori Ewing szarkómával szerzett magyarországi tapasztalataink**

/Hungarian experiences in connection with the childhood Ewing's sarcoma/

*Dr. Müller Judit, Prof. Schuler Dezső, Dr. Hauser Péter, Dr. Ponyi Andrea, Dr. Babosa Mária<sup>†</sup>, Dr. Szendrői Miklós, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Dr. Garami Miklós*

12

**A gyermekkori ALL prognosztikai tényezői**

/Prognostic factors of the childhood ALL/

*Dr. Magyarosy Edina*

18

**Késői pszichológiai mellékhatások gyermekkori daganatos betegségek túlélőinél**

/Late psychological side-effects at childhood cancer survivors/

*Földesi Enikő*

24

**PÁLYÁZATI FELHÍVÁS**

27

# FOCUS MEDICINAE

Interdiszciplináris tudományos folyóirat

## Tisztelt Olvasóink!

A gyermekkori malignus megbetegedések gyógyíthatósága a múlt század utolsó évtizedeiben jelentős javulást mutatott, bár ezek 1-18 éves kor között még mindig a második leggyakoribb halálókként jelentkeznek. Ennek javulása modernebb sebészi beavatkozások és a sugárterápia mellett első sorban az intenzív kemoterápiának és az ezt lehetővé tevő szupportív terápiának volt köszönhető. A molekuláris biológia szinte robbanásszerű fejlődése azonban a ezredforduló körüli években jelentős haladást eredményezett a daganatok keletkezésének és terjedésének megértésében és az ezen alapuló új, az eddiginél még eredményesebb, ugyanakkor kevésbé toxikus terápiás lehetőségek kutatásában, alkalmazásában. A Focus Medicinae e száma a gyermekonkológia jelen helyzetébe ad bepillantást. Eckhardt professzor cikke a tumor terápiában bekövetkezett szemléletváltozást mutatja be a legújabb ismeretek alapján, majd az egyre szélesebb körben alkalmazott és új perspektívát felvillantó összejt kutatásokról és az összejt átültetés eredményeiről olvashatunk.

A Ewing szarkómáról írt, s a jelen hazai helyzetet áttekintő közlemény e még magas halálozással járó betegség kapcsán arra mutat rá, hogy milyen jelentősége van a gyógyíthatóságban a korai diagnózisnak.

A malignus betegségben szenvedő gyermekek jelentősen javuló túlélése következtében ma már minden 900. adolescens egy malignus kórképből gyógyult fiatal. Jelentős feladat tehát, hogy olyan rehabilitációban részesüljenek, mely elősegíti boldog, produktív felnőtté, a társadalom hasznos tagjává válásukat. Ezért zárul a Focus Medicinae e száma a gyógyult betegek jövőjével foglalkozó témával.

Prof. Schuler Dezső

## ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK:

A folyóiratban eredeti és áttekintő jellegű közleményeket, valamint folyóiratreferátumokat jelentetünk meg.

A kézirattal kapcsolatos formai követelmények (eredeti és áttekintő /review/ jellegű közlemények) a következők:

A kézirat sorrendje:

- magyar nyelvű cím, szerzővel együtt
- magyar nyelvű absztrakt
- magyar kulcsszavak
- angol nyelvű absztrakt
- angol kulcsszavak
- szöveg (csak magyarul)
- irodalomjegyzék (max. 30)
- táblázat(ok)
- ábrá(k), ábrajegyzék

**Cím:** a szerzők a munkahelyük megjelölésével szerepeljenek a közlemény címét követően.

**Absztrakt:** maximálisan 1 oldal terjedelmű legyen, az absztraktok esetén bekezdéseket ne használjunk, folyamatosan történjen a gépelés.

**Kulcsszavak:** 5-10 jellemző kulcsszót emeljünk ki a szöveg elé, mindkét nyelven.

**Szöveg:** (az itt felsorolt követelmények természetesen az absztraktra is vonatkoznak)

1 oldal: 27-30 sor – 1 sor: 70 leütés

**betűtípus:** H-Arial, normál 12-es méretű, (a szöveg, amennyiben lehetséges Windows 3.1 vagy annál modernebb változatban készüljön)

**maximális oldalszám:** 10 (esetenként ettől eltérés lehet a szerkesztőbizottság döntése alapján)

kívánt oldalszám: 6-8 oldal (A/4)

**helyesírás:** ahol lehet magyar kifejezéseket és magyaros írásmódot használjunk

### Irodalomjegyzék:

A hivatkozások száma ne haladja meg a 30-at. A szövegben az adott bekezdés végén levő, zárójelbe tett szám jelezze a citált publikációt. Az irodalomjegyzék első szerző szerinti ABC-rendben készüljön.

### Formai kérések:

1. Szerzők megjelölése dőlt betűvel (elől családnév, utána keresztnév első betűje ponttal zárva. 3-nál több szerző esetén az első három szerző után *et al.*: álljon.
2. A cikk teljes címe
3. A folyóirat hivatalos rövidítése (pl. N. Engl.J.Med.), kötetszáma és oldalszáma, majd legvégül az évszám (pl. 73(1), 278-281, 1986)

### Táblázat(ok):

A táblázatok Windows 3.1 vagy ennél újabb verzióval készüljenek, és legyenek címmel ellátva.

### Ábrá(k):

Színes ábrákat és fotókat nem áll módunkban leközölni, az esetleges színes ábrák fekete-fehér kópiában jelennek meg.

### Folyóiratreferátumok:

Ezek esetében csak a referáló nevét és a forrást kell feltüntetni, (felül magyarrá fordított cím, alatta a forrás pontos adatai, alul a referáló neve). A folyóirat-referátum a két gépelt oldal terjedelmet ne haladja meg, az előbbieken valamint az eredeti közleményeknél említett követelmények megtartása mellett.

Kérjük a szerzőket, hogy a cikkeket floppy-n vagy E-mail-en adják le szerkesztőségünknek, és amennyiben mód van rá, kinyomtatott formában is juttassák el azt a **Biotest Hungaria Kft.** irodájába. Cím: 2045 Törökbálint, Torbágy u. 15/A  
E-mail: biotest@biotest.hu vagy karabelyos@biotest.hu

# Paradigmaváltás a daganatok gyógyszeres kezelésében

Prof. Eckhardt Sándor

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**Összefoglalás:** Az elmúlt években a daganatok gyógyszeres kezelésében a célzott molekuláris terápia terén jelentős eredményeket értek el. Lehetővé vált a daganatsejt fajlagos genetikus eltéréseinek megismerése és e hibás funkciókat gátló molekulák szintézise. A közlemény felsorolja azokat a fontosabb vegyületeket, amelyek klinikai vizsgálat tárgya lettek. Közülük néhány már a standard terápia részeként sikerrel alkalmazható (trastuzumab, imatinib stb.).

**Kulcsszavak:** molekuláris kemoterápia, célzott kemoterápia, antiangiogenetikus anyagok, receptorgátlók, revertánsok, jelátvivő gátlók, replikációgátlók

## Bevezetés

Közel ötven éve törekszünk arra, hogy a rákot gyógyszerrel is meg lehessen gyógyítani. Az öt évtized alatt sikerek és kudarcok váltogatták egymást, s ma már elmondhatjuk, hogy számos kórkép létezik, amelyben a gyógyszeres kezelés oly sikeresen egészíti ki a sebészi és sugaras kezelést, hogy ez a komplex kezelés gyógyulást eredményezhet. Az igazi áttörés azonban még várat magára. Mindazonáltal megalapozottnak mondható az állítás, hogy a molekuláris biológia robbanásszerű fejlődése közelebb hozta a gyógyszeres kezelés széles körű sikerét.

Az elmúlt évtizedben paradigmaváltás történt a daganatok gyógyszeres kezelése terén. Míg a megelőző évtizedekben olyan vegyületek álltak rendelkezésünkre, amelyek a daganatsejteket megölték és egyidejűleg a szomatikus sejtek nagy hányadát is károsították, mára olyan gyógyszerek szintézise valósult meg, amelyek a daganatsejt egyes funkcióit gátolják és ezáltal azok osztását akadályozzák. Ugyanakkor ezek a daganatsejtre jellemző, „célzottan” gátolt funkciók a szomatikus sejtekből legtöbbször hiányzanak, s ily módon a sejtkárosító hatás sem érvényesülhet. A mellékhatások spektruma ennek következtében szűkebb lett, s a betegek gyógyszer tűrőképessége drámaian javult.

További nagy léptékű javulást eredményezett a „microarray” technika kidolgozása (13). Ez a módszer elvileg lehetővé teszi, hogy minden egyes beteg daganatának genetikus profilját megismerjük. Így meg van a remény ahhoz, hogy csak azt a gyógyszert kapja a beteg – ha ilyen van – amely bizonyosan hatni fog daganatára. Ez a prediktív módszer a beteg számára tehát kíméletes és a társadalom részére is költséget takarít meg. Egyelőre az eljárás csak a klinikai kutatás keretében nyer alkalmazást, de nem kétséges, hogy további fejlesztése általános elterjedést von majd maga után.

**Summary:** The molecular targeted chemotherapy of neoplasms produced promising results in recent years. The recognition of the genetic changes at molecular level manifesting in the tumour cell made it possible to design inhibitor molecules. This review aims to summarize those substances which are exposed to clinical investigation. Presently, some of them applied successfully, have their established place in the standard complex therapy of malignant tumours (e.g. trastuzumab, imatinib).

**Keywords:** molecular chemotherapy, targeted chemotherapy, antiangiogenic molecules, receptor inhibitors, revertants, signaltransduction inhibitors, DNA inhibitors

## A gyógyszeres terápia hatásmechanizmusai

Évtizedeken keresztül hat osztályba osztották a daganatgátló szereket:

- alkilező vegyületek, amelyek keresztkötéseket hoztak létre a DNS láncok között,
- antimetabolitok, amelyek a sejtosztáshoz szükséges anyagok szintézisét blokkolták,
- antimitotikumok, amelyek a sejtosztás eseményeit gátolták,
- antibiotikumok, amelyeknek csupán az volt a közös vonásuk, hogy biológiai eredetűek,
- hormonok, s végül
- ismeretlen hatásmechanizmusú vegyületek, ahova azokat az anyagokat sorolták, amelyekről az akkori ismeretek hiányosnak bizonyultak.

Könnyen érthető, hogy ezt a felosztást felváltotta egy széles alapú, logikus és állandó bővülésben lévő olyan klasszifikáció, mely figyelembe veszi nemcsak a daganatsejtben zajló gátló folyamatokat, hanem a daganatsejtnak a környezetével való kapcsolatát is. Ma már nem érvényes a „klasszikus” (tankönyvi) gyógyszer mechanizmusra utaló beosztás, hiszen a célzott terápia korában szinte hetente új daganat gátló mechanizmusra derül fény. Éppen ezért jelenleg az látszik célszerűnek, – hogy felhasználva a már eddig ismertté vált hatásokon alapuló felosztást is – a hatásmechanizmus lokalizációja szerinti logikai sorrendbe állítsuk a terápiás gyakorlatban bevált daganatgátló gyógyszereket. Az 1. táblázatban foglalt beosztás csak logikai megközelítésként értelmezhető, hiszen minden csoportban különböző hatást kifejtő molekulák találhatóak. Gondoljunk arra, hogy pl. az antiangiogenetikus vegyületek eredetük szerint milyen szerteágazó mechanizmussal rendelkezhetnek, vagy arra, hogy hányféle jelátvivő folyamat megy végbe a daganatsejtben, nem is beszélve arról, hogy a

különböző receptor-családok milyen kapcsolatban lehetnek egymással és az adott daganatsejttel. Végül az a szempont sem hanyagolható el, hogy a sejt belső és külső információs rendszere összefügg, és „izolált” hatások nincsenek. Az egyes daganatgátló molekulák tehát mindig egy „kaskád” indítanak meg, ahol az első lépést fejt ki az adott vegyület, s azt követi a molekuláris események sorozata, melyeknek egyes részleteit esetleg még nem is ismerjük. Fontos továbbá megjegyezni, hogy egyes proliferációt aktiváló vegyületek gátló faktorokként is hathatnak olyan molekulák jelenlétében, amelyek módosítani képesek hatásukat (8,16).

A DAGANATGÁTLÓ GYÓGYSZEREK KLASSZIFIKÁCIÓJA		
Intercelluláris tér	Antiangiogenetikus vegyületek	II.-III. fázis
Intracelluláris tér		
Sejthártya	Receptor gátlók	II.-III. fázis
	Revertánsok	II. fázis
Jelátvivő folyamatok	Szignáltranszdukció gátlók	II. fázis
Sejtmag	A DNS replikáció gátlói	II.-III. fázis
	Az apoptózisra hatók	II. fázis
Organellumok	Proteoszóma gátlók	II.-III. fázis

1. táblázat

Jelen közlemény keretében az 1. táblázat szerinti csoportosításban felsoroljuk azokat a daganatgátló vegyületeket, amelyek a klinikumban alkalmazásra kerültek.

## Az intercelluláris tér daganatgátló vegyületei

A sejtek közötti teret kitöltő váz (citoszkeleton, matrix) az antiangiogenetikus anyagok hatásának színtere. Folkman alapvető kutatásainak eredményeként tudjuk, hogy az áttétképződéshez elsősorban endothel-sejt proliferáció és az ehhez társuló kötőszövetképződés szükséges, s ezt számos endogén faktor, többek között a vascular endothelial growth factor (VEGF), illetve a fibroblast growth factor (FGF) biztosítja (9). Ezenkívül az is előfeltétel, hogy az elsődleges daganat sejtklonjaiból a daganatsejt kiszabaduljon, amit a matrix metalloproteázok (MMP) tesznek lehetővé. Ez a vegyületcsoport a daganatsejt adhéziós kapcsolatait megszakítja, és azt megindítja a vérpálya felé. Ezt követően egyéb vegyületek fokozzák motilitását. Így jut el arra a helyre, ahol a VEGF és FGF hatására olyan új érhalózat és kötőszövet képződött, amely a daganatsejt áttéti megtelepedésére már alkalmas. Kézenfekvőnek látszott tehát a komplex folyamatok gátlásával az áttétképződés megakadályozása. A 2. táblázat összefoglalja azokat az antiangiogenetikus molekulákat és kutatási irányokat, amelyek felé a klinikai kutatás halad (2,6,18):

ANTIANGIOGENETIKUS MOLEKULÁK		
ANTIANGIOGÉN MOLEKULA-VEGYÜLET VIZSGÁLATI CSOPORT		FÁZIS
<b>Hagyományos daganatgátlók</b>		
Antitubulinok	vinblastin, taxol, dolesztatin, combretastatin	II.-III.
Antimetabolitok (alacsony dózis)	MTX, 5 – FU	III.
Egyéb daganatgátlók	suramin, dystamicin	II.
<b>Nem-daganatgátlók</b>		
COX-2 gátlók	celecoxib, rofecoxib	II.
ACE gátlók	captopril, perendopril	II.
<b>Növekedési faktor gátlók</b>		
Monoklonális ellenanyagok	rhu Mab VEGF (bevacizumab, Avastin) DC 101	II. I.
<b>Proteáz gátlók</b>		
Fenilalanin-N-metilamidok	batimastat, marimastat	III.
Tetraciklin származékok	COL – 3	II.
Urokináz gátlók	penicillamin	II.
Szintetikus MMP gátlók	Bay 12-9566, AG 3340, BMS 275291, SU 5416	II.
Természetes MMP gátlók	neovastat (AE-941), squalamin	II.
Endogén antiangiogének	endostatin, angiostatin	II.
TNF- $\alpha$ gátló	thalidomid	III.

2. táblázat

A felsorolt nagyszámú vegyület közül egyesek több irányba is fejtenek ki ismert hatást, mások pedig egyes vonatkozásokban ugyan bizonyított, egyéb szempontból azonban csak feltételezhető hatással rendelkeznek. Így pl. a felsorolás végén levő thalidomid bizonyosan gátolja a TNF- $\alpha$  expresszióját, de ugyanakkor valószínűleg a b-FGF aktivitását is csökkenti; ez azonban in vivo még nem bizonyított. E mellett viszont használata terápiás sikerekkel jár egyes hematológiai kórképekben (pl. myeloma multiplex).

A felsorolásban csak azok a vegyületek foglalnak helyet, amelyek klinikai vizsgálatra kerültek. Átütő sikert azonban eddig egyik készítménnyel sem sikerült elérni. Ennek okát az alábbiakban kereshetjük:

- nem várható, hogy az áttétet gátlók az elsődleges daganattal és a meglévő áttétes daganatokkal szemben daganat gátlóként érvényesüljenek; inkább elvárható az újabb áttéti daganatok keletkezésének megelőzése,
- az eddigi vizsgálatok nagy többségében olyan betegek kapták a vizsgált szert, akik előrehaladt rosszindulatú daganatos betegségben szenvedtek.

Egyértelmű tehát, hogy az antiangiogenetikus molekulák daganatgátló hatását adjuváns kezelésben érdemes vizsgálni és főleg olyan betegeken, akik kedvezőbb életkilátással rendelkeznek. Az eddigi eredmények e feltevést igazolni látszanak. Ez esetben a mellékhatás profil eltérése a hagyományosétól előnyt jelent: a

hematológiai mellékhatások nem összegeződnek, hiszen a legtöbb áttétet gátló anyag nem okoz csontvelői toxicitást. Külön jelentősége van annak, hogy bizonyos nem-daganatgátló vegyületek (*statinok, coxibok*) szintén rendelkeznek antiangiogenetikus hatással. Ez a daganatos betegségek komplex terápia iránti igényének további kiemelt példája, hiszen a betegek komorbiditása főként idősebb korban nagyon gyakori.

## Az intracelluláris tér daganatgátló vegyületei

### SEJTHÁRTYA

A sejthártya legfontosabb elemei – daganatgátlás szempontjából – azok a receptorok, melyeknek feladatuk, hogy a vérpályából érkező növekedési faktorok és különböző citokinek megkötésével közvetíthessék a sejt-mag (jelen esetben a daganatsejt sejt-magja) felé a sejt replikációját szabályozó szignált. Sokszorosan bizonyított, hogy a receptorokat kódoló gének különböző mutációi jellemzik a daganatsejtet. A hibás jeleket közvetítő receptorok tehát kiemelt célpontokká váltak a daganatgátlás terén. Ezen belül is főként a tirozin-kinázok területén sikerült jelentős klinikai eredményeket felmutatni (11,7).

