

A gyermekonkológia új perspektívái



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Dr. Kovács Gábor

PhD, DSc
egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem,
II. Gyermekklinika

A gyermekkori daganatok sajátosságai



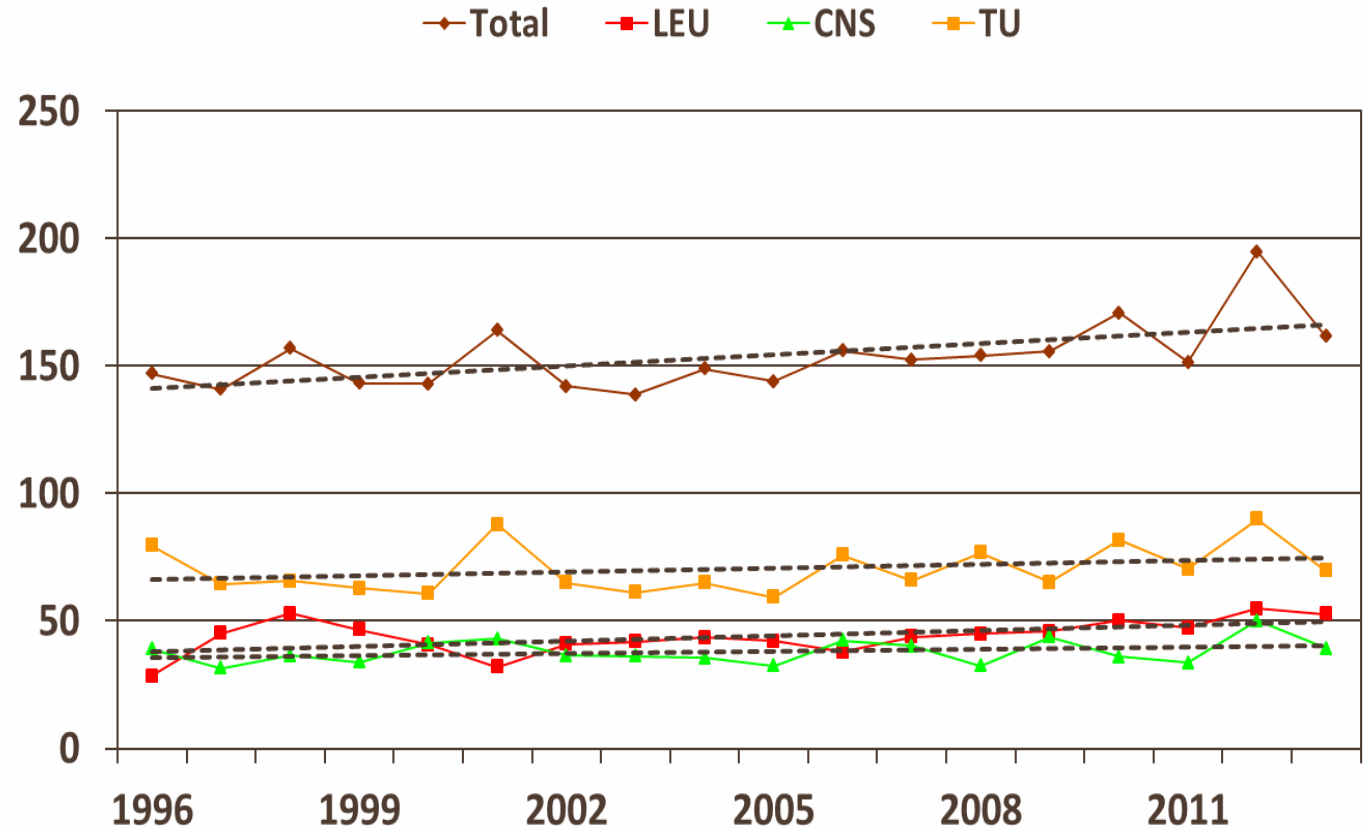
- ↪ Előfordulás: 0,5 %-a a felnőtt malignitásoknak
- ↪ 14-15/100 000 gyerek
- ↪ 250-300 új eset/év Mo-on
- ↪ A balesetek után a 2. halálok 1-14 éves korban
- ↪ Túlélés 75 %
- ↪ Késői mellékhatások, életminőség

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Életkorra standardizált gyermekdaganat incidencia Magyarországon



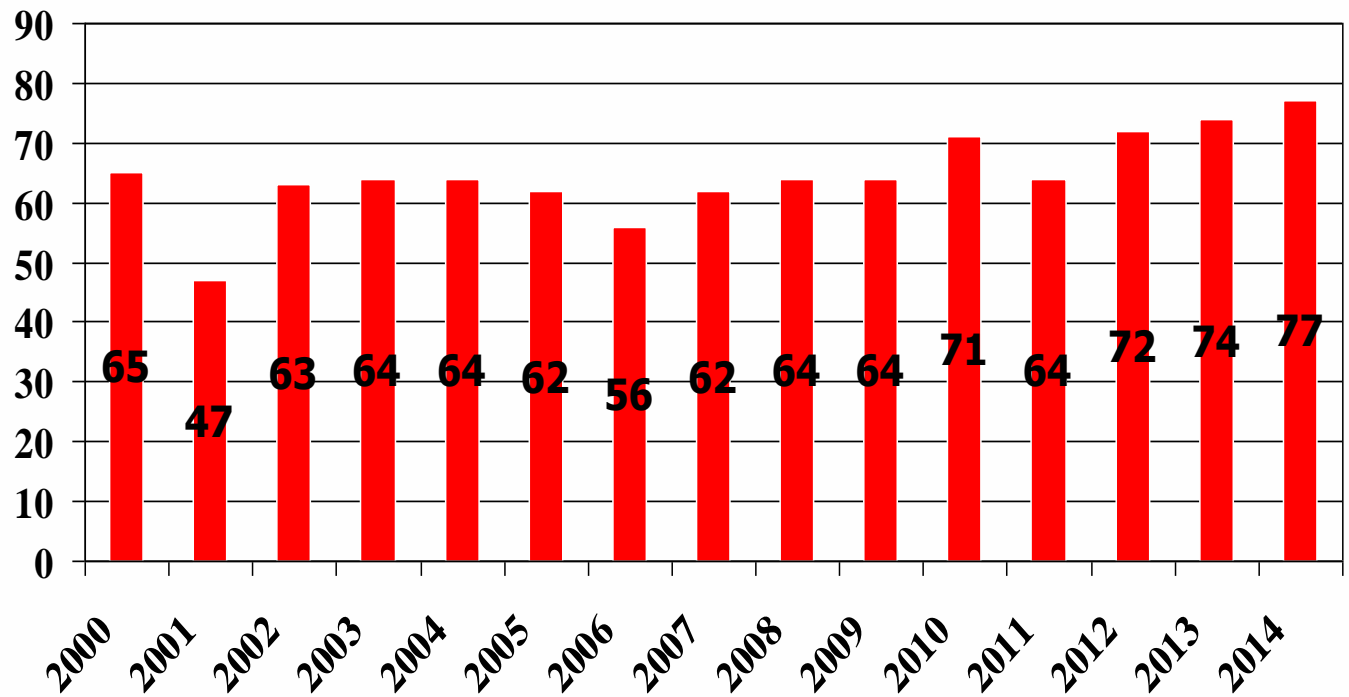
Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában



Leukémia incidencia Magyarországon 0-14 év, 2000-2014



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



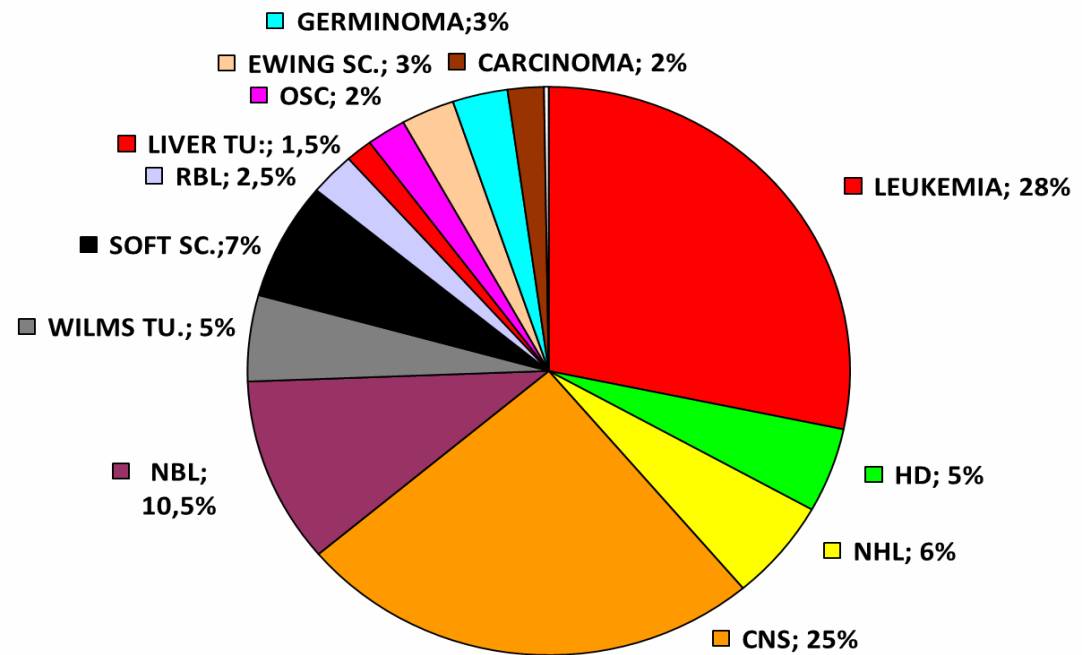
Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

Gyermekkori daganatok Magyarországon N=1185, 0-14 yrs (2008-2012)



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Bevezetés

↳ Gyermekkori hevyeny nyiroksejtes leukémia (ALL) túlélése: 80-90 %

Továbbblépés:

