

# Életminőséget befolyásoló késői mellékhatások komplex felmérése - a debreceni modell

Bárdi Edit<sup>1</sup>, Jenei Zoltán<sup>2</sup>, Horváth Ágnes<sup>2,3</sup>, Bodó Timea<sup>3</sup>, Bende Marianna<sup>3</sup>,  
Sándor Laura<sup>3</sup>, Riz Ádám<sup>3</sup>, Kappelmayer János<sup>4</sup>, Kiss Csongor<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Markusovszky Kórház, Gyermekhematológiai és Onkológiai Részleg, Szombathely; DEOEC <sup>2</sup>Belgyógyászati Intézet, <sup>3</sup>Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológiai-Onkológiai nem önálló Tanszék, <sup>4</sup>Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet, Debrecen

MKOT-Sanofi-Aventis 2008 kutatási pályázat nyertese

Napjainkra a gyermekkori rosszindulatú daganatos megbetegedések többségükben gyógyíthatóvá váltak. Ennek köszönhetően egyre inkább előtérbe kerül a tartósan túlélő betegekben a kezelés okozta mellékhatások vizsgálata. A DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Gyermekhematológiai-Onkológiai Tanszék fekvőbetegosztályán és járóbeteg-szakrendeléseink vizsgáltuk a daganatos betegségből gyógyult, tartós túlélők életminőségét befolyásoló egészségmutatókat. A komplex gondozás részeként kiemelt figyelmet fordítottunk a nefrotoxicitásra, a csontanyagcserére és a kardiovaszkuláris eltérésekre. A daganatos betegségből gyógyult, tartós túlélők számára érzékeny és költséghatékony diagnosztikus algoritmusokat dolgoztunk ki, amelyek nemcsak a betegek állapotának pontos felmérését teszik lehetővé, hanem megszabják szekunder és terciár prevenció teendőinket is. Megállapítottuk, hogy a daganatellenes kezelések - köztük egyes szupportív terápiás beavatkozások is - a betegek jelentős hányadában rontják a glomerulus- (10%) és tubulusfunkciókat (37%), megbontják a csontépülés és -lebontás egyensúlyát (69%) és növelik a kardiovaszkuláris rizikót (62%). Adataink összhangban állnak a nemzetközi szakirodalom megállapításaival, illetőleg kiegészítik és pontosítják azokat. Összegezve: kiemelten fontos szempontnak tartjuk, hogy a nagy kockázatú daganatbeteg gyermekek kezelésének megtervezése úgy történjék, hogy a daganatellenes terápia hatékonyságának megőrzése mellett minimalizáljuk az életminőséget rontó szövődmények gyakoriságát és súlyosságát. Ennek a célnak a megvalósításához kíván segítséget nyújtani a „debreceni modell”. Magyar Onkológia: 55:110-116, 2011

**Kulcsszavak:** késői túlélők, nefrotoxicitás, osteoporózis, kardiovaszkuláris rizikó

*As the outcome of childhood cancer improved substantially during the last 3 decades, the attitude of pediatric oncology has changed from "cure at any cost" to "cure at least cost". We investigated factors affecting quality of life in long-term survivors of childhood cancer in the in- and outpatient clinics of the Department of Pediatric Hematology-oncology, Institute of Pediatrics, Medical and Health Science Center, Debrecen. As a part of a comprehensive follow-up care program, we focused our attention on nephrotoxicity, osteoporosis and on cardiovascular morbidity. For long-term survivors of childhood cancer sensitive and cost-effective diagnostic algorithms were developed that can help in guiding secondary and tertiary prevention programs, in addition to assessing accurately the condition of patients. We found that anti-cancer treatments, including some of the supportive interventions, have adverse effects on glomerular (10%) and tubular functions (37%), impair the balance of bone resorption and formation (69%) and increase the frequency of cardiovascular risk factors (62%) in a significant proportion of patients. Our data confirm and extend the findings of other investigators and cooperative groups. In conclusion, we consider it important that the treatment plans of high-risk patients with cancer should be aimed at preserving the anticancer potential of therapy, without enhancing the frequency and severity of complications. The presented „Debrecen model” may help in achieving this goal and in increasing quality of life of long-term survivors of childhood cancer.*

Bárdi E, Jenei Z, Horváth Á, Bodó T, Bende M, Sándor L, Riz Á, Kappelmayer J, Kiss C. Complex assessment of late side effects affecting quality of life - the „Debrecen model”. Hungarian Oncology 55:110-116 2011

**Key words:** long-term survivors, nephrotoxicity, osteoporosis, cardiovascular risk factors

Levelezési cím: Dr. Bárdi Edit, Vas Megyei Markusovszky Oktató Kórház Zrt, Gyermekhematológiai és Onkológiai Részleg, 9700 Szombathely, Markusovszky utca 5. Telefon: (06-94) 311-542, (06-70) 946-2946, Fax: (06-94) 327-873, E-mail: editbardi@hotmail.com

## BEVEZETÉS

A gyermekgyógyászati hematológia és onkológia a XX. század utolsó harmada orvostudományának egyik sikertörténete. A biológiai alapismeretek bővülésének, a diagnosztikus és terápiás lehetőségek fejlődésének eredményeképpen a korábban csaknem kivétel nélkül fatális gyermekkori rosszindulatú daganatos betegségek az esetek többségében gyógyíthatóvá váltak (40). Az Egyesült Államokban ezeknek a gyermekeknek a visszaesésmentes 5 éves túlélési ideje megközelíti a 80%-ot, a gyógyultak prevalenciája a 15–45 év közötti életkorú fiatal felnőttek csoportjában 1:750 (17, 23, 24).

