

A táplálásterápia alkalmazásának szempontjai egy központi idegrendszeri daganatos csecsemő ellátása során

GYÖRKE ESZTER¹, VARGÁNÉ NÉMETH ANITA³, BALOGH MÁRTA², MASÁT PÉTER¹, BENYÓ GÁBOR¹, REINIGER LILLA⁴, NAGY GÁBOR⁶, HAUSER PÉTER⁵

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, ¹Gyermek-onkohematológiai centrum, ²Gyermek-gasztroenterológia, ³Dietetika, Szombathely; Semmelweis Egyetem, ⁴I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, ⁵II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ⁶Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Györke Eszter, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház,
Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, 9700 Szombathely,
Markusovszky L. u. 3–5. Tel.: 06/94/515-563,
e-mail: gyorke.eszter@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. augusztus 15.

Elfogadva:

2018. november 22.

Az atípusos teratoid/rabdoid tumor (ATRT) elsősorban 2 éves kor alatt jelentkező, ritka központi idegrendszeri daganat, melynek kezelése az idegsebészeti eltávolításon túl intenzív kemoterápiás kezeléssel és sugárterápiából áll. A betegség túlélési esélye a kombinált kezelés mellett sem kielégítő, az esetek több mint 60%-ában a kezelés befejezését követő 1 éven belül recidivál. Fiatal életkorban különösen fontos, hogy az agresszív kezeléseknél alkalmazásához a gyermeket megfelelő tápláltsági állapotban tudjuk tartani a kezelése során. Ez az ATRT esetében a típusos csecsemőkori előfordulás, illetve az idegsebészeti beavatkozást követő esetleges neurológiai szövődmények miatt komoly kihívást jelent az ellátó személyzet számára. Célunk egy 3 hónapos leány csecsemő esetének ismertetése kapcsán az ATRT kezelésének bemutatása és a táplálásterápia kezelésben betöltött szerepének hangsúlyozása. *Magy Onkol* 62:237–241, 2018

Kulcsszavak: atípusos teratoid/rabdoid tumor, kemoterápia, táplálásterápia, malnutrició, szarkopénia

The atypical teratoid/rhabdoid tumour (ATRT) is a rare type of central nervous system tumour appearing usually under 2 years of age. The survival of patients is insufficient despite the combined treatment (neurosurgical removal, intensive chemo- and radiotherapy). ATRT recurs one year after completion of treatment in 60% of cases. Maintaining appropriate nutritional status during treatment is of great importance in this young age group. Nutritional treatment of patients with ATRT is especially difficult due to young age and possible neurological sequelae. A successful case of a three-month-old female infant is presented, with special emphasis on the importance of feeding therapy.

*Györke E, Vargáné Németh A, Balogh M, Masát P, Benyó G, Reiniger L, Nagy G, Hauser P. Aspects of nutrition therapy of an infant with central nervous system tumour. *Magy Onkol* 62:237–241, 2018*

Keywords: atypical teratoid/rhabdoid tumour, chemotherapy, nutrition therapy, malnutrition, sarcopenia

BEVEZETÉS

A gyermekkori központi idegrendszeri daganatok különös jelentőségét egyrészt előfordulásuk gyakorisága, másrészt lokalizációjukból és a kezelésekkal szembeni rezisztenciájukból fakadó rossz prognózisuk adja. Ezek a tumorok felelősek a legtöbb halálesetért a malignus gyermekkori megbetegedések közül (1). Kifejezetten ritka és rossz prognózisú az atípusos teratoid/rabdoid tumor (ATRT), a rabdoid daganatok központi idegrendszerben előforduló fajtája, melynek előfordulási gyakorisága gyermekkorban 1-2% (2). Megjelenése újszülött- és kisdedkorban a legjellemzőbb. Az ATRT leggyakrabban a hátsó koponyagödörből indul ki (60%), de előfordulhat szupratentoriálisan is. A tünetek nagymértékben függenek a gyermek életkorától és a tumor lokalizációjától (3).