További fontos daganatgátló molekulákat tartalmaz a „revertáns” vegyületek csoportja. Ismeretes, hogy a daganatrezisztenciát az esetek mintegy kétharmadában egy 170 kD molekulásúlyú P-glikoprotein transzportfehérje okozza azáltal, hogy az MDR 1 gén ezt a

vegyületet túltermeli. Ez a géntermék az adott daganat gátló vegyületet mintegy „kipumpálja” a sejtéből. A P-glikoprotein is a sejthártyában helyezkedik el, és overexpressziójának meggátlása lehetővé teszi („reverálja”) valamely daganatgátló vegyület hatásának ismételt érvényesülését (12).

A 3. táblázat felsorolja azokat a klinikumban is használatos vegyületeket, amelyek mint receptor gátlók, vagy mint revertánsok előre vetítik a sikeres klinikai alkalmazást:

A receptorgátlók csoportjában számos ígéretes molekulát találunk. Közülük a *Herceptin* az emlőrák gyógyításában fontos szerepet játszik. Az emlőrákos nők mintegy 30%-ában a HER-2 gén overexpressziója mutatható ki, s az ilyen betegek sikeresen kezelhetők e gyógyszerrel (1). A *cetuximab* hatása a HER-1-re terjed ki és e körülmény a molekulát számos malignoma kezelésére teheti alkalmassá (3). Ugyancsak jelentőséggel bír a *gefitinib* (10), illetve az *erlotinib*, (19), amelyek az EGFR gátlói, s főként a NSCLC (ezen belül is a hámreredetű daganatok csoportjában), valamint a fej-nyaki daganatok terápiájában jutottak eddig szerephez. A legkiemelkedőbb eredményt az *imatinib*vel lehetett elérni. Ez a kis molekula (2-fenilaminopirimidin) a CML-ben szenvedő betegek kb. négyötödénél komplett, tartós remissziót idéz elő, minthogy gátolja az abl – bcr fúziós protein (Ph 1 kromoszóma) létrejöttét. Egyidejűleg a GIST kezelésére is alkalmas, mivel a c-kit onkogén valamint a PDGFR inhibitora is (4).

A revertáns vegyületek egyrészt *Staurosporinok* (ezek indolkarbazol származékok), másrészt a klinikum-

RECEPTORGÁTLÓK ÉS REVERTÁNSOK			
N É V	CÉLPONT	VIZSGÁLATI FÁZIS	TOXICITÁS (DLT)
<b>Receptorgátlók</b>			
Cetuximab (C-225, Erbitux)	EGFR (HER-1)	II. (colon,fej-nyak,emlő)	akne, nausea
Trastuzumab (Herceptin)	HER-2	III. (emlő, NSCLC)	cardiotoxicitás
CI 1033	Her 1, 2, 4	I. (szolid t.)	dermatológiai
TGF- $\alpha$ -ETA	TGF- $\alpha$ (toxin)	I. (szolid t.)	nem ismert
Gefitinib (ZD 1839 Iressa)	TK gátló	III. (NSCLC, emlő, prosztatata)	dermatológiai
Erlotinib (031774 Tarceva)	TK gátló	III. (fej-nyak, pancreas, NSCLC)	akne
Imatinib (STI 571 Glivec)	TKs, C-kiT, PDGF- $\alpha$	III. (CML, GIST)	dermatológiai
<b>Revertánsok</b>			
Staurosporin (PSC 833)	PDGFR/PCS	II. (szolid t.)	hematológiai
7-hydroxistaurosporin (UCN-01)	PDGFR/PCS	II. (NSCLC)	hematológiai
N-benzoylstaurosporin (PKC-412)	PDGFR/PCS	II. (NSCLC)	hematológiai
Carvedilol	$\beta$ -adrenerg	II. (szolid t.)	nem ismert
MRK 16 MRK 17	MoAB-p-glikoprotein ellen	I. (szolid t.)	nem ismert

JELÁTVÍVŐ MOLEKULÁK GÁTLÓI			
NÉV	CÉLPONT	VIZSGÁLATI FÁZIS	TOXICITÁS/DLT
<b>Ras gátlók</b>			
Tipifarnib (R115777, Zarnestra)	farneziltranszferáz	II. fázis, szolid tumorok	hematológiai, máj toxicitás
Lonafarnib (SCH66366, Sarasar)	farneziltranszferáz	I. fázis, szolid tumorok	hematológiai tox., nausea
BMS 214662	farneziltranszferáz	I. fázis, szolid tumorok	hematológiai
Isis 2503	oligoszenz-nukleotid	I. fázis, NSCLC	thrombopenia
<b>Retinoid gátlók</b>			
All-trans-13-retinsav	RAR gátlás	AML, leukoplákia	dermat.tox.
Fenretinid	RAR gátlás?	emlőrák	nem ismert
Bexarotene (LGD1069)	RXR gátlás	NSCLC	nem ismert
<b>Mapk (mitogen activated protein kinase) gátlók</b>			
PD 184352 (CI 1040)	difluorbenzamid	II. fázis, NSCLC	hematológiai
2C4	monokl. ellenanyag	I. fázis, szolid tumorok	nem ismert
<b>PI3K (foszfatidil inozitol 3-kináz) gátlók</b>			
CCI 779	m-TOR gátlás	II. fázis, vese-, emlőrák	mucositis
Wortmanin	PI3K gátlás	I. fázis, szolid tumorok	nem ismert
17-AAG	Hsp 90 gátlás	I. fázis, szolid tumorok	máj toxicitás

## 4. táblázat

ban még a nyolcvanas években elsőként, de sikertelenül használt Verapamil utódvegyületeiként  $\beta$  adrenerg blokkolók. Mindkét vonalon tovább folyik a kutatás, de az eddigi klinikai eredmények szerények. Újabb monoklonális ellenanyagok szintézise nyújt reményt arra, hogy a revertánsok a gyakorlatban is beválnak (17).

## JELÁTVÍVŐ MOLEKULÁK

Ebbe a csoportba soroljuk azokat az anyagokat, amelyek a daganatkezelés szempontjából kiemelten fontos jelátviteli folyamatokat gátolják.

A 4. táblázatban azokat a molekulákat tüntettük fel, amelyek klinikai vizsgálat alatt állnak. Közülük a tipifarnib, a CI 1040 és a CCI 779 vonatkozásában gyűlt össze a legtöbb adat. E közlemények tanúsága szerint néhány esetben már részleges remissziót és állapot stabilizációt figyelhetek meg, jól tűrt mellékhatások mellett. A végleges értékelésre azonban még várni kell (5).

## SEJTMAG

A sejtmagban lejátszódó daganatgátló folyamatok négy fő csoportra oszthatók:

- a replikáció vagyis a sejtoszlási ciklus gátlóira (ciklin gátlók),
- az apoptózisban résztvevő molekulák induktoraira,
- a génhibás daganatsejtek kijavítási folyamatában résztvevő molekulák csoportjára és
- a daganatsejt halhatatlanságát biztosító telomeráz aktivitás semlegesítésére.

Az 5. táblázat szemlélteti a klinikumban már vizsgált, fontosabb ciklin-gátlókat:

Az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei szerint leginkább a flavopiridol látszik továbbfejlesztésre alkalmasnak tekintettel arra, hogy más citotoxikus kezeléssel is kombinálható. Csontvelői toxicitása elhanyagolható, diarrhoeát okozó mellékhatása pedig kivédhető

CIKLIN GÁTLÓ VEGYÜLETEK			
NÉV	CÉLPONT	VIZSGÁLATI FÁZIS	TOXICITÁS/DLT
Flavopiridol	CDK 2,4 gátlás	II. fázis, NSCLC	diarrhoea
Olomoucín	CDK 2,4 gátlás	I. fázis, gyomorrák	nem ismert
Butirolacton	CDK 2,4 gátlás	I. fázis, szolid tumorok	nem ismert
9 – hydroxyellipticin	CDK 2,4 gátlás	I. fázis, szolid tumorok	nem ismert

## 5. táblázat

A DAGANATSEJT OSZLÁSÁT SZABÁLYOZÓ EGYÉB MECHANIZMUSOK			
NÉV	CÉLPONT	VIZSG. FÁZIS	TOXICITÁS/DLT
<b>Apoptosis induktorok</b>			
Exisulind (Aptosyn)	cGMP PDE	II. fázis, NSCLC	nem ismert
<b>DNS hibajavítók</b>			
p53 génterápia	repair enzimek	II. fázis, szolid tumorok	nem ismert
G 3139 (Genasense)	Bcl-2, oligosn.	I. fázis, szolid tumorok	nem ismert
CI-1042 (ONYX – 015)	p53, gén ter.	I. fázis, colorectalis cc.	nem ismert
<b>Antitelomerázok</b>			
Antrakinsonok, porfirinek:	telomeráz	I. fázis, közlés nincs	nem ismert

6. táblázat

(15). A felsorolt további készítményre vonatkozólag az adatgyűjtés még folyamatban van.

A daganatok kifejlődésének komplex történései közül ki kell emelnünk a következőket:

- A daganatsejtek osztódási ciklusát főleg a ciklinek végzik, s ezért az 5. táblázatban említett molekulák, mint „anticiklinek” e feladatot végzik; ezek mellett azonban
- a programozott sejthalált (apoptosis) indukáló molekulák szintén fontos szerepet játszanak.
- További lehetőség, hogy a génhibák kijavítása történik meg, s így nem sejthalál vár a hibás sejtre, hanem oszlási ciklus a kijavított sejtre.
- Végül a daganat gátló vegyületek számára fontos megközelítési lehetőség, ha a telomeráz aktivitást lehet leállítani, mert ez az enzim a daganatsejt halhatatlanságát az oszlás állandó fenntartásával biztosítja. A 6. táblázat bemutatja azokat a molekulákat, amelyek fenti megfontolások alapján klinikai vizsgálat tárgyává lettek:

A 6. táblázatban látható molekulák közül eddig az *exisulind*ot és az *ONYX – 015*-t vetették szélesebb körű klinikai kipróbálás alá. Ezen készítmények toxicitási spektrumából hiányzik az esetleges DLT-t okozó csontvelői gátlás, valamint az alopecia, s ez lehetővé teszi kombinált terápiában történő alkalmazásukat. A funkcionális p53 génterápiás alkalmazása még értékelésre vár. Az antitelomerázok vizsgálata most indult meg, az in vitro preklinikai vizsgálatok biztató eredménnyel zárultak.

## ORGANELLUMOK

E csoportban az utóbbi években a preklinikai kutatás figyelme a mitokondriumok és a proteoszómák daganatsejtben kifejtett működésére irányult. A mitokondrium működését befolyásoló molekulák még nem kerültek klinikumba. Utóbbiak között azonban a PS-341 (*bortezomib*) külön említést érdemel. Ez a molekula boronsavdipeptid és a proteoszóma protein degradációját a p53 státustól függetlenül szelektíven gátol

ja. A bortezomib széles skálájú, II. fázisú klinikai vizsgálat alatt áll és adásával myeloma multiplexben máris sikereket értek el (14).

## Következtetések

A célzott, molekuláris daganatterápia számos gyógyszerrel gazdagította a daganatellenes kezelés lehetőségét. Közülük egyesek (pl. *trastuzumab*, *imatinib*) átütő sikerrel tudták igazolni a célzott terápia létjogosultságát. Ugyanakkor olyan vegyületeink is vannak, amelyek terápiásan reménykeltőek (*gefitinib*, *erlotinib*, *cetuximab*, *bevacizumab* stb.), de optimális alkalmazásuk további vizsgálatokat követel meg. Végül számos molekula került olyan I. és II. fázisú vizsgálatba, amely lehetővé teszi, hogy kiválasszuk közülük a jövő gyógyszerreit. Annyi bizonyos, hogy az új, daganatellenes hatású gyógyszerek száma a genomikai kutatás tükrében megsokszorozódott. Ezáltal remény nyílt arra, hogy nemcsak protokoll szerinti csoportos, hanem sikeres egyedi gyógyszeres kezeléssel is lehessen a daganatos betegekben segíteni.

## Irodalomjegyzék

- Atalay G., Cardoso F., Awada A. et al.: Novel therapeutic strategies targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) family and its downstream effectors in breast cancer. *Ann. Oncol.*, 14, 1346 – 1363, 2003
- Brem S.: Angiogenesis and Cancer Control: From Concept to Therapeutic Trial. *Cancer Control*, 6, 436 – 458, 1999
- Ciardiello F., Bianco R., Damiano V. et al.: Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C 225. *Clin. Cancer Res.*, 5, 909 – 916, 1999
- Druker B.J.: Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *J. Clin. Oncol.*, 21, 239s – 245s, 2003
- Dy G.K., Adjei A.A.: Novel Targets for Lung Cancer Therapy: Part I. *J. Clin. Oncol.* 20, 2881-2894, 2002
- Eckhardt S.: Új kutatási távlatok a daganatterápiában: az antiangiogén molekulák. *LAM*, 9, 84 – 86, 1999
- Eckhardt S., Pápai Zs., Bodoky Gy és mtsai: Az imatinibkezelés hatása gastrointestinalis stroma eredetű daganatokban. *Orvosi Hetilap*, 144, 2207 – 2212, 2003
- Eferl R., Wagner E.F.: AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. *Nature Rev. Cancer* 3, 859 – 868, 2003

9. *Folkman J.*: What is the evidence that tumours are angiogenesis dependent? *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 4-6, 1990
10. *Herbst R.S., Maddox A, Rothenberg M.I. et al.*: Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD 1839 is Generally Well Tolerated and has Activity in NSCLC and Other Solid Tumors: Results of a Phase I Trial. *J. Clin. Oncol.*, 20, 3815 – 3825, 2002
11. *Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S. et al.*: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncology*, 3, 655 – 664, 2002
12. *Raderer M., Scheithauer W.*: Clinical trials of agents that reverse multidrug resistance. A literature review. *Cancer*, 72, 3553 – 3563, 1993
13. *Ramaswamy S., Golub T.R.*: DNA Microarrays in Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol* 20, 1932 – 1941, 2002
14. *Richardson P.G., Hideshima T., Anderson K.*: Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer Control* 10, 361 – 369, 2003
15. *Schwartz G.K. O'Reilly E., Ilson E. et al.*: Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Flavopiridol in Combination With Paclitaxel in Patients With Advanced Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.*, 20, 2157 – 2170, 2002
16. *Siegel P.M., Massagué J.*: Cytostatic and apoptotic actions of TGF- $\beta$  in homeostasis and cancer. *Nature Rev. Cancer* 3, 807 – 820, 2003
17. *Thomas H., Coley H.M.*: Overcoming MDR in Cancer: An Update on the Clinical Strategy of Inhibiting P-Glycoprotein. *Cancer Control*, 10, 159 – 165, 2003
18. *Tímár J., Döme B., Fazekas K. és mtsai.*: Angiogenesis-Dependent Diseases and Angiogenesis Therapy. *Pathol. Oncol. Res.*, 7, 85 – 94, 2001
19. *Winer E., Cobleigh M., Dickler M. et al.*: Phase II multicenter study to evaluate efficacy and safety of Tarceva (Erlotinib, OSI-774) in women with previously treated locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 76: S 115 (Abstr 445), 2002



## Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadványt 2004. évre, ..... példányban. A folyóirat éves előfizetési díja: 2004,- Ft + 15% áfa.

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: **Dursusz Bt.**  
 1106 Budapest, Juhász u. 47/A.  
 Telefon/Fax: (1) 262-8688  
 Mobil: (06-30) 223-0629  
 E-mail: dursusz@freemail.hu



# Az őssejtekkel kapcsolatos újabb human megfigyelések és terápiás alkalmazásuk

Prof. Schuler Dezső

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

**Összefoglalás:** A közlemény az őssejtek differenciálódásával, plaszticitásával, valamint a különböző szövetek regenerációjában és a génterápiában játszott szerepükkel kapcsolatos ismereteket foglalja össze. Az utóbbi évek kutatásai, megfigyelései új távlatot nyitottak ugyan a különböző súlyos kórképek gyógyításában, azonban a nem nagy számú, s részben egymásnak ellentmondó kísérleti eredmények és klinikai megfigyelések további tisztázásra szorulnak. A biztató kísérletek ellenére az őssejtek terápiás alkalmazása egyelőre csak a haemopoeticus őssejtek transzplantációjának vonatkozásában ment át a mindennapi gyakorlatba.

**Kulcsszavak:** őssejtek, transzplantáció, őssejt differenciálódás

Az utóbbi évtized molekuláris biológiai felfedezései egyre nagyobb mértékben az őssejtekre irányították a figyelmet, a szövetek pótlásában, illetve regenerációjában játszott potenciális szerepük miatt.

Az őssejteknek három formáját ismerjük: a totipotens őssejtet, az embrionális őssejtet és a felnőtt típusú pluripotens multipotens progenitor őssejtet.

Totipotens őssejtek a megtermékenyített oocytá és a blastomera sejtjei a 8 sejtes stádiumig. E sejtek önmaguk reprodukcióján kívül teljes szervezet kialakítására képesek. A pluripotens embrionális őssejtek a blastocystából származnak, s önmaguk reprodukcióján kívül mindhárom csíralemez irányába differenciálódhatnak, azonban komplett szervezetet nem képesek létrehozni. Human embrionális őssejtek a megtermékenyítésnél fel nem használt, vagy abortusból származó embriókból nyerhetők, kísérletes vagy klinikai felhasználásuk azonban komoly etikai kérdéseket vet fel, s kísérleti állatokban tumorképződést is kiválthatnak (7). A multipotens, felnőtt típusú, progenitor őssejtek már egy bizonyos sejtvonal irányába elkötelezettek, pl. haemopoeticus őssejtek az erythropoiesis, a fehérvérsejt- és thrombocyta-képzés irányába, más csíralemezből származó sejteket azonban nem hoznak létre, tehát elsősorban a regenerációban játszanak szerepet. Minden olyan szövetben, illetve szervben megtalálhatók, melyek regenerációra képesek, így elsősorban a leggyorsabban regenerálódó csontvelőben, de kisebb számban a gastrointestinalis traktusban, testisben, májban, pancreasban, vesében, sőt az idegrendszerben is.

A legutóbbi időkgig úgy gondolták, hogy a már differenciáltabb őssejtek elvesztett differenciálódó képességüket nem nyerhetik vissza, tehát a differenciálódás

**Summary:** Our present knowledge about the differentiation and plasticity of the stem cells is discussed. The role of stem cells in gene therapy is also described. Recent results of the stem cell research opened new way in the therapy of some severe and incurable disease. However, due to the few and contradictory experimental results and clinical observation further examinations are warranted. In spite of the encouraging results of the stem cell transplantation only the haemopoietic transplantation entered into common clinical praxis.