↳ Új szerek, immunterápiák

↳ Kevesebb mellékhatás, jobb életminőség

↳ Egyénre szabott kezelések

Leukémia - Kialakulás



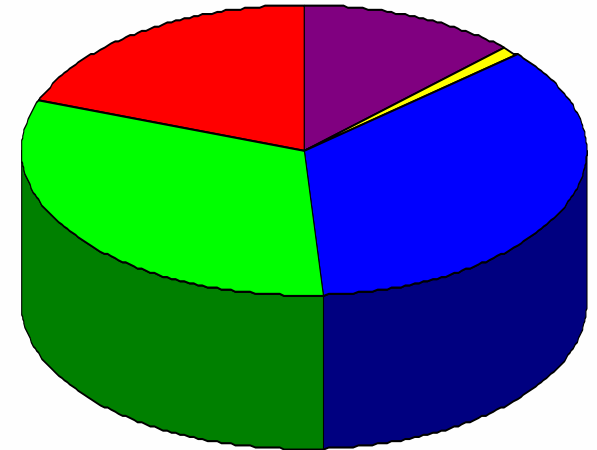
- ↪ Két (több) lépcsős elmélet
- ↪ Genetikai tényezők (oncogenek, tumor suppressor gének)
- ↪ Sugár
- ↪ Benzén, vegyszerek
- ↪ Fertőzések (EBV)
- ↪ Korábbi citosztatikus kezelés (epipodophyllotoxinok, alkilálók)

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Életkor és nem szerinti megoszlás



KOR	ESETSZÁM
1 év alatt	1 (1%)
1-4 éves	30 (34%)
5-9 éves	29 (33%)
10-14 éves	17 (19%)
15-17 éves	11 (13%)
ÖSSZESEN	88



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

ALL

Immunológia (sejtfelszíni sajátosságok):

- ↪ pre-pre-B: TdT+, CD19+, HLA-DR és CD34+
- ↪ common ALL: TdT+, CD19+, CD10+, cyIgM-
- ↪ pre-B: TdT+, CD19+, cyIgM+, CD10+/-
- ↪ B-ALL (Burkitt-típusú): CD19+, HLA-DR és CD34-, SIgM+ és kappa v. lambda+, CD10+/-
- ↪ korai T: TdT+, CD7+ cyCD3+, CD1-
- ↪ átmeneti-T: TdT+, CD1+, CD7+
- ↪ érett-T: TdT+/-, SCD3+, CD7+
- ↪ differenciálatlan: osztályozhatatlan, éretlen, TdT, HLA-DR és CD34 +/-

ALL

Genetika:

- ↪ t(9,22) (Ph⁺): rossz prognózis
- ↪ hyperdiploid: jó prognózis
- ↪ t(4,11): rossz prognózis
- ↪ t(1,19): jó prognózis
- ↪ 11q: rossz prognózis
- ↪ t(12,21): jó prognózis
- ↪ hypodiploid: rossz prognózis
- ↪ Burkitt: t(8,14), t(2,8), t(8,22)
- ↪ T-sejtes: t(10,14), t(11,14), t(1,19)



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

ALL

Prognosztikai tényezők:

↪ genetika

↪ terápiás válasz
(8., 33. nap)

↪ kezdeti fvs.szám

↪ életkor

↪ nem

↪ immunologia

- lép-, májnagyság
- agyhártya érintettség



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Gyermekkori ALL genomikai és transzkriptomikai karakterizálása



➤ MLPA

➔ DNS kópiaszám eltérések

BTG1, CDKN2A/B, EBF1, ETV6, IKZF1, PAR1, PAX5, RB1

➤ Digitális (NGS alapú) MLPA

➔ DNS kópiaszám eltérések

56 releváns gén + aneuszómiák

➤ DNS alapú NGS panel (Amplicon-seq)

➔ Mutáció

➔ InDel

85 releváns gén

➤ RNS alapú NGS panel (RNA-seq)

➔ Génfúzió

➔ Génexpresszió

1365 gén, 21043 exon

Hagyományos

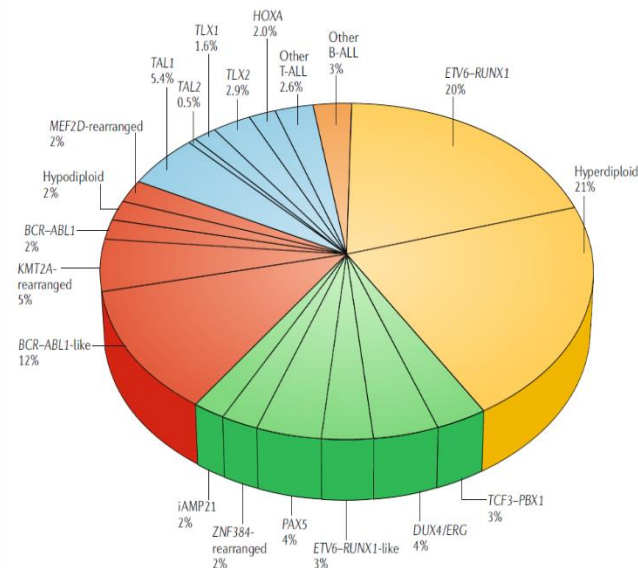
módszerek

DNS index

Kariotipizálás

iFISH

PCR, qPCR



Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában

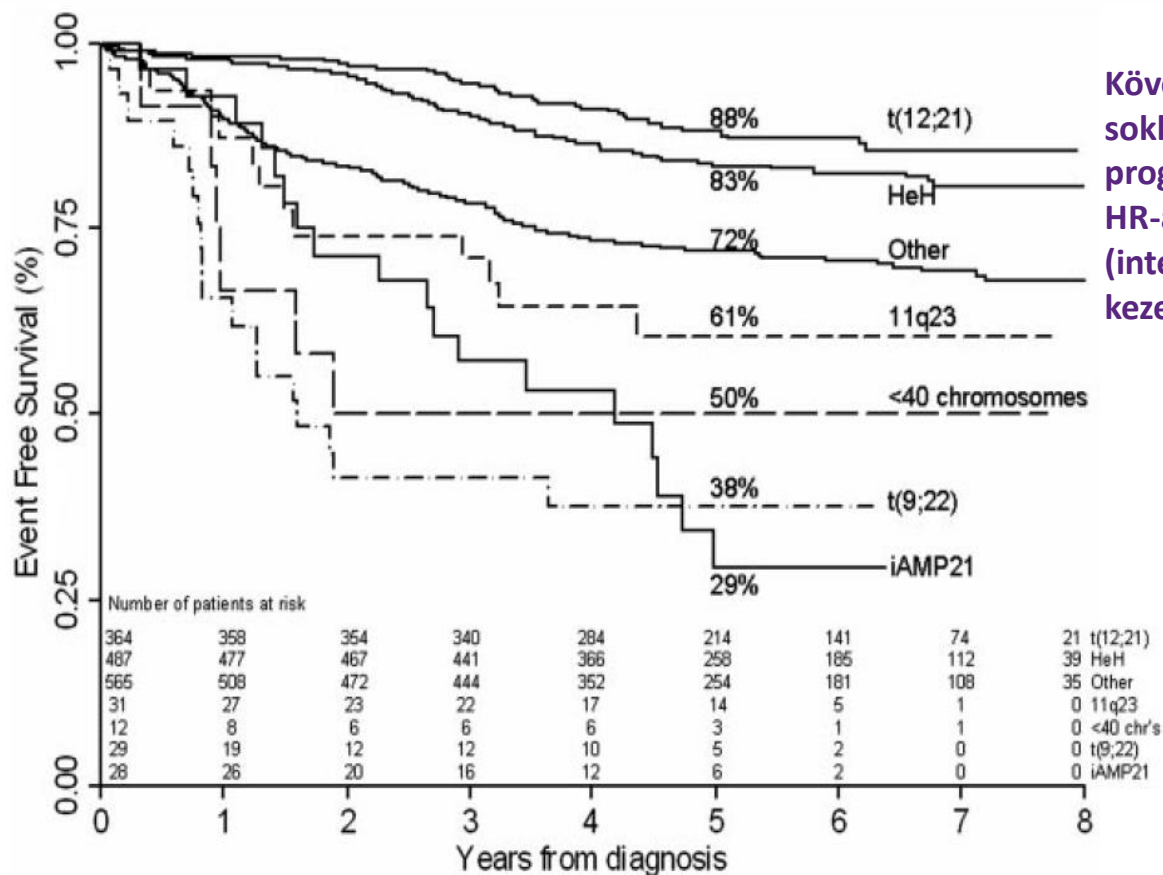
Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

iAMP21 = RUNX1 amplifikáció



Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában



Következtetés:
sokkal rosszabb
prognózis, emiatt
HR-ágon
(intenzívebben)
kezelendők

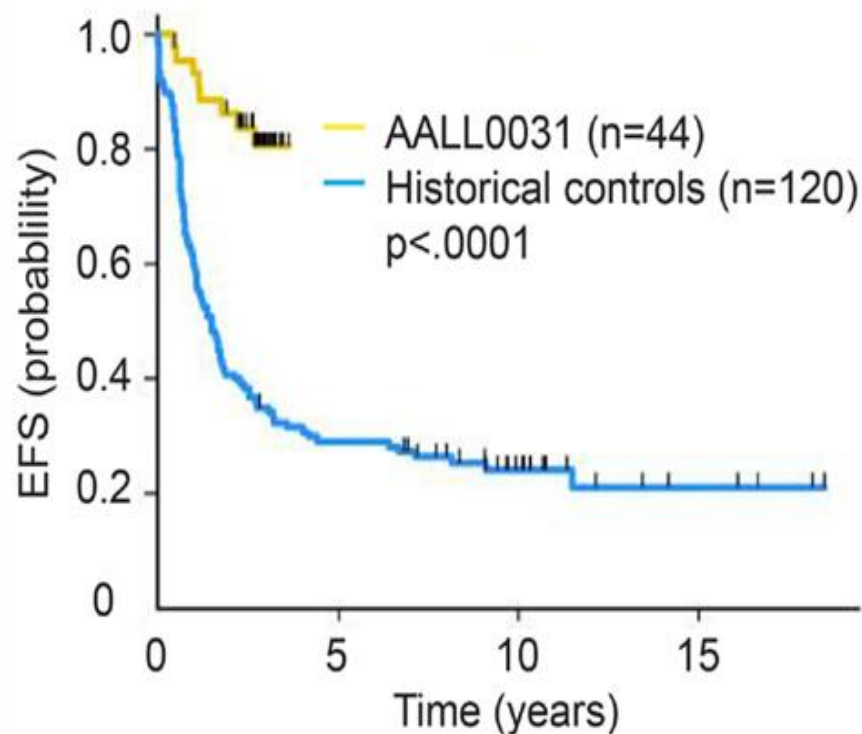
Moorman et. al., Blood 2007 Mar 15., 109(6):2327-30

ALL Philadelphia kromoszómával: TKI kezelés



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

AALL0031
cohort 5 versus historic controls



**Bernt és mtsai.
Front Oncol.
2014 Mar
25;4:54**

Új gyermek-heatológiai malignitás

AML

**újgenerációs
DNS-
szekvenáló**

(49 gén)