A kedvező túlélési statisztika eltér az egyes kórképekben, így például Wilms-tumorban (WT) 95% feletti, míg IV. stádiumú neuroblasztómában 20% alatti a gyógyulási arány. Az észak-amerikai, nyugat-európai mutatókhoz hasonló adatok jellemzik a magyar gyermekbetegek helyzetét is (52). A daganatok túlélésének javulásával egyre hangsúlyosabb cél lett az életminőség megőrzése, helyreállítása.

A daganatbetegek életét, életminőségét nemcsak a daganat progressziója, hanem a citosztatikus, az irradiációs, a sebészeti, sőt a szupportív kezelés mellékhatásai is veszélyeztetik. A rosszindulatú alapbetegség szövődményei és a komplex kezelés mellékhatásai károsíthatják a szervezet valamennyi szervrendszerét, a gyógyult gyermek pszichoszociális funkcióit, társadalmi visszailleszkedését, és második malignitást idézhetnek elő, ezért fontos a daganatbetegségből gyógyult gyermekek komplex, minden szervrendszerre kiterjedő rendszeres gondozása a jobb életminőség biztosítása és a még súlyosabb mellékhatások megelőzése céljából. Egy 10 397 túlélő adatait feldolgozó amerikai tanulmány szerint a betegek 62,3%-ában legalább egy, 37,6%-ában legalább kettő, 23,8%-ában 3 vagy több krónikus betegségre derült fény, a betegek 27,5%-ában állapotuk súlyos, életveszélyes volt (43). Ezek alapján a gyermekonkológia egyik kiemelt területévé vált a késői mellékhatások pontos és korai felismerése, megelőzése, valamint korszerű kezelése.

Vizsgálataink során a komplex, minden szervrendszerre valamint a lelki és szociális funkciókra kiterjedő gondozás részeként a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Gyermekhematológiai-Onkológiai Tanszékén a nefrotoxicitást, a csontanyagcserét és a kardiovaszkuláris eltéréseket vizsgáló érzékeny és költséghatékony diagnosztikus algoritmusokat dolgoztunk ki, amelyek nemcsak a betegek daganatbetegségből gyógyult tartós túlélő állapotának pontos

felmérését tették lehetővé 8–10 évvel a diagnózis megállapítása után, hanem irányt mutattak szekunder és terciér preventív teendőink megtervezéséhez is.

A daganatos gyermekek veséje több, egymással részben összefüggő okból károsodhat. A vesét egyidejűleg, vagy egymást követően érő nefrotoxikus tényezők, így a veseparenchimából kiinduló tumor, a tumorlízis-szindróma, a hipovolémia, az irradiáció, a nefrektómia, a citosztatikus és sugárkezelés hatása összeadódhat, sőt szinergista módon erősíthetik egymást. A citosztatikumok közül a platinaszármazékok, az alkiláló ágensek, a metotrexát és az antraciklin antibiotikumok bírnak nefrotoxikus mellékhatással.

A só-vízháztartás szabályozásának részeként a kalcium (Ca) és foszfát (P) homeosztázis regulációjában is alapvető szerepet játszó veseműködés, illetőleg annak károsodása, a gondozott betegek mozgásszervi panaszai valamint az irodalmi adatok érdeklődésünket a csontozat állagának vizsgálata felé fordították (9, 34). Oszteoporózis során a csontok szerves és szervetlen állománya csökken, a csontok minősége romlik, szilárdsága meggyengül és következményesen nő a törési kockázat (46). Gyermekkori rosszindulatú megbetegedést túlélők között több tanulmány igazolt csonttritkulást (12, 18, 26).

Gyermekekben, akikben normálisan a csonttömeg növekedését, és nem csökkenését kellene megfigyelnünk, a felnőttkori szekunder oszteoporózishoz vezető okok járulnak hozzá – egyenként vagy több tényező kölcsönhatásaként – a csontanyagcsere-háztartás dinamikus egyensúlyának kisziklásához.