**Keywords:** stem cells, transplantation, stem cell differentiation

folyamata visszafordíthatatlan. Újabb adatok ezt cáfolni látszanak, s az őssejtek plaszticitása mellett szólnak, melynek terápiás szempontból is nagy a jelentősége.

Az őssejtek e plaszticitása azt jelenti, hogy képek származási helyüktől eltérő szövetek, szövetek regenerációjának elősegítésére, pótlására is. A felnőtt típusú, multipotens őssejteknek mind plaszticitása, mind a differenciálódás visszafordíthatatlansága mellett szólnak experimentális és human megfigyelések, s a kérdés ma még nem eldönthető (4,19).

A legkönnyebben nyerhető őssejtek a csontvelőben találhatóak, s erre vonatkozóan áll rendelkezésre a legnagyobb számú megfigyelés is. A csontvelőben haemopoeticus őssejtek, mesenchymalis őssejtek, multipotens, felnőtt típusú őssejtek és endothelialis progenitor sejtek vannak (9), ezért megfelelő óvatossággal kell értékelni az őssejtek plaszticitása mellett szóló megfigyeléseket. Az őssejtek a csontvelőből a vérkeringésbe is bekerülnek, és sejtfelszíni tulajdonságaik segítségével akár koncentráltabb formába hozhatók, mint ahogy a vérben találhatóak. (12).

A haemopoeticus őssejt, mivel a vérképzés mindhárom sejtvonalának (vörösvérsejt, fehérvérsejt, thrombocyta) létrehozatalára képes, csontvelő-elégtelenségben szenvedő – vagy a csontvelő-működéstől megfosztott (citosztatikumok, irradiáció) egyénekben helyre tudja állítani a vérképzést. Ezen a tulajdonságán alapul a haemopoeticus őssejt transzplantáció. Rosszindulatú tumorkok igen intenzív kezelését az autotranszplantáció teszi lehetővé, mely a csontvelőt elpusztító dózisban adott citosztatikumok beadása előtt levett, s mélyhűtve tárolt saját haemopoeticus őssejteknek a betegbe való visszajuttatását jelenti. Feltétele, hogy az őssejtek levé-

telekor a beteg csontvelőjében és keringésében ne legyenek tumorsejtek, mert bár az őssejteket felszínükön lévő immunantigén receptoraik (CD 34) segítségével szelektíven izolálják, lehetnek olyan tumorsejtek is, melyek ezt az antigént hordozzák. Hazánkban 2003-ban 18 malignus betegségben szenvedő gyermeknél történt autotranszplantáció az ország két Hemopoeticus Őssejt Gyermek Transzplantációs Központjában (Miskolc, Gyermek-egészségügyi Központ, és Szent László Kórház, Budapest).

Hiányos vagy kóros vérvképzés (aplasticus- és hypoplasticus anaemia, súlyos haemoglobinopathia, a granulocytá- és thrombocytá képzés súlyos zavarai), továbbá a csontvelő malignus megbetegedései, súlyos immundefektus, kromoszoma instabilitás (Fanconi anaemia, Bloom szindróma, ataxia teleangiectasia) vagy egyes súlyos rendszerbetegség (pl. osteopetrosis, Hurler-kór) esetén idegen haemopoeticus őssejt beültetésére van szükség, mely csak a donor és a recipiens szöveti antigén típusának (HLA, DR, DQ) teljes- vagy igen nagy mértékben való egyezése esetében lehetséges a transzplantátum idegen antigén tulajdonságai által okozott súlyos tünetek („graft versus host” reakció), s a transzplantátum kilökődésének elkerülése céljából.

Az utóbbi években figyelték meg, hogy haemopoeticus őssejt transzplantáció után a progenitor őssejtek a csontvelőn kívül más szervekben is megjelennek, s a megtelepedés helyének megfelelő differenciálódásra képesek. Elsőként Horwitz és mtsai. (5) észlelték, hogy osteogenesis imperfectában a recipienstől eltérő nemű donor haemopoeticus őssejtjei a csontban megtelepedve fokozták az osteogenesisist. Tran és mtsai. (17) perifériás vér transzplantációja után 4,5 évvel donor eredetű buccalis epithelialis sejteket mutattak ki a recipiensben. Ez a haemopoeticus őssejteknek a transzplantáció után nem haemopoeticus szervekbe, szövetekbe való jutása és szaporodási képessége mellett szól. Több szerző a nemi kromoszómák különbözőségének segítségével azonosított donor haemopoeticus őssejt eredetű hepatocytákat mutatott ki a recipiensben, 0,5-2%-ban, illetve 4-38%-ban (1,16). Kleeberger és mtsai. (8) DNS-analízissel 9 esetben igazolták a vizsgált anyagok 91%-ában májtranszplantáció után hepatocytá és cholangiocytá kimérizmust, tehát mind donor, mind recipiens eredetű hepatocyták jelenlétét. Nem véglegesen cáfolta az igen valószínűtlen ellenvetés, hogy a szervtranszplantátumokban megjelenő recipiens sejtek tulajdonképpen donor makrofágok által fagocitált sejtek funkció- és szaporodó képesség nélkül (9). Ez ellen szólnak azonban azok a klinikai megfigyelések, melyek az autológ őssejteknek a károsodott szervbe juttatása után szignifikáns funkció-javulást írtak le. Ilyen megfigyelés, hogy preklinikai vizsgálatok szerint a csontvelői őssejtek ischaemiás végtagba beültetve fokozták a collateralis erek kialakulását, ami a csontvelő endothelialis progenitor sejtjeinek köszönhető. Tateishi-Yuyama és mtsai. (15) 22 betegnek, akiknek mindkét alsó végtagján súlyos ischaemia volt, az egyik végtag musculus gastrocnemiusba csontvelői-, a másik végtagba perifériás vérből izolált mononuclearis

sejteket, s 25 betegnek egyik végtagjába csontvelői mononuclearis sejteket és másik végtagjába konyhasó-oldatot fecskendeztek. Eljárásukkal a csontvelői mononuclearis sejtek befecskendezésével az ischaemia objektív javulását tudták elérni, mely még 24 hét múlva is kimutatható volt. Mások percutan katéter segítségével saját csontvelői mononuclearis sejteket ültettek be 8 beteg ischaemiás myocardiumába, s három hónap múlva a tünetek, a myocardium perfúziója és az ischaemiás régió funkciója szignifikáns javulást mutatott (18).

Perifériás vérből származó colonia stimuláló faktort mobilizált sejtekkel végzett transzplantáció után Körbling és Estrov (9) 0-7%-ban mutattak ki donor eredetű hepatocytákat, epithelialis sejteket a bőrben, és bélhámsejteket, melyek a transzplantáció után már 13 nappal megjelentek és még 354 nappal később is kimutathatók voltak. E szerzők azonban nem tudták igazolni, hogy ezek a sejtek a megfelelő szervben arra jellemző funkcióval is bírnak.

A múlt évben végzett kísérletekből egyes szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a csontvelőből, illetve a vérből származó őssejtek, melyek a nem haemopoeticus szervekben megjelentek, s a megtelepedés helyének megfelelő differenciálódást mutattak, tulajdonképpen nem az őssejtek plaszticitásának, hanem sejt-fúzióknak következményei. Ez azt jelentené, hogy a csontvelőből, illetve vérkeringésből származó haemopoeticus őssejtek nem képesek más szövetre, illetve szervre jellemző progenitor sejtekké alakulni (14,20). A transzplantáció után a különböző szervekben megjelenő donor őssejtekből differenciálódott sejtek azonban csaknem minden esetben diploidok, ami amellel szól, hogy e más sejt vonal irányába történő differenciálódásban az őssejt-fúzióknak nem lehet jelentős szerepe (9).

Nyitott kérdés, hogy az előbbieken említett megfigyelések, melyek szerint a felnőtt típusú, progenitor sejt, mely már egy sejt vonal irányába elkötelezett, hogyan hozhat létre más sejt vonalhoz tartozó sejteket. Kézenfekvő annak feltételezése, hogy ilyenkor egy sejt vonal irányába már elkötelezett őssejt a mikro környezet szignáljainak hatására egy másik sejt vonal irányába differenciálódik, pl. a haemopoeticus sejtet májszöveté (10). E „plaszticitás” feltételezése a differenciálódás „hagyományos” rendjének megfordulását, a felnőtt típusú sejtet embrionális típusú őssejtté való dedifferenciálódását, majd egy másik szövet irányába való differenciálódását jelenti.

Egyes szerzők valószínűbbnek tartják, hogy az extrauterin életben a különböző szervekben szövetspecifikus pluripotens őssejtek maradnak vissza, melyek bekerülhetnek a vérkeringésbe is, s így a vérben nemcsak haemopoeticus őssejtek vannak jelen, hanem más szövetekre jellemző multipotens sejtek is (mesenchymalis, endothelialis prekursor sejtek, a csontrendszer őssejtjei, simaizom progenitor sejtek) (9). Ezek lennének képesek az elkötelezettségüknek megfelelő szervben kitapadni és a regenerációt elősegíteni (6). Az extrauterin életben visszamaradó pluripotens őssejteknek „kitapadását”, proliferációját és differenciálódását a szövet károsodása

segíti elő, s a „kitapadás” helyének mikrokörnyezete (a környezetben lévő sejtek, sejtmatrix és növekedési faktorok) fontos szerepet játszik a differenciálódásnak és a differenciálódott sejt funkciójának kialakulásában (7,8).

Végül meg kell említenünk azokat a kísérletes és human génterápiás vizsgálatokat, melyek a haemopoeticus őssejtek segítségével folynak. Az előzőekben már említés történt arról, hogy az egészséges donoroktól származó allogén haemopoeticus sejtek transzplantációja gyógyulást eredményezhet nemcsak malignus betegségekből, hanem számos öröklődő betegségben is. Az őssejt-donor hálózatok nemzetközi kollaborációja ellenére sajnos nem ritka, hogy nem sikerül HLA identikus donort találni. Ilyenkor a gén-terápia, azaz a hiányzó vagy hibás genetikai információ bevitele lehetne a megoldás. A megfelelő információt hordozó géneket azonban olyan sejtekbe kell bejuttatni, melyek korlátlan szaporodásra, differenciálódásra képesek. Ilyenek az őssejtek; a gén-terápiának tehát az őssejtek az ideális „célpontjai”. A genetikai információ retrovírusok segítségével vihető be az oszló sejtekbe. A haemopoeticus őssejtek viszonylag könnyen izolálhatók, s megfelelő citokinekkal oszlásra is bírhatók. Így megfelelő vektorként szolgáló retrovírussal a kívánt génszekvencia bevihető, a genetikai hiba korrigálható. A korrigált autológ haemopoeticus őssejteknek a szervezetbe visszajuttatásával szomatikus mozaicizmus jön létre, s ha a korrigált információt tartalmazó sejtklónnak növekedési előnye van, a kórkép meggyógyítható. Ilyen vizsgálatok ADA hiány okozta immundeficienciában és súlyos, kombinált immundefektusban történtek. Így Muul és mtsai. (13) 12 évvel a gén-átvitel után is ki tudták mutatni az adenosin deamináz gént az ADA-hiányos beteg lymphocytáinak mintegy 20%-ában. Egyes esetekben azonban ez az eljárás nem járt eredménnyel, melynek pontos oka nem ismeretes (2). A génterápia sikere függhet a bevitt korrigált T-sejtek számától, az in vitro manipuláció módjától, a vektorként használt retrovírus ellen esetleg termelt antitestektől. Sikeres eljárás esetén is további megoldandó probléma, hogy bár a génterápia reményt nyújthat bizonyos betegségek gyógyításában, de meggondolandó kockázatot jelent, a vektorként használt retrovírus bevitele. Kísérleti állatokban ugyanis ilyen esetekben megfigyeltek leukémia keletkezését. Betegeken végzett vizsgálatok során is 11 gén-terápiában részesült, súlyos, kombinált immundefektusban szenvedő közül 2-ben lépett fel leukémia (3,11).

#### Irodalomjegyzék

1. Alison M.R., Poulosom R., Jeffery R. et al.: Hepatocytes form non-hepatic adult stem cells. *Nature*, 406, 257, 2000
2. Bueren J.A., Guenechea G., Casado J.A. et al.: Genetic modification of hematopoietic stem cells: recent advances in the gene therapy of inherited diseases. *Arch. Med. Res.*, 34, 589-599, 2003
3. Hacein-Bey-Abina S., von Kalle C., Schmidt M. et al.: A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.*, 348, 255-256, 2003
4. Horwitz E.M.: Stem cell plasticity: the growing potential of cellular therapy. *Arch. Med. Res.*, 34, 600-606, 2003 Nov-Dec
5. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L.A. et al.: Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat. Med.*, 5, 309-313, 1999
6. Jiang Y., Jahagirdar B.N., Riehard R.L. et al.: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 418, 41-49, 2002
7. Lo K.C., Chuang W.W., Lamb D.J.: Stem cell Research: The facts, the myths and the promises. *J. Urol.*, 170, 2453-2458, 2003
8. Kleiberger W., Rothämel T., Glöckner S., et al.: High frequency of epithelial chimerism in liver transplants demonstrated by microdissection and STR-analysis. *Hepatology*, 35, 110-116, 2002
9. Körbling M., Estrov Z.: Adult stem cells for tissue repair – A new therapeutic concept? *N. Engl. J. Med.*, 349, 570-582, 2003
10. Körbling M., Rath L.K., Khanna A. et al.: Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N. Engl. J. Med.*, 346, 738-746, 2002
11. Marshall E.: Gene therapy. Second child in French trial is found to have leukemia. *Science*, 299, 320, 2003
12. Morrison S.J., Weissmann L.L.: The long-term repopulating subset of hematopoietic stem cell is deterministic and isolable by phenotype. *Immunity*, 1, 661, 1994
13. Muul L.M., Tuschong L.M., Soenen S.L. et al.: Persistence and expression of the adenosine deaminase gene for 12 years and immune reaction to gene transfer components: long-term results of the first clinical gene therapy trial. *Blood*, 101, 2563-2569, 2003
14. Rudnicki, M.A.: Marrow to muscle, fission versus fusion. *Nature Med.*, 9, 1461-1462, 2003
15. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T. et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *The Lancet*, 360, 427-435, 2002
16. Theise N.D., Nimmakayalu M., Gardner R. et al.: Liver from bone marrow in humans. *Hepatology*, 32, 11-16, 2000
17. Tran S.D., Pillemer S.R., Dutra A. et al.: Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. *Lancet*, 361, 1084-1088, 2003
18. Tse H.F., Kwong Y.L., Chan J.K.F. et al.: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *The Lancet*, 361, 47-49, 2003
19. Wagers A.J., Sherwood R.I., Christensen J.L. et al.: Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science*, 297, 2256-2259, 2002
20. Ying Q.L., Nichols J., Evans E.P. et al.: Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*, 416, 545-548, 2002



# Gyermekkori Ewing szarkómával szerzett magyarországi tapasztalataink

Dr. Müller Judit, Prof. Schuler Dezső, Dr. Hauser Péter, Dr. Ponyi Andrea,  
Dr. Babosa Mária<sup>†</sup>, Dr. Szendrői Miklós\*, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat\*\* és  
Dr. Garami Miklós

II. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

\* Ortopédiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

\*\* a központok vezetői: Rényi I., Bp., SE I. Gyermekklinika; Magyarosy E., Bp., Heim Pál Kórház; Galántai I., Bp., Madarász u. Kórház; Békési A., Bp., Bethesda Kh.; Kajtár P., Pécs, Pécsi Tudomány Egyetem Gyermekklinika; Kiss Cs., Debrecen, Debreceni Tudomány Egyetem Gyermekklinika; Nagy K., Miskolc, BAZ Megyei Kórház Gyermekosztálya; Bartyik K., Szeged, Szegedi Tudomány Egyetem Gyermekklinika; Masáth P., Szombathely, Markusovszky Kórház Gyermekosztálya; Kriván G., Bp., Szent László Kórház

**Összefoglalás:** Magyarországon évente kb. 7-9 új Ewing szarkómás gyermeket diagnosztizálunk. Jelen munkánk célja az volt, hogy az Országos Gyermektumor Regiszter adatait felhasználva megvizsgáljuk a magyarországi Ewing szarkómás gyermekek prezentációs tüneteit, a klinikai paramétereiket, a prognosztikai faktorokat, a terápiás és a túlélési eredményeket 1992 és 2002 közötti 11 éves periódusban. A fenti időszakban 88 új beteg került diagnosztizálásra, a fiú – leány arány 1,05 : 1 volt, az átlagéletkor 11 év 7 hónapnak bizonyult. A két leggyakoribb prezentációs tünet a lokális fájdalom és duzzanat voltak. 38 betegünkben hosszú csőves csontra lokalizálódott a megbetegedés, 29 gyermekben a Ewing szarkóma a csípő téjéről indult ki és 21 esetben valamely egyéb testtájékról. A betegek közel egyharmadánál (29/88) már a diagnózis felállításakor áttétek voltak kimutathatóak. A fent nevezett időszakban három kemoterápiás protokollt alkalmaztunk Magyarországon: a CWS, az EICESS/CESS és 1999. decembere óta az Euro-EWING 99 protokollt. A 88 beteg 37,5%-nál (33/88) észleltünk recidívót átlagosan 22,4 hónappal a primer diagnózis felállítása után. A 88 betegből 45 jelenleg is él, az átlag követési idő 28,6 hónap. Az összes beteg 5-éves kumulatív túlélési valószínűsége 48,06±5,9%, a 10 éves 42,91±6,3%. A metasztázissal rendelkező betegek 5 és 8 éves túlélése 19,91±9,4%, a metasztázis nélküliek 5 éves túlélése 60,23±6,9%, míg a 10 éves 52,82±7,8%. A hazai eredmények megközelítik a nemzetközi adatokat, azonban törekedniünk kell a diagnózis korai felállítására és ezáltal a kimondottan rossz prognózisú primer metasztatikus esetek számának csökkentésére.