SE I. Patológiai Int.
Dr. Bödör Csaba

**Leukémia
FISH-MLPA
panel**

(diagnózisonként eltérő)

SE II. Gyermekgy. Klin.
Dr. Haltrich Irén

ALL

**Limfoid
újgenerációs RNS-
szekvenáló
panel**

(1385 gén)

SE I. Patológiai Int.
Dr. Bödör Csaba

mutációk (SNV, In/Del), fúziók, kromoszóma-eltérések, expresszió

**mutációk (SNV, In/Del), fúziók, kromoszóma-eltérések,
expresszió**

**Diagnosztika finanszírozása: Béres Zrt. és Magyar
Gyermekonkológiai Hálózat**



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

Minimális maradék betegség meghatározása



- ◆ **1 millióból 1 daganatsejt meghatározása!!!**
- ◆ **Akut leukémiák – áramlási citometria**
 - ALL: egyedspecifikus génátrendeződés**
 - AML: molekuláris genetikai markerek**
- ◆ **CML: Philadelphia kromoszóma PCR**
- ◆ **Lymphomák**
- ◆ **Solid tumorok?**

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Új leulémia (ALL-IC) protokoll



- Áramlási cytometria alapú besorolás (korábban fénymikroszkóp)
- Genetikai tényezők figyelembe vétele
- Kemoterápiás szerek optimalizálása
- Nemzetközi együttműködés

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Csontvelő átültetés



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

fő forma

allogén (testvér v. idegen donor)

autológ (saját)

Lényeg

nagy-adagú kemoterápia és őssejt-visszaadás
immunhatások (daganatölő hatás)

Saját (Autológ) csontvelő/őssejt átültetés



- Első sorban vérből levett őssejtekből (ferezis)
- nyirokcsomó daganatok (lymphoma) kiújulása esetén
- bizonyos rossz prognózisú daganatok esetén (csont, lágyszövet, ideg)
- a betegségek kiújulása esetén
- Hatékonyság: 30-70 %

„Mega”-kemoterápia + őssejt védelem

Csontvelő átültetés – idegen donor



- nagy kockázatú leukémia (testvérdonor) (túlélés: 55-60%)
- korai kiújulás (túlélés: 25-30%)
- 2. v. 3. kiújulás (túlélés: 30-40%)
- haploidentikus TPL
- Köldözsínór vér
- mini-transzplantáció

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



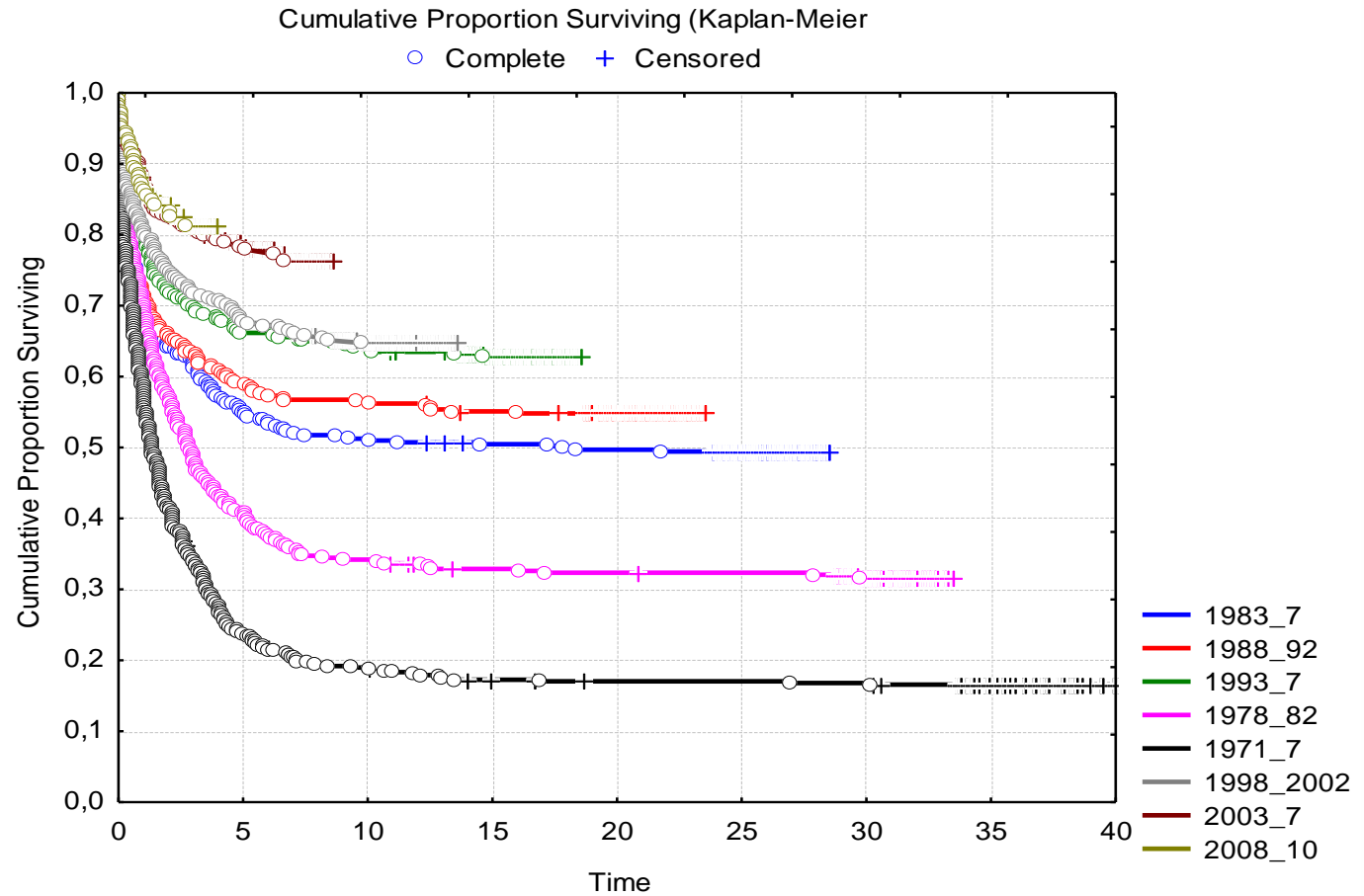
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Leukémia túlélés (1971-2010, 0-14 év, N=2802)



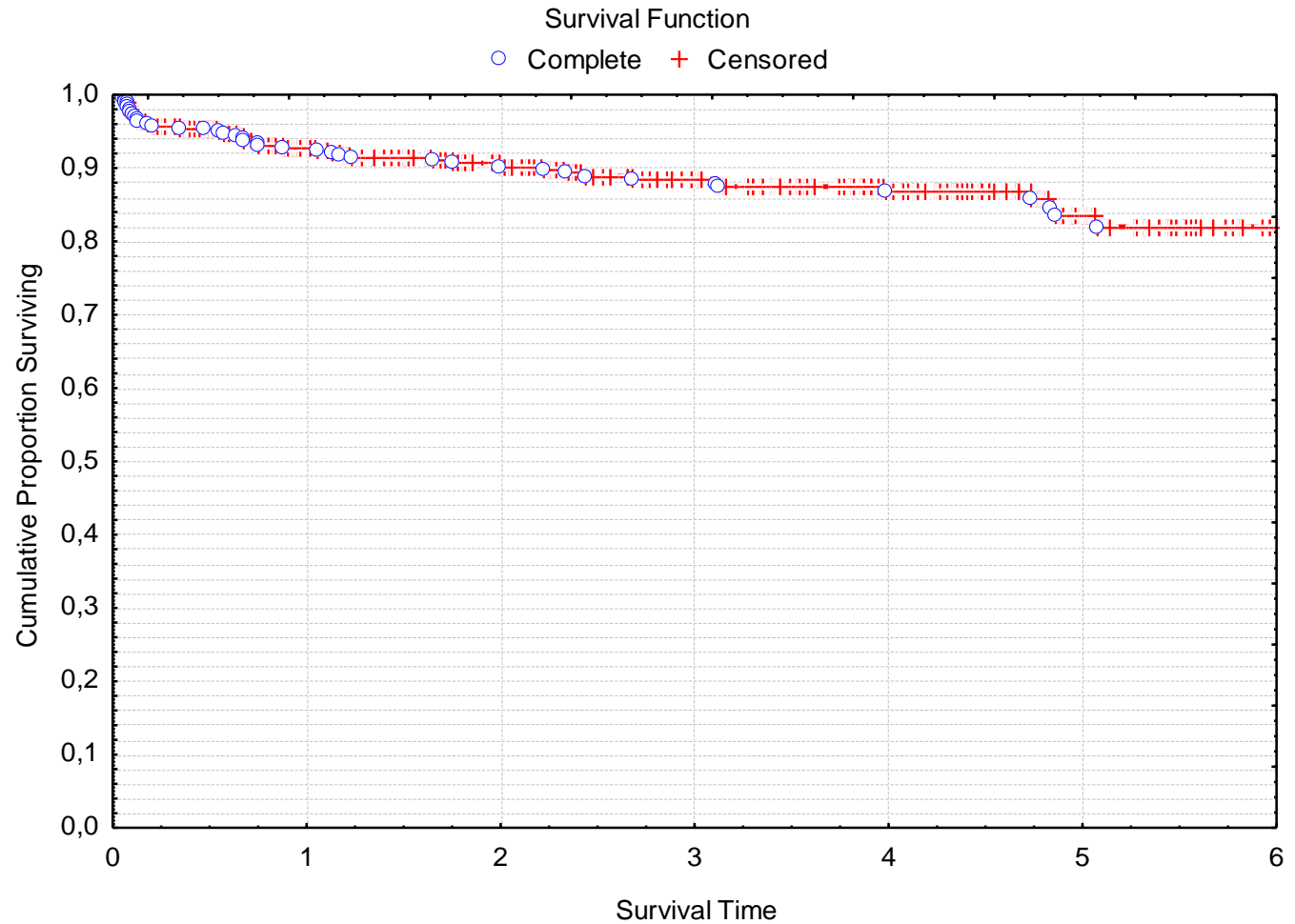
Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában



OS (5év 83,5% SE 2,7%)