1. A csontrendszer mechanikai terhelése a csontok tömegét növeli, míg a fizikai terhelés csökkenése (immobilizáció súlyos betegség, pl. daganat, baleset miatt) csontvesztést okoz, amelyet súlyosbíthat az immobilizáció kapcsán alkalmazott tartós heparinkezelés (25).
2. A daganatellenes kezelés következtében kialakuló mucositisben, komplex táplálkozási zavarban csökken a kalcium, a foszfát, a fehérjék és a csontanyagcserében szerepet játszó A-, C-, D-, K-vitaminok felszívódása (4, 50).
3. Kedvezőtlenül befolyásolja a csontanyagcsere egyensúlyát a tartós antikonvulzív kezelés pl. agydaganatban, agyi metasztázisokban (54).
4. Bizonyos, a daganatellenes kezelés hatására kialakuló endokrin eltérésekben, így növekedési hormon-hiányban, hipogonadizmusban, hipertireózisban, primer vagy iatrogén hiperkorticizmusban is oszteoporózissal kell számolnunk (15, 53).
5. Megfigyelhető a csontsejtekre ható citokinek regulációs zavara, a monociták IL-1-, TNF $\alpha$ -, GM-CSF- és IL-6-

A vizsgálat az MKOT/2008 Sanofi díj, ETT 396/2006, ETT 225/2002 és ETT 443-01 pályázatok, valamint a Leukémiás Gyermekekért Alapítvány és TÁMOP 4.2.1.B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatásával készült.

termelése fokozódik (14). A citopénias gyermekeknek adott adjuváns GM-CSF is fokozza az oszteoklaszt-prekurzorok képződését és oszteoklasztá differenciálódását.

6. Ritkán paraneopláziás szindróma részeként látunk oszteoporózist, oszteomaláciát pl. malignus Schwannomában.
7. A citosztatikus kezelés hepatotoxikus hatása, ill. a hepatitiszt követő májbetegség ugyancsak hozzájárulhatnak a daganatbetegek oszteoporózisához.
8. A citosztatikus kezelés direkt oszteoporózist okozó mellékhatása jól ismert (55).

A helytelen diéta, a túlsúly, a mozgásszegény életmód, a vesekárosodás és következményei, a csontritkulásban kóroki szerepet játszó lobsejtek és citokinek egyúttal fokozott kockázati tényezőt képviselnek a kardiovaszkuláris betegségek vonatkozásában. A közös kóroki háttér szerepét támasztja alá a biszfoszfonátok jótékony hatása a kardiovaszkuláris rendszerre illetőleg a sztatinok kedvező hatása a csontanyagcserére (28). Csontritkulás és kardiovaszkuláris események asszociációját észlelték gyermekkori agytumortúlélőkben (27). Hazánkban az antraciklinek igazolt késői kardiotoxicitásán túl nem vizsgálták még a rosszindulatú megbetegedésekből gyógyult gyermekek kardiovaszkuláris funkcióit (21).

## BETEGANYAG ÉS MÓDSZEREK

### Betegek

2002 és 2008 között 115 betegben (65 fiú, 50 lány, átlagéletkor a vizsgálat idején: 14,6±4,9 év, tartomány: 7,1–25,3 év, átlagos követési idő: 7,1 év, tartomány: 2,2–23,4 év) vizsgáltuk a glomerulus- és tubulusfunkciókat. A betegek átlagéletkora a diagnózis megállapítása idején 5,3 év volt (tartomány: 0,3–20,2 év).

Minden tartós túlélőt egy alkalommal vizsgáltunk, a szervkárosodást mutatókat gondozásba vettük, de adataikat kutatási célra nem használtuk fel.

A tartós remisszióban levő betegeket 3 csoportra osztottuk, mivel a retrospektív tanulmány által átfogott 24 év során, 1984 és 2008 között, azonos daganatbetegség esetében is több különféle kemoterápiás protokollt alkalmaztunk. Hatvan leukémia-limfóma túlélőt (37 fiú és 23 leány, átlagéletkor: 7,2±4,7 év, tartomány: 0,5–20,2 év), 22 WT beteget (14 fiú és 8 leány, átlagéletkor: 2,9±2,3 év, tartomány: 0,3–9,0 év) és 33 (más) szolid tumoros beteget (9 fiú és 24 leány, átlagéletkor: 4,2±4,9 év, tartomány: 0,5–17,0 év) vizsgáltunk a nefrotoxicitás felmérése céljából (1. táblázat). A leukémiás és limfómás betegek a BFM protokolloknak megfelelő kezelésben részesültek. A BFM pro-

**1. táblázat.** A késői nefrotoxicitás során vizsgált 115 beteg kórisméje és kezelési protokolljai

Diagnózis	Betegek száma	Kezelés
Akut limfoblasztos leukémia	48	ALL-BFM 90/95
Akut mieloid leukémia	3	AML-BFM 93/98
Non-Hodgkin-limfóma	4	NHL-BFM 95
Hodgkin-limfóma	5	DAL-HD
Központi idegrendszeri tumorok	2	MGYT GYOS agytumor protokoll
Neuroblasztóma	15	OPEC/OJEC
Wilms-tumor	22	SIOP
Ewing-szarkóma	6	CWS /Euro-Ewing
Oszteoszarkóma	3	COSS
Retinoblasztóma	2	CEV
Lágyrész-szarkóma	1	CWS
Csírsejtes tumorok	4	BEP