**Kulcsszavak:** Ewing szarkóma, prognózis, metasztázis, lokalizáció, kemoterápia, komplex kezelés

## Bevezetés

Magyarországon évente kb. 260-280 új rosszindulatú daganatos betegséget diagnosztizálunk 0-18 éves korú gyermekeknél. Ezen megbetegedések 8-10%-át a csontdaganatok teszik ki, melyek közül a két leggyako-

**Summary:** The number of newly diagnosed children in a year with Ewing's sarcoma is 7-9 in Hungary. The aim of our study was to evaluate the presenting symptoms, clinical features, prognostic risk factors and treatment results of children's Ewing's sarcoma in Hungary using data from the National Childhood Cancer Registry in a 11 years-long period between 1992 and 2002. In this period, 88 new patients were diagnosed, the male-female ratio was 1,05:1 and the mean age was 11 years 7 months. The two most common presenting symptoms were local pain and swelling. Tumor was located in the pelvis area in 29 patients, in the extremities in 38 and other sites in 21 cases. Almost one third of our patients (29/88) had metastasis at the time of the diagnosis. In this time period, three different protocols were used for treatment: CWS, EICESS/CESS and since December 1999 Euro-EWING 99. 37,5% of our patients (33/88) had relapse with a mean of 22,4 months after the diagnosis. 45 children are still alive, the median follow-up time is 28,6 months. The overall survival (OS) of all patients (n=88) was 48,06±5,9% at 5 years and 42,91±6,3% at 10 years. Patients with metastasis had OS 19,91±9,4% at 5 and at 8 years. The 5-year OS of children without metastasis was 60,23±6,9%, and 52,82±7,8% at 10 years. The Hungarian data are similar to international results, but we have to try to decrease the number of the primary metastatic cases with early diagnosis.

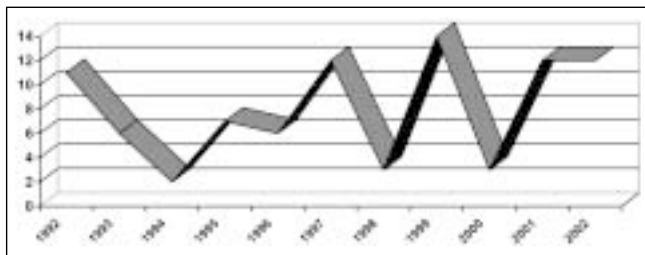
**Keywords:** Ewing's sarcoma, prognosis, metastasis, localisation, chemotherapy, complex treatment

ribb az osterosarcoma és a Ewing szarkóma. Jelen munkánk célja az volt, hogy az Országos Gyermektumor Regiszter adatait felhasználva megvizsgáljuk a magyarországi Ewing szarkómás gyermekek prezentációs tüneteit, a klinikai paramétereiket, a prognosztikai faktorokat, a terápiás és a túlélési eredményeket 1992 és 2002 közötti 11 éves periódusban.

## Betegek és módszerek

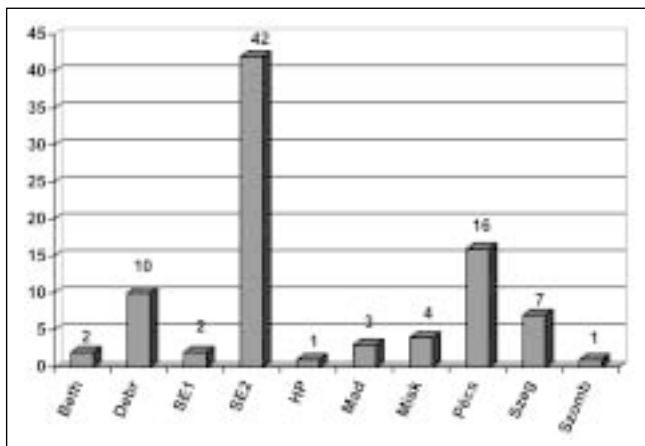
### Betegcsoport

1992. január 1. és 2002. december 31. között Magyarországon 88 új, 19 év alatti gyermeket tartottunk nyilván az Országos Gyermektumor Regiszterben Ewing szarkóma diagnózissal. Ez évente 7-9 új beteget jelent. A betegszám évenkénti megoszlását az 1. ábra mutatja be.



1. ábra: Gyermekkori Ewing szarkóma abszolút számának évenkénti változása 1992-2002 között Magyarországon (n=88)

A 88 beteg a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat tíz központjában áll kezelés és gondozás alatt. A betegek megoszlását az egyes központokban a 2. ábra mutatja be. A fiú – leány arány 1,05 : 1 volt (45 fiú és 43 leány), az átlagéletkor 11 év 7 hónapnak bizonyult, legfiatalabb betegünk 5 hónapos volt, a legidősebb 18 év 4 hónapos (2. ábra).



2. ábra: A kezelték száma központonként (n=88)  
(Beth – Bethesda Kórház, Debr – DOTE Gyermekklinika, SE1 – SE I. Gyermekklinika, SE2 – SE II. Gyermekklinika, HP – Heim Pál Kórház, Mad – Madarász u. Kórház, Misk – BAZ Megyei Kórház Gyermekosztálya, Pécs – POTE Gyermekklinika, Szeg – SZOTE Gyermekklinika, Szomb – Szombathely Markusovszky Kórház Gyermekosztálya)

### Diagnózis és kezelés előtti felmérések

A Ewing szarkóma diagnózisának felállítása minden esetben nyílt biopszia kapcsán vett reprezentatív minta szövettani feldolgozásán alapult, standard szövettani eljárások és immunhisztokémiai vizsgálatok segítségével. A hiszto-patológiai diagnózis feltétele a kis kerek sejtek jelenléte, melyek biztosan nem hordozták a lymphómára, rhabdomyosarcomára vagy neuroblastomára jellemző szövettani és immunhisztológiai jellemzőket.

A kemoterápiás kezelés megkezdése előtt minden gyermeknél felmérővizsgálatokat végeztünk. Fontos a részletes személyes, illetve családi anamnézis kikérdezése, az alapos fizikális vizsgálat, különféle biokémiai és hematológiai laboratóriumi vizsgálatok elvégzése. A diagnózis felállításakor jelenlévő, esetlegesen jelenlévő áttétek kimutatása céljából két különböző, a primer tumortól távol eső helyről csontvelő biopszia vétele, mellkasi CT, hasi ultrahang vizsgálat és háromfázisú csontszcintigráfia elvégzése szükséges. A daganat által érintett területről készített MRI vizsgálat (3. ábra) a kiterjedés és lágyrész érintettség értékeléséhez elengedhetetlen, míg a tumor térfogatának meghatározásához kétirányú rtg felvétel nyújt segítséget.



a. T1 súlyozott



b. kontrasztanyagossal

3a. és b. ábra: Tizennyolc éves leány betegünk bal térd MR felvétele (a. T1 súlyozott felvétel; b. kontrasztanyagossal).

## Komplex kezelés

A Magyar Gyermekonkológia Hálózat központjában egységes protokollok szerint kezeljük a malignus megbetegedéseket. Ewing szarkóma betegek esetében a CWS (Cooperative Weichteilsarcom Studie), az EICESS/CESS (European Intergroup Cooperative Ewing' Sarcoma Study) vagy az Euro-EWING 99 (European Ewing tumour Working Initiative of National Groups 1999) protokollokat használtuk, illetve használjuk jelenleg is. A CWS protokollban három gyógyszer kombinációjából álló blokkokat kapnak a betegek, lehetőség szerint háromhete. Az alkalmazott szerek: *actinomycin D*, *adriamycin*, *carboplatin*, *epirubicin*, *etoposid*, *ifosfamid* és *vincristin*. A CESS és EICESS protokollok 3, illetve 4 gyógyszer kombinációjából álló blokkból állnak (gyógyszerek: *actinomycin D*, *adriamycin*, *cyclophosphamid*, *etoposid*, *ifosfamid* és *vincristin*). Az Euro-EWING 99 protokollban minden beteg kezelése hat egyforma blokkal kezdődik, mely *adriamycint*, *etoposidot*, *ifosfamidot* és *vincristint* tartalmaz. A hat blokkot a daganat műtéti megoldása követi, majd betegcsoport szerint további kemoterápia, irradiáció, illetve autológ őssejtátültetés következik (1,11,12).

A daganat lokális kezelése lehetőség szerint radikális sebészeti eltávolítás, valamint irradiáció. Az aktív kemoterápiás kezelés befejezését követően betegeink rendszeres onkológiai gondozás alatt állnak. Az alapos betegvizsgálat, a laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok elvégzésének célja az esetleges relapszus, másodlagos daganat, késői toxicitás mihamarabbi felfedezése, illetve a szükséges beavatkozások elvégzése (3,9,14).

## Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz az SPSS 10.0 számítógépes programot használtuk. A kumulatív túlélési valószínűséget a Kaplan-Meier módszer szerint határoztuk meg. Az egyes betegcsoportok túlélése közötti különbségek vizsgálata log-rank teszttel történt. A  $p < 0,05$  valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

## Eredmények

### Prezentációs tünetek

Az első tünetek és a definitív diagnózis felállítása között eltelt idő átlagosan 4,5 hónap volt. Említésre méltó, hogy 9 gyermeknél ez az idő meghaladta a 10 hónapot. 88 beteg közül 80-nál részletes anamnézis ren-

prezentációs tünet	esetszám	%
lokális fájdalom	53/80	66,3
lokális duzzanat	44/80	55,0
láz	11/80	13,8
fogyás	8/80	10,0
mozgáskorlátozottság	6/80	7,5
patológiás törés	6/80	7,5

1. táblázat: Prezentációs tünetek 80 betegnél (n=80)

delkezésünkre áll, ennek megfelelően felmértük a prezentációs tünetek gyakoriságát (1. táblázat). A két leggyakoribb prezentációs tünet a lokális fájdalom (53/80) és duzzanat (44/80) voltak. A rosszindulatú megbetegedéshez gyakran társuló egyéb tünetek és jelek is előfordultak: láz 11 esetben, jelentős testsúlycsökkenés 8 esetben. 6 esetben patológiás törés kapcsán derült fény a betegségre és további 6 esetben a gyermeknél jelentős mozgáskorlátozottság volt észlelhető (1. táblázat).

### Primer tumor lokalizációja

A lokalizációt figyelembe véve három csoportot különböztettünk meg: valamelyik hosszú csöves csontra, a csípő régióra, illetve egyéb területre lokalizálódó betegség (2. táblázat). 88 betegből 38 esetében hosszú csöves csontra lokalizálódott a megbetegedés (15 femur, 10 fibula, 5 tibia, 7 humerus, 1 radius), 29 gyermekben a Ewing szarkóma a csípő tájékról indult ki és 21 esetben valamely egyéb testtájékról (8 mellkas, 5 scapula régió, 4 gerinc, 1 mandibula, 1 clavicula, 1 koponyacsont és 1 izom). A 88 betegből 20 esetben (20/88, 22,7%) extraossealis kiindulású volt a Ewing szarkóma.

lokalizáció	esetszám	%
<i>hosszú csöves csont</i>	<b>38/88</b>	43,2%
femur	15/38	
fibula	10/38	
tibia	5/38	
humerus	7/38	
radius	1/38	
<i>csípőrégió</i>	<b>29/88</b>	32,9%
<i>egyéb régió</i>	<b>21/88</b>	23,9%
mellkas	8/21	
scapula	5/21	
gerinc	4/21	
mandibula	1/21	
clavicula	1/21	
koponyacsont	1/21	
izom	1/21	

2. táblázat: A betegség lokalizációja a diagnózis felállításakor (n=88)

### Metasztatikus megbetegedések

A betegeink 32,9%-ában (29/88) már a diagnózis felállításakor áttétek voltak kimutathatóak (multiplex vagy soliter tüdő, multiplex csontrendszeri, lokális nyirokcsomó és diffúz csontvelői áttétek).

### Lokális kezelés

A betegek közel háromnegyede (65/88, 73,8%) részesült lokális, illetve szükség esetén a relapszusnak megfelelő helyen irradiációs kezelésben az adott protokollnak megfelelő dózisban (23-52 Gy). 42 gyermeknél radikális műtéttel sikerült a daganatot eltávolítani, 5



esetben szubtotális volt a tumor abláció, 41 esetben nem történt műtét. Ezen 41 gyermek közül 8-nál a daganat inoperábilisnak bizonyult még a kemo- és irradiációs kezelést követően is, 23 esetben a definitív műtétet megelőző felmérő vizsgálatok alapján a tumor nem mutatott aktivitást, 8 gyermeket még a tervezett műtét előtt elvesztettünk, 1 gyermeknél a meglévő tüdő metasztázisok kontraindikálták a végtag amputációs műtétjét, illetve 1 esetben a szülők az onkológiai kezelést megszakították és alternatív kezelési megoldásra tértek át.

### Kemoterápiás kezelések

A fent nevezett időszakban három kemoterápiás protokollt alkalmaztunk Magyarországon a Ewing szarkómás gyermekek kezelésére. 27-en a CWS, 37-en az EICESS/CESS és 24-en az 1999. decembere óta használt Euro-EWING 99 protokollnak megfelelően kapták kezelésüket. A 27 CWS kezelésű beteg közül 11-nek (40,7%, 11/27) volt a diagnózis felállításakor már metasztázisa. A 37 EICESS/CESS protokollal kezelt betegből csupán 6 (16,2%, 6/37), míg az Euro-EWING 99 protokoll szerint kezelték felénél (50%, 12/24) a kezelés megkezdése előtt már metasztázisok voltak kimutathatóak.

### Relapszusok

A 88 beteg 37,5%-nál (33/88) észleltünk recidívát átlagosan 22,4 hónappal a primer diagnózis felállítása után. 11 gyermeknél recidíva olyan esetben jelentkezett, ahol a primer definitív műtétre nem került sor, mivel az alapbetegség nem mutatott aktivitást. 13 gyermeknél észleltünk recidívát radikális műtétet követően (6 lokális recidíva, 3 lokális recidíva tüdőáttéttel, 3 multiplex tüdőáttétek és egy esetben meningeális áttétek voltak észlelhetőek). A 8 primer inoperábilis tumorról rendelkező gyermek közül hétnél recidíva jelentkezett. Szubtotális műtétet követően két recidívát észleltünk: egyet az alapbetegség kiindulási helyén, a másik esetben távoli, intracranialis áttét volt igazolható.

### Halálosetek

A 88 betegből 43-at (48,8%, 43/88) veszítettünk el átlagosan 23,5 hónappal a diagnózis felállítását követően. A halálokokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. 32 gyermek alapbetegségének progressziója miatt halt meg, 10 gyermeket a kezeléssel egyértelműen összefüggésbe hozható szövődmény- (gravis sepszis, akut vérzés) és 1 gyermeket a másodlagos daganat következtében veszítettünk el

halálozás oka	esetszám
alapbetegség progressziója	32/43
infekció, sepszis	8/43
vérzés	2/43
másodlagos tumor	1/43

3. táblázat: Halálokok (n=43)

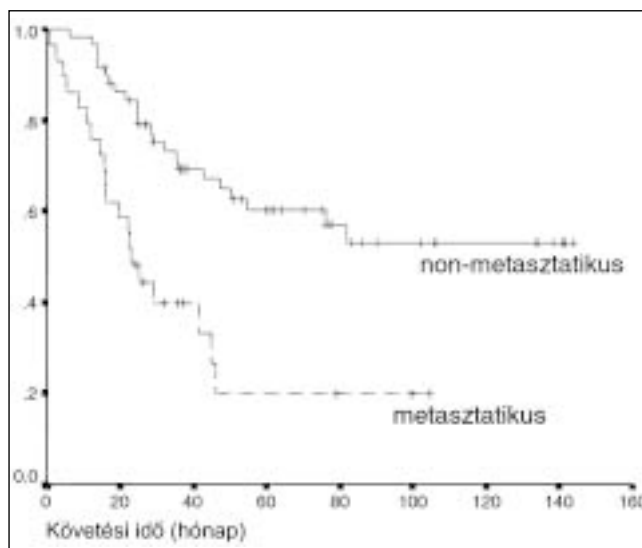
### Össejt átültetés és másodlagos tumor

A 88 betegből 11-nél autológ csontvelő átültetésre került sor. 7 gyermek közülük jelenleg is komplett remisszióban van, 4 gyermeket a transzplantációt követően az alapbetegség progressziója miatt elvesztettünk. Transzplantációval összefüggésbe hozható haláloset nem volt.

Egy leánynál észleltünk másodlagos tumort, a Ewing szarkóma kezelésének befejezését követően 27 hónappal akut myeloid leukémiája jelentkezett, mely következtében a gyermeket elvesztettük.

### Túlélési eredmények

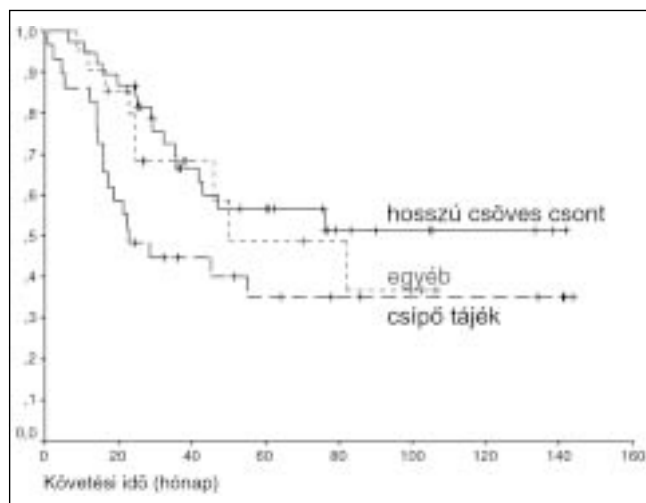
A 88 betegből 45 (45/88, 51,1%) jelenleg is él, az átlagos követési idő 28,6 hónap. Az összes beteg kumulatív túlélési valószínűsége 5 évnél  $48,06 \pm 5,9\%$  és 10 évnél  $42,91 \pm 6,3\%$ , eseménymentes túlélése pedig  $42,17 \pm 5,6\%$  mind 5, mind 10 évnél. A metasztázissal rendelkező betegek 5 és 8 éves túlélése egyaránt  $19,91 \pm 9,4\%$ , a leghosszabb követési idő 8,6 év. A metasztázis nélküliek 5 éves túlélése  $60,23 \pm 6,9\%$ , míg a 10 éves  $52,82 \pm 7,8\%$ . A metasztázissal rendelkező és nem metasztatikussal rendelkező betegek túlélése közötti különbség szignifikáns ( $p=0,0002$ ) (4. ábra).