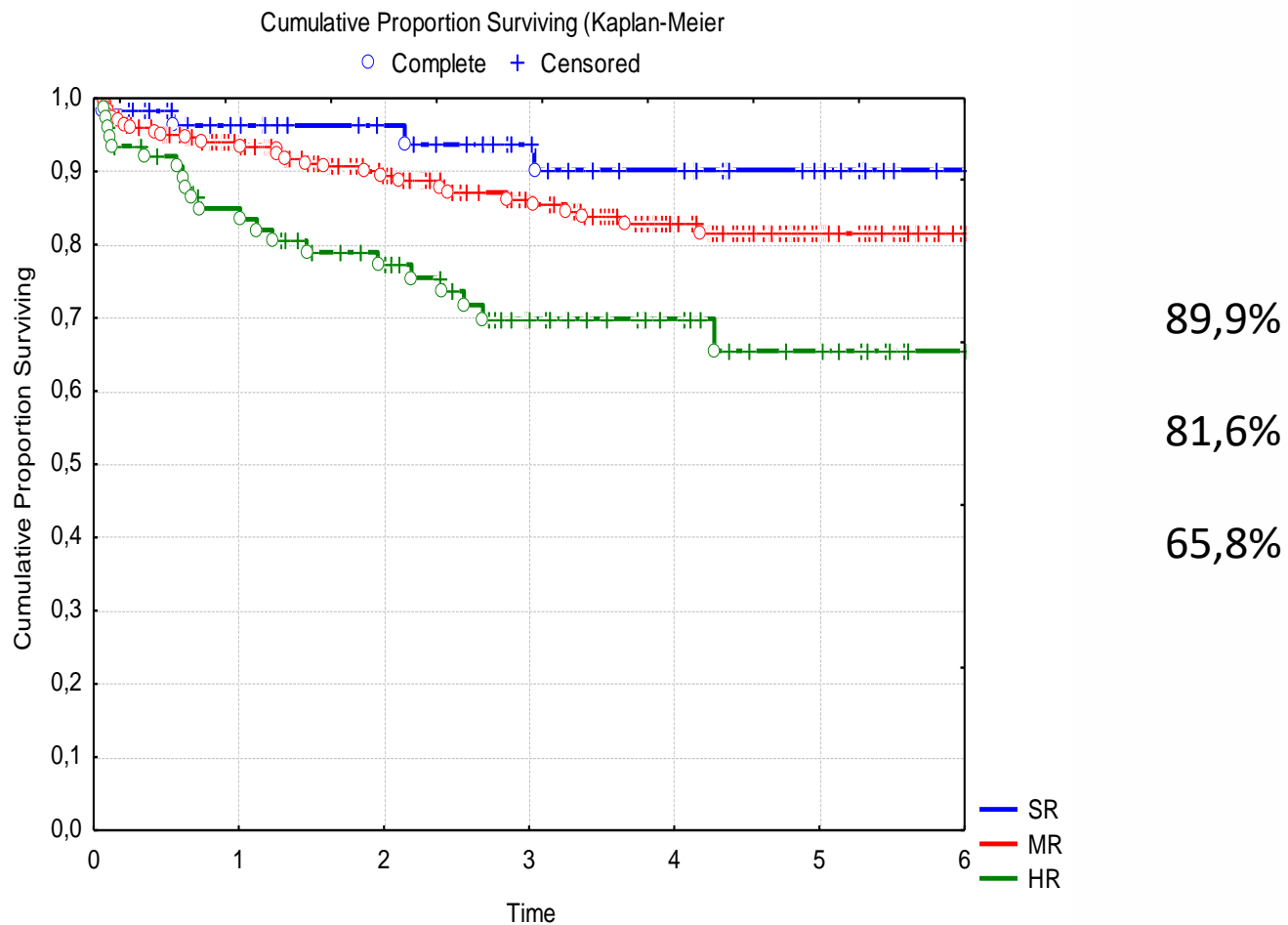
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Rizikócsoportok EFS, p:0,026



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





AYA Adolescensek és fiatal felnőttek

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

AYA: adolescens és fiatal felnőtt (definíció)



- ↪ 14-18 év (Pub-Med); 12-19 év (sok cikk); 16-39 év (NCI)
- ↪ Veszélyeztetett populáció, speciális szociológia jellemzők, kihívások, késői diagnózis
- ↪ Histórikusan: 18 év (felnőtt-gyerek)
- ↪ AYA: „**határpopuláció**”
- ↪ Ritka tumorok is
- ↪ Nagyobb mortalitás: 15-45 %



Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában

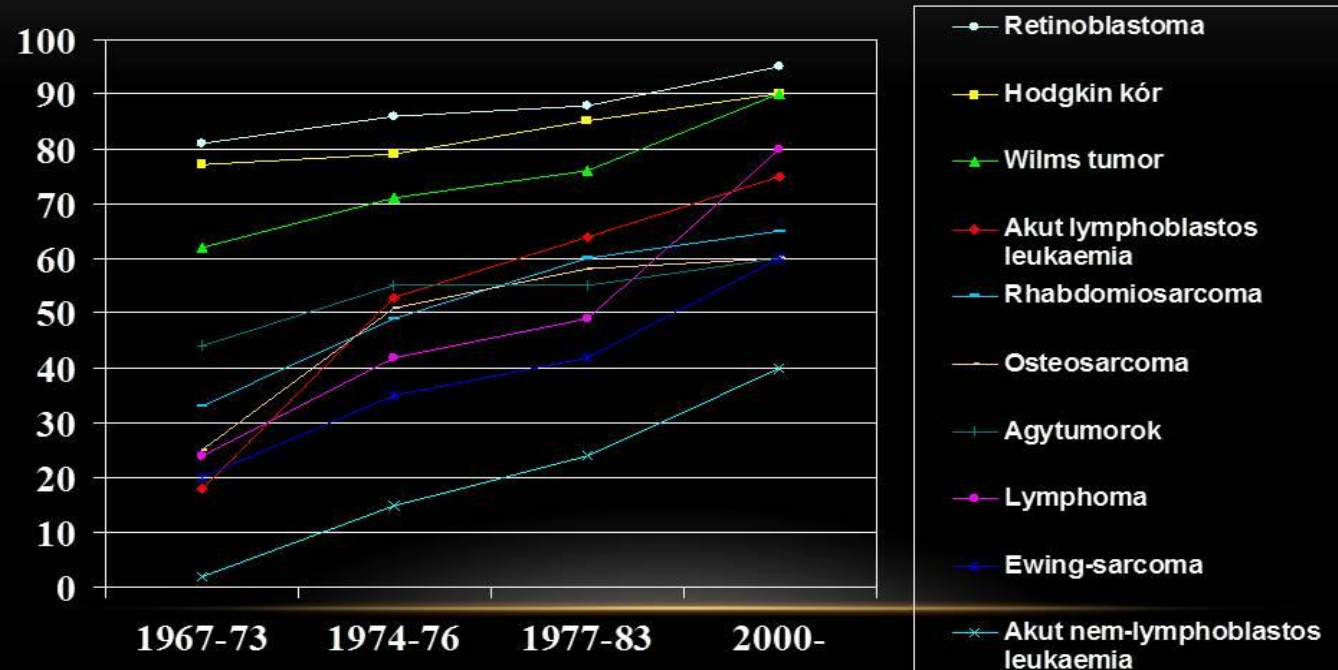
Gyermekekori daganatok - túlélés

Az elmúlt 30-40-(50) évben jelentős javulás



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

5 ÉVES TÚLÉLÉSI ADATOK GYERMEKKORI ROSSZINDULATÚ BETEGSÉGEKBEN



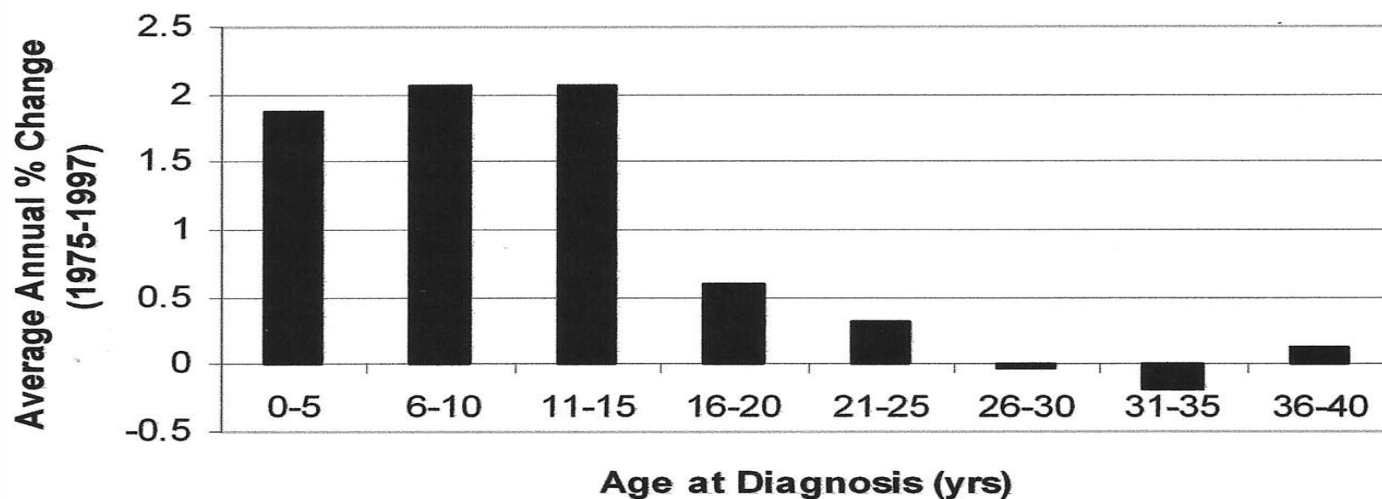
Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

AYA: eltérő túlélés

- ↪ Legkisebb a javulás ebben a korosztályban
- ↪ AYA 5éves túlélése számos betegségben (ALL, AML, NHL, HL, Ewing, OS, STS, CNS, vese) rosszabb; (emlő tumor: idősebbekben jobb)