tolok közös eleme volt a nagy dózisu (HD) metotrexát (MTX), az antraciklinek, a ciklofoszfamid (CYC) valamint a magas rizikójú (HR) és a Burkitt-leukémia/limfóma betegek esetében az ifoszfamid (IFO). Huszonegy WT beteg heminefektómián esett át, pólusreszekciót 1 esetben végeztünk. A standard (SR) és a közepes rizikójú (IR) betegek (18 eset) vinkrisztin (VCR), epirubicin (EPI) és D-aktinomicin, míg a HR betegek (4 eset) az előbbieket mellett IFO és carboplatin (CARBO) kezelésben részesültek. Tizenegy WT beteg lokális irradiációban is részesült. A szolid tumoros betegek: 15 neuroblasztóma/primitív neuroektodermális tumor (PNET), 6 Ewing-szarkóma, 4 csírsejtes tumor, 3 oszteoszarkóma, 2 központi idegrendszeri tumor, 2 retinoblasztóma és 1 lágyrész-szarkóma kezelési sémáiban szerepeltek az IFO, a platinaszármazékok és a HD MTX, vagy e szerek kombinációi.

Az oszteoporózis és a kardiovaszkuláris rizikó szűrése tekintetében nem sikerült minden vesetoxicitás szempontjából vizsgált beteget megvizsgálni. Az elvégzett vizsgálatokban csak a betegek egy részénél volt átfedés.

### A vesekárosodás vizsgálata

A glomeruláris funkció jellemzésére vizsgáltuk a szérum-cisztatin C (cysC) koncentráció meghatározását tumoros gyermekbetegekben, amelyet korreláltattunk a klasszikus GFR mérésre használt paraméterekkel, mint a szérum-kreatinin (Scr) és az 1/cysC illetve a Counahan-képlet alapján számított kreatinin-clearance (CCounahan).

A tubuláris funkciók izolált vizsgálata céljából elemeztük a proteinuriát, a mikroalbuminuriát (MA) és a vizelet N-acetil-beta-D-glükózaminidáz (NAGase) aktivitás vizelet-kreatininkoncentrációra normált értékeit.

#### *A csontanyagcsere-háztartás vizsgálata*

A csontlebontást a csont szerves állományának több mint 90%-át kitevő I. típusú kollagén lebontási terméke, a C-terminális telopeptid (CTX) szérum-szintjének meghatározásával vizsgálhatjuk. A CTX szérum-szintje nő az életkorral és az oszteokalcinhoz hasonlóan diurnális variabilitást is mutat. A felépülést az oszteoblasztok által termelt szérum-oszteokalcin (OC) szint, a szérum- vagy össz-alkalikus foszfatáz aktivitása (ALP), még pontosabban a csontspecifikus izoenzim-szint (BAP) jelzik. Az OC szintje fiziológiásan magasabb gyermekekben főként az első életévben és a pubertás során, továbbá diurnális változások is befolyásolják.

Az oszteopénia kórereditének tisztázására meghatároztuk a csontanyagcsere-re ható hormonszinteket: a teljes és intakt parathormon (PTH), a 25-OH-kolekalciferol, kalcitonin, pajzsmirigyhormonok, kortiko- és szexuáliszteroidok vérszintjeit. A laboratóriumi vizsgálatokkal párhuzamosan „dual energy X-ray absorptiometry” (DEXA) vizsgálatokat végeztünk a lumbális gerincen és a femurnyakon.

#### *A kardiovaszkuláris rizikó vizsgálata*

A leukémiából és daganatos betegségből gyógyult gyermekek számára a következő vizsgálati protokollt dolgoztuk ki:

1. Antropometriai vizsgálatok: mérjük a testsúlyt és testhosszat, meghatározzuk a percentil értékeket, a testfelszínt és a testtömegindexet (BMI). Meghatározzuk és az életkorhoz viszonyítjuk a Tanner-stádiumokat.
2. Biokémiai markerek: meghatározzuk a teljes vérképet, az éhgyomri vércukorszintet, a szérum-lipid- és lipoproteinszinteket, a CRP-t, a fibrinogénkoncentrációt, valamint a plazma-homociszteinszintet.
3. Műszeres vizsgálatok: meghatározzuk valamennyi beteg vérnyomását, szükség esetén ABPM készüléssel. A szív elektromos funkcióját nyugalmi, szükség esetén terheléses EKG, illetőleg Holter-monitor alkalmazásával, anatómiai, áramlási, nyomási viszonyait és kontraktilis funkcióját echokardiográfiás vizsgálattal jellemezzük. Az endotélfunkció non-invazív vizsgálata Celermajer FMD módszere alapján történik (13). A brachialis artéria vaszkuláris tanulmányozását non-invazív módon végeztük. Magas frekvenciájú ultrahangkészüléket alkalmaztunk ahhoz, hogy megmérjük a reaktív hiperémiára (FMD, endotélfüggő dilatáció) és gliceril-trinitrát (NTG,

endotélindependens dilatáció) bekövetkező százalékos artériás átmérő-változásokat. Transztorakális UH-vizsgálatot végeztünk a szisztolés (Aos) és diasztolés aortaátmérők (Aod) meghatározása céljából. Ezen adatok felhasználásával számítottuk ki az aorta elasztikus tulajdonságára jellemző paramétereket: az aorta strain százalékot ( $100 \times (Aos-Aod)/Aod$ ), az aorta disztenziabilitási indexet  $\text{cm}^2\text{dyn}^{-1}$  mértékegységben és az aortamerevségi indexet.