4. ábra: Össztúlélés metasztatikussal és nem metasztatikussal megbetegedések esetén (n=88, 43 esemény, túlélés  $\pm$  S.E.,  $p=0,0002$ )  
[nem metaszt. (n=59): 5 éves:  $60,23 \pm 6,9\%$ , 10 éves  $52,82 \pm 7,1\%$ ;  
metaszt. (n=29): 5 és 8 éves:  $19,91 \pm 9,4\%$ ]

A Ewing szarkóma primer lokalizációjának megfelelően három csoportba soroltuk betegeinket. A hosszú csöves csontot érintő betegség esetén az 5 éves túlélés  $56,46 \pm 8,6\%$ , a 10 éves  $51,33 \pm 9,2\%$ . A csípő régióra lokalizált betegségben az 5 és 10 éves túlélés  $35,09 \pm 9,4\%$ . Ugyanakkor az egyéb régiót érintő Ewing szarkóma esetén az 5 éves túlélés  $48,83 \pm 13,9\%$ , és a 10 éves  $36,62 \pm 14,9\%$ . A fenti különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ( $p=0,0937$ ) (5. ábra).

A CWS protokollokkal kezelt gyermekek 5 éves ösztúlélése  $37,12 \pm 10,5\%$ . Az EICESS/CESS protokollok



5. ábra: Össztúlélés lokalizáció szerint ( $n=88$ , 43 esemény, túlélés  $\pm$  S.E.,  $p=0,0937$ )  
[hosszú csöves csont ( $n=38$ ): 5 éves  $56,46\pm 8,6$ , 10 éves túlélés:  $51,33\pm 9,2\%$ ;  
egyéb ( $n=21$ ): 5 éves  $48,8\pm 13,9\%$ , 8 éves túlélés  $36,62\pm 14,9\%$ ;  
csípő tájék ( $n=29$ ): 5 és 10 éves túlélés  $35,09\pm 9,4\%$ ]

5 és 10 éves túlélése egyaránt  $59,34\pm 8,1\%$  volt. Az Euro-Ewing 99-es protokoll szerint kezelt betegeknél a követési idő lényegesen rövidebb (átlagosan: 32,3 hónap, a leghosszabb követési idő 51,2 hónap), a 4 éves túlélés  $45,96\pm 12,3\%$ .

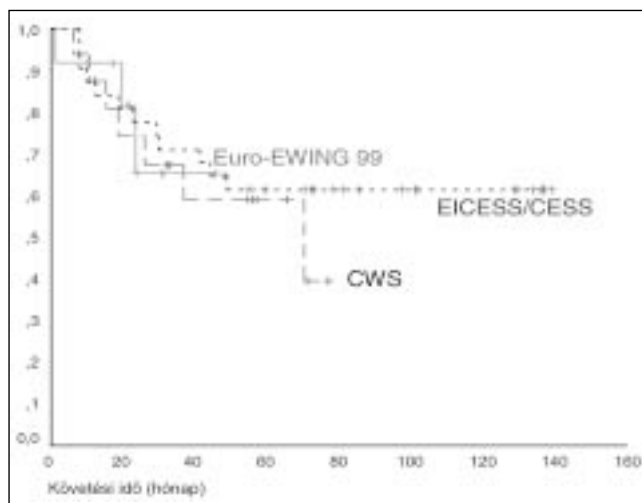
A 29 primeren metasztatikus megbetegedésű gyermek közül 8-an remisszióban vannak, 20-at veszítettünk el és 1 gyermek jelenleg is aktív kezelés alatt áll. Az 59 non-metasztatikus megbetegedésű gyermek közül 23-at veszítettünk el, 36-an jelenleg is élnek (4. táblázat).

	esetszám	%
<i>non-metasztatikus</i>	59/88	67,1%
remisszió	35/59	
stabil állapot-aktív kezelés	1/59	
halott	23/59	
progresszió	19/23	
infekció, szepszis	3/23	
másodlagos tumor	1/23	
<i>metasztatikus</i>	29/88	32,9%
remisszió	8/29	
stabil állapot-aktív kezelés	1/29	
elhunyt	20/29	
progresszió	13/20	
infekció, szepszis	5/20	
vérzés	2/20	

4. táblázat : Primer áttétek és a jelen állapot ( $n=88$ )

A recidivált 33 betegből jelenleg 3 komplett remisszióban van, 2 gyermek jelenleg is aktív kezelés alatt áll, azonban 28 gyermeket a recidívát követően elvesztettünk.

Megvizsgáltuk a kezelési protokollok eredményeit metasztatikus és nem metasztatikus betegség függvényében (6. ábra). A nem metasztatikus megbetegedések 5 éves kumulatív túlélési valószínűsége a CWS protokollal kezelt esetében  $58,89\pm 13,1\%$ , az EICESS/CESS



6. ábra: Össztúlélés kezelési protokollok szerint nem metasztatikus esetekben ( $n=59$ , 22 esemény, túlélés  $\pm$  S.E.)  
[Euro-EWING 99 ( $n=12$ ) 4 éves túlélés  $65,19\pm 17,4\%$ ;  
EICESS/CESS ( $n=31$ ): 5 és 10 éves túlélés  $61,12\pm 8,8\%$ ;  
CWS ( $n=16$ ) 5 éves túlélés  $58,89\pm 13,1\%$ ]

protokoll esetén  $61,12\pm 8,8\%$ . Euro-EWING 99 protokollnál még nem értük el az 5 éves követési időt, így 4 évnel az össztúlélés  $65,19\pm 17,3\%$ . A CWS szerint kezelt, primer metasztatikus megbetegedésűek ( $n=11$ ) közül 9-et elvesztettünk, a két túlélő követési ideje még nem éri el az öt évet. Az EICESS/CESS szerint kezelt 6 metasztatikus megbetegedésű gyermek közül három jelenleg is él, és a leghosszabb követési idő 104 hónap. Euro-EWING 99 szerint kezelték kétharmada (8/12) meghalt, a három túlélő leghosszabb követési ideje alig haladja meg a két évet (6. ábra).

## Megbeszélés

A szisztémás kezelés bevezetése előtt a Ewing szarkómában szenvedő betegek a diagnózis felállítását követő 2-5 évben biztosan meghaltak. Az intenzív kemoterápia, az egyre javuló szupportív kezelés, a radikális műtéti megoldások és az irradiáció bevezetésével ezen betegcsoport túlélése jelentősen növekedett. Jelen munkánk célja a magyarországi Ewing szarkómás gyermekek kezelési eredményeinek összehasonlítása volt az irodalomban közöltekkel, illetve az eltérések hátterében álló okok esetleges felderítése (10).

A malignus megbetegedések döntő többsége stádiumokra osztható fel nemzetközileg elfogadott elveknek megfelelően. A Ewing szarkóma ez alól kivétel, mivel ez idáig nem született egységes stádium rendszer. A különböző munkacsoportok ennek ellenére két csoportra osztják a betegeket aszerint, hogy a diagnózis felállításakor kimutatható-e a szervezetben áttét. Egyben ez a legfontosabb prognosztikai tényező is. Az Ewing szarkómás betegek döntő többségének mikroszkópikus méretű áttétei valószínűsíthetőek, azonban az esetek egy részében a rendelkezésre álló vizsgálatokkal ezek nem mutathatók ki. Ha az elvégzett vizsgálatokkal metasztázis képződés bizonyítható, lényegesen rosszabb a túlélés. Cotterill és társai az EICESS protokollokkal szerzett tapasztalatokról számolnak be: 975 beteg adatainak



feldolgozása szerint a primer metasztatikus megbetegedések 5 éves túlélése 22 %, míg a nem metasztatizált betegek esetén 55%. Paulussen munkájában a primeren áttétet adó beteg 4 éves túlélését 27%-nak találta 171 beteg adatainak alapján. Saját adataink hasonlóak: a metasztázissal rendelkező betegek 5 éves túlélése közel 20%, míg a nem metasztatizált betegek esetén az 5 éves túlélés 60%, a 10 éves 53% (5,13).

Az első panaszok megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő is prognosztikai tényezővé válik, mivel az idő előrehaladtával az áttét-képződés valószínűsége nő. Ennek ellentmond, hogy vannak esetek, amikor hosszú anamnézis ellenére nem tudunk áttétet kimutatni, illetve bizonyos esetekben igen rövid anamnézis mellett disszeminált betegséget észlelünk. Ennek magyarázata talán az lehet, hogy a Ewing szarkómán belül különböző biológiai csoportok vannak. A hosszú anamnézis hátterében sokszor az áll, hogy a végtagra lokalizált fájdalmakat növekedéssel hozzák összefüggésbe, és sokáig nem tulajdonítanak neki jelentőséget, annak ellenére, hogy gyakran lokális duzzanat is jelentkezik. Az első tünetek és a diagnózis felállítása között eltelt időre vonatkozólag irodalmi utalást nem találtunk, a magyarországi adatok alapján ez átlagosan 4,5 hónap. Sajnálatos módon az elmúlt öt évben 14 gyermeknél legálább fél évvel az első tünetek jelentkezése után jutottunk diagnózishoz. Hangsúlyozzuk, hogy ha a gyermek következetesen ugyanazon helyre lokalizált csontfájdalomról panaszokodik, legkésőbb három hét elteltével ajánlott röntgenfelvétel készítése, mely daganatos megbetegedés esetében korai diagnózishoz vezethet (2).

A legfontosabb prognosztikai faktoron, a metasztázis jelenlétén kívül egyéb tényezők is befolyásolják a betegek várható túlélését, például a kezelés megkezdése előtt észlelt tumor-térfogat. Hense és Cotterill adatai szerint a 100 ml-es térfogat fontos határvonal, míg Ahrens és munkatársai szerint azon betegeknek, akinek a tumora 200 ml-nél nagyobb, szignifikánsan rosszabb a túlélése. Az Euro-EWING 99 protokollban is ez utóbbi térfogat szerepel határpontként. A hazai betegek pontosabb besorolásához elengedhetetlen lenne a kezelés előtt a tumor térfogatának pontos meghatározása (1,5,7).

A Ewing szarkóma legismertebb molekuláris biológiai jellemzője az EWS-FLI1 fúziós gén jelenléte. Magyarországon ez idáig nem került bevezetésre ezen gén rutinszerű vizsgálata, azonban ennek szükségességét hangsúlyozni kívánjuk (6).

A csípőtájékra lokalizált Ewing szarkómának rossz a kimenetele, mivel a diagnózis felállításakor sokszor már igen nagy kiterjedésű a daganat, gyakran metasztázisok is észlelhetők, a tumorhoz közeledő szervek radioszenzitivitása mérsékli az irradiációs lehetőségeket, valamint a lokalizáció miatt a műtéti megoldások is korlátozottak. Burgers és munkatársai a csípőtájékra lokalizált betegek 5 éves túlélését 31%-nak találták, Hoffmann és munkatársai 32%-nak, míg saját adataink szerint ez 35% (4,8).

A különböző protokollok szerint kezelt betegek túlélését összehasonlítva különbségeket észleltünk. A különbségek részben annak tudhatóak be, hogy a kü-

lönféle protokollok szerint kezelt betegek között a metasztatikus és nem metasztatikus megbetegedések aránya lényegesen eltérő volt. A 37 EICESS/CESS szerint kezelt beteg közül csupán 6-nál (6/37, 16,2%) volt primer áttét észlelhető, míg az Euro-EWING 99 esetén a betegek felének (12/24, 50%) metasztatikus volt a megbetegedése. A nem metasztatikus megbetegedések (59/88) közül a 16 CWS protokollal kezelt 5 éves túlélése 58,89±13,1%, a 31 EICESS/CESS szerint kezelt gyermek 5 éves túlélése 61,12±8,8% és a 12 Euro-EWING 99 szerint kezelt beteg 4 éves túlélése 65,19±17,4% volt. Ez utóbbi két protokoll hatásosságának pontosabb kiértékeléséhez és lényeges következtetések levonásához szükséges az esetszám, illetve a követési idő hosszának növekedése. Az Euro-EWING 99 protokollal szerzett tapasztalatok alapján felhívnánk a figyelmet a myeloablatív kezelések utáni szoros obszerváció, a lázas neutropeniás betegek pontos ellátása, valamint az adott protokollal szerzett saját tapasztalatok fontosságára. Az évenkénti relatív alacsony betegszám és ennek megfelelően kevesebb tapasztalat miatt felmerül ezen betegcsoport centralizált kezelésének szükségessége a túlélési eredmények javításának céljából.

A hazai eredmények megközelítik a nemzetközi adatokat, azonban törekednünk kell a diagnózis korai felállítására és ezáltal a kimondottan rossz prognózisú primer metasztatikus esetek számának csökkentésére.

#### Irodalomjegyzék

- Ahrens S., Hoffmann C., Jabar S. et al.: Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Med. Pediatr. Oncol.*, 32, 186-195, 1999
- Babosa M., Garami M., Hauser P. et al.: A Ewing-sarcomás betegek tünetmentes túlélési esélyeinek értékelése a Gyermekonkológiai Szekció eredményei alapján. *Magyar Onkológia*, 44, 261-264, 2000
- Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al.: Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Oncol. Rep.*, 11, 111-120, 2004
- Burgers J.M.V., Oldenburger F., de Kraker J. et al.: Ewing's sarcoma of the pelvis: Changes over 25 years in treatment and results. *Eur. J. Cancer*, 33, 2360-2367, 1997
- Cotterill S.J., Ahrens S., Paulussen M. et al.: Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 Patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's sarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 18, 3108-3114, 2000
- Dagher R., Pham T.A., Sorbara L. et al.: Molecular confirmation of Ewing sarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 23, 221-224, 2001
- Hense H.W., Ahrens S., Paulussen M. et al.: Factors associated with tumor volume and primary metastases in Ewing tumors: results from the (E)CESS studies. *Ann. Oncol.*, 10, 1073-1077, 1999
- Hoffmann C., Ahrens S., Dunst J. et al.: Pelvic Ewing sarcoma. A retrospective analysis of 241 cases. *Cancer*, 85, 869-877, 1999
- Hosalkar H.S., Dormans J.P.: Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors. *Pediatr. Blood Cancer*, 42, 295-310, 2004
- Kennedy J.G., Freilinghuysen P., Hoang B.J.: Ewing sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment. *Curr. Op. Pediatr.*, 15, 53-57, 2003
- Koscielniak E., Harms D., Hense G. et al.: Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J. Clin. Oncol.*, 17, 3706-3719, 1999
- Paulussen M., Ahrens S., Braun-Munzinger G. et al.: EICESS 92 (European Intergroup Cooperative Ewing' Sarcoma Study) – preliminary results. *Klin. Pediatr.*, 211, 276-283, 1999
- Paulussen M., Ahrens S., Burdach S. et al.: Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *Ann. Oncol.*, 9, 275-281, 1998
- Schuck A., Ahrens S., Paulussen M. et al.: Local therapy in localized Ewing tumors. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 55, 168-177, 2003

# A gyermekkori ALL prognosztikai tényezői

Dr. Magyarosy Edina

Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

**Összefoglalás:** A rosszindulatú megbetegedések nem gyakoriak gyermekkorban, 100.000 élő gyermekre mintegy 15 új tumoros megbetegedés esik évente, jelentőségük mégis igen nagy, hiszen a gyermekkori halálozásban a második helyen állnak a balesetek után. A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések között a leukémia a leggyakoribb. A leukémia az éretlen, illetve a kóros fehérvérsejtek malignus burjánzása, amelyek a normális sejteket túlnöve, a csontvelőt, a májat, a lépet, központi idegrendszert, valamint a herét infiltrálják. A leukémiás sejtpopulációt valószínűleg egyetlen kóros őssejt, vagy progenitor sejt klonális proliferációja hozza létre. Az akut leukémiás blasztsejtek nem képesek normális differenciálódásra, további osztódásra azonban igen. A gyermekkori akut limfoid leukémia (ALL) morfológiai, immunológiai és genetikai megjelenését és klinikai lefolyását tekintve heterogén betegcsoport. A diagnóziskor meghatározott klinikai és laboratóriumi jellemzők fontos szerepet játszanak a betegség lefolyásában és a kezelés kimenetelében, ilyen az életkor, a kezdeti fehérvérsejt szám, a nem, a leukémiás sejt morfológiája, az immunológiája, a citogenetikája és a molekuláris genetikája. Fontos prognosztikai jel a leukémiás sejtek eltűnésének gyorsasága a kezelés hatására, ilyen a prednisonra adott válasz, a hematológiai remisszió (a kezelés megkezdésétől számított 15. és 33. napi csontvelő eredménye), a minimális reziduális betegség jelenléte, amikor a beteg az indukciós kezelést követően teljes klinikai és hematológiai (morfológiai) remisszióban van, de leukémiás sejtek még kimutathatók a csontvelőben (illetve perifériás vérben) igen érzékeny technikákkal.

**Kulcsszavak:** akut limfoid leukémia, minimális reziduális betegség, prognosztikai faktorok

## Bevezetés

A gyermekkori rosszindulatú megbetegedések közül a leukémia a leggyakoribb. A leukémiák döntő többsége az akut limfoid leukémia típusba tartozik (ALL) (kb. 80%), ezután a gyakorisági sorrendben az akut myeloid (AML) (kb. 15%) és a krónikus myeloid leukémia (CML)(kb. 5%) következik, míg krónikus limfoid leukémia (CLL) csak extrém ritkán fordul elő gyermekkorban. A gyermekkori leukémiák incidenciája: A 0-14 éves korosztályban 1:25000 (100 ezer gyermekre évi 4 új megbetegedés jut), 2-4 év között a leggyakoribb, malignus betegségek 25-30%-kát teszi ki.

A leukémia az éretlen, illetve a kóros fehérvérsejtek malignus burjánzása, amelyek a normális sejteket túlnöve, a csontvelőt, a májat, a lépet, központi idegrendszert, valamint a herét infiltrálják. A leukémiás sejt-

**Summary:** Malignant tumors are rare in children. The yearly incidence is about 15 new cases out of 100.000 children born alive. However, the significance of these malignancies is greater than the numbers suggest, since after accidents, tumorous diseases are the second most common causes of death among children. Leukemia is the most frequent childhood malignant disease. Leukemia is the malignant proliferation of the immature, or abnormal white blood cells. They overgrow normal cells and can infiltrate the bone marrow, the liver, the spleen, the central nervous system, or the testicles. The leukemic cell population is probably the result of the cloned proliferation of a single abnormal stem cell, or progenitor cell. Acute leukemic blast cells are unable to differentiate normally, but they are able to multiply. The clinical characteristics and laboratory values, upon which the diagnosis is based such as the age and sex of the patient, initial white blood cell number, and the morphology, immunology and cytogenetics of the leukemic cells, significantly influence the course of the disease and the result of the treatment. The molecular and biological characteristics of leukemic cells are important predictive factors; therefore, they ultimately determine the course of the disease. In evaluating the effectiveness of a treatment the following factors are also of important prognostic value: peripheral blood response to steroid, hematological remission (bone marrow sample analyses on days 15 and 33 from the beginning of the treatment), and the presence of minimal residual disease. Patient is in complete clinical and hematological (morphological) remission, but with very sensitive techniques such as PCR or flow cytometry leukemic cells can still be detected in the bone marrow.

