

Lehetőségek bővülése a malignus megbetegedések gyógyításában az elmúlt évtizedben

Dr. Bartyik Katalin
SZTE Gyermekgyógyászati Klinika

Lehetőségek bővülése a malignus megbetegedések gyógyításában

- A leukémiás és daganatos gyermekek gyógyításában létrejött változások összetett okokra vezethetők vissza
- Nemzetközi együttműködés bővülése
- Citosztatikumok
- Monoklonális antitestek, receptor blokkolók
- Szupportív kezelés
- Citogenetika, molekuláris genetika
- Óssejt átültetés
- Komplementer, alternatív medicina
- Egyéb tényezők

Túlélési arányok betegségként

Diagnózis	1 év	5 év	10 év
neuroblastoma >1 év	76,9 ± 3,3	37,5 ± 4,4	33,9 ± 4,6
neuroblastoma <1 év	93,1 ± 3,3	87,3 ± 4,5	87,3 ± 4,5
Ewing sarcoma	95,9 ± 2,8	45,1 ± 7,9	36,1 ± 10,2
lágyrész sarcoma	88,9 ± 2,6	57,6 ± 4,4	51,9 ± 4,8
csírasejtes tumorok	87,5 ± 4,8	62,6 ± 7,7	62,6 ± 7,7
máj tumor	79,4 ± 6,9	60,6 ± 8,6	55,9 ± 9,1
NHL	81,1 ± 3,2	71,1 ± 3,8	71,1 ± 3,8
HL	98,6 ± 1,0	94,7 ± 2,0	91,9 ± 2,7
histiocytosis X	91,9 ± 3,5	88,2 ± 4,2	88,2 ± 4,2
Wilms tumor	95,6 ± 1,9	82,5 ± 4,1	82,5 ± 4,1
retinoblastoma	94,6 ± 3,7	85,9 ± 5,9	85,9 ± 5,9

ALL	80,7 ± 1,6	70,4 ± 2,0	68,3 ± 2,1
AML	42,7 ± 5,0	26,5 ± 4,6	23,4 ± 4,5
CML	80,8 ± 7,7	46,5 ± 11,3	46,5 ± 11,3
összes malignitás	81,8 ± 0,8	65,2 ± 1,1	62,6 ± 1,1

Leukémiás megbetegedések (0–14 év)

Év	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Eset	75	79	66	69	65	82	51	74	87	74	65	47	63	64

2003 évi leukémia bejelentések központ szerinti megoszlása (n=72)

	Esetszám	%
Szeged	9	12,5
Szombathely	6	8,5
Bethesda	–	–
Debrecen	7	10,0
Heim Pál	8	11,0
I. Gy. kl.	6	8,5
II. Gy. kl.	22	31,0
Madarász	1	1,5
Miskolc	5	7,0
Pécs	8	11,0

Leukémia incidencia (0–14 év). Életkorra standardizált (/millió gyermek)

Év	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Eset	37,6	39,7	36,5	38,7	35,7	45,4	28,4	45,1	52,9	46,5	40,7	32	40,3	41,5

Leukémia kezelési eredmények 2003

- ALL 52/55 95% remisszió
- HR: 10 – 1 nresp. CR/PR/St.
- MR: 28 – rem.

- LR: 17 – 2 + (VZV-májelég; sepsis-ataxia tel.)
- AML: rem. 5/13 él NR 5 + (inf/vérz) PR 3, 2 + (trpl)
- CML: 2CR/2PR
- 1 trpl, 3 idegen donor. keresés
- 3 Glivec 1 INF

Nemzetközi együttműködés

- ALLIC BFM 2002
- Neuroblastoma/1 év felett a 10 éves túlélés 33% (HR neuroblastoma Prot.)
- Ewing sarcoma /10 éves túlélés 36% (EUROEWING)
- Hepatoblastoma/10 éves túlélés 55% (SIOPEL 3)
- Egyéb protokollok használata

ALL IC-BFM 2002
Start Phase 1

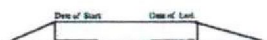
Appendix 3.0.b.1

Weight = _____ kg Height = _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2002: Protocol I