## EREDMÉNYEK

### *Nefrotoxicitás*

A glomeruláris funkció jellemzésére elsőként validáltuk a szérum-cisztatin C (cysC) koncentráció meghatározását tumoros gyermekbetegekben. Szignifikáns korrelációt találtunk a cysC illetve a szérum-kreatinin (SCr) és az  $1/\text{cysC}$  illetve a Counahan-képlet alapján számított kreatininclearance között (CCounahan). Megállapítottuk, hogy a cysC szignifikánsan megemelkedett ciszplatinnal, MTX, CYC, IFO és e szerekkel történt kombinált kezelés esetén, a legmagasabb értéket az egy vesével rendelkező, magas grádusú és stádiumú betegségük miatt fenti szerekkel kezelt Wilms-tumor (WT) túlélőkben találtuk. Mindezek miatt cysC-méréssel pontosan monitorozhatjuk a glomeruláris funkció változását daganatos gyermekben (5).

A tubuláris funkciók izolált vizsgálata céljából elemeztük a proteinuria, a mikroalbuminuria (MA) és a vizelet N-acetil-beta-D-glükózaminidáz (NAGase) aktivitás vizelet-kreatininkoncentrációra normált értékeit. Makroszkópos proteinuriát 30 betegben észleltünk, akik közül 3 beteg proteinuriája miatt ACE-gátló kezelést igényelt. Fenti kezelés mellett proteinuriájuk javult. Sem a proteinurás betegek, sem a daganatos gyermekek nem különböztek a kontrolloktól az ACE I/D polimorfizmus tekintetében. Patológiásan emelkedett vizelet-NAGase-aktivitást a leukémia-limfóma (LL) túlélők 38%-ában, a szolid tumor (ST) túlélők 54%-ában és a WT-túlélők 20%-ában találtunk. A patológiás MA hasonló megoszlást mutatott. Megállapítottuk, hogy enyhe/középsúlyos szubklinikai tubuláris károsodás figyelhető meg sok késői túlélőben és a legtöbb beteg akut nefrotoxicitása spontán javulást is mutat (6). A vesekárosodás okainak és mértékének tanulmányozása mellett vizsgáltuk a megelőzés és kezelés lehetőségeit. Megállapítottuk, hogy az egyes terápia-modalitások mellékhatás-profiljának pontos feltérképezésével olyan kezelési sémák alakíthatók ki, amelyek a maximális hatékonyság mellett a legkevésbé károsítják a szervezetet. Emellett a szupportáló kezelés fegyvertárának olyan fejlesztése szükséges, amely alkalmas az optimális kezelési sémák ellenére is fenyegető nefrotoxikus mellékhatások megelőzésére, illetőleg kezelésére. A vesevé-

dő gyógyszerek és eljárások szerepének pontos tisztázását gondosan megtervezett és kivitelezett, multicentrikus klinikai tanulmányok segítségével érhetjük el (7, 8, 10, 47).

### *Oszteoporózis*

Patológias csontháztartásra vonatkozó értéket a betegek 69%-ában találtunk. A csontépítés markerei közül eltérés mutatkozott az OC értékében, mely (átlag $\pm$ SD: 79,5 $\pm$ 54,6 ng/mL) a normál tartomány (5–25 ng/mL) felső határának mintegy háromszorosa. A vizsgált 112 beteg közül 65 gyermeknél emelkedett szérumszintet találtunk. A csontlebontási markerek közül a CTX (átlag $\pm$ SD: 956 $\pm$ 540 pg/mL) átlagértéke mintegy másfélszerese volt a referenciatartomány felső határának (150–600 pg/ml). Egyénileg vizsgálva 94 gyermeknél találtunk magasabb értékeket. A többi laboratóriumi paraméterben nem találtunk szignifikáns eltérést. A legalacsonyabb DEXA-értéket a szolid tumor-túlélőkben találtuk.