**Keywords:** acute lymphoid leukaemia, minimal residual disease, prognostic factors

populációt valószínűleg egyetlen kóros őssejt, vagy progenitor sejt klonális proliferációja hozza létre. Az akut leukémiás blasztsejtek nem képesek normális differenciálódásra, további osztódásra azonban igen (18).

## Az ALL prognosztikai faktorai és változásai

A gyermekkori akut limfoid leukémia morfológiai, immunológiai és genetikai megjelenését és klinikai lefolyását tekintve heterogén betegcsoport. Az elmúlt évtizedben megkülönböztetett figyelem fordult a gyermekkori ALL prognosztikai tényezői, illetve a minimális reziduális megbetegedés felé. Kiterjedt kutatások folynak olyan biológiai jellemzők felismerésére, amelyek a klasszikus prognosztikai faktoroknál jobban jelzik a betegség lefolyásának jellegzetességeit és rámutathatnak

az optimálisabb terápia mikéntjére. Ennek segítségével a relapszus megakadályozható, illetve a betegség visszaesése időben jelezhető lenne (3).

A diagnóziskor meghatározott klinikai és laboratóriumi jellemzők fontos szerepet játszanak, mert megjósolják a betegség lefolyását és a kezelés kimenetelét.

1. Az **életkor** prognosztikai szerepe az ALL-s gyermekek túlélésére régóta ismert. Az egy év alatti és a tíz év feletti gyermekek életkilátásai rosszabbak. Az 1 év alatti csecsemők, főleg a 6 hónapnál fiatalabbak életkilátásai a legrosszabbak. A csecsemőkori leukémia gyakran magas fehérvérsejtszámmal indul, t(4;11), (MLL/AF4 fúzió) (9), CD10 negativitás, a kezdeti rossz terápiás válasz, mind tovább rontják a kezelés sikerét (20). Az 1-9 év közötti betegek leukémiája a legkedvezőbb kimenetelű (18). Ugyancsak rosszabb kezelési eredményekről számolnak be a nagyobb gyerekek (10 feletti) korcsoportjában. Úgy tűnik, hogy a kezelés intenzitásának a növelése javítja ennek a korosztálynak az eredményeit.
2. A **kezdeti fehérvérsejtszám** szintén fontos prognosztikai tényező. A magas fehérvérsejtszámmal (50.000 felett) induló leukémiáknál figyelték meg, hogy az intenzív kezelés ellenére nehezen hozhatók remisszióba, és így a betegek túlélése sokkal kedvezőtlenebb (4).
3. **Nem** – A terápiás eredmények rámutattak arra, hogy a fiúk gyógyulási esélyei rosszabbak, amelyre igazából nincs kielégítő válasz. Ebbe nemcsak a testis recidíva játszik szerepet. Kezdetben a lányokkal azonos arányban kerülnek teljes remisszióba, de a remisszió időtartama rövidebb. A kezelés első évében és a kezelés befejezését követően is több a visszaesés a fiúknál (18).
4. Amerikai szerzők azt találták, hogy a **színesbőrű** gyermekek túlélése valamivel alacsonyabb a fehérbőrű betegekkel összehasonlítva (16).
5. A leukémiás sejt **morfológiája** a FAB osztályozás szerint történik, amelynek ma már nincs prognosztikai szerepe. Az L1 vagy L2 sejtek megjelenése között nincs különbség a betegség kimenetelét tekintve. Az L3 típus külön entitást jelent, ez a B-ALL vagy Burkitt limfóma. A B-sejtes leukémiánál jól megfigyelhető a monoklonalitás, a sejtek csak egyfajta nehéz és könnyű láncot termelnek. Burkitt limfómában és B-ALL-ben EBV mutatható ki, 3 gyakori transzlokáció (leggyakoribb a t(8;14)) fordul elő, melyek mindegyike a myc onkogént szoros közelségbe hozza az immunoglobulin gének egyikével. A c-myc onkogén normálisan a 8-as kromoszóma hosszú karjára lokalizált. A t(8;14) transzlokációban a c-myc szoros közelségbe kerül a 14-es kromoszómán elhelyezkedő immunoglobulin nehézlánc génnel. A nehézlánc gén egy része reciprok transzlokálódik a 8-as kromoszómára. A betegek kis részében az immunoglobulin géneket (kappa, lambda) és

a c-myc-et magukban foglaló egyéb transzlokációk t(2;8), t(8;22), mutathatók ki. A B-ALL és B-NHL limfóma kezelése más elvek szerint történik (14).

## Leukémiás sejtek molekuláris és biológiai jellemzői

A leukémiás sejtek molekuláris és biológiai jellemzői, amelyek fontos prognosztikai faktorok, befolyásolják a betegség kimenetelét.

### Immunfenotípus

Az **immunológiai** diagnosztika rámutat arra, hogy a **B sejtes** ALL-nak több altípusa van:

1. **Common ALL** (CALLA+): TdT+, CD19+, CD10+, és citoplazmatikus immunoglobulin negatív,
2. **Korai pre-B-ALL** (pre-pre-B, vagy pro-B ALL) jellemzője: TdT+, CD19+, nincs sejt felszíni és citoplazmatikus immunoglobulin,
3. **Pre-B-sejtes ALL**: TdT+, CD19+, citoplazmatikus immunoglobulin pozitív, és CD10+/-, sejt felszíni immunoglobulin negatív,
4. **Érett B-sejtes**, vagy Burkitt: CD19+, sejt felszíni immunoglobulin pozitív (kappa vagy lambda könnyű lánc túlsúly), CD10+/-.

A B-sejtes betegek az összes ALL-es betegnek 80-85%-át teszik ki, azon belül 75% a CALLA (CD10) pozitív pre-B sejtes leukémia típusba sorolható, amely jó prognózisú. A CD10 negatív ALL főleg csecsemőkori fordul elő és betegség kimenetele rosszabb (20).

A betegek 23%-a pre-B sejtes és korai pre-B sejtes ALL csoportba tartozik (rossz prognózisú, különösen a t(1;19)) (18).

2%-a az érett B-sejtes csoportba tartozik, amelynél az erre jellemző speciális immunoglobulin elrendeződésről, morfológiáról az előzőekben már szó volt (14).

A **T-sejtes** ALL kb. 15%-ban fordul elő. Fiúknál, idősebb életkorban gyakoribb, sokszor magas fehérvérsejtszámmal kezdődik, gyakori a mediastinalis tumor, illetve a felnőttkori formánál a bőrinfiltráció (Sezary szindróma, Mycosis fungoides). E kórképeknél valószínűleg a leukémiás lymphoblastok egy fajtája olyan membrán tulajdonságokkal rendelkezik, amely a sejtek, illetve szövetek közötti gyors terjedést segíti elő. Az intenzív kezelés következtében gyermekkorban, a T-sejtes leukémia prognózisa ugyanolyan jó, mint a B-sejtes (21). Megfigyelések szerint a CD2 antigén jelenléte jó prognosztikai jel a T-ALL-n belül (19).

A gyermekkori ALL kis hányadában lehet **myeloid felszíni antigéneket** kimutatni, amely az ALL egy specifikus csoportját képezi, és amelyre az MLL gén és a TEL-AML1 gén átrendeződése jellemző. Korábbi vizsgálatok arra utaltak, hogy ezeknek a betegeknek az életkilátásai rosszabbak. Az utóbbi időben nagy anyagon történtek vizsgálatok, és nem találtak szignifikáns kü-

lönbséget a myeloid expresszió jelenléte és hiánya között, ezért arra a következtetésre jutottak, hogy nincs prognosztikai jelentősége (4). A diagnosztikus lehetőségek bővülésével az ALL immunológiai fenotípusainak valószínűleg nincs önálló prognosztikai jelentősége, de ezek a sejtfelszíni sajátosságok szervesen összefügghetnek más alapvető biológiai tulajdonságokkal.

### Kromoszóma szám

A leukémiás sejtek genotípusának eltérő megjelenési formái megbízható prognosztikai jelek. Régóta ismert, hogy a hiperdiploidia (50 feletti kromoszóma szám, DNA index > 1,16) egyértelműen kedvező prognosztikai jelnek tekinthető. 20-25%-ban fordul elő pre-B-ALL esetén, és extrém ritka T-ALL-ben. Ha ehhez még alacsony fehérvérsejtszám, kedvező életkor társul, akkor a legjobb prognózisú ALL-nek tekinthető. A hiperdiploid leukémia sejtek apoptosison (programozott sejthalál) mennek keresztül, amellyel magyarázzák a betegség kedvező kimenetelét (8). Ezen kívül a 4 és 10-es kromoszóma triszómiája is kedvező jelnek számít. A hipodiploidia az ALL-s betegek 1%-ban fordul elő, a terápia rezisztens betegek tartoznak ide (8).

Régóta ismert, hogy a Philadelphia kromoszóma t(9;22) pozitív ALL jelenléte rossz prognosztikai jel, 4%-ban fordul elő, idősebb gyerekeknél, magas kezdeti fehérvérsejtszámmal, és rendszerint a kezelésre nehezen illetve lassan reagál (1).

A t(4;11)-ben, az MLL (11q23) gén előfordulása ALL-ben 6%-ra tehető. Ez a t(4;11) csecsemőkorban a leggyakoribb 4%, magas fehérvérsejtszámmal indul, meningeális érintettséggel, a betegség kimenetele rossz, mert nehezen reagál a kezdeti terápiára (8). A t(11;19) az esetek 1%-ban fordul elő, mind a B- mind a T-sejtes leukémiában előfordulhat, és ennek is nagyon rossz a prognóza, talán a T-sejtes formáé kedvezőbb.

A számbeli kromoszóma eltérések vizsgálatára elsősorban a tenyésztési nehézségek, valamint a klonális szelekció elkerülése folytán a FISH-IPC (Fluorescens in situ hibridizáció interfázis citogenetika) a hagyományos citogenetikánál megbízhatóbb módszer (10). Akut lymphoblastos leukémiás gyermekek vizsgálták a konvencionális citogenetikai módszerekkel nem detektálható t(12;21)(p13, q22) transzlokáció előfordulási gyakoriságát RT-PCR (Real time polimerase chain reaction) segítségével. Analizálták a transzlokáció megoszlását az áramlási citometriával meghatározott DNS tartalom és az interfázis citogenetikával megállapított kromoszómaszám alapján létrehozott ploidiási kategóriákban. A szerzők megállapították, hogy az áramlási citometria által homogénnek mutatott t(12;21) pozitív beteganyag interfázis citogenetikai eljárással vizsgálva kromoszómaszám vonatkozásában heterogén (11). A transzlokáció klónozását követő molekuláris vizsgálatok fényt derítettek arra, hogy a transzlokációban a 12-es kromoszóma TEL (újabb nomenklátúra szerint ETV6), illetve a 21-es kromoszóma AML-1 génje vesz részt. A TEL és az AML-1 gének terméke egyaránt transzkripciós fak-

tor, az utóbbiról tudott, hogy a hemopoiesis-specifikus gének (IL-3, GM-CSF, CSF-1, myeloperoxidáz) expresszióját reguláló AML1/CBFA2  $\beta$  transzkripciós faktor DNS-kötő aleggységét képezi. A molekuláris módszerek alkalmazásával megállapítást nyert, hogy a TEL/AML-1 fúzió incidenciája a gyermekkori ALL-ben 20-25%, és pre-B-sejtes ALL-ben fordul elő, T-sejtes leukémiában ritkább. A t(12;21) jelenléte egyes szerzők szerint kifejezetten előnyös prognosztikai jel, (11), és a recidíva előfordulása is később jelentkezik, mint más B sejtes ALL-ben (23).

A t(1;19) 5-6%-ban fordul elő a gyermekkori ALL-ben, amely során a 19-es kromoszóma E2A génje az 1-es kromoszóma PBX1 génnel fuzionál (18). Gyakran társul pre-B sejtes immunológiával (citoplazmatikus immunoglobulin pozitív), a betegség lefolyása rossz, intenzív kemoterápia ellenére is nagy az esély arra, hogy a betegnek nem hozhatók remisszióba (27).

### A terápiára adott válasz nyomon követése

#### A kezelés hatására a leukémiás sejtek eltűnésének gyorsasága fontos prognosztikai jel

- 1. Prednisolonra adott válasz,** azt jelenti, hogy a leukémiás sejtek száma a vérben a 8. napon  $1000/\text{mm}^3$  alatt kell, hogy legyen. Azok a betegek, akik prednisolonra nem reagálnak jól, sokkal magasabb arányban esnek vissza a kezelés folyamán, mint a prednisolonra jól reagálók (5). A prednisolon alapvető szerepet játszik, nemcsak a remisszió létrehozásában, de valószínűleg a tartós tünetmentes túlélésben is. Megfigyelték, hogy azoknál a betegeknél, akiknél keringő tumorsejtek mutathatók ki a perifériás vérben a kezelés 7. és 10. napja között, gyakrabban fordult elő recidíva, mint azoknál, akiknél az első héten eltűntek a blasztok (15). A prednisolonra jól reagáló leukémiás betegeknél kimutatták, hogy szteroid hatására az apoptosiss index változása mind a morfológiai, mind az áramlási citometriás vizsgálattal jól követhető. Az apoptosiss gátlás alapvető szerepet játszik a malignus proliferációk kialakulásában. Bármi legyen is a prednisolon hatásmechanizmusa, mindenképpen fontos, hogy prednisolon kezelést egyéb betegségekben, mint aplasztikus anaemia, rheumatoid arthritis, csak akkor szabad elkezdeni, ha előzetes csontvelő vizsgálattal kizárjuk a leukémia lehetőségét. Ennek jelentőségére Révész és mtsai. hívták fel a figyelmet, mert a prednisolon előkezelés után diagnosztizált leukémia, tulajdonképpen már recidívának számít (20).
- 2. Korai válasz,** a kezelés 15. napján levett csontvelőmintában sem morfológiai, sem immunológiai, sem molekuláris genetikai módszerekkel daganat sejtet kimutatni nem lehet (7,15).
- 3. Az indukciós kezelés végén elvégzett 33. napi csontvelő-vizsgálat fontos prognosztikai jel (24).** A teljes

klínikai és hematológiai remisszió az alábbi feltételek egyidejű teljesülése esetén mondható ki:

- 1./ leukémiás infiltrációra utaló klínikai tünet nincs,
- 2./ a testfolyadékokban (vér, liquor stb.) leukémiás blaszt sejt nem mutatható ki morfológiai mód-szerekkel,
- 3./ a parenchymás szervek blasztokkal nem infiltráltak,
- 4./ a csontvelőben a blaszt sejtek aránya 5% alatt van (M1 csontvelő) normális vagy kissé csökkent cellularitás mellett. Ugyanakkor a teljes remisszió esetén a szervezetben még akár  $10^{10}$  nagyságrendű mennyiségű blaszt is jelen lehet a csontvelőben, amit csak speciális eljárásokkal lehet kimutatni (24).

### Minimális reziduális betegség

Minimális reziduális betegség (MRD) alatt értjük azt az állapotot, amikor a beteg az indukciós kezelést követően teljes klínikai és hematológiai (morfológiai) remisszióban van, de még leukémiás sejtek mutathatók ki csontvelőjében (illetve perifériás vérében) igen érzékeny technikákkal, mint a PCR vagy áramlási citometria. A leukémiás blaszt sejtek mennyisége a betegség diagnózisakor: általában  $10^{12}$ – $10^{13}$ . A teljes klínikai és hematológiai remisszió esetén a szervezetben akár  $10^{10}$  nagyságrendű mennyiségű blasztsejt is maradhat. Az MRD meghatározásának alapelve az, hogy a leukémia klínikai diagnózisakor a csontvelői sejtek jelentős részét a daganatos klón sejtjei képezik, amelyek (általában) egyféle génátrendeződési mintázatot mutatnak. Ezen marker-gént azonosítva a későbbiekben a remissziós csontvelőben specifikusan kereshetjük a normális vérképzési elemek között megbúvó daganatos elemeket, illetve ezek arányát kvantitatív vizsgálatokkal meghatározhatjuk (28).

### A minimális reziduális betegség meghatározásának lehetőségei

- A daganatos klónra jellemző kromoszomális átrendeződés (transzlokáció, deléció, inverzió) kimutatása molekuláris citogenetikai (FISH), vagy molekuláris genetikai (genomiális DNS PCR, RT-PCR) technikákkal. A daganatos klónra jellemző onkogén, vagy tumor szuppresszor gén eltérés (mutáció, amplifikáció, deléció, túlzott fokú génexpresszió) kimutatása molekuláris genetikai (genomiális DNS PCR, RT-PCR) technikákkal (10).
- Az aberráns immunfenotípust (sejtfelszíni markerkombinációt) hordozó monoklonális blasztsejt populáció arányának meghatározása áramlások citometriával (2).
- A daganatos klón kimutatása az immunglobulin (29) vagy T-sejt receptor (TCR) (13) génjeinek klónspecifikus átrendeződése segítségével (17).

Az immunglobulin génátrendeződés vizsgálatának alkalmazása a minimális reziduális betegség kimutatá-

sára a következő elvi lehetőségekkel bír (30): Az immunglobulin génátrendeződésének vizsgálata polimeráz reakcióval. Az adott átrendeződés egyedi (N) régiójának meghatározása a PCR termék szekvencia analízisével. A szekvenáláshoz az eredeti primerekhez képest az amplifikált szakasz belsőbb részével komplementer (nested) primereket használnak. A specifikus szekvencia (N régió) ismeretében allélspecifikus (vagyis páciens specifikus, illetve klón-specifikus) oligonukleotidokat terveznek és szintetizálnak. Az allélspecifikus oligonukleotidok segítségével molekuláris hibridizáció (egyes esetekben „nested” PCR) végzése a diagnosztikus csontvelőminta hígítási sorából végzett PCR termékével, valamint a kontroll csontvelővizsgálatokból nyert PCR produktumokkal. Amennyiben a diagnosztikus minta  $10^4$ -szeres hígításnál még értékelhető jelet ad, az adott antigén receptor átrendeződést kellően érzékenynek tartják. Ebben az esetben a kontroll vizsgálatokból készült PCR termékek hibridizációjának eredményét a hígítási sorhoz hasonlítva állapítják meg az MRD mértékét. A hígításhoz poliklonális eredetű egészséges mononukleáris sejteket használnak (2). A leukémiák klónális evolúciója során másodlagos gén átrendeződések is előfordulhatnak, emellett számos esetben már a diagnózis idején oligoklonalitás figyelhető meg az antigén receptor átrendeződésének vizsgálata alapján (13).