Center: _____
Name: _____
DOB: _____

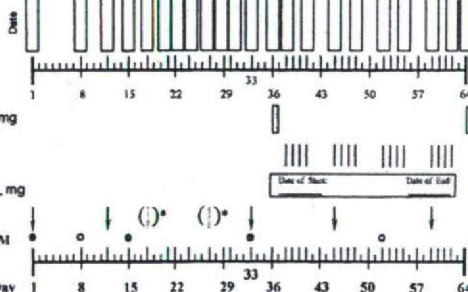
PRED p.o. 60 mg/m²/d = _____ mg
VCR i.v. 1.5 mg/m²/d = _____ mg
(maximum 20 mg/SD)
DNR p.i. (1h) 30 mg/m²/d = _____ mg
L-ASP p.i. (1h) 5,000 U/m²/d = _____ U
(E.coli-MEDAC/YOWA)



Start Phase 2

Weight = _____ kg Height = _____ cm
BSA = _____ m²

CPM p.i. (1h) 1,000 mg/m²/d = _____ mg
(+ MESNA 400 mg/m² i.v. x3 at 0, 4, 8h)
ARA-C i.v. 75 mg/m²/d = _____ mg
6-MP p.o. (28 d) 60 mg/m²/d = _____ mg
MTX i.v. _____ mg
Dose age-adapted: <1 1 2 >3Y
MTX i.v. (mg) 6 8 10 12



* if CNS-2 or CNS-3 status, or traumatic LP:
additional MTX i.v. on d 18/27

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? YES – NO
Description of modification(s) & reason(s).

Day 33: Remission?
 yes
 no ≥ 5% blasts in BM
Blasts in CSF
Medullary tumor
> 30% of initial size

Fill in additional toxicity forms for Phase 1 & 2!

Signature _____

Send copy on completion to national study coordinator

Weight = _____ kg
 Height = _____ cm
 BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2002 : Protocol M

Risk group: SR T-ALL IR T-ALL

Center: _____
 Name: _____
 DOB: _____

6-MP p.o. (88 d) 25 mg/m²/d = _____ mg/d
 (in evening, on empty stomach, w/o milk)

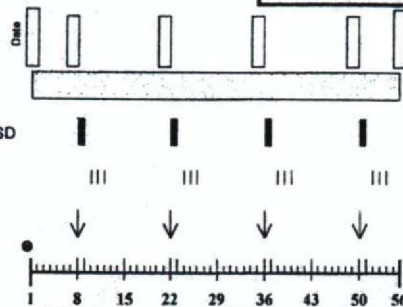
MTX p.i. (24h) 5,000 mg/m² = _____ mg/SD
 (10% in 0.5 h, 90% in 23.5 h)

LCV-Rescue 15 mg/m² i.v. at h: 42, 48, 54

MTX I.V. (1h after start of MTX inf.) = _____ mg

Dose age-adapted:

<1y: 6 mg; 1y: 8 mg; 2y: 10 mg; >>3y: 12 mg



Dose modification?
 Cytostatic agents added or omitted?
 YES - NO

Description of modification(s)/reason(s):

Signature _____
 Fill in additional toxicity form for each HD MTX 1

1.MTX		2.MTX		3.MTX		4.MTX	
MTX (µmol/l)	CF - Rescue (mg)	MTX (µmol/l)	CF - Rescue (mg)	MTX (µmol/l)	CF - Rescue (mg)	MTX (µmol/l)	CF - Rescue (mg)
24 h		24 h		24 h		24 h	
36 h		36 h		36 h		36 h	
42 h		42 h		42 h		42 h	
48 h		48 h		48 h		48 h	
54 h		54 h		54 h		54 h	
Extended Rescue <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No until hour _____		Extended Rescue <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No until hour _____		Extended Rescue <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No until hour _____		Extended Rescue <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No until hour _____	

Send copy on completion to national study coordinat

Appendix 3.0 d

ALL IC-BFM 2002
 Start Phase I

Weight = _____ kg Height = _____ cm
 BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2002 : Protocol II

Therapy arm: SR-1 IR-1 HR-2A HR-2B
 HR-2A 1. 2.