### *Kardiovaszkuláris rizikó*

Az egészséges kontroll csoportban alacsonyabb trigliceridszinteket mértünk (0,75 $\pm$ 0,29 vs. 1,10 $\pm$ 0,59 mmol/l,  $p=0,001$ ). A kontroll csoport szignifikánsan nagyobb FMD% válasszal (13,13 $\pm$ 2,44% vs. 9,14 $\pm$ 6,43%,  $p=0,01$ ), aortadisztenzibilitással (14,57 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup> $\pm$ 4,16 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup> vs. 8,31 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup> $\pm$ 6,37 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup>,  $p=0,02$ ), aortafeszüléssel (strain-nel) (18,22 $\pm$ 5,20% vs. 10,93 $\pm$ 8,39%,  $p=0,01$ ) és alacsonyabb merevségi index-szel (2,08 $\pm$ 0,63 vs. 5,21 $\pm$ 5,0,  $p=0,03$ ) rendelkezett, mint a vizsgálati csoport. Nem találtunk eltérést az NTG% értékekben. Szignifikáns eltérések mutatkoztak az ST, és a LL, valamint WT csoport között az FMD válasz (7,77 $\pm$ 2,93% vs. 9,47 $\pm$ 7,28% és 9,47 $\pm$ 4,97%,  $p=0,01$ ) és a disztenzibilitás (7,2 $\pm$ 3,87 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup> vs. 8,33 $\pm$ 6,67 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup> and 9,94 $\pm$ 7,73 cm<sup>2</sup>dyn<sup>-1</sup>,  $p=0,02$ ) tekintetében. A multivariáns regressziós modell alapján az aortadisztenzibilitás és a trigliceridszint hozható szoros összefüggésbe az FMD% értékekkel (béta=0,3, R<sup>2</sup>=0,21,  $p=0,019$  and béta=0,32, R<sup>2</sup>=0,26,  $p=0,01$ ) (29).

## MEGBESZÉLÉS

Első ízben nyertünk nemzetközi kongresszusokon és szaklapokban ismertetett, komprehenzív hazai adatokat a daganatbetegségből gyógyult tartós túlélő gyermekek vesekárosodásáról, oszteoporózisáról, kardiovaszkuláris funkciójáról és kockázati tényezőiről. A glomeruláris és a tubuláris funkciók károsodását ritkábban és kevésbé súlyos formában észleltük a betegekben, mint a többi vizsgált. A vizsgált csoportban az átlagos utánkövetési idő hosszabb volt, mint a közölt vizsgálatokban, ami lehetőséget teremtett a vesefunkció regenerálódására (1, 3, 11, 36). Több megfigyelés szerint a ciszplatin és az ifoszfamid okozta veseká-

rosodás utáni vesefunkció-javuláshoz akár 7 év is szükséges lehet (3, 11). A csökkent proximális tubuláris funkciót a lizoszomális enzim, a NAGase megnövekedett exkréciója jelezte a leukémia/limfómás betegek 38%-ában, a szolid tumoros betegek 54%-ában és a WT-túlélők 20%-ában. Fink és mtsai drámaian magas enzimuriát észleltek egy hónappal a csontvelő-transzplantációt (CSVT) követően. Az általunk vizsgált betegek között 3 autológ CSVT-túlélő fordult elő. Közülük 2 betegnek magas korszpecifikus NAGi (0,37 and 0,95  $\mu$ mol/perc/mmol) és magas cysC (1,83 és 1,09 mg/L) értéke volt. Két beteg szenvedett hepatorenális szindrómában (HRS), amely Fink és mtsai megfigyeléséhez hasonlóan kiemelkedően magas enzimuriával járt (22). Az utóbbi évek vizsgálatait szerint az endotélisérülés, ami HRS-ben megfigyelhető, felelős lehet a szérum NAGase-aktivitás megemelkedésért, főként csökkent glomeruláris funkció esetén (44).

Más vizsgálatokhoz hasonlóan, eredményeink szerint a platinaszármazékok, a ciklofoszfamid, ifoszfamid és nagy dózisú metotrexát illetve ezek kombinációi vezetnek késői tubuluskárosodáshoz daganatos gyermekekben (35, 39, 48). Patológias NAGase- és MA-ürítést találtunk a magas rizikójú WT-túlélőkben, akik, szemben a normális NAGi- és MA-értéket mutató standard és intermedier rizikójú WT-os gyermekekkel, ifoszfamid- és carboplatin-kezelésben részesültek. A proximális tubulusfunkció-károsodás a magas rizikójú WT-túlélők mellett a (más) szolid tumoros betegekben volt a leggyakoribb és legsúlyosabb. A szolid tumoros betegek többsége részesült ciklofoszfamid-, ifoszfamid-, platinaszármazék- vagy nagy dózisú metotrexát-kezelésben, önállóan vagy kombinációban.

A tartós túlélők követése során gyakoriak a mozgásszervi panaszok, elsősorban a spontán vagy különösen terhelésre jelentkező csontfájdalom. Radiológiai vizsgálatok mellékleteként gyakran észlelhetünk csökkent ásványianyag-tartalomra utaló csonttrajzolatot mind a trabekuláris, mind a kortikális csontokon (20). Mindezek a panaszok, leletek felvetették annak a lehetőségét, hogy az alapbetegség, illetőleg annak kezelése megváltoztatja a csontépítés és csontlebontás egyensúlyát, ami oszteoporózishoz vezethet, ezáltal ronthatja a gyermekek életminőségét (25). Laboratóriumi és képalkotó módszerekkel időben kimutatható a csontlebontás és csontépítés egyensúlyának megváltozása, mely lehetőséget teremt a kevésbé tanulmányozott késői mellékhatás objektív megítélésére, valamint a korai beavatkozásra. Azonban mind a laboratóriumi módszerek, mind a képalkotó diagnosztika terén az alkalmazott módszerek nagy diverzitása észlelhető a különböző szerzők között, így a különféle módszerekkel meghatározott oszteoporózis nehezen összehasonlítható. A szerzők egy része a gyógyult tumoros gyermekek csontanyagcseréjét csak csontsűrűség mérésével vizsgálta, míg mások a laboratóriumi módszereket részesítették előnyben (4,16, 30–32, 41, 42, 45, 49).