Improvement in 5-Year Survival



Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában

Tanulmányok



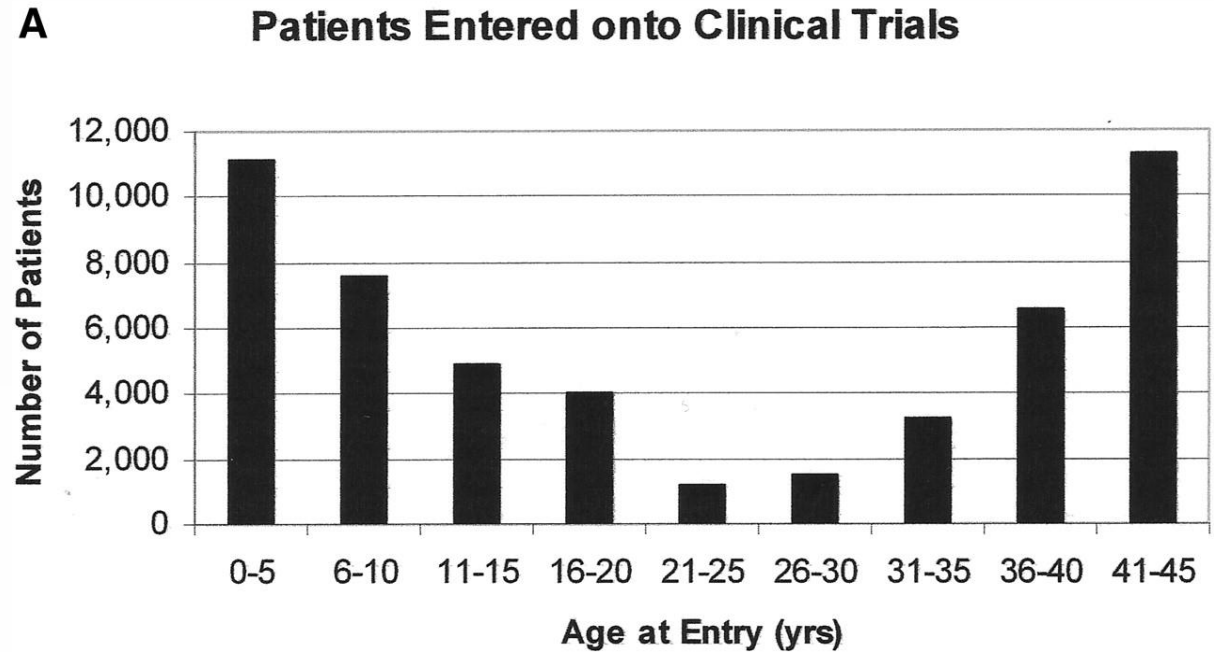
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

- ↪ Gyermek központok többsége klinikai vizsgálatok alapján kezel
- ↪ Sok protokoll felső életkori limites, kizárva az AYA populációt
- ↪ AYA felnőtt központban sokszor nem tanulmány keretein belül



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Figure 2. A

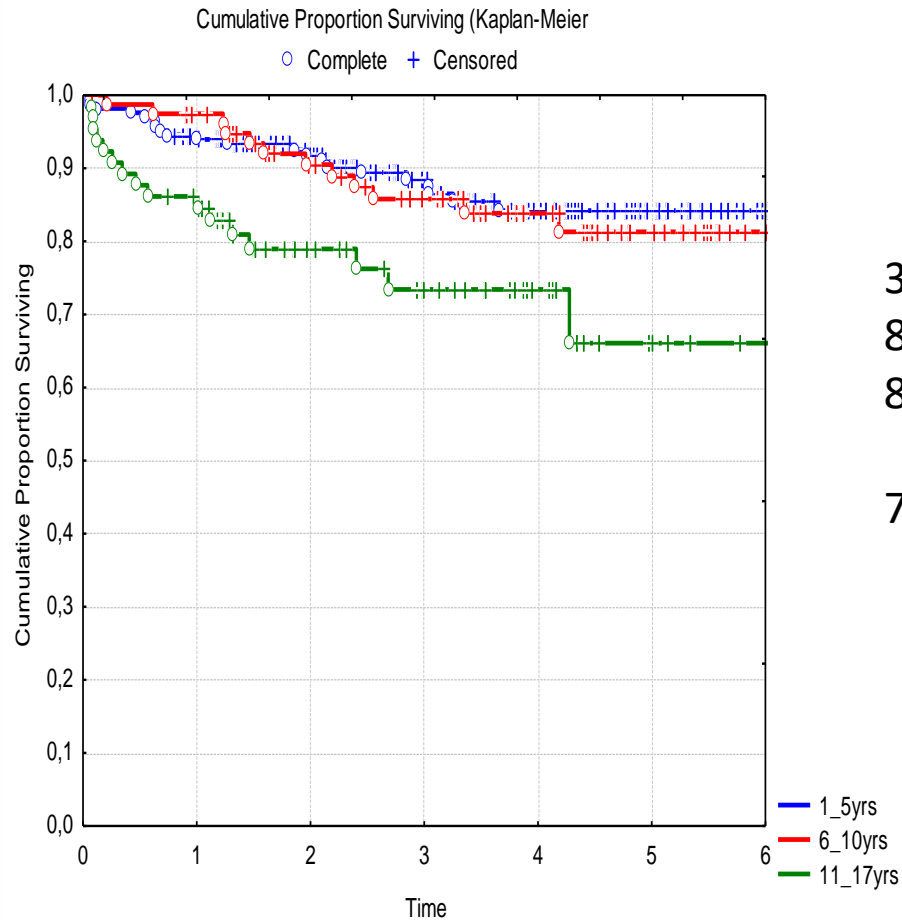


DeAngelo, D. J. Hematology 2005;2005:123-130

Eseménymentes túlélés, korcsoport szerint (p=0.013)



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

ALL

- ↪ ALL 4-7/100 000 gyermek <15 év
- ↪ 0,6/100 000 AYA
- ↪ 0,6/ 100 000 felnőtt

- ↪ Gyermekek: viszonylag egységes protokollok
- ↪ Túlélés: **80-90%**; MRD-alapú besorolás (!)
- ↪ AYA: - **20 %** túlélés

- ↪ Felnőtt: nagyobb kezelési különbségek
- ↪ CR 80-90%; **OS 30-50%**
(HyperCVAD: nincs ASP)

ALL: AYA kezelés felnőtt vagy gyermek protokoll



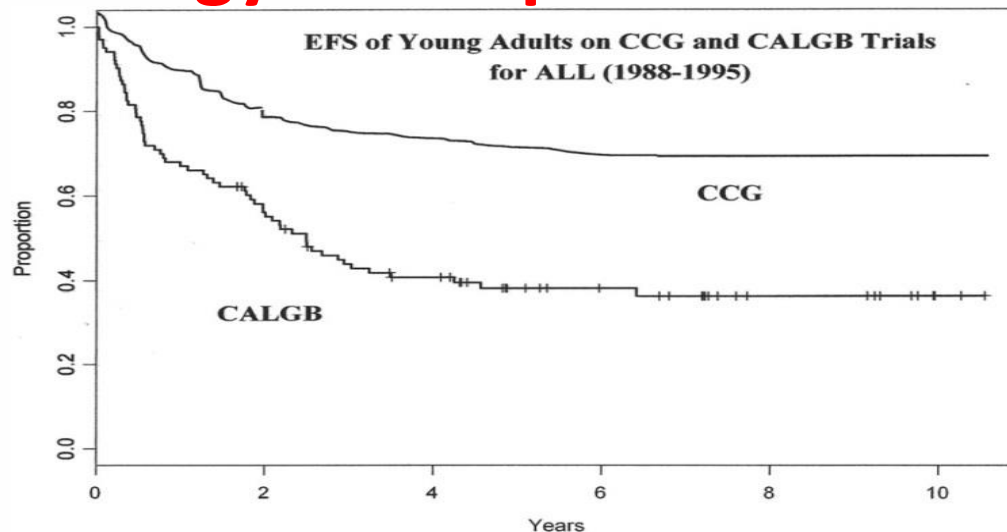
Trial Comparison	AYA Patients/ Median age, y	CR Rate	Survival Rate
United States ⁴⁴ CALGB (Adult) CCG (Pediatric)	124 / 19 197 / 16	90% 90%	(7 year OS) 46% 67%
France ⁵⁶ LALA-94 (Adult) FRALLE-93 (Pediatric)	100 / 18 77 / 16	83% 94%	(5 year EFS) 41% 67%
The Netherlands ⁵⁷ HOVON (Adult) DCOG (Pediatric)	73 / 20 47 / 12	91% 98%	(5 year EFS) 38% 71%
Italy ⁵⁸ GIMEMA (Adult) AIEOP (Pediatric)	95 / 16 150 / 15	89% 94%	(2 year OS) 71% 80%
United Kingdom ⁵⁹ UKALLXII/E2993 (Adult) ALL97 (Pediatric)	67 / 15-17 61 / NA	94% 98%	(5 year OS) 56% 71%
Sweden ⁶⁰ Adult ALL Grp (Adult) NOPHO-92 (Pediatric)	99 / 18 36 / 16	90% 99%	(5 year OS) 39% 74%
Finland ⁴⁵ Finnish Leukemia (Adult) NOPHO (Pediatric)	97 / 19 128 / 13	97% 96%	(5 year OS) 60% 67%

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

ALL: AYA kezelés felnőtt vagy gyermek protokoll



10-35 % különbség a túlélésben!

Gyógyszerek (**szteroid, VCR, ASP**): nagyobb dózis a gyermek-protokollokban (kevesebb daunorubicin, etoposid, cytarabin)

Fenntartó kezelés: hosszabb a gyermekprotokollban

CNS prophylaxis koraibb, gyakoribb alkalmazása

gyermekprotokollban



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

JAMA Oncol, 2018.02.15. (Siegel SE és mtsai)



- 25 összehasonlító tanulmányból vagy meta-analízisből 23 már a gyermekgyógyászati protokollokat favorizálja
- Több mellékhatás, de jobb túlélés
- Minimális betegség kimutatás: fontos prognosztikai faktor

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Útravaló tudnivaló - AYA

- Felnőtt és gyermekgyógyászok szoros együttműködése
- **Speciális (gyerek) protokollok (ALL, lymphoma)**
- Fokozott törődés
- 18 év alatt gyermek intézményben!