Center: _____
 Name: _____
 DOB: _____

DEXA p.o./i.v. 10 mg/m²/d = _____ mg

VCR i.v. 1.5 mg/m²/d = _____ mg
 (maximum: 2.0 mg/SD)

DOX p.i. (1h) 30 mg/m²/d = _____ mg

L-ASP p.i. (1h) 10,000 U/m²/d = _____ U
 (E.coli- MEDACKYOWA)

Start Phase 2

Weight = _____ kg Height = _____ cm
 BSA = _____ m²

CPM p.i. (1h) 1,000 mg/m²/d = _____ mg
 (+MESNA 400 mg/m² i.v. x3 at 0, 4, 8h)

ARA-C i.v. 75 mg/m²/d = _____ mg

6-TG p.o. (14 d) 60 mg/m²/d = _____ mg

MTX I.V. = _____ mg

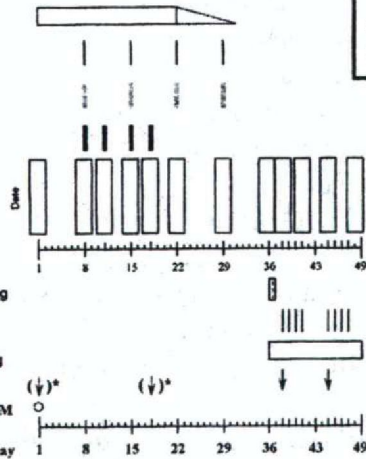
Dose age-adapted: <1 1 2 >3Y
 MTX/I (mg) 6 8 10 12

* If CNS-positive: additional MTX/I on day 1 & 15

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? YES - NO

Description of modification(s) and reason(s):

Fill in additional toxicity forms for Phase I & 2!



Start of 6-MP/MTX: _____

Cranial radiotherapy:
 No
 Yes, from _____
 Total dose: _____ Gy
 Fractions (n): _____

Signature _____

Send copy on completion to national study coordinat

Weight: _____ kg Height: _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2002: Protocol III

Therapy arm SR-2 IR-2 HR-1
SR-2 1. 2. IR-2/HR-1 1. 2. 3.

Center: _____
Name: _____
DOB: _____

DEXA p.o./i.v. 10 mg/m²/d = _____ mg

VCR i.v. 1.5 mg/m²/d = _____ mg
(maximum 2.0 mg/SD)

DOX p.o. (1h) 30 mg/m²/d = _____ mg

L-ASP p.o. (1h) 10,000 U/m²/d = _____ U
(E.coli-MEDACKYONA)

Start Phase 2

Weight: _____ kg Height: _____ cm
BSA = _____ m²

CPM p.o. (1h) 500 mg/m²/d = _____ mg
(+MESNA 200 mg/m² i.v. x3 at 0, 4, 8h)

ARA-C i.v. 75 mg/m²/d = _____ mg

6-TG p.o. (14 d) 60 mg/m²/d = _____ mg

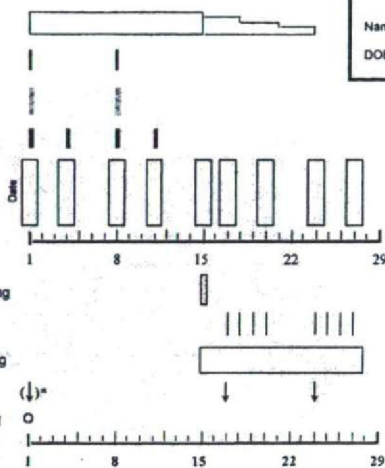
MTX i.v. = _____ mg

Dose age-adapted: <1 1 2 ≥3y
MTX (mg) 6 8 10 12

* If CNS positive: additional MTX 17 on day 1

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? YES - NO

Description of modification(s) & reason(s): _____



Start of 6-MP/MTX: _____

Cranial radiotherapy:
 No
 Yes, from _____ to _____
Total dose: _____ Gy
Fractions (n): _____

Fill in additional toxicity forms for Phase I & 2!