## 2. táblázat. Javasolt protokoll a szervkárosodások felmérésére

Szervkárosodás	Vizsgálati módszer
Nefrotoxicitás	szérum-cisztatin C vizelet-NAgase-aktivitás DEXA oszteokalcin βCTX
Osteoporózis	D vitamin parathormon sTSH Pubertáskor után: nemi hormonok EKG echokardiográfia
Kardiovaszkuláris rizikó	húgysav lipoprotein A, koleszterin, triglicerid

NAgase: N-acetil-béta-D-glükózaminidáz, DEXA: „dual energy X-ray absorptiometry”, CTX: C-terminális telopeptid, TSH: pajzsmirigy-stimuláló hormon

A vizsgálatunk alapján a daganatos betegség miatt kezelésben részesült tartós túlélő fiatalokban csökkent endotélfunkcióval és károsodott aorta elasztikus tulajdonsággal kell számolnunk egyéb rizikófaktorok hiányában is. Az FMD% és az aortamerevség paraméterek korai intermedier markerei a kardiovaszkuláris betegségek kifejlődésének (2, 33, 37, 38, 51). Ezek a kedvezőtlen változások nem magyarázhatóak az ismert kardiovaszkuláris rizikótényezőkkel. Az eredményeink összhangban állnak más munkacsoportokéival (19).

A komplex gondozási program, a „debreceni modell” alapján hatékony szekunder és terciér prevenciók stratégia kidolgozása válik lehetségessé, amely hozzájárulhat a betegcsoport életminőségének javulásához, a felnőtt életüket kedvezőtlenül befolyásoló, a népbetegségek csoportjába sorolható csontritkulás és kardiovaszkuláris morbiditás csökkenéséhez. A fenti kutatási modell már több gyermekonkológiai központban bevezetésre került a mindennapi orvosi gyakorlatban is, bár a laboratóriumi módszerek elérhetőségének különbsége miatt helyenként némi korlátozással. Azonban vannak olyan vizsgálatok, melyek elengedhetetlenül szükségesek a mindennapi késői túlélő gondozás során is (2. táblázat).

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munkát az Egészségügyi, Szociális és Családügyi Minisztérium ETT 225 és 396 számú pályázatai és a „Leukémiás gyermekekért” alapítvány támogatta. Bárdi Edit dr. a kísérletes munka végzése idején a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet munkatársa volt. Bende Marianna<sup>1</sup>, Bodó Tímea<sup>1</sup>, Horváth Ágnes<sup>2,1</sup>, Riz Ádám<sup>1</sup> és Sándor Laura<sup>1</sup> a DEOEC

Gyermekgyógyászati Intézet<sup>1</sup> és Belgyógyászati Intézet<sup>2</sup> tudományos diákkörös hallgatóiként vettek részt a munkában. A statisztikai analízist Karányi Zsolt (DEOEC Belgyógyászati Intézet, I. Belklinika) segítségével végeztük.

## IRODALOM

- Arndt C, Morgenstern B, Miser J, et al. Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. *Med Pediatr Oncol* 32:93–96, 1999
- Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 140:669–682, 1994
- Ashraf MS, Skinner R, Pearson AD, et al. Late reversibility of chronic ifosfamide-associated nephrotoxicity in a child. *Med Pediatr Oncol* 28:62–64, 1997
- Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, et al. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer* 11:35–39, 1998
- Bárdi E, Bobok I, Oláh VA, et al. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 10:1145–1147, 2004
- Bárdi E, Oláh VA, Bartyik K, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function of childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 43:668–673, 2004
- Bárdi E, Bobok I, Kiss Cs. Daganatos gyermekek vesekárosodása. A megelőzés és a kezelés lehetőségei – összefoglaló klinikai tanulmány. *Hypertonia és Nephrologia* 8:162–170, 2004
- Bárdi E, Bobok I, Oláh VA, et al. Anthracyclin antibiotics induce acute tubular toxicity in children with cancer. *Pathol Oncol Res* 13:249–253, 2007
- Bárdi E, Bodó T, Kiss C. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Nephrol* 22:1638–1638, 2007
- Bárdi E, Dobos É, Kappelmayer J, et al. Effect of corticosteroids on serum cystatin C level. *Pathol Oncol Res* 16:453–456, 2010
- Brock PR, Kolioukas DE, Barratt TM, et al. Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 118:531–534, 1991
- Caste SC, Rai SN, Fleming K, et al. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 46:77–87, 2006
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis. *Lancet* 340:1111–1115, 1992
- Cheung WW, Zhan JY, Paik KH, et al. The impact of inflammation on bone mass in children. *Pediatr Nephrol*, 2011, DOI: 10.1007/s00467-010-1733-5
- Chiodini J, Scillitani A. Role of cortisol hypersecretion in the pathogenesis of osteoporosis. *Recent Prog Med* 99:309–313, 2008
- Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, et al. Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3121–3129, 1998
- Curry HL, Parkes SE, Powell JE, Mann JR. Caring for survivors of childhood cancers: the size of the problem. *Eur J Cancer* 42:501–508, 2006
- Demark-Wahnefried W, Werner C, Clipp EC, et al. Survivors of childhood cancer and their guardians. *Cancer* 103:2171–2180, 2005
- Dengel DR, Ness KK, Glasser SP. Endothelial function in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:20–25, 2008
- Elmantaser M, Stewart G, Young D, et al. Skeletal morbidity in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 95:805–809, 2010