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

**„A mosoly egy olyan görbe vonal, mely
sok mindent kiegyenesít!”**

Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Individualizált kezelés

**Az adott beteg, adott
daganattípusára a leghatékonyabb
és a legkisebb akut és késői
mellékhatással járó kezelési
protokoll összeállítása**



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Farmakokinetika (gyógyszerek sorsa a szervezetben)

Definíció



**A gyógyszerek anyagcseréjével,
szervezeten belüli eloszlásával,
hatékonyságával, lebomlásával,
kiürülésével foglalkozó
tudományág.**

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Farmakokinetika - onkológia



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

- Antraciklinek: hosszú infúzió - kevesebb szívkárosítás
- Cisplatin: hosszú infúzió (24-96 óra) – kevesebb halláskárosodás
- **MTX:** rövid infúzió (4-6 óra) – kevesebb szájnyálkahártya fekély, kisebb csontvelő károsító hatás, viszont több májkárosodás ÉS bizonyos esetekben rosszabb túlélés

Saját vizsgálat



Diagnózis: Acut Lymphoid Leukémia (ALL)

14 fiú	2-12 éves	54kezelés
12 lány	4-12 éves	46 kezelés

Diagnózis: Osteosarcoma (OSC)

14 fiú	6-18 éves	80kezelés
10 lány	8-15 éves	63 kezelés

Összesen: 50 beteg, 243 kezelés

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

KEZELÉS MÓDOSÍTÁSA



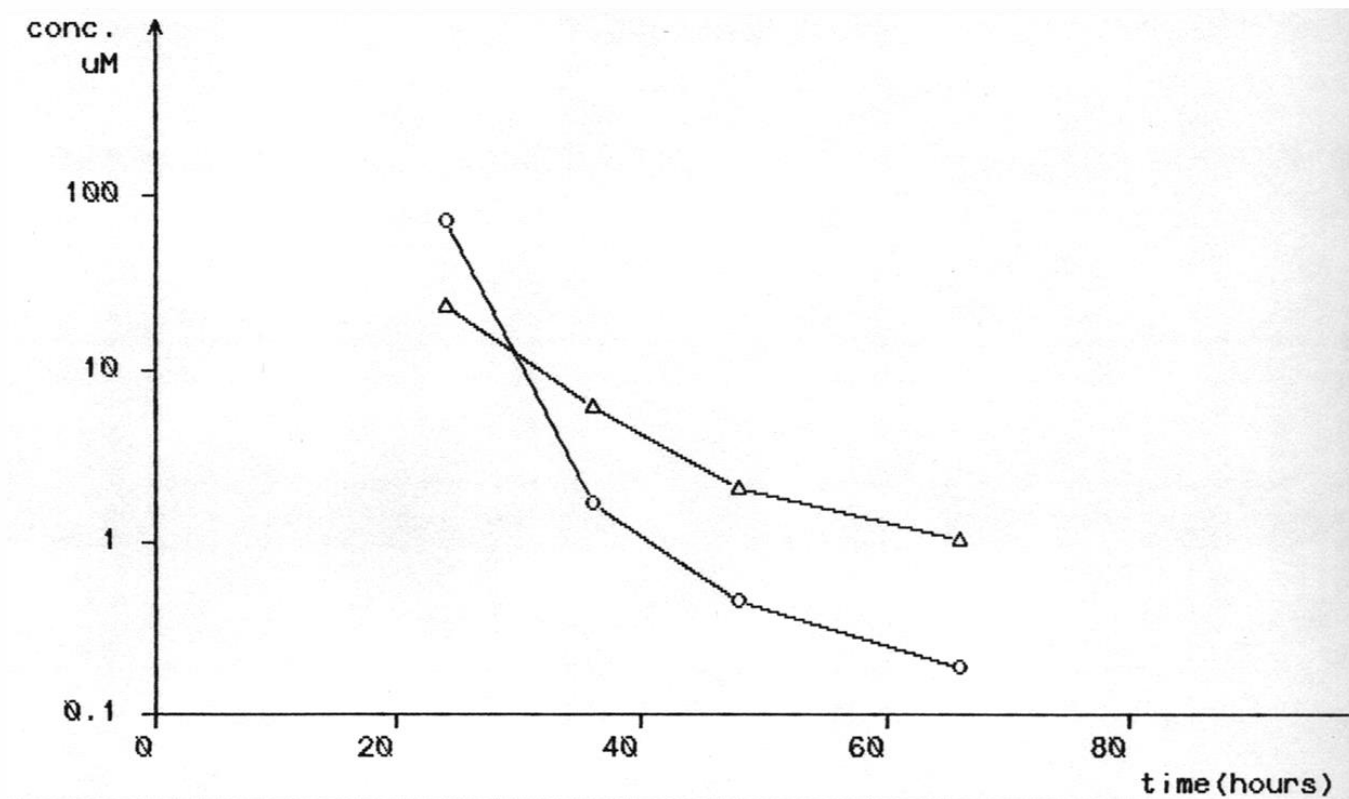
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

	ALL	OSC
Dózis csökkentése	2	4+2
Kezelés abbahagyása	2	2

MTX ÉS METABOLITJÁNAK ÁTLAG ELIMINÁCIÓS GÖRBÉJE ALL ESETÉN (Dózis: 5 g/m²/24 óra, n: 100)



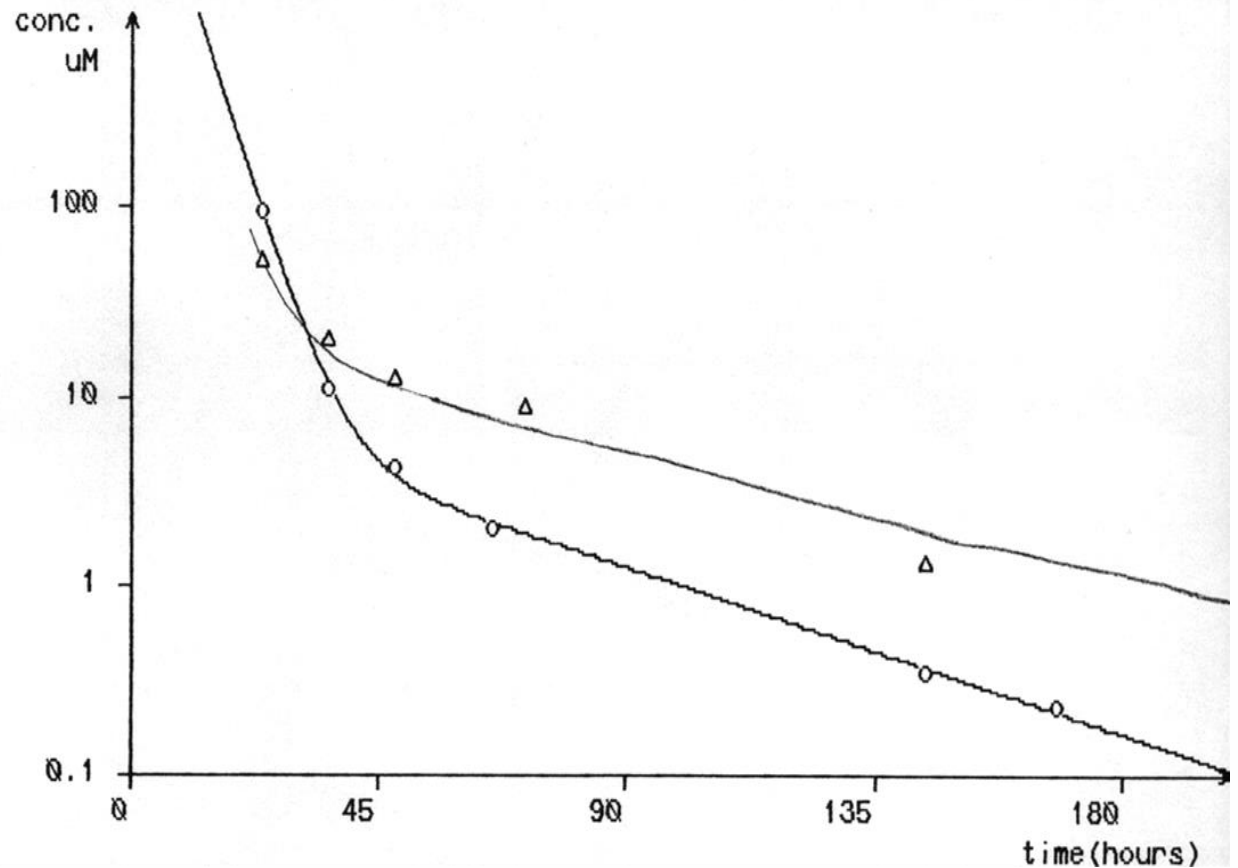
Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában



MTX ÉS METABOLITJÁNAK ELIMINÁCIÓS GÖRBÉJE ALL TOXIKUS KEZELÉSE SORÁN (Dózis: 5 g/m² / 24 óra)



Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában





*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

FARMAKOGENETIKA (gyógyszergenetika)

**A különböző gyógyszerek
hatásmechanizmusában szerepet játszó
genetikai eltérések hatása a gyógyszerek
metabolizmusára, hatékonyságára és
mellékhatásaira.**

Farmakogenetika – potenciális géncsoportok

A. Számos gyógyszer hatékonyságát, toxicitását befolyásoló gének.

Sejthártya pumpák

Anyagcsere enzimek

Oxigén gyökök

Javító (Repair) enzimek

Sejtpusztulás (Apoptosis) gének

Gyógyszer-allergia génjei

B. Egyes gyógyszerek metabolizmusát szabályozó gének

Thiopurinok, Methotrexat, Glucocorticoidok, Anthracyclinek, Vinca alkaloidok, Asparaginase

C. Specifikus mellékhatásokhoz kapcsolható gének

(pl osteoporosis, anyagcsere, szív stb.)



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Farmakogenetika – hemato-onkológia

Toxicitás

**USA-ban: fenntartó leukemia kezelés –
genetikai sajátosságok alapján (TPMT)**



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Farmakogenetika - irodalom

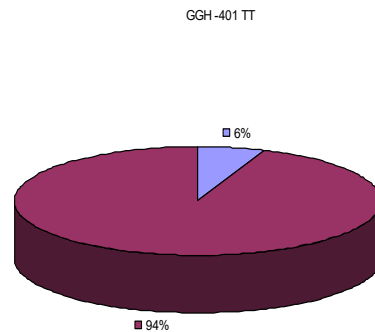
- **TPMT:** 6-merkaptopurin lebontásában
- Génpolimorfizmus – kisebb aktivitás – nagyobb gyógyszerhatás
- Egyrészt: több életveszélyes szövődmény, kisebb gyógyszeradag (Pui)
- Másrészt: jobb túlélés (Stanulla)
Több második daganat...