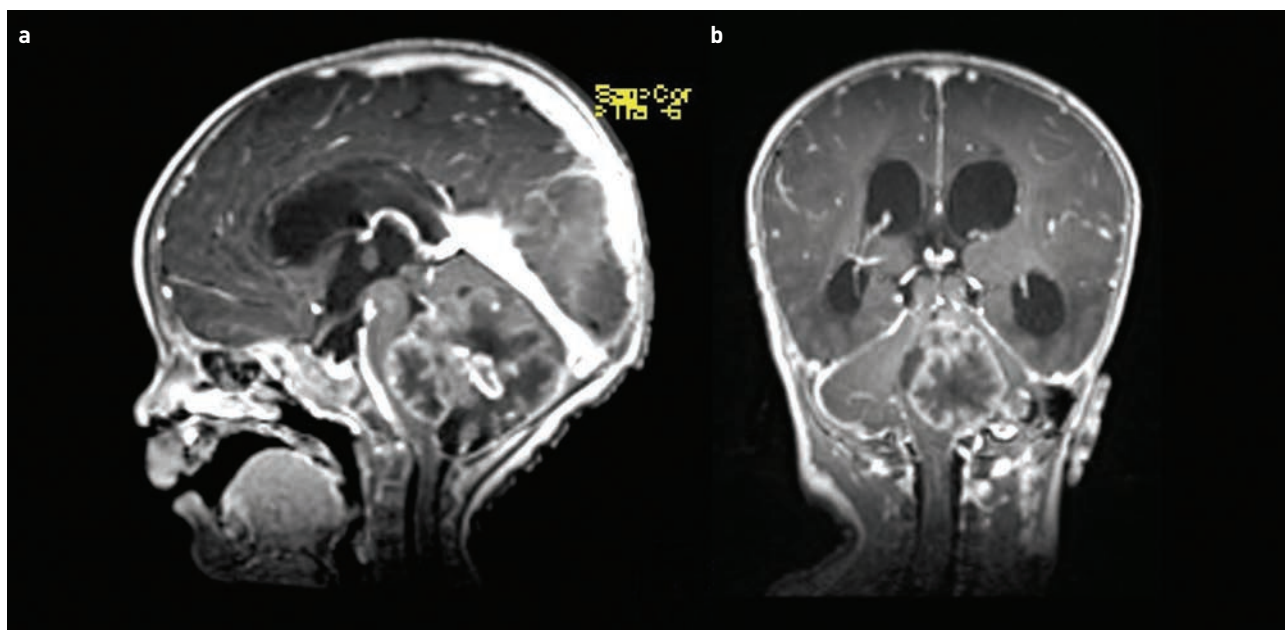
Az ATRT-t, mint külön entitást először Rorke és munkatársai írták le 1995-ben (4). A diagnózis korábban a medulloblasztómára jellemző megjelenésén túl a típusos megjelenésű rabdoid sejtek kimutatásán alapult. Manapság azonban a diagnózis elengedhetetlen része az INI-1 fehérje hiányának kimutatása immunhisztokémiai vizsgálattal. Ugyancsak elvégezhető a SMARCB1 gén [22q11] (az esetek kisebb részében a SAMRCA4 gén) hiányának kimutatása citogenetikai módszerekkel (5). Az ATRT hátterében az esetek 10%-ában a normális testi sejtekben is észlelhető a daganatra jellemző géntérés, melyet rabdoid predispozíciós szindrómának nevezünk. Ennek vizsgálata különösen fontos, hiszen szerepe lehet mind a családtervezésben, mind a gyógyult betegek hosszú távú követésében (6).

