



GYERMEKKORI AGYDAGANATOKRÓL

Írta:

**Dr. Garami Miklós
Prof. Dr. Kiss Csongor**

Segítő füzetek 4.

Dr. Garami Miklós — Prof. Dr. Kiss Csongor

Gyermekkori agydaganatokról

Magyar Gyermekonkológiai
Munkacsoport tagjai

Készült az Egészségügyi Minisztérium
támogatásával.

Lektorálta:

Prof. Dr. Fekete György

Prof. Dr. Schuler Dezső

Szerkesztette:

Takácsné Stalter Judit, Bálint Zsolt

Együtt a Daganatos Gyermekéért Alapítvány

Felelős kiadó:

Dr. Bakó Katalin

Országos Szövetség a Daganatos és
Leukémiás Gyermekéért

Nyomdai munkák:

Druk-ker Kft. - Budapest

Hasznos információk

Kezeléseket végző kórház neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____ Fax: _____

A gyermek orvosának neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Főnővér neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Pszichológus neve: _____

Telefon: _____ Mobil: _____

Támogató alapítvány neve: _____

Címe: _____

Telefon: _____

Ambuláns rendelési idő: _____

Hétfő: _____ Kedd: _____

Szerda: _____ Csütörtök: _____

Péntek: _____

Mentők telefonszáma: _____

Mi az agydaganat?

Agydaganatnak az a daganat nevezhető, amely magából az agyból, vagyis annak valamely sejtjéből indul ki. A központi idegrendszeri daganatok — így az agydaganatok többsége — nem az **idegsejtekből** (neuronokból) indulnak ki, hanem leggyakrabban a **támasztósejtekből**, azok különböző formáiból erednek (gliomák). Valódi idegsejt eredetű daganatok az agyban nagyon ritkán fordulnak elő. Daganatok nem csak a támasztó- és idegsejtekből, hanem az agy- és a gerincvelő, valamint burkaik felépítésében részt vevő és bennük jelenlévő bármilyen más sejtből — így az ereket felépítő sejtekből, fehérvérsejtekből, az agykamrákat bélelő sejtekből stb. — is keletkezhetnek.

Előfordulási gyakoriság (epidemiológia)

Gyermekkorban a szolid tumorok között leggyakoribbak a központi idegrendszeri daganatok. Gyakoriságuk az egyes földrészeken különböző; hazánkban az összes gyermekkori tumoros megbetegedés csaknem egyharmadát teszik ki, éves incidenciájuk (új megbetegedések száma) 42/1 000 000 gyermek. A gyermekkori agydaganatok diagnózisával és kezelésével kapcsolatban feltétlenül hangsúlyozni kell, hogy az eredmé-

nyes kórismézés és ellátás csak több szakma szoros együttműködésével lehetséges (családorvos, gyermekneurológus, radiológus, nukleáris diagnoszta, gyermekidegsebész, sugárterapeuta, gyermekonkológus, pszichológus, rehabilitációs szakember, szociális gondozó).

Az agydaganat kialakulásának oka (etiológia)

A betegség keletkezésének oka nem ismert. Bizonyos genetikailag meghatározott betegségekben gyakoribb az előfordulásuk.

Az élet első évében a supratentorialis (elülső koponya gödri) daganatok dominálnak, később ez az arány megfordul, és az infratentoriális (hátsó koponyagödri) részből kiinduló daganatok fordulnak elő gyermekkorban (astrocytoma, medulloblastoma, ependymoma, primitív neuroectodermalis tumorok (PNET)).

Leggyakoribb agytumorok gyermekkorban

- medulloblastoma
- cerebellaris astrocytoma

Tünetek

Mivel az agy be van zárva a koponyába, amely nem

tud tágulni, a növekvő daganat növeli a koponyán belüli nyomást. Az agydaganat tüneteit okozhatja a tumor közvetlen hatása az agyidegekre, vagy okozhatja a koponyaűri nyomás növekedése. A tünetek attól is függenek, hogy az agy mely része érintett. Az agydaganatok nem terjednek szét a test más részeibe, mint a más szervekből kiinduló rosszindulatú daganatok.