### Az MRD jelentősége a terápia megtervezésében

Az antigén receptor gén átrendeződés vizsgálatának alkalmazása az MRD kimutatására, széles körben elterjedt, az ALL terápia szerves részévé vált. A rizikócsoportba való besorolásnál a hagyományos prognosztikai faktorok mellett a minimális reziduális betegség mértékét meghatározó standardizált antigén receptor génátrendeződést is figyelembe veszik a terápia kiválasztásában (3).

A hagyományos prognosztikai besorolás szerint magas malignitású csoportot jelentenek a szteroid rezisztencia, remisszió hiánya az indukciós kezelés végén (33. nap), t(9;22), és t(4;11). A többi eset alacsony vagy közepes kockázatot jelent az MRD-től függően. Az MRD szerint az előfeltételek a rizikó csoportba soroláshoz a következők: legalább két klónspecifikus marker azonosítása a diagnózis idején levett csontvelőből, vagy perifériás vérből, aminek  $<10^4$  érzékenységgű vizsgálata lehetséges. Megfelelő csontvelőminta áll rendelkezésre a 15. napon (MRD I.) indukciós kezelés után (33. nap MRD II.), valamint a kezelés 12. hetében (Protokoll M III. időpont).

Az MRD alapján a kockázati csoportok a következők:

- **Alacsony kockázatú csoport:** ahol az MRD II., MRD III.  $<10^4$ ; recidíva valószínűsége: 2%. Különösen jó prognózisú az a beteg, ahol már az MRD I.  $<10^4$ , ezekenél nagy valószínűséggel tartós remisszió várható.
- **Közepes kockázatú csoport:** MRD II.  $>10^4$  és MRD III.  $<10^3$ -on és MRD II.  $>10^4$  MRD III.: recidíva valószínűsége 25%.
- **Magas kockázatú csoport:** MRD III.  $>10^3$  recidíva valószínűsége 85%. A magas kockázatú csoporton be-

lül igen magas kockázatú csoport MRD III.  $> 10^{-2}$ : recidíva valószínűsége 100% (4,28).

Ezen kívül a protokoll 52. napján (amely megfelel az indukció 2. fázisának) végeznek MRD vizsgálatokat. Feltételezhető, hogy a közepes malignitású csoport (recidíva kockázat 25%) a kockázat szempontjából heterogén beteganyagot foglal magába. A cél az, hogy az MRD segítségével a csoport további bontása lehetővé váljon. A további kontroll vizsgálatok az intenzív kezelés befejezése, fenntartó kezelés befejezése után történnek, későbbiekben évente, valamint recidíva gyanúja esetén. Az MRD perzisztálása (akár  $10^{-4}$ -en szinten), vagy újbóli megjelenése a kontrollok során rendszerint előre jelzi a klinikai, illetve a hematológiai recidívákat (4,13,25,28,30).

**Összefoglalva** az MRD vizsgálatokat számos szerző szerint azoknak a betegeknek az életkilátásai jobbak, akiknél nagyon korán a kezelés elején eltűnnek a blasztszettek a csontvelőből, azaz 15. a 33. napon, illetve az 52. napon molekuláris genetikai módszerekkel nem mutatható ki daganatsejt (2,6,15).

### A recidíva megjelenésének ideje

A prognózis megítélésében szerepet játszik a **recidíva** (vagy más szóval relapszus) megjelenésének ideje. Recidíva alatt azt értjük, amikor teljes remisszió után lymphoblastok jelennek meg a vérben, csontvelőben, a központi idegrendszerben, a herében, a limfoid rendszerben, illetve más szövetekben. Az izolált csontvelői recidíva klinikai diagnózisához 25%-nál több lymphoblastnak kell lennie a csontvelőben. Az izolált központi idegrendszeri recidíva esetén  $5/\mu\text{l}$ -nél több sejt jelenik meg a liquorban és ezek morfológiailag egyértelműen blasztnak felelnek meg (22). Izolált here recidíváról akkor beszélünk, ha egy vagy kétoldali fájdalomtalan kemény hereduzzanat háttérében biopsziával igazolt a leukémiás infiltráció jelenléte (26). Kombinált recidíva esetén egyidejűleg két, vagy több szerv is érintett. Ilyenkor a csontvelő érintettségkor 5%-nál több lymphoblastot lehet megfigyelni.

### Összefoglalás

Az elmúlt tíz évben számos klinikai-laboratóriumi paramétert kezdtek összefüggésbe hozni a prognózissal és hamar nyilvánvalóvá vált, hogy a sok egyezés és hasonlóság mellett rengeteg ellentmondó adat van az irodalomban a prognózis becslését illetően. Az általunk használt protokollokon belül is jól nyomon követhetők ezek a változások. A BFM protokoll előírásai szerint jó, közepes és rossz prognózisú csoportba soroltuk betegeinket a következő tényezők szerint: kezdeti fehérvérsejtszám, immunfenotípus, genetikai eltérés, mediastinális tumor jelenléte, központi idegrendszeri érintettség, kezdeti lép és máj nagyság, prednisolonra adott válasz (5), a 33. napi remissziós csontvelő, későbbiekben az életkor, molekuláris genetikai vizsgálatok alapján (2,6,15). Az utóbbi időben a tumor tömeg nagyságá-

nak, a kezdeti központi idegrendszeri érintettségnek, a mediastinális tumor jelenlétének és a legújabb protokoll tervezetben az immunfenotípusnak sem tulajdonítanak szerepet a rizikócsoport meghatározásban. A legfontosabb ma használt prognosztikai faktorok, amelyekre a most induló protokollok épülnek: életkor, kezdeti fehérvérsejtszám, kezdeti citogenetikai eltérések  $t(9;22)$ ,  $t(4;11)$  (1), molekuláris genetikai vizsgálatok eredményei és a legfontosabb a prednisolon kezelésre adott válasz valamint a remisszió elérésének ideje (15). A molekuláris genetikai diagnosztikus eszközei a citogenetikával szemben jóval rövidebb idő alatt adnak választ arra, hogy fenn áll-e kritikus gén-átrendeződés (BCR/ABL= $t(9;22)$ , MLL/AF4= $t(4;11)$ ) (1). A prednisolonra adott válasz fontosságát támasztja alá az a megfigyelés is, mely szerint alacsony és közepes malignitású betegeknél, ha a 15. napi csontvelőben kevesebb, mint 25% blaszt volt, jobb volt a betegek prognózisa, mint azoké, akik szteroidra gyengén reagáltak (5).

A rossz prognózisú betegek korán, a jó prognózisú betegek később, akár évek múlva recidiválhatnak. Két évvel a kezdeti remisszió elérése után a kezdeti prognosztikai faktorok elveszítik jelentőségüket, vagyis a későbbi visszaesések egyenlő eséllyel következnek be a jó és rossz prognózisú betegek között (3).

### Irodalomjegyzék

1. Arico M., Valsecchi M.G., Camitta B. et al.: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 342, 998-1006, 2000
2. Biondi A., Valsecchi M.G., Seriu T. et al.: Molecular detection of minimal residual disease is a strong predictive factor of relapse in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia with medium risk features. A case control study of the International BFM study. *Leukemia*, 14,1939-1943, 2000
3. Cave H., van der Werff ten Bosch J., Suciu S. et al.: Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. *N. Engl. J. Med.*, 339, 591-598, 1998
4. Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L. et al.: Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 96, 2691-2696, 2000
5. Dordelmann M., Reiter A., et al for the ALL-BFM Group: Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 94, 1209-1217, 1999
6. Dworzak M.N., Fritsch G., Panzer-Grumayer E.R. et al.: Detection of residual disease in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by comparative phenotype mapping: method and significance. *Leuk. Lymphoma*, 38, 295-308, 2000
7. Gaynon P.S., Desai A.A., Bostrom B.C. et al.: Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer*, 80, 1717-1726, 1997
8. Heerema N.A., Nachman J.B., Sather H.N. et al.: Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, 94, 4036-4045, 1999
9. Heerema N.A., Sather H.N., Ge J., et al.: Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with  $t(4;11)$  – a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia*, 13, 679-686, 1999
10. Kanerva J., Vettenranta K., Autio K. et al.: Minimal residual disease by metaphase FISH in children with ALL: clonal cells during or after chemotherapy may not predict relapse. *Leuk. Res.*, 26, 545-550, 2002
11. Lacza Á., Jákos P., Kereskai L., et al.: A  $t(12;21)$  incidenciája és megoszlása a gyermekkori akut lymphoblastos leukaemia prognosztikai csoportjaiban. *Orvosi Hetilap*, 141, 1495-1500, 2000

12. *Matolcsy A., Borbényi Z., Demeter J. et al.*: Detection of minimal residual disease in B-cell tumors using PCR specific for the immunoglobulin heavy chain gene. *Orvosi Hetilap*, 141, 1403-1406, 2000
13. *Nakao M., Janssen J.W., Flohr T. et al.*: Rapid and reliable quantification of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia using rearranged immunoglobulin and T-cell receptor loci by LightCycler technology. *Cancer Res.*, 60, 3281-3289, 2000
14. *Navid F., Mosijczuk A.D., Head D. et al.*: Acute lymphoblastic leukemia with (8:14)(q24;q32) translocation and FAB L3 morphology associated with a B-precursor immunophenotype: the Pediatric Oncology Group experience. *Leukemia*, 13, 135-141, 1999
15. *Panzer-Grumayer E.R., Schneider M., Panzer S. et al.*: Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 95, 790-794, 2000
16. *Pollock B.H., DeBaun M.R., Camitta B.M. et al.*: Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J. Clin. Oncol.*, 18, 813-823, 2000
17. *Porwit-MacDonald A., Bjorklund E., Lucio P. et al.*: BIOMED-1 concerted action report: flow cytometric characterization of CD7+ cell subsets in normal bone marrow as a basis for the diagnosis and follow-up of T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Leukemia*, 14, 816-825, 2000
18. *Pui C.H., Evans W.E.*: Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 339, 605-615, 1998
19. *Pullen J., Shuster J.J., Link M. et al.*: Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T-cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group Study. *Leukemia*, 13, 1696-1707, 1999
20. *Reaman G.H., Spoto R., Sensel M.G. et al.*: Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.*, 17, 445-455, 1999
21. *Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.D., et al.* Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 95, 416-21, 2000
22. *Ritchey A.K., Pollock B.H., Lauer S.J., et al.* Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 17, 3745-3752, 1999
23. *Rubnitz J.E., Behm F.G., Wichlan D. et al.*: Low frequency of TEL-AML1 in relapsed acute lymphoblastic leukemia supports a favorable prognosis for this genetic subgroup. *Leukemia*, 13, 19-21, 1999
24. *Silverman L.B., Gelber R.D., Young M.L. et al.*: Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*, 85, 1395-1404, 1999
25. *Szczepanski T., Langerak A.W., Willemsse M.J. et al.*: T cell receptor gamma (TCRG) gene rearrangements in T cell acute lymphoblastic leukemia reflect "end-stage" recombinations: implications for minimal residual disease monitoring. *Leukemia*, 14, 1208-1211, 2000
26. *Trigg M.E., Steinherz P.G., Chappell R. et al.*: Early testicular biopsy in males with acute lymphoblastic leukemia: lack of impact on subsequent event-free survival. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 22, 27-33, 2000
27. *Uckun F.M., Sensel M.G., Sather H.N. et al.*: Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.*, 16, 527-535, 1998
28. *van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grumayer E.R. et al.*: Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*, 352, 1731-1738, 1998
29. *van Wering E.R., van der Linden-Schreuer B.E., Szczepanski T. et al.*: Regenerating normal B-cell precursors during and after treatment of acute lymphoblastic leukemia: implications for monitoring of minimal residual disease. *Br. J. Haematol.*, 110, 139-146, 2000
30. *Verhange O.J., Willemsse M.J., Breunis W.B. et al.*: Application of germline IGH probes in real-time quantitative PCR for the detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 14, 1426-1435, 2000

## Megrendelőlap

(Focus Medicinae)

Alulírott, postai úton megrendelem a **Focus Medicinae** című kiadvány  
..... számát, ..... példányban 650,- Ft + 15% áfa/pld. áron.

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

Megrendelését az alábbi címre kérjük elküldeni: **Dursusz Bt.**  
1106 Budapest, Juhász u. 47/A.  
Telefon/Fax: 262-8688  
E-mail: dursusz@freemail.hu

# Késői pszichológiai mellékhatások gyermekkori daganatos betegségek túlélőinél

Földesi Enikő, pszichológus

Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Onkológiai Osztály, Budapest

**Összefoglalás:** A gyermekkori daganatos betegségek gyógyulási aránya az egyre fejlettebb és hatékonyabb daganatellenes terápiák hatására az utóbbi két évtizedben nagy mértékben emelkedett. Ennek következményeként egyre nagyobb hangsúlyt kap a hosszan túlélő, gyógyult betegek életminőségének kérdése. A cikk áttekintést nyújt azokról a késői pszichológiai mellékhatásokról, melyek a sikeres kezelések után a túlélőket érintik: a koponyaűri besugárzás hatására kialakuló kognitív funkciók csökkenése, a reprodukció, családi állapot, önértékelés, emocionális változások kérdése. Az egészségesek társadalmába való visszailleszkedés folyamatában elengedhetetlen a rehabilitáció szerepe.

**Kulcsszavak:** kognitív változások, pszichoszociális változások, agytumor, ALL, rehabilitáció

**Summary:** In the last two decades the survival rate of children with malignant disease has significantly increased due to the more effective treatment modalities. The aspects of quality of life of the long term survivals are more and more emphasized in the field of pediatric oncology due to the continuously growing number of the cured patients. The most important psychological late effects of the previous therapy: decreased cognitive functions due to the central nervous system irradiation, the problem of the reproduction, marital status, self-assessment and emotional changes. The role of rehabilitation in the field of personal reintegration into the human society is very important.

**Keywords:** cognitive modifications, psychosocial modifications, brain-tumour, ALL, rehabilitation

## Bevezetés

Magyarországon évente kb. 300 gyermeknél diagnosztizálnak rosszindulatú daganatos betegséget. Az utóbbi két évtizedben az egyre komplexebb és hatékonyabb daganatellenes kezelések következtében nagy mértékben nőtt a gyermekkori daganatos és vérképző eredetű rosszindulatú betegségek gyógyulási aránya – jelenleg átlagosan 62,6% a 10 éves túlélés (Magyar Gyermek Tumor Regiszter). Ennek következtében egyre nagyobb figyelem irányul azokra a késői mellékhatásokra, melyeket az igen intenzív, testileg és lelkileg is nehezen elviselhető kezelések okoznak. Ezek közül a pszichológiai kutatások elsősorban a kognitív, neuropszichológiai és pszichoszociális hatásokra fókuszálnak.

A késői mellékhatások azok, melyek a sikeresen lezárt orvosi kezelés után, általában két vagy több évvel a betegség diagnosztizálása után is fennállnak. Ez a definíció elkülöníti a késői mellékhatásokat a betegségből vagy a kezelésemből adódó akut és időben behatárolt meglévő hatásoktól, mint pl. a kemoterápia által okozott hányás, hányinger, hajhullás.

## Kognitív változások központi idegrendszeri besugárzást követően

A legtöbb kutatás az intellektus működésére, a kognitív folyamatokra és az iskolai teljesítményre fókuszál elsősorban ALL és agytumorkok gyógyítása kapcsán, hiszen ezek a leggyakoribb gyermekkori daganatos megbetegedések (magyarországi gyakorisága az agyda-

ganatnak 26,5%, a leukémiáknak 28,4%). Ezen betegségek gyógyulási aránya elsősorban a műtéti eljárások fejlődésének, a koponyaűri besugárzás és a szisztémás kemoterápia hatására emelkedett (14). Mindhárom eljárás komoly neurológiai károsodást, illetve neurotoxicitást okoz – nagyfokú hatékonysága mellett. A koponyaűri besugárzás következményeként gyakoriak az olyan súlyos elváltozások, mint pl.: corticalis atrophia, vascularis károsodás, fehérállományi sérülés, melyek a kognitív funkciók romlásának organikus okát jelentik.

Az intravénásan és intrathecalisan alkalmazott kemoterápiás szerek közül egyes gyógyszereknél kimutatták késői káros mellékhatásukat, mint pl.: halláskárosodás, finom motoros mozgások károsodása.

A neurotoxicitás mértékének megállapítására leggyakrabban használt faktor az intelligencia quotient (IQ) és az intelligencia mintázatának feltérképezése. Ennek felmérésére a Magyarországon is ismert és standardizált Wechsler Intelligencia Teszt (MAWGYI-R gyermekeknek, MAWI felnőtteknek) alkalmas. A teszt 10 próbája (5 verbális és 5 performációs) a kognitív működés széles spektrumáról tud képet adni: általános ismeretek, problémamegoldás, logikus gondolkodás, rövid távú emlékezeti működés, számolási gondolkodás, figyelmi működés, pszichomotoros gyorsaság, helyzetfelismerés, a percepció és fogalomképzés funkciója, analitikus és szintetikus képesség. Organikus elváltozások mérő vizsgálati eljárás felnőttek részére a BENTON, gyermekek részére a BENDER-A és B. A teszt meghatározza a vizuo-motoros képességek szintjét, mely központi idegrendszeri sérülés esetén csökken.



## Agytumor

A kognitív és neuropszichológiai funkciók csökkenését elsősorban a központi idegrendszerre irányuló terápiák (pl.: a koponyaűri besugárzás kiterjedése és dózisa) és a daganat elhelyezkedése és mérete befolyásolja. Agytumoros gyerekek longitudinális vizsgálata során, a besugárzott és nem besugárzott betegek összehasonlítása alapján kimutatható, hogy a kognitív működésre a besugárzás károsan hat (6). Mulhern és társai által végzett metaanalízis alapján, melyben 544 beteg eredményét elemezték, arra a következtetésre jutottak, hogy a koponyabesugárzás hatására az IQ-érték átlagosan 12-14 pontos csökkenést mutatott, ami összefüggésben áll az életkorral a kezelés idején (minél fiatalabb a gyerek, annál nagyobb mértékű a káros mellékhatás), és a besugárzás dózisével (7,14). Abban az esetben, ha agytumoros gyerekeknél csak kemoterápiát és műtéti beavatkozást alkalmaztak, a legtöbb esetben csak nagyon minimális vagy semmilyen neurológiai károsodást nem találtak (8).