A betegség kezelését korábban a medulloblasztóma kezelésére alkalmazott protokollok szerint végezték – elhanya-

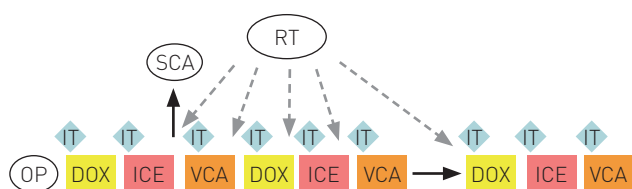
golható arányú túléléssel. Az igazi áttörést az antraciklinek alkalmazásának bevezetése jelentette, melyet egyébként a központi idegrendszeri daganatok esetén korábban nem használtak. Az ATRT a betegek többségében lokalizált daganatként jelentkezik, akiknél a fokálisan alkalmazott sugárterápia már 1 éves kortól felmerül. A késői mellékhatások csökkentése érdekében ugyancsak fontos előrelépést jelentett a 3 év alatti betegeknél a célzott protonterápia biztonságos alkalmazása. Európában jelenleg a legelfogadottabb a Michael Frühwald által létrehozott EU-RHAB séma (7). Emellett Bécsben a MUV-ATRT séma szerint kezelik a betegeket (8). Magyarországon a SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 2011-ben került bevezetésre az EU-RHAB kezelési forma. Továbbra is nemzetközi vita tárgya az autológ őssejt-transzplantáció szerepe a betegség gyógyításában. A kanadai munkacsoport saját eredményei egyértelműen jobb túlélést igazoltak autológ őssejtátültetés alkalmazásával (sugárterápia nélkül), míg az európai munkacsoport ezt az eredményt az európai populáción nem tudta igazolni és a nagy dózisu kemoterápiával szemben a korai fokális sugárterápiát látja eredményesebbnek (9, 10). A közeljövőben nyílik meg egy nemzetközi vizsgálat a kétféle megközelítés randomizált összehasonlítására.

ESETLEÍRÁS

A jelenleg 38 hónapos kisdedet 3 hónapos korában sürgősséggel vettük át intézetünkön kívüli kórházból kritikus állapotban. Eseménytelen perinatális anamnézis mellett, 1 hónaposan szekunder hipotónia, tortikollisz, 2 hónaposan megfelelő súlyfejlődés mellett reggeli hányások, jobb oldali perifériás



1. ÁBRA. Preoperatív kontrasztanyagot T1-súlyozott koponya-MR-vizsgálat, a) szagittális, b) koronális átmetszet: infratentoriálisan az agytörzsből kiinduló, a kisagy területét nagymértékben elfoglaló középvonalis tumor



2. ÁBRA. EU-RHAB protokoll szerinti ATRT-kezelési séma (IT: intratekális kezelés, OP: műtét, SCA: hematopoetikus őssejtek gyűjtése [opcionális], RT: sugárkezelés, DOX, VCA, ICE: lásd szöveg)

faciális parézis, illetve az átvételét megelőző 2 napban bal oldali abducens parézis igazolódott. Felvételekor neurológiai státuszában tarkókötöttséget, Brudzinski- és Kernig-jel-pozitivitást, 2×3 cm-es, feszes és pulzáló nagykutacsot észleltünk. A gyermek fájdalomingerre csak kismértékben reagált, csámcsogott. Sem fényre, sem hangra nem adott adekvát válaszreakciót. Szemmozgása bal oldalon elmaradt, ezen az oldalon tág, fénymereg pupillát észleltünk, bulbuszával befelé tekintett. Jobb oldalon perifériás faciális parézise volt. Hangadása elhaló, sírása gyenge, fejhangú volt. Testszerte csökkent izomtónus, csökkent izomerő, bal oldalon manifest parézis jellemezte. Elemi reflexeit kiváltani nem tudtuk.