A betegség lefolyására jellemző, hogy a panaszok és a tünetek a betegség előrehaladtával változatossá válnak, fokozódnak. Rövidebb időszakra ugyan kisfokú javulás lehetséges — például, amikor a kialakuló varrattágulás miatt átmenetileg csökken a koponyaűri nyomás — ha azonban hosszabb időszakot tekintünk át, egyértelmű a betegség progressziója.

A kórelőzmény időtartama az egyes agydaganat típusokban különböző. A kórelőzmény többnyire pár hónaptól akár 1-2 évig is terjedhet. Ha a daganat rosszindulatú (malignus, gyorsabban növekszik), vagy ha a daganat korán okoz liquor (agyvíz) keringési zavart (középvonalban növekvő, kisagyi daganat, az agyvíz elfolyását akadályozó agykamrai daganat), akkor a kórelőzmény ennél rövidebb. Az akut kezdet nem jellemző, de előfordul, hogy az addig panaszt nem okozó daganat hirtelen bevérzik és így megnagyobbodik.

Csecsemőkorban a nyitott kutacsok miatt az agynyomás-fokozódás általában később alakul ki, de néhány nap alatt is kialakulhat például plexuspapilloma

vagy meningitis tumorosa esetén. Az első tüneteket lázas betegség vagy koponyatrauma előzheti meg. Ilyenkor a lázas betegség vagy a trauma a szervezetet legyengíti, és az addig rejtve maradt tünetek akut betegség képében jelentkezhetnek.

A tüneteket okozhatja

1. tömeghatás: emelkedett koponyán belüli (koponyaűri, intracranialis) nyomásra utaló panaszok és tünetek (fejfájás, hányás, papilla oedema), középvonali tömegáttolás (tudatzavar, ill. pupilla tágulat).
2. gócos eltérések: epilepszia, ill. különböző neurológiai góctünetek.

Mind az elsődleges agydaganatok, mind az agyi áttétek esetében jelentkező tünetek alapvetően a daganat nagyságától és annak elhelyezkedésétől függenek.

Az agydaganatos betegeknél gyakran jelentkező — de korántsem csak daganatra jellemző — tünetek

- fejfájás, a hányinger és a hányás (gyakran ébredés után lépnek fel, majd a nap folyamán enyhülnek),
- ataxia, bizonytalan járás, botlás, elesés,
- hallás-, látás- és beszédzavarok,

- hangulat- és személyiségváltozás,
- koncentrációs és emlékezőképesség romlása (memóriazavarok),
- epilepszaszerű görcsrohamok,
- zsibbadtság, bizsergés érzése a végtagokban,
- zavartság,
- lomhaság,
- aluszékonyság,
- koordinálatlan mozgás.

A fejfájás nem tipikus jellemző tünete az agytumornak. Intracranialis (koponyán belüli) tumorok fejfájás nélkül is kifejlődhetnek. Abban az esetben, amikor a tumor emelkedett intracranialis nyomást okoz, fejfájás jelenik meg (a betegség késői fázisában is jelentkezhet a fejfájás), időnként hányingerrel, vagy hányással együtt. A kopo-nyauíri térfoglaló folyamatok által kiváltott fejfájás legrosszabb a reggeli órákban. Köhögés fokozza a fájdalmat.

Kivizsgálás menete: a diagnózis felállítása

A kórisme igazolásában a részletesen kérdezett kórelőzmény, majd a gyermek belgyógyászati és neurológiai vizsgálata után a kétirányú koponya-röntgenfelvétel (varratszétvétel, intracranialis meszesedés,

nagyobb és destruált sella), a szemészeti (visus, látótér, pangásos papilla), az EEG-, valamint a CT- és MR-vizsgálat bír jelentőséggel. A diagnózis megállapításakor a megbetegedések közel felében a szemfenéken a papilla még ép, hiszen a csecsemő- és kisdedkorban a jelentős varratszétválás miatt agnyomási tünetek átmenetileg nem fejlődnek ki. Az EEG-görbén a daganatnak elhelyezkedésének megfelelően fokozódó lassulást találunk. Csecsemőkorban a koponya , ill. agyi ultrahangvizsgálat jelent nagy segítséget a diagnosztikában. Bizonyos esetekben a transcranialis Dopplervizsgálat, továbbá egyes esetekben az agytörzsi kiváltott potenciál vizsgálat is szolgálhat a daganattal kapcsolatos hasznos adatokkal. Az új vizsgáló módszerek közül hatékony segítséget jelent a pozitron emissziós tomográfia (PET), amely nemcsak a daganat méretéről és elhelyezkedéséről, hanem a daganatsejtek szaporodási képességével arányos anyagcsere aktivitásról is tájékoztat.