IV. Fokozatú májtoxicitás 1.

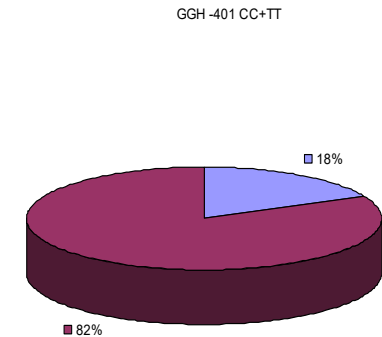
GGH-401CC+CT és a GGH -401TT genotípusú betegekben
 $p=0,0033$



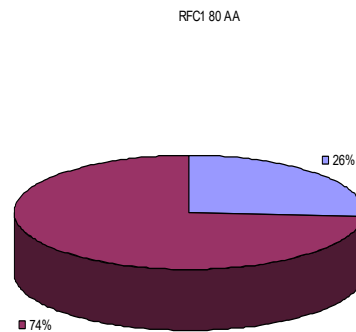
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



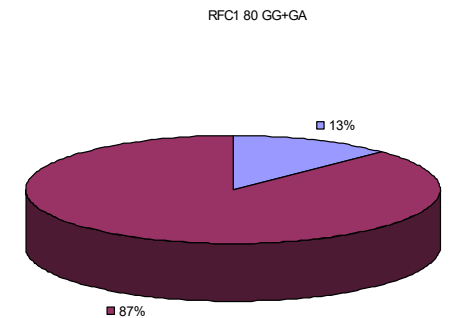
yes
no



yes
no



yes
no

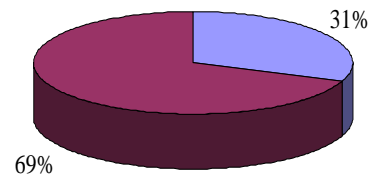


yes
no

IV. Fokozatú májtoxicitás 2.

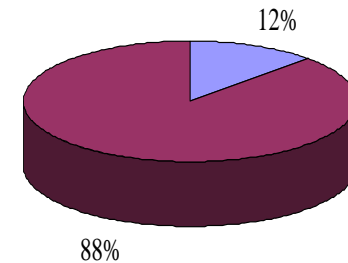


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



**RFC1 80AA és
GGH-
401CC+CT
genotípusú
betegek**

**Többi genotípusú
beteg**

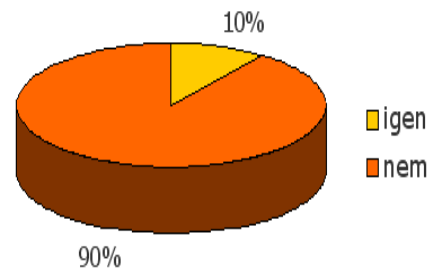


Történt-e blokk elhagyás vagy dózisredukció?

GGH-401CC+CT és a
GGH -401TT genotípusú betegekben

$p=0,0178$

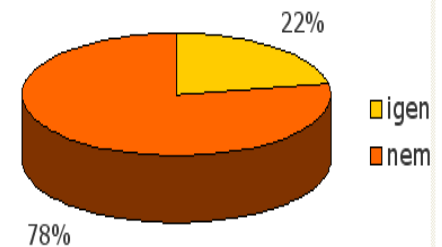
GGH -401 TT



RFC1 80GG+AG és az RFC1 80AA
genotípusú betegekben

$p=0,0079$

RFC1 80GG+AG



GGH -401 CC+CT



RFC1 80AA



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Összefoglalás



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

- **A GGH -401TT: gyors gyógyszerürülés (methotrexat) és kevesebb súlyos mellékhatás**
- **Az RFC1 80A allél esetén: több súlyos mellékhatás**
- **a különbség erősödik, ha a GGH -401TT genotípus védő hatása nincs jelen**

KÖVETKEZTETÉS



- A farmakokinetikai vizsgálatok igen fontosak a nagy-dózisú kemoterápiás protokollok alkalmazásához.
- A gyógyszerek alkalmazási módjának változtatásával a hatékonyság és a toxicitás befolyásolható.

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



JÖVŐ



- A farmakogenetikai vizsgálatok segítséget adhatnak a betegre szabott kezelések megtervezésében!
- Individualizált kezelések – jobb túlélés – kevesebb toxicitás
- Jobb életminőség!!

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Célzott kezelés: a daganatsejtek szelektív elpusztítása



Lehetőségek

- Daganat „pusztítás”: specifikus antigének ellen „célzott” kezelés (ellenanyagok, célzott kezelések)
- Krónikus állapot kialakítása „átkapcsolás” (tirozinkináz inhibitorok) spontán sejthalál serkentés, Metronomikus (érújdonképződést gátló) kezelés

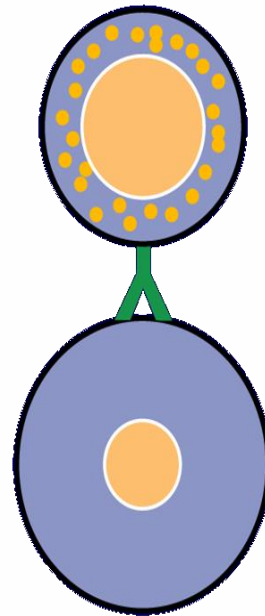


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

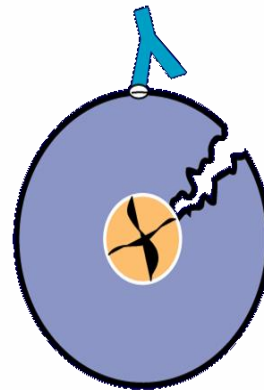
Az ellenanyag kezelések hatásmechanizmusa



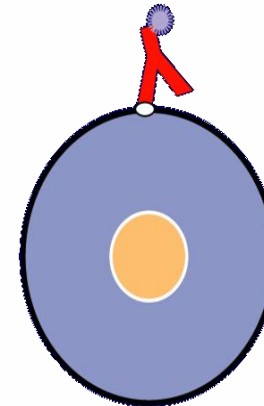
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



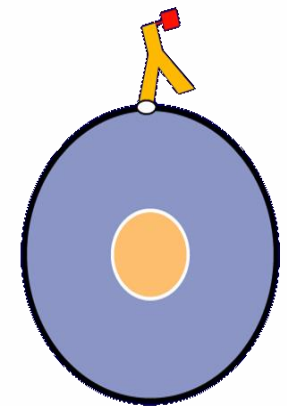
Effector sejt/Complement



Apoptosis



Sugárzó izotóp



Toxin/drug

Rituximab (antiCD20) terápiás indikációi gyermekkorban



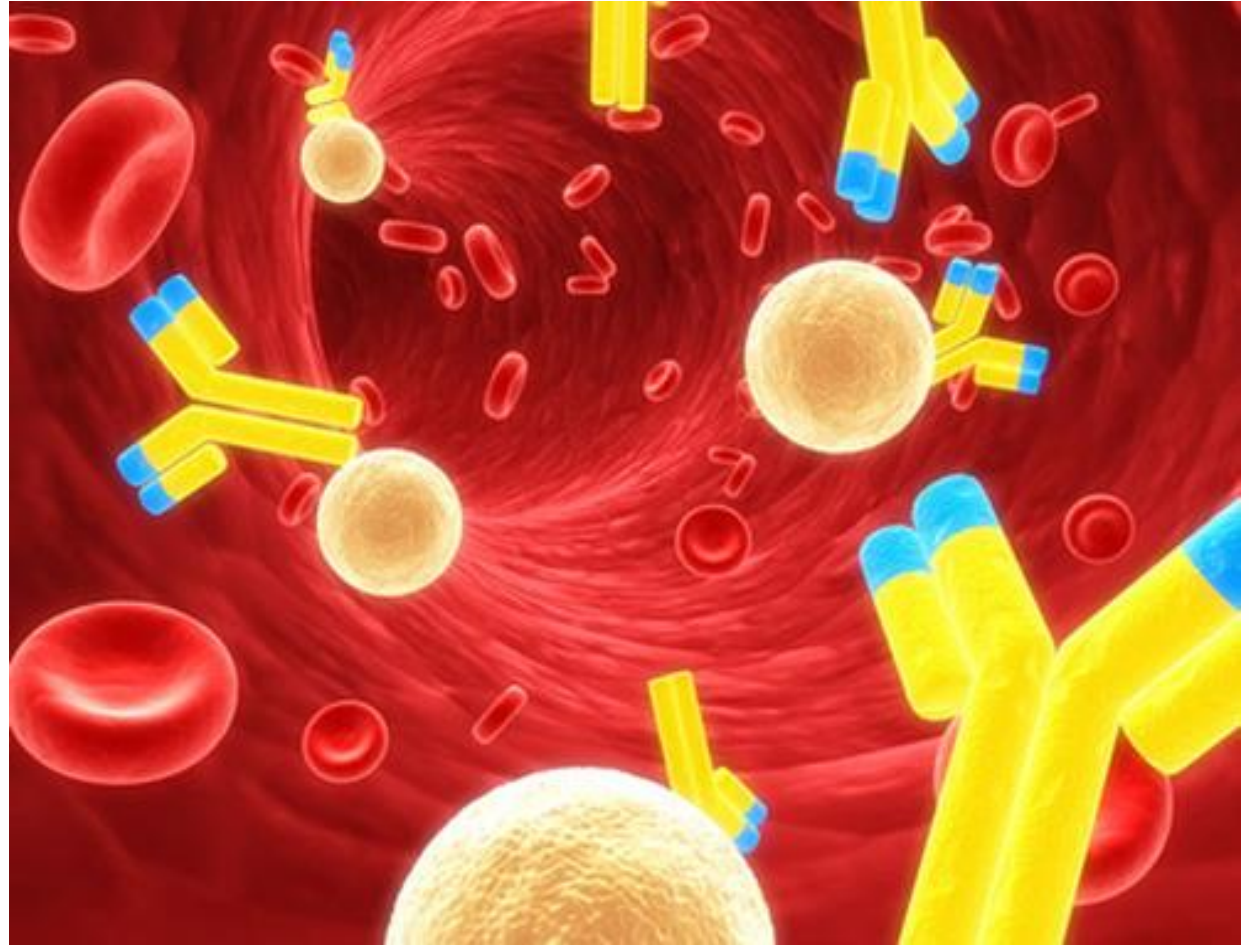
- **Agresszív nyirokcsomó daganatok (B-sejtes)**
- **Szervátültetés után kialakuló sejtszaporulat**
- **Egyéb autoimmun (nem daganatos) betegségek (bizonyos vérzékenység, egyes vérszegénységek, fehérvérsejt eltérések)**
- **Autoimmun ízületi gyulladás**