A felvételét követő akut CT-vizsgálat során infratentoriálisan az agytörzsből kiinduló, a kisagy területét nagymértékben elfoglaló középvonalis tumor igazolódott, mely magas nyomású hydrocephalus internust okozott. Ezt követően az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetbe helyeztük, ahol az MR-vizsgálatot (1. ábra), majd a tehermentesítő kamradrén behelyezését követően középvonalas szubokcipitális kraniotómiából szubtotális tumorresekció történt (makroszkóposan az agytörzs bal oldalán egy filmszerű tumorréteg maradt vissza). A szövettani vizsgálat atípusos teratoid/rabdoid tumort igazolt. A műtétet követően a gyermek állapota stabilizálódott, a kamradrén eltávolításra került, söntbeültetésre a későbbiekben sem szorult, neurológiai státusza javult, azonban nyelési reflexe gyengült.

A közvetlen posztoperatív szakot követően a gyermek kezelése a SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán kezdődött el az EU-RHAB séma szerint: kéthetenként váltakozva DOX blokk (doxorubicin 2×37,5 mg/m²), ICE blokk (ifoszfamid 3×2 g/m², karboplatin 500 mg/m², etopozid 3×100 mg/m²), VCA

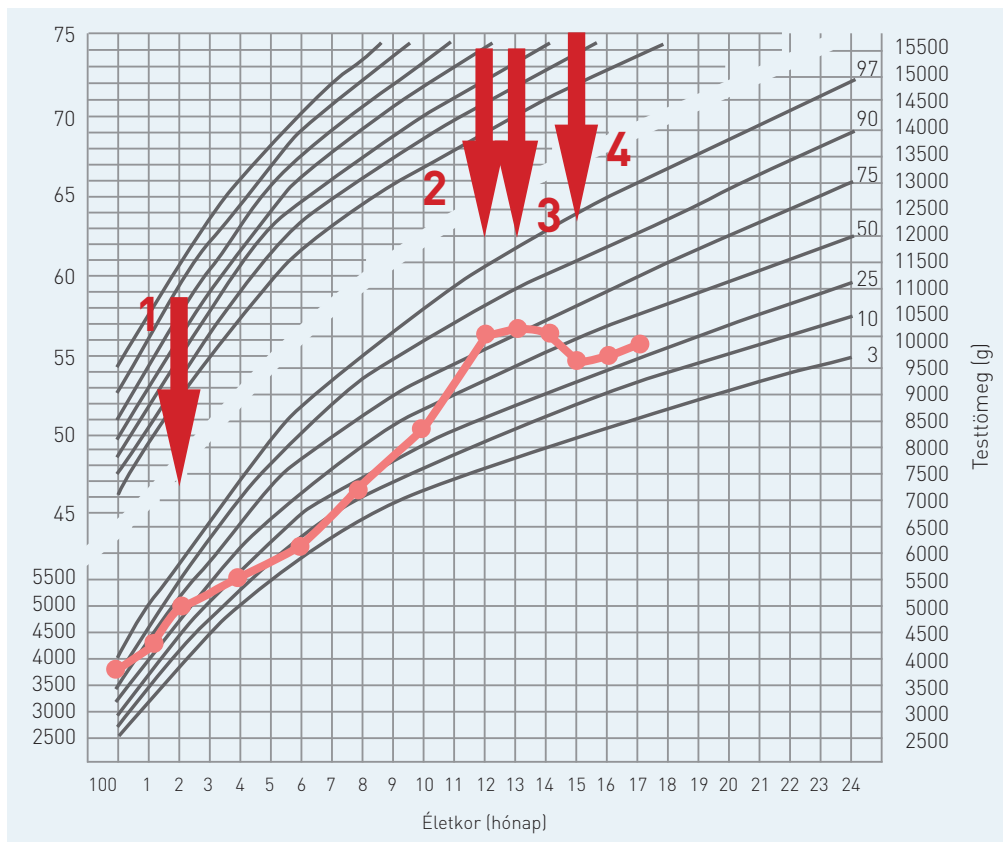
blokk (vinkrisztin 2×1,5 mg/m², ciklofoszfamid 1500 mg/m², aktinomycin D 2×25 µg/ttkg); minden blokk alatt intratekális metotrexát az életkornak megfelelő dózisban (2. ábra). Az első terápiás blokk után a gyermek kezelése ugyanezen séma szerint a szombathelyi Markusovszky Kórház gyermekonkológiai centrumában folytatódott. Mivel a műtétet követően a csecsemő garatreflexe nem működött, emiatt a *per os* táplálást fel kellett függeszteni. Kezelése alatt az életkorának megfelelő kalóriabevitelt gyomorszondán át próbáltuk biztosítani. A szülők kérésére a perkután endoszkópos gasztrosztóma (PEG) beültetésétől eltekintettünk, bízva a neurológiai státusz javulásában, illetve a műtéti területen lévő vér, illetve higróma felszívódását követően a garatreflex rehabilitációjában. Az energiaszükségletet a testtömege és az életkora alapján számoltuk ki, illetve emellett alapbetegsége és az alkalmazott kemoterápia miatt az 1,3-es szorzót használtuk (11). Az így kapott kalóriamennyiséget az anyatej aktuális mennyiségétől függően, magas energiatartalmú csecsemőtápszerrel (101 kcal/100 ml) pótoltuk (1. táblázat).