A lumbalpunkciót (az agyfolyadék vizsgálatát) agydaganat gyanúja esetén a nyúltvelői vagy a felső (kisagysátor) beékelődés veszélye miatt lehetőség szerint kerüljük, ha diagnosztikus célból mégis erre kényszerülünk, azt fekvő helyzetben végezzük, lassú cseppekben kevés liquort (agyfolyadékot) engedünk le, és erre lehetőleg olyan intézetben kerül sor, ahol szükség esetén azonnali idegsebészeti kezelésre is van lehetőség.

Vizsgálatok agytumor gyanúja esetén

- CT
- MR
- esetleg (f)PET, ill. SPECT ((funkcionális) Pozitron Emissziós Tomográfia rövidítése. A PET technológia egy olyan kamera, amely az emberi test funkcióról molekuláris és sejt szinten képes képeket alkotni. Ezáltal mintegy feltérképezi az emberben zajló kóros folyamatokat. *SPECT: single photon emission tomography*).
- EEG
- 2 irányú koponya rtg
- angiographia (érfestéses vizsgáló eljárás)
- liquor vizsgálat
- esetleg tumor marker vizsgálatok (a szervezetben meglévő enzimek, fehérjék változásából ad következtetési lehetőséget a daganatos megbetegedés igazolására v. elvetésére)

PET vizsgálat *javallatai* agydaganat esetén

- Műtétre alkalmas primer agytumor határainak és malignitásának pontos meghatározása olyan esetekben, amikor más diagnosztikus módszerekkel (CT, MRI, SPECT) ez nem lehetséges, és ezáltal a műtét indokoltsága válik kérdésessé.

- Eredetileg jóindulatú (benignus), már operált agytumor kiújulása, recidívája esetén a malignus elfajulás tisztázására azon esetekben, amikor más diagnosztikus módszerrel (CT, MRI, SPECT) ez nem lehetséges, és a tumor lokalizációja miatt a műtét javallata kérdéses.
- Sugár (irradiációs) és/vagy kemoterápiás kezelésben részesült malignus agytumrok esetében egyéb képalkotó eljárásokkal kimutatott elváltozás, vagy koponyaűri nyomásfokozódás esetén annak daganatos, vagy más szöveti elváltozással összefüggő eredetének elkülönítése céljából, ha az egyéb módszerek (CT, MRI, SPECT) eredményei nem segítenek a döntésben.

Differenciáldiagnózis

Tumorra utaló tüneteket okozhatnak:

- Gyulladás, fertőzőes állapot (infekció, agytályog, agyvelőgyulladás, agyhártyagyulladás),
- parazita, illetőleg protozoon okozta kórképek (toxoplasmosis, echinococcus, cysticercosis), fejlődési rendellenesség (hydrocephalus, porencephalia),
- vérzések

- ólommérgezés (bizonytalan járás, személyiségváltozás, fokozott intracranialis nyomás).

Kezelés

A gyermekkori agydaganatok kezelésében alapvető a műtét, de többnyire szükség van nagy dózisu (50-60 Gy) posztoperatív sugárkezelésre és egyes daganatfélésekben posztoperatív citosztatikus kezelésre is. A legjobb eredményt akkor várhatjuk, ha a daganatot sikerül radikálisan eltávolítani. Ugyanakkor a műtéti kockázat figyelembevételével, a gyermek élete és életminősége szempontjából az "optimális" megoldásra és nem az "abszolút" radikalitásra törekszik az idegsebész. Amennyiben a daganat kiirtása súlyos idegrendszeri sérüléssel járna, meg kell elégednünk a nem teljes (szubtotális) eltávolítással vagy akár a csak tüneti (palliatív) kezelés megoldással (ilyenkor többnyire az agyvíz elvezetésére összeköttetést biztosítanak az agykamrák és a hasüreg között: ventriculoperitonealis shunt behelyezése).