Signature _____

Send copy on completion to national study coordinator

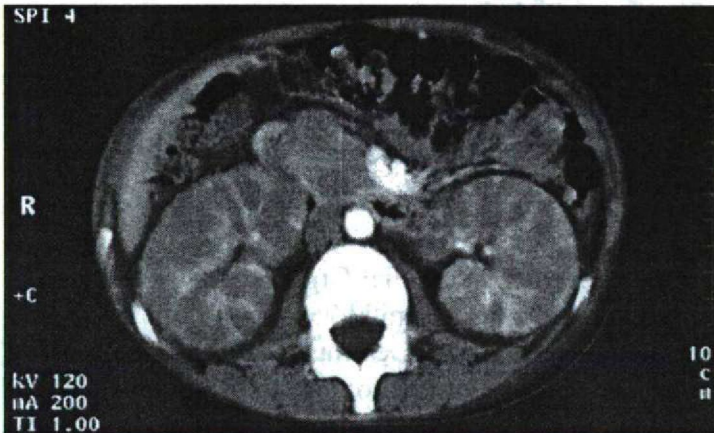
Citosztatikumok

- Kombinációk változása
- Alkalmazás idejének változása
- Dózisok változása
- Újabb citosztatikumok: Taxol, Taxotere, Irinotecan
- Oxaliplatin/Folfox/-colon cc.+ biológiai ágensek (pl:EGFR) – jó hatások lehet
- Gemcitabine (Gemzar): citotoxikus hatású pirimidin-DNS szintézis gátló
- Javasolt: nem kissejtes tüdő cc., hasnyálmirigy adeno cc.
- Geldamycin: benzoquinolon szárm.(antibioticum)
- Felsőzíni Erb B2 pozitív tumorokban

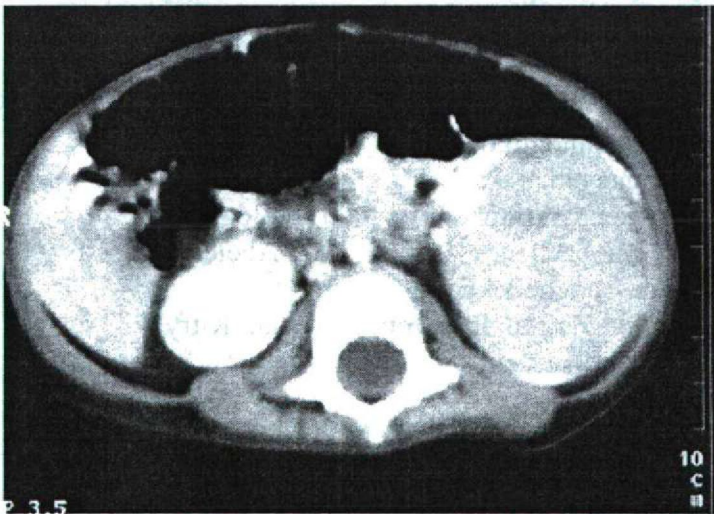
Monoklonális antitestek, receptor blokkolók

- Herceptin: Her-2 receptor ellenes monoklonális antitest-emplő, tüdő tu. (gyermekeknél ritkán használt)
- MabThera/rituximab/: CD20 ellenes monoklonális antitest B-sejtes CD20 pozitív limfómában, kevés mellékhatás, jó tumorelles hatás (drága)

- MabThera + radioizotóp/citosztatikumok
- MabThera őssejt-átültetés előtt és után
- 1 saját eset: citosztatikum + MabThera + őssejt-átültetés + MabThera
- Jelenleg kiváló általános állapot



**Non Hodgkin
lymphoma**



Wilms tumor

**Monoklonális
antitestek**

- Mylotarg (gemtuzumab-ozogamycin):
- CD33 + AML-ben
- Jó eredmények: Oncologie, Folia Pharmacologica Japonika, Haematologica 2004.