A kezelés alatt súlyfejlődési üteme egészséges kortársai ütemének megfelelően haladt, a kemoterápiás kezelés végére a súlypercentilis értéke az egészséges populáció 75%-os értéke fölé emelkedett (3. ábra). A kezelése alatt megfelelően folytatott táplálásterápia és a csecsemőtápszer magas energia- és fehérjetartalma miatt a gyermeknél malnutrició nem lépett fel. A közel egy éven át tartó kezelési protokoll, illetve a beteg egy év alatti életkora ellenére, neutropénia talaján kialakult szepszis miatt csupán három alkalommal kényszerültünk intenzív terápiára.

Életkorára való tekintettel a gyermek protonterápiában részesült a Westdeutsches Protonentherapiezentrum Essen (WPE) gGmbH-ban (Essen, Németország). Kezelését 54 Gy összdózisban a tumorágyra szövődéymenyesen megkapta. A protonterápiát követően *per os* táplálását sikerült felépíteni. Több mint két évvel a kezelés befejezése után a gyermek jelenleg jól van, képalkotó vizsgálatokkal igazolható tumorszöveve nincs. A jelenleg 3 éves gyermek legutóbbi vizsgálata során neurológiai státuszában bal oldali, minimális abducens parézis volt látható. Mozgásfejlődése megindult, egyedül feláll, kapaszkodva egy-egy lépést megtesz. A szavak elejét érthetően formázza. A gyermek *per os* táplálható, tápláltsági állapota jelenleg kiváló. Testhosszpercentilis-értéke 75%, illetve testtömeg-percentilise 85%.

1. TÁBLÁZAT. A gyermek kalóriabevitelének számítása a kezelés során

2016	1,3 × normális energiaszükséglet, kcal/ttkg/nap (kcal/nap)	Kalóriabevitel (kcal/nap)	Anyatej (ml/nap)	Infatrini (ml/nap)
Január	150 (825)	870	480	560
Március	140 (1022)	897	400	640
Május	130 (950)	950	240	780
Június	130 (1100)	1190	120	1020



3. ÁBRA. A gyermek súlypercentilis-görbéje a kezelés alatt (1: kemoterápia kezdete, 2: kemoterápia vége, 3: protonterápia kezdete, 4: protonterápia vége)