21. Erlaky H, Tóth K, Szabolcs J, et al. Az antraciklinek kardiotoxikus hatásának kivédése gyermekekben. *Magyar Onkológia* 50:25–32, 2006
22. Fink JC, Cooper MA, Burkhart KM, et al. Marked enzymuria after bone marrow transplantation: a correlate of veno-occlusive disease-induced “hepatorenal syndrome”. *J Am Soc Nephrol* 6:1655–1660, 1995
23. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *Eur J Cancer* 45:992–1005, 2009
24. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297:2705–2715, 2007
25. Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:335–348, 2002
26. Goldbloom EB, Cummings EA, Yhap M. Osteoporosis at presentation of childhood ALL: management with pamidronate. *Pediatr Hematol Oncol* 22:543–550, 2005
27. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 97:663–673, 2003
28. Isidori AM, Giannetta E, Pozza C, et al. Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 28:73–79, 2005
29. Jeney Z, Bárdi E, Magyar T, et al. Elevated triglyceride levels in long-term childhood cancer survivors are associated with impaired vascular endothelial function and aortic stiffness. (submitted to *Pediatr Blood Cancer*)
30. Kaste SC, Rai SN, Fleming K, et al. Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 46:77–87, 2006
31. Kaste SC, Ahn H, Liu T, et al. Bone mineral density deficits in pediatric patients treated for sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 50:1032–1038, 2008
32. Kaste SC, Metzger ML, Minhas A, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma survivors at negligible risk for significant bone mineral density deficits. *Pediatr Blood Cancer* 52:516–521, 2009
33. Kelly AS, Kaiser DR, Dengel DR. Comparison of B-mode and echo-tracking methods of assessing flow-mediated dilation. *Ultrasound Med Biol* 30:1447–1449, 2004
34. Klaus C, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 21:151–159, 2006
35. Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, et al. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 12:572–575, 1998
36. Kopecna L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratisl Lek Listy* 102:357–360, 2001
37. Lacombe F, Dart A, Dewar E, et al. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 13:1040–1045, 1992
38. Lilien MR, Stroes ES, Op’t Roodt J, et al. Vascular function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 41:684–691, 2003
39. Loebstein R, Atanackovic G, Koren G, et al. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 39:454–461, 1999
40. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, et al. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978–1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 42:1981–2005, 2006
41. Meral GA, Erkan C, Halil S, et al. Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:102–107, 2010
42. Nachmann JB. My aching bones: skeletal complications of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 46:1, 2006
43. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355:1572–1582, 2006
44. Olah VA, Price RG, Csathy L, et al. Age difference of serum  $\beta$ -N-acetyl-hexosaminidase (NAG) activity. *Clin Chem Lab Med* 42:305–306, 2004
45. Petraroli M, D’Alessio E, Ausili E, et al. Bone mineral density in survivors of childhood brain tumors. *Childs Nerv Syst* 23:59–65, 2007
46. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 115:3318–3325, 2005
47. Rényi I, Bárdi E, Udvardi E, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin’s lymphoma. *Pathol Oncol Res* 13:57–62, 2007
48. Rossi R, Danzebrink S, Hillebrand D, et al. Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatin. *Med Pediatr Oncol* 22:27–32, 1994
49. Ruza E, Sierrasesúmaga L, Azcona C, et al. Bone mineral density and bone metabolism in children treated for bone sarcomas. *Pediatr Res* 59:866–871, 2006
50. Simmons JH, Chow EJ, Koehler E, et al. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: Treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, DOI: 10.1002/pbc.2294
51. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3089–3095, 2004
52. Török S, Borgulya G, Schuler D. A gyermekkori rosszindulatú daganatok gyakoriságának és túlélési mutatóinak változásai 1988–1997 között az országos gyermektumor regiszter adatai alapján. *Orvosi Hetilap* 142:1211–1215, 2001
53. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 32:272–278, 1999
54. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, et al. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 112:1–10, 2010
55. Warner JT, Evans WD, Webb DK, et al. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 45:544–551, 1999