A kemoterápia elsősorban a viszonylag gyorsabban növekvő tumorokban, (pl. medulloblastomában) hatásos (növeli a túlélést). Kemoterápiát alkalmazunk differenciálatlan, vagy recidíváló gliomában és ependymomában, valamint csírasejtes tumorokban is. A kemo-

terápia eredményességének elsősorban a tumorsejtek viszonylag lassú osztódása szab határt; a vér-liquor gát a kemoterapeutikumnak a tumorszövethez jutását gátolhatja, bár a tumor, illetve a műtét ezt áttöri. Leghatásosabb szerekeknek — monoterápiában, illetőleg kombinációban — a carboplatin, a cisplatin, a cyclophosphamid és a vepesid bizonyultak. Meningealis vagy a meninxekhez (az agyhártyákhoz) közel eső tumorokban a methotrexat célzott adagolása hatásos lehet.

A túlélés "minősége" érdekében az alkalmazott protokollt a prognosztikai faktoroknak és a beteg várható tűrőképességének megfelelően egyénileg kell alkalmaznunk, valamint olyan támogató, kiegészítő (szupportív) kezelést kell beállítanunk, amely megelőzi, vagy legalábbis csökkenti a sugár- és citosztatikus kezelés okozta ártalmakat. Az irradiációs és a citosztatikus kezelés késői következménye lehet növekedésbeli elmaradás, csökkent IQ, tanulási és pszichés problémák, mozgásszervi — és hormonális zavarok, valamint ritkán újabb, második daganatos megbetegedés fellépte.

Nem agydaganatok (solid tumorok) agyi áttéteinek (metastasisainak) kezelése

Abban az esetben, ha különböző vizsgálatokkal csak

egy, izolált agyi metastasis mutatható ki és a test egyéb területén egyéb metastasis biztonsággal kizárható, idegsebészeti beavatkozás jön szóba. Abban az esetben, ha többszörös az agyi metastasis, vagy más áttéket találunk a testben, konzervatív kezeléshez kell folyamodni, így irradiáció, szteroidok, ill. esetlegesen kemoterápia jön szóba.

Sugárterápia (irradiáció) lehetséges szövődményei

- növekvő szöveti folyadék felhalmozódás, oedema (általában csak a kezelés ideje alatt, nem végleges állapot)
- idegrendszeri károsodások (az idegnyúlványt körülvevő szövetek lebomlása: demyelinisatio, elvelőtlenedés) (hetek, ill. hónapok múlva jelentkeznek)
- szövetelhalások (radionecrosis) (kb. 6 hónap, esetleg évek múlva jelentkeznek, irreversibilis).

Gondozás, követés

- Aktív kezelés alatt hetente ellenőrizzük a beteget.
- Később, a diagnózistól számított
 - 1. évben havonta,
 - 2. évben kéthavonta,
 - 3. évben 3 havonta,
 - 4. évben 4 havonta,
 - 5. évben félévente,
 - később évente ellenőrizzük a beteget.
- Az ellenőrzés során elvégzendő vizsgálatok:
 - Gondos fizikális vizsgálat, különös tekintettel az ideggyógyászati tünetekre .
 - Rendszeres vérnyomásmérés.
 - Koponya MR vizsgálat első évben félévente, később évente.
 - Endokrinológiai (hormon) vizsgálat (különösen fontos, ha a beteg irradiatióban részesült).
 - Laboratóriumi vizsgálatok: teljes vérkép, vizeletvizsgálat, vesefunkció (BUN, kreatinin, elektrolitok), májfunkció (SGOT, SGPT, GT, ALP, LDH).
 - Hasi UH vizsgálat évente (második tumor lehetősége).
 - EKG, ECHO vizsgálat évente (anthracyclinnel kezelt betegek esetében cardiotoxicus, esetleges szívkárosító hatás korai észlelése érdekében).

Gyógyíthatóság (prognózis)