MEGBESZÉLÉS

A gyermekkori malignitások ritka megbetegedések. Magyarországon évente kb. 250 új gyermekkori malignus megbetegedést regisztrálnak (12). A gyermekkori daganatos megbetegedések előfordulását tekintve első helyen a központi idegrendszert érintő tumorok állnak (13). Az ATRT-s új megbetegedések száma Magyarországon 0–2/év. Korábban hazai kezelési sémákkal kezelték a betegeket, akik esetében a betegség kimenetele szinte kivétel nélkül fatális volt (egyetlen hosszú távú túlélő betegünk autológ őssejt-transzplantációban és már 3 évesen sugárterápiában egyaránt részesült). Magyarország a SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika révén 2011-ben hivatalosan is csatlakozott az EU-RHAB sémához, melynek eredményeként a hazai betegek túlélési esélyei jelentősen javultak. A javuláshoz hozzájárult továbbá a patológiai diagnosztika fejlődése, a jobb idegsebészeti technikák és a szupportív terápia folyamatos javulása is.

Az onkológiai betegségek és kezelésük szinte mindig együtt járnak a betegek testtömegének csökkenésével, malnutrició, szarkopénia kialakulásával. A malnutrició kialakulásában egyrészt fontos szerepet játszik maga a daganat,

másrészt az onkológiai kezelési módszerek: a sebészet, a sugárkezelés és a gyógyszeres terápia. A több tényező miatt kialakuló kedvezőtlen testösszetétel, a malnutrició bármelyik formája, különösen a kahexiaszindróma veszélyezteti a daganatellenes terápia sikerességét (14–16). A malnutrició fokozza az alapbetegség súlyosságát és növeli a halálozást, károsítja az immunrendszert, rontja az életminőséget. Különösen a tumoros kahexia csökkenti jelentősen a daganatos beteg gyógyulási esélyét és életminőségét (17). Az összetett anyagcsere zavart, amelyet klinikailag a zsír- és izomszövet, majd a zsigeri fehérjetartalom csökkenése következtében kialakuló progresszív tápláltsági állapot-romlás, illetve gyakran testtömegvesztés jellemez, megfigyelhetjük a daganat kórismézésével egyidejűleg, de társulhat a kórlefolysis későbbi szakaszához is.

A táplálásterápia a gyermekkori daganatos betegségek szupportív kezelésének alapvető eleme. A tápláltsági állapot felmérése során alkalmazott módszereink a testtömeg-, testmagasságmérés, testtömegindex- (BMI) percentilis, zsírmassza testtömeg (FFMI) és fogyási százalék számítása. A tápláltsági rizikóállapot szűrésére a felsorolt módszereket

alkalmazzuk. E módszerek azonban nem mindig mutatják meg a tényleges tápláltsági állapotot. A BMI-percentilis könnyen és gyorsan kiszámítható érték, azonban szarkopéniás obezitás esetében a beteg testtömeg-percentilise túlsúlyt mutat, miközben fehérjetartalékai végesen lecsökkentek. Indokolt a testtömeg-percentilis meghatározásán felül, amennyiben mód van rá, a testösszetétel mérése is. Ennek legelterjedtebb módszerei a bioimpedancia-analízis, mely 3 éves kortól alkalmazható. Csecsemőkorban a STRONG szűrőmódszert alkalmazzuk a malnutrició rizikójának szűrésére. A tápláltsági állapot felmérése megtörténik minden kezelési blokk előtt, alatt és után, illetve állapotromlás esetén is. A táplálásterápia elindítása minden esetben a gyermek onkológusának a feladata akkor, ha a dietetikus által végzett állapotfelmérés során a gyermek ideális testtömegéhez képest legalább 10%-os testtömegcsökkenés jelentkezik, valamint amennyiben a gyermek energiabevitel nem éri el a korának megfelelő energiaszükséglet 70%-át.