## ALL

Több retrospektív tanulmány is szignifikánsan alacsonyabb IQ-t mutatott ki azoknál a gyerekeknél, akik gyógykezelésük során koponyaűri besugárzást is kaptak, szemben azokkal, akik nem kaptak (6).

Csak kemoterápiás kezelésben részesült ALL-es gyermekeket vizsgáltak egy svájci felmérésben. Ha a gyermek a kezelése idején 6 évesnél fiatalabb volt, megközelítően 10 ponttal alacsonyabb IQ-t mutatott, mint az idősebbek (13). Egy hazai tanulmány cranialis besugárzással is kezelt ALL-es betegeket vizsgált: az 56 betegnél nem volt szignifikáns eltérés az IQ értékében a normál populációhoz viszonyítva. Csökkent viszont a vizuális figyelmi működés, a rövid távú memória és a vizuo-motoros koordináció a vizsgálati csoportnál (11).

A leukémiás betegek terápiája kapcsán fellépő kognitív funkciók (figyelem, rövidtávú memória, reakcióidő és vizuo-motoros koordináció) rosszabbodása enyhébb, elsősorban a fiatalabb életkorral és a koponyaűri besugárzással függ össze (14).

Fontos meghatározója a neurotoxicitás mértékének az életkor a kezelése idején, bár ennek pontos szerepe nem teljesen tisztázott. Számos esetben bizonyították, hogy nagyobb az esélye az IQ csökkenésének fiatalabb életkorban, míg számos kutatócsoport éppen ennek az ellenkezőjét találta (6).

Három éves kor alatti agytumoros gyermekek terápiás koponyaűri besugárzása nagy valószínűséggel neuropszichológiai és neurológiai problémákhoz vezet, mint pl.: nagyfokú értelmi lemaradás vagy vakság (8). Ennek megfelelően a Magyarországon alkalmazott Magyar Agytumor Protokoll három éves kor alatti gyermekeknél nem alkalmaz besugárzást.

Azokban az esetekben, amikor a kognitív működés károsodása nem nagy mértékű, és valamilyen markáns tünetben jelentkezik, mint pl.: figyelemzavar,

vizuomotoros koordináció, diszgráfia stb., sokat segít a szakképzett fejlesztő pedagógus és gyógypedagógus munkája.

## Pszichoszociális változások

Kevésbé kutatott téma a gyermekkori daganatos betegség hatása az **önértékelésre**. Ez a faktor szorosan összefügg későbbi partnerkapcsolati problémákkal, munkavállalással is. Egy tanulmányban 578 gyógyult ALL-es beteget vizsgáltak és hasonlítottak össze egészségesekkel. A túlélők között magasabb volt a nem dolgozók aránya (10%), mint az egészséges kontroll csoportban (6%). A családi állapotot, munkát figyelembe véve a túlélőknél alacsonyabb önértékelés volt jellemző (12).

**Családi állapot.** A gyermekkori daganatos betegség nagymértékben befolyásolja az egész család életét is. Minden családtag nagyobb figyelemmel, törődéssel fordul a beteg gyermek felé. Ennek következtében gyakran még szorosabbá válik az anya-gyermek kapcsolat, melyet sok esetben túlvédés jellemez. A beteg gyermek egy korábbi életkori szakaszhoz csúszik vissza (regresszió), önállósodási tendenciái csökkenni, hiszen az önállósodási folyamat elakad és a gyermek sokszor csak évekkel később (a sikeres gyógykezelés után) éri el azt az önállóságot, amivel kortársai már rendelkeznek. Az önállóság, a kapcsolatok kezdeményezése összefüggésben áll a párválasztással is. Nagyszámú populáción készült vizsgálatok azt támasztják alá, hogy a gyermekkori daganatos betegek kisebb arányban kötnek házasságot, mint egészséges társaik (1). Közülük is legkevésbé azok a férfiak, akiknek központi idegrendszeri tumoruk volt. Náluk magasabb a válási arány is. A túlélőknél rövidebb az első házasság időtartama, mint az egészségeseknél.

**Tanulási nehézségek, iskolázottság, munkavállalás.** A daganatos betegség túlélői között gyakoribb volt valamilyen speciális iskola látogatása vagy tanulási zavarral küzdők programjában való részvétel. A speciális oktatásban való részvétel valószínűségét növelte a koponyaűri besugárzás dózisének emelése. Azok a gyerekek, akiket 6 éves kor előtt diagnosztizáltak és 24 Gy terápiás dózissal besugárzást kaptak, kisebb arányban tanultak tovább felsőfokú intézményben (3). Egy az Egyesült Államokban készült felmérés a korban és nemben nemzeti átlaghoz viszonyítva nem mutatott különbséget gyógyult ALL-es betegek azon csoportjánál, akik sugárterápiában nem részesültek, a munkavállalás, a házasság és a biztosítás mértékében. Magasabb volt viszont a munkanélküliek és a nem házasodók aránya abban a csoportban, akik a daganatellenes terápia során sugárterápiás kezelésben is részesültek (5,9).

**Reprodukció.** A reprodukció együttesen függ biológiai és pszichológiai faktoroktól. A teljes gyógyulás a nagy dózissal terápia következtében esetenként együtt jár a reprodukció képtelenségével is, hiszen a fogamzáshoz szükséges szerveket káros hatások érhetik (túszőérés, spermiumtermelés). A túlélők többet szoronganak nemzőképességük miatt, illetve amiatt, hogy gyermekük megbetegszik-e daganatos betegségben (5).

Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy sok felnőttél, akik gyermekkori daganatos betegség túlélői, az élet olyan fontos aspektusait érintik a daganatellenes terápiák, melyek befolyásolják életminőségüket és melyekkel meg kell küzdeniük.

Érdekes vizsgálati eredményről számol be egy dán felmérés, ahol gyermekkori daganatos betegségek túlélőit vizsgálták későbbi **pszichiátriai kezelések** függvényében. Az eredmény azt mutatta, hogy pszichiátriai betegségek miatti kórházi kezelés valószínűsége nem nagyobb az egészséges populációhoz viszonyítva, kivéve a korábban agytumorban szenvedőknél, ahol ennek valószínűsége magasabb (10).

## Emocionális változások

Daganatos betegség megjelenése a gyermek életkorától függetlenül nagy traumát, megrázkódtatást jelent. A korai életkorban az anya-gyerek kapcsolat nagymértékben sérülhet (ma már egyre több helyen van lehetőség arra, hogy az anyák éjjel-nappal együtt lehessenek beteg gyermekükkel, ezzel is csökkentve a szeparációs szorongás és a trauma mértékét), később a kortársaktól való elszakadás, a megszokott életközösségből való kiszakítódás jelent törést, pubertáskorban pedig az önállósodási törekvések elakadása jelenthet nehézséget.

Életet veszélyeztető betegség felgyorsítja a haláltudat alakulását is. Míg egészséges gyermekeknél kilenc éves kor körül alakul ki a haláltudat, mely már azt is magában hordozza, hogy a halál visszafordíthatatlan és mindenkivel megtörténik (kisebb életkorban még a visszafordíthatóság jellemző), addig a halálos kórral küzdő gyermekeknél ez hamarabb kialakul. Serdülőkorúak, akik már az élet értelmét, célját keresik, hamarabb jutnak el ezekhez a „végső kérdésekhez”, saját magukon is érzékelve azt, hogy sok esetben társaiknál emocionálisan érettebbek, hamarabb felnőnek. Stabilabb, kiforrottabb értékrenddel rendelkeznek, mint egészséges kortársaik. Gyakran jóval céltudatosabban szervezik életüket, megtalálják életük értelmét. Ezeket a tapasztalatokat támasztja alá egy amerikai felmérés is, mely egy további hatást is megemlíti: a túlélők általában kevésbé egészségesnek és fizikálisan rosszabb állapotúnak tartják magukat egészséges társaikhoz viszonyítva (2).

A gyermekkori daganatos betegségek esetében gyakori iatrogén ártalom a szülő (főleg az édesanya) túlvédő viselkedése. Ha ez még a sikeres gyógykezelést követően is hosszan fennáll, a gyermek nem lesz képes arra, hogy saját döntéseket hozva kialakítsa autonómiáját.

Fontos hangsúlyozni, hogy daganatos betegségen átesetteknél (felnőttél és gyereknél is egyaránt!) nagyon gyakori a Damoklész kardja szindróma jelensége. Ez a visszaeséstől, a betegség újabb kialakulásától való félelmet jelenti. Ezek a betegek nagyon szoronganak, hiszen tudják, hogy a végleges gyógyulás csak évekkal a lezárt kezelése után mondható ki. Sok esetben jóval nagyobb a szülő félelme, mint a gyermeké. Ennek a problémának a pszichoterápiás ellátása elengedhetetlen, hiszen a

szorongások egyben stresszforrást is jelentenek, ami rizikófaktora további betegségeknek.

## A rehabilitáció lehetőségei

A daganatos megbetegedésben szenvedő gyermekek orvosi kezelése mellett elengedhetetlen a komplex pszichológiai rehabilitáció, melyet foglalkoztató, játékterapeuta, pszichológus, pedagógus, gyógytornász együtt végez. Ennek folyamata már a kórház falain belül elkezdődik és tart egészen addig, amíg a gyógyult beteg újra integrálódik az egészségesek társadalmába. Ennek első lépése egy olyan kórházi környezet kialakítása, amely a falra festett képekkel otthonos, barátságos közeget teremt és biztosítja a gyerekeknek az aktivitást, a játékot, a tanulást. Az ilyen ingergazdag környezet szorongáscsökkentő hatással bír. A komplex rehabilitáció része a tanulás is. A kórházi pedagógusok a gyermek iskolai tanáraival együttműködve folyamatosan tanulnak a kis betegekkel, hiszen a cél, hogy ő ugyanabba az osztályközösségbe kerüljön vissza, ahonnan betegsége kiragadta. A kezeléseket idején arra törekszünk, hogy a már korábban kialakult szociális kapcsolatok ne szakadjanak meg. A tanulás mindezek mellett szinten tartja a teljesítményszintet és a szabálytudatot is.

A kórházi osztályokon napközben folyamatos a foglalkoztatás. Ennek célja nem pusztán az időtöltés és a gyermekek figyelmének elterelése a betegségről, a kezelésekről, hanem a folyamatos aktivizálás, a saját erő megtapasztalása, a képességek fejlesztése, szinten tartása, a kreativitás fejlesztése, az „én csinálom”-élményének átélése. A foglalkoztatásnak nagy szerepe van a hospitalizációs ártalmak kivédésében.

A kórházi pszichológusok célja a gyermek lelki egyensúlyának visszaállítása, a megküzdési stratégiák kialakítása, az énerő fokozása. Ennek módja legtöbbször esetben az ágy mellett nyújtott szupportív pszichoterápia, játék-, és kreatív terápia. A szeparációs szorongás, a félelmek, a bizonytalanság érzésének csökkentése a legfőbb cél. Felkészítjük a gyermekeket az egyes beavatkozásokra (lumbálás, vérvétel, operáció), a mellékhatásokra, a testkép megváltozására (hajhullás, csonkoló műtétek). A hosszú idő alatt, amíg a gyerekek kezelésekre járnak, gyakran szoros kapcsolat alakul ki a család és a pszichológus között. Nem ritka, hogy ez a kapcsolat akkor is megmarad, amikor már csak ritka kontrollvizsgálatokra kell a kórházba jönni, és a szülők vagy éppen a már serdülővé vagy fiatal felnőtté vált gyermek kér pszichológiai segítséget.

A kezeléseket menetetől függően idővel áttolódik a hangsúly a kórház falain kívül történő rehabilitációra. Ennek megvalósítása történik a Bakonyszücsi Daganatos Gyermekek Rehabilitációs Lelki Otthonában, ahol ezt a munkát Dr. Bakos-Tóth Márta klinikai pszichológus vezetésével szakképzett, gyakran gyógyult beteg segítők végzik. Itt a legfontosabb célok között szerepel a betegségtudat oldása, a saját test elfogadása, egészséges énkép kialakítása, probléma megoldási készségek fejlesztése, a kompetencia-készítés megerősítése.

se, aktivitásra serkentés. A rehabilitációs otthon átmenetet biztosít a kórház és a társadalom között, hidat képez, felvértezi a kezeléseken átesett betegeket azokkal a stratégiákkal, szociális készségekkel, amikkel könnyebb lesz a reintegráció a társadalomba.

A gyermekkori daganatos betegségen átesettek jelentős része szívesen ragadja meg az alkalmat, hogy megossza tapasztalatait (jókat és rosszakat egyaránt) azokkal a gyerekekkel és családokkal, akik aktuálisan ebben az élethelyzetben vannak. Ezzel a szerepvállalással fontos feladatot töltenek be a komplex rehabilitáció keretein belül.

#### Irodalomjegyzék

1. *Byrne J., Fears T., Steinhorn S. et al.*: Marriage and divorce after childhood and adolescent cancer. *JAMA*, 262 (19), 2693-9, 1989
2. *Chesler M., Weigers M., Lawther T.*: How Am I Different? Perspectives of Childhood Cancer Survivors on Change and Growth. In: *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer*, pp: 151-158, Wiley-Liss, 1992
3. *Haupt R., Fears T., Robinson L. et al.*: Educational attainment in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, 272 (18), 1427-32, 1994
4. *Hays D., Landsverk J., Sallan S. et al.*: Educational, occupational and insurance status of childhood cancer survivors in their fourth and fifth decades of life. *J. Clin. Oncol.*, 10 (9), 1397-406, 1992
5. *Langeveld N., Ubbink M., Last B. et al.*: Educational achievement, employment and living situation in long-term young adult survivors of childhood cancer in the Netherlands. *Psychooncol.*, 12 (3), 213-25, 2003
6. *Mulhern R.*: Neuropsychological Late Effects. In: *Ped. Psychooncol.*, pp. 99-120, Oxford University Press, 1994
7. *Mulhern R., Hanock J., Fairclough D. et al.*: neuropsychological status of children treated for brain tumors: A critical review and integrative analysis. *Med. Ped. Oncol.*, 20, 181-191, 1992
8. *Pizzo P., Poplack D.*: Principles and Practice of Pediatric Oncology Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002
9. *Pui C., Cheng C., Leung W. et al.*: Extended Follow-up of Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 349, 640-649, 2003
10. *Ross L., Johansen C., Dalton S. et al.*: Psychiatric Hospitalizations among Survivors of Cancer in Childhood or Adolescence. *N. Eng. J. Med.*, 349, 650-657, 2003
11. *Schuler D., Bakos M., Borsi J. et al.*: Neuropsychologic and CT Examinations in Leukemic Patients Surviving 10 or More Years. *Med. Ped. Oncol.*, 18, 123-125, 1990
12. *Seitzman R., Glover D., Meadows A. et al.*: Self-Concept in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cooperative Children's Cancer Group and National Institutes of Health Study. *Ped. Blood Cancer*, 42, 230-240, 2004
13. *Von der Weid N., Mosimann I., Hirt A. et al.*: Intellectual outcome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy alone: age- and sex-related differences. *Eur. J. Cancer*, 39, 359-365, 2003
14. *Walch S., Ahless T., Saykin A.J.*: Cognitive Sequelae of Treatment in Children. In: *Psychooncology*, Oxford University Press, New York, 1998

## Pályázati felhívás

A FOCUS MEDICINAE ezúton hirdeti meg a

**„Preparatív és klinikai transzfuziológia az Európai Unió csatlakozást követően”**

című pályázatot.

A meghirdetett témában írt jelíges dolgozatokat a szerkesztőség címére 2004. dec. 31-ig szíveskedjenek eljuttatni. A szerkesztőség által felkért bíráló bizottság értékelését a FOCUS MEDICINAE-ben közzé tesszük és a legszínvonalasabb közleményeket megjelentetjük.

Az első három helyezett pénzjutalomban is részesül.

A formai követelmények a mellékelt FOCUS MEDICINAE számban és az Interneten, a [www.biotest.hu](http://www.biotest.hu) honlapon megtalálhatóak.

Törökbálint, 2004. május 7.

A szerkesztőbizottság

## FIGYELEM!

Tájékoztatjuk kedves Partnereinket, hogy a **HemoCue AB** cég minden termékének **KIZÁRÓLAGOS MAGYARORSZÁGI FORGALMAZÓJA** 2004 július 1-től a **Biotest Hungaria Kft.** Mindazonáltal cégünk már jelenleg is rendelkezik az összes HemoCue termék nem-exkluzív forgalmazói jogával, így már július 1-e előtt is várjuk szíves megrendeléseiket, és a cég minden termékével kapcsolatos kérdésekben készséggel állunk rendelkezésükre.

### Már jól ismert készülék(ek)

**HemoCue B-Hemoglobin test system**

**Hemocue B-Glucose test system**



### Új készülék(ek)

#### **HemoCue Hb 201 + hemoglobin analízátor**

Pontos hemoglobin eredmény bármikor, bárhol, új külsőben a már jól ismert pontosság és precizitás

- $\pm 1,5\%$ -os pontosság nemzetközi Hemoglobin mérés tükrében (ICSH).
- automatikus kalibráció
- 600 adatos memória dátummal és időponttal
- 10  $\mu$ l kapilláris, vénás vagy artériás vér igény
- eredménykijelzés 15-60 másodpercen belül
- 0-256 g/l (0-25,6 g/dl, 0-15,9 mmol/l) közötti mérési tartomány

#### **HemoCue Glucose 201+ analízátor**

Pontos vér glükóz eredmény bárhol, a készülék akár zsebben is elfér

- 5  $\mu$ l kapilláris, vénás vagy artériás teljes vér igény
- eredmény 40-240 másodpercen belül
- 0-22,2 mmol/l (0-400 mg/dl) közötti mérési tartomány
- belső elektronikus öntesztel ellátott készülék



#### **HemoCue Plasma/Low Hb fotométer**

Alacsony hemoglobin meghatározás plazmában, szérumban vagy vizes oldatokban, a HemoCue család új tagja

- vérkészítmények minőségi ellenőrzése
- vérvesztés meghatározása TUR vagy más operációk közben
- 20  $\mu$ l mintatérfogot
- 1 perc mérési idő
- 0-3,00 g/dl közötti mérési tartomány
- $CV \leq 4\%$

#### **HemoCue Urine Albumin fotométer**

A mikroalbuminuria, diabeteses nephropathia megbízható előrejelzője, de egyben cardiovascularis megbetegedés független rizikófaktora a cukorbetegségben vagy magas vérnyomásban nem szenvedő betegek körében

- eredmény 90 másodpercen belül
- 15  $\mu$ l vizelet mintatérfogot
- 10 – 150 mg/l közötti mérési tartomány