Az agydaganatos gyermek gyógyulása ma már nem ritkaság. Erre elsősorban a radikálisan eltávolítható és szövettanilag benignus kisagyi astrocytomák és a szövettanilag benignus nagyagyfélteki daganatok sikeres műtétje után számíthatunk, de a malignus agytumороk komplex (műtéti, irradiációs, citosztatikus) terápiája is gyógyuláshoz vezethet. Ez utóbbi betegek 10 éves túlélése a jelenleg alkalmazott komplex terápiával mintegy 60%. Gyermekkori malignus agytumороkban kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek számít a nem teljesen eltávolítható (reziduális) tumor jelenléte, a liquor tumorsejt-pozitivitás, és/vagy metastasis fennállta a kórismézés időpontjában, vagy ha a beteg életkora 3 év alatt van a diagnózis megállapításakor. Olyan daganat esetében is, amikor csak subtotalis vagy palliatív műtétre volt lehetőség, a több évig tartó — akár öt évnél is hosszabb — túlélés sem ritka. Legkedvezőtlenebb kórjólatra a műtéttechnikailag radikálisan el nem távolítható, lassan osztódó (szövetileg alacsony grádusú), ezért a sugár- és kemorezisztens agydaganatok (például gliomák) esetében kell számolnunk.

AZ AGYTUMOROK KEZELÉSÉBEN HASZNÁLT GYÓGYSZEREK

CARBOPLATIN (Carboplatin, Paraplatin)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: infúzióban, 1 óra alatt.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml, feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, vízvisszatartás, vesefunkciók romlása, hányás, aphták, hajhullás, halláscsökkenés.

CARMUSTINE (BICNU)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: infúzióban, 1 óra alatt.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml, feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, vesefunkciók romlása, hányás, aphták, hajhullás, tüdőfibrózis.

CISPLATIN (Cisplatin)

Prehydrálás: 12 órás (CaCl₂ (Calcimusc), ill. MgCl (magnéziumklorid) só/cukor infúzió.

Beadás módja: ált. 5 ill. 24 órás infúzióban.

Posthydrálás: 24-48 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, vízvisszatartás, vesefunkciók romlása, hányás, aphták, hajhullás, halláscsökkenés.

CYCLOPHOSPHAMID (Citoxan, Endoxan)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: ált. 30-60 perces infúzió. Beadás előtt az adag 1/3-ának megfelelő mennyiségű uromitexan. A 4. és 8. órában szintén 1/3 dózisban uromitexan.

Posthydrálás: 24 óra, 3000 ml/m² feles só-5% glukóz.

Mellékhatások: csontvelő elégtelenség, véres húgyhólyag gyulladás, vízvisszatartás, hányás, aphták, hajhullás.

ETOPOSID (VP-16, Vepesid)

Prehydrálás: nem szükséges.

Beadás módja: 1-2 órás infúzióban (van tablettás adagolás is).

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: vérnyomásesés, allergiás reakció, csontvelő elégtelenség, aphták, idegrendszeri eltérések, ritmuszavar, hajhullás.

METHOTREXAT (MTX Lachema, Teva, Ebewe)

Prehydrálás: 12 órás lúgos (bikarbonáttal) só/cukor infúzió.

Beadás módja: 24 órás infúzióban, valamint a fenntartó kezelés alatt szájon át. Gerincsapolás során a gerincvelőűrbe.

Posthydrálás: 3000 ml/m²/nap bikarbinátos infúzió.

Mellékhatások: száj- és bélnyálkahártya elváltozások, felszívódási zavar, bőrelszíneződés, bőrgyulladás, vesekárosítás, idegrendszeri tünetek, májkárosítás, csontvelő elégtelenség.

Megjegyzés: Savanyú vizeletben a bomlástermék kicsapódik és veseelégtelenséget hozhat létre, ezért a vizelet alkalinizálása kötelező. Nagy adagoknál 36-42 óra múlva a toxikus hatás Ca-leucovorinnal felfüggesztendő!

SZTEROIDOK (Prednisolon, dexamethason, methyl-prednisolon)

Beadás módja: szájon át tablettá formájában, vagy kúp vagy injekció.

Mellékhatások: elhízás, vércukor és zsírszint emelkedés, só- és folyadék visszatartás, káliumvesztés, magas vérnyomás, gyomorpanaszok, gyomorfekély, izomgyengeség, csonttrikulás, növekedési zavar, bőrelváltozások, szőrösödés, psychosis, fehérvérsejtszám emelkedés, rossz sebgyógyulás, gombás fertőzések, szemelváltozások.

VINCA ALKALOIDOK (Vincristin, Vinblastin, Vindesin)

Beadás módja: kizárólag injekcióban.

Posthydrálás: ált. nem szükséges, esetleg 200-500 ml infúzió.

Mellékhatások: idegrendszeri eltérések, bélhűdés, csontvelő elégtelenség, hajhullás.