Gyermekkorban a betegekkel a mennyiségileg és minőségileg megfelelő ételek elfogadtatása nehéz feladat. Kihívás a dietetikus, a konyhai személyzet és a család számára egyaránt. Ennek a nehéz feladatnak megfelelni, az egyénre szabott kívánásokat figyelembe véve jól táplálni csak a szülővel szorosan együttműködve lehet. A tápszerez kiegészítésnek számos formáját alkalmazzuk intézményünkben az

egyévre adaptált táplálékok biztosítása során. Egyrészt az ételkészítési technológia során tápszerez dúsítást végzünk fokozott fehérje-, illetve energiamoddal, így több energia és tápanyag bevitelére van módunk kisebb volumenben az ételek jellegének megváltoztatása nélkül. Tejes folyadékok (kakaó, kávé), levesek, főzeléklék, krémekek, pudingok, mártások dúsítását is végezzük az erre a célra kifejlesztett dúsító tápszerezekkel, melyek alkalmazásával napi 300–900 kcal többletet tudunk biztosítani. A tápszerez kiegészítés másik formája az életkornak megfelelő, ízesített, iható tápszerez alkalmazása önmagukban vagy a fehérje-, illetve energiamoddal dúsított ételek alkalmazásával együtt. Amennyiben a megfelelő energiabevitel még így sem érhető el, akkor a szondatáplálástól (jejunális vagy nazogasztrikus) vagy PEG alkalmazásától már csecsemő- vagy kisdédkorban sem szabad megriadni.

A bemutatott beteg fiatal életkora, ami igen intenzív súlyfejlődési igénnyel párosul, és az intenzív kemo- és radioterápia ellenére sikerült az egészséges populáció fejlődéséhez hasonló szomatikus fejlődést elérni, mely a későbbi életminőségre is döntő hatással bír. Esetünk alapján kijelenthetjük, hogy a kezelési sémák fejlődése mellett a szupportív terápiára, ezen belül is a táplálásterápiára fektetett fokozott hangsúllyal jelentősen javítható a korábban gyógyíthatatlannak tűnő gyermekkori daganatos betegek túlélési esélye.

IRODALOM

- Grob ST, Levy JMM. Improving diagnostic and therapeutic outcomes in pediatric brain tumors. *Mol Diagn Ther* 22:25–39, 2018
- Hauser P, Slowik F, Bognár L, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor or medulloblastoma? *Pediatr Blood Cancer* 36:644–648, 2001
- Pizzo PA, Poplack DJ, Adamson P, et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011, pp. 717–771
- Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 85:56–65, 1996
- Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, et al. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 56:7–15, 2011
- Hauser P, Slowik F, Babosa M, et al. Központi idegrendszeri atipikus teratoid/rhabdoid tumor. *Magy Onkol* 44:285–288, 2000
- Bartelheim K, Nemes K, Seeringer A, et al. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 5:1765–1775, 2016
- Slavc I, Chochołous M, Leiss U. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. *Cancer Med* 3:91–101, 2014
- Fossey M, Li H, Afzal S, et al. Atypical teratoid rhabdoid tumor in the first year of life: the Canadian ATRT registry experience and review of the literature. *J Neurooncol* 132:155–162, 2017
- Benesch M, Bartelheim K, Fleisshack G, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Bone Marrow Transplant* 49:370–375, 2014
- Brinksma A, Roodbol PF, Sulkers E, et al. Finding the right balance: An evaluation of the adequacy of energy and protein intake in childhood cancer patients. *Clin Nutr* 34:284–290, 2015
- Kiss Cs, Jakab Zs, Bakos-Tóth M, et al. Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon. *Gyermekgyógyászat* 59:137–142, 2008
- Johnson K, Cullen J, Barnholtz-Sloan J, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:2716–2736, 2014
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected patients with cancer. *Int J Cancer* 93:380–383, 2001
- Tisdale MJ. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 13:1–7, 1997
- Lövey J. A daganatos betegek táplálásterápiája. *Magy Onkol* 61:229–237, 2017
- Collins L, Beaumont L, Cranston A, et al. Anthropometry in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood and adolescence. *J Adolesc Young Adult Oncol* 6:294–298, 2017