Tirozin kináz gátló

- Glivec
- CML adult típusában (Ph+)
- t (9;22)
- Oka: tirozin kináz, mely a BCR-ABL génátrendeződésért felelős
- Szelektív gátló
- 1 saját eset: dg: 1998, nincs donor
- Kezelés: Litalir, IFN alfa majd resistencia-
- Glivec 2001 óta
- Kiváló ált. állapot, citogenetikai CR

Egyéb lehetőségek

- VEGFR gátlók (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
- WT1 pozitív leukémiás sejtek elleni klónozott T-ly
- Magyar Onkológia 2000. Rásó E. és mts-ai: Minimális reziduális betegség monitorizálása gyermekkori akut leukémiában a WT1 gén perifériás vérben történő expressziójának nyomon követésével
- TNF. IL-ok, stb.
- Egyebek

Szupportív kezelés

- Antibiotikumok, gombaellenes szerek 3.-4. generációs cefalosporinok, Aminoglikozidok
- Teicoplanin, Vancocin
- Hemokultúrák (jó együttműködés a mikrobiológiával)
- Liposomális gombaellenes szerek (Abelcet/Ambisom) – lényegesen kevesebb mellékhatás
- Hányáscsillapítók (Zofran, Emetron, Navoban, Kitryl)
- IVIG
- Növekedési faktorok:
- EPO
- G-CSF (Neupogen, Leucomax)
- Szívvédő: Cardioxan
- Acut sejtsejtésés – hiperurikémia megakadályozására:

- Fasturtec (rasburicase) urát -oxidáz enzim a húgysavat enzimatis oxidáció útján bontja, vízdékony, a vesék által a vizeletbe könnyen kiválasztódó allantoinná alakítja.
- Az allantoin vízdékonysága 5–10-szerese a húgysavénak

Citogenetika, molekuláris genetika

- Citogenetika – numerikus kromoszóma eltérések >50 krom. esetén az első remisszió és a túlélés ideje hosszabb
- Flow citometria – DNS tartalom DNS index >1,15 – jó prognózis
- Bizonyos kromoszóma eltérések ALL-ben
- Rossz prognózis: t (9;22), t (1;19), t (4;11)
- Jó prognózis: t (12;21)
- Betegségek pontos besorolása
- Felszíni markerek pontos meghatározása
- Génátrendeződések
- Minimális reziduális betegség nyomon követése

Őssejt-átültetés

- Autológ: Ewing sarcoma, neuroblastoma, NHL, stb.
- Allogen: Testvérdonor, idegendonor, köldökzsínor
- CML, AML, ALL, NHL, HD, agytumorkok, stb.

Komplementer, alternatív medicina

- J Pediatr Hematol Oncol. 2004. Oct; 26
- Garami M, Schuler D,...
- Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy-induced febrile neutropenia pediatric cancer patients
- Avemar kiegészítő tápszert vizsgálták
- A lázas epizódok száma kevesebb volt, mint a kontroll csoportban (30vs. 46)
- Kiegészíthetik a konvencionális gyógymódokat
- Kellő kritikával, de megértéssel kell kezelni
- Célszerű onkológusok számára az alternatív gyógymódok ismerete
- Megfelelő felvilágosítás!
- USA-ban külön hivatala van
- Bizonyítékokra alapozott gyógyítást nem válthatja fel

Egyéb lehetőségek

- Arzén trioxid kezelés AML M3-ban
- The New England J of Medicine (1998)
- 0,06–0,2 mg/tskg
- Eredmény: relapszusban komplett remisszió (nem terjedt el)
- Ethyol (amifostin) – nagy dózisú citosztatikus kezelés mellékhatásainak kivédésére (genotoxikus, carcinogen lehet) Anti-Cancer Drugs 1996
- Retinoidok (A vitamin származékok – Vesanoid, Roaccutan)
- Hatás: differenciálódás serkentése, proliferáció gátlás
- AML-M3, Neuroblastoma...