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Brentuximab vedotin

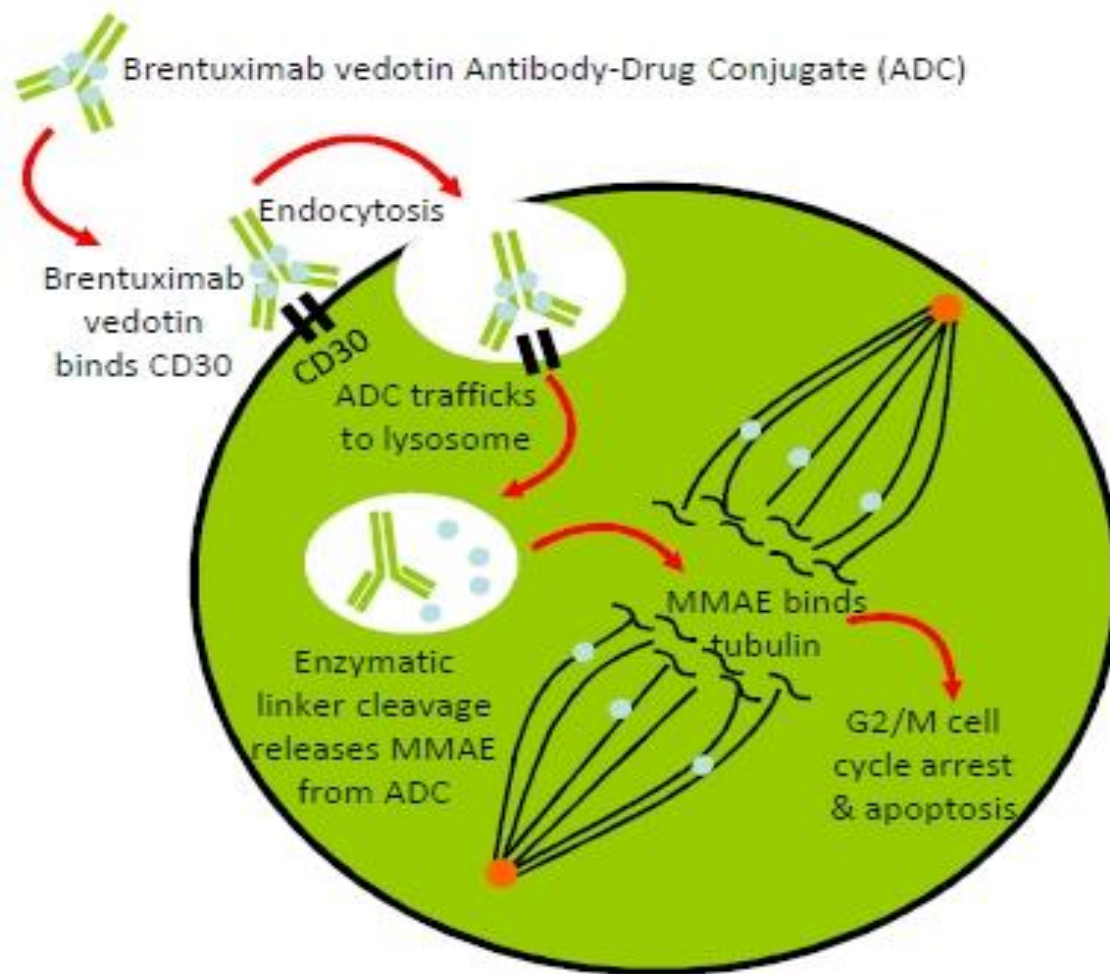


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Felnőtt - összefoglalás



Hodgkin-limfóma:

- ha a tumorsejtek CD30-pozitívak
- ha a daganat kiújult vagy nem reagált az autológ őssejt-transzplantációra;
- Jó válasz esetén TPL javasolt!

ALCL:

- ha a daganat kiújult vagy nem reagált egyéb kezelésekre

*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Gyerek – brentuximab - összefoglalás



- Jó hatás a betegek 2/3-ban
- Remisszió: 3-15 hó
- Elviselhető mh-ok
- „off-label”
- Visszaeső betegekben is

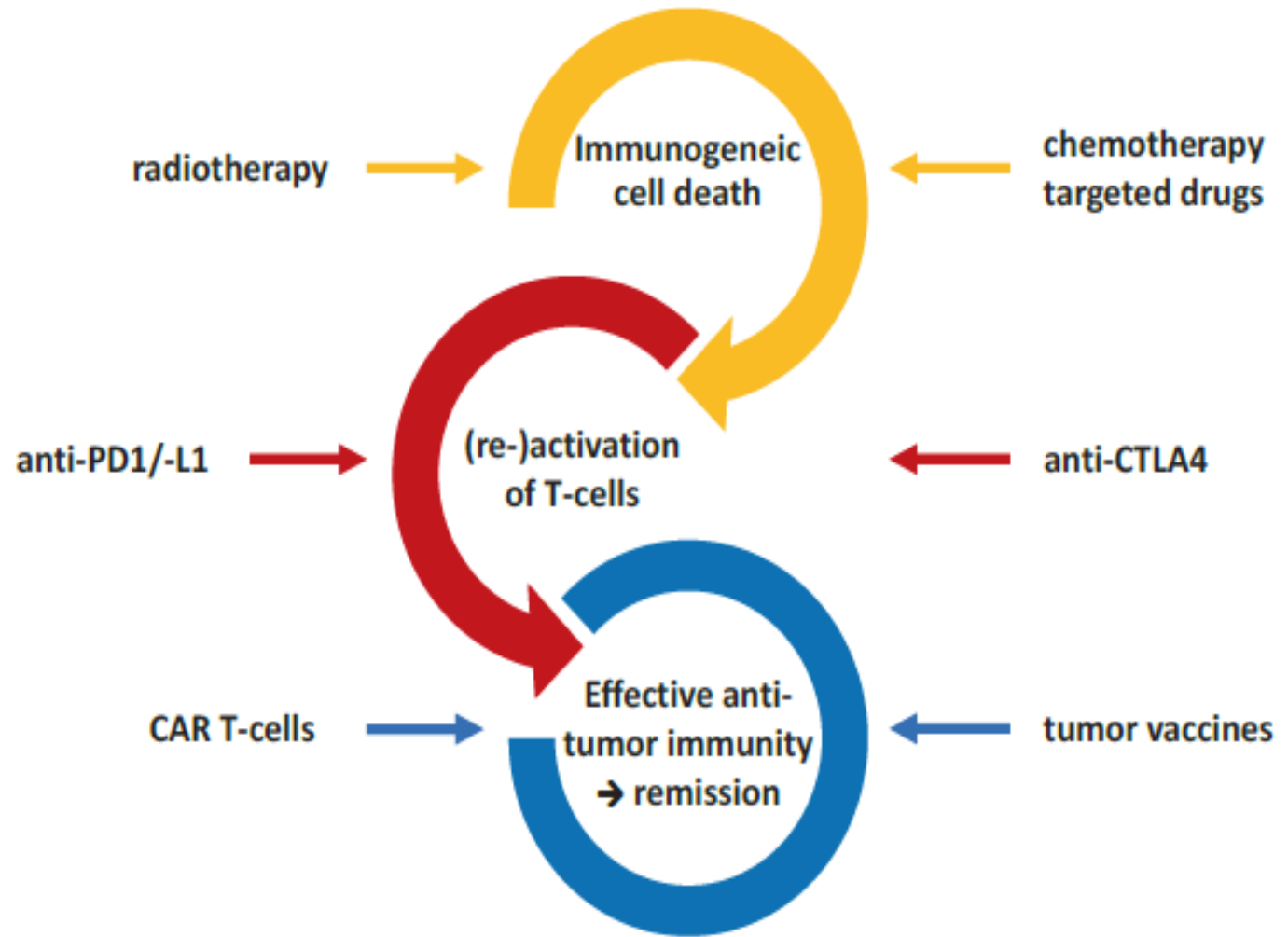
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Jelen – jövő.....

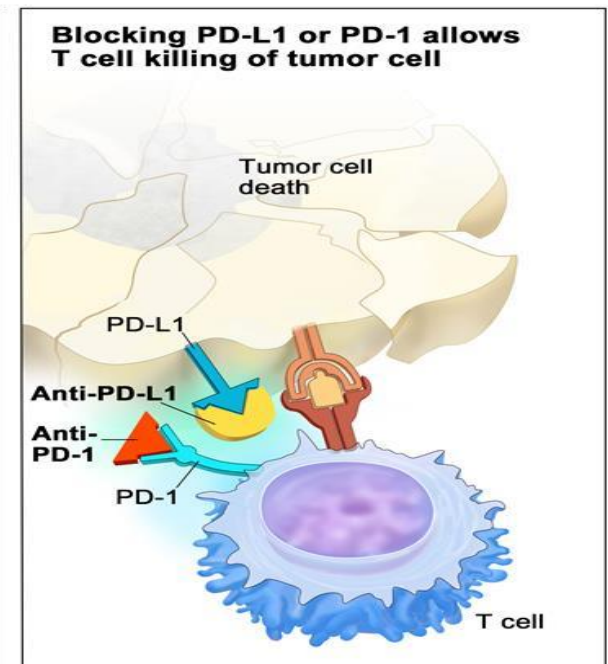
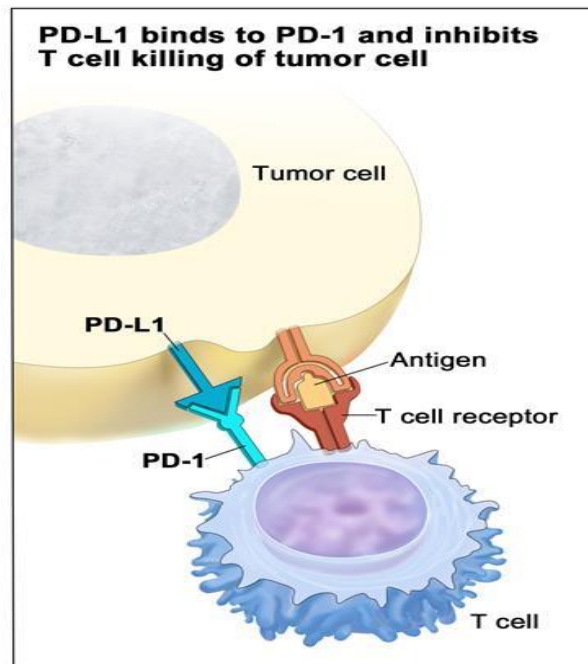


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



Major FDA Approvals of PD-1 / PD-L1 Inhibitors

Drug	Commercial name	Owner	Target	First approval date
Pembrolizumab	Keytruda	MSD	PD-1	September 2014
Nivolumab	Opdivo	BMS	PD-1	December 2014
Atezolizumab	Tecentriq	Roche	PD-L1	May 2016
Avelumab	Bevancio	EMD and Pfizer	PD-L1	March 2017
Durvalumab	Imfinzi	AstraZeneca	PD-L1	May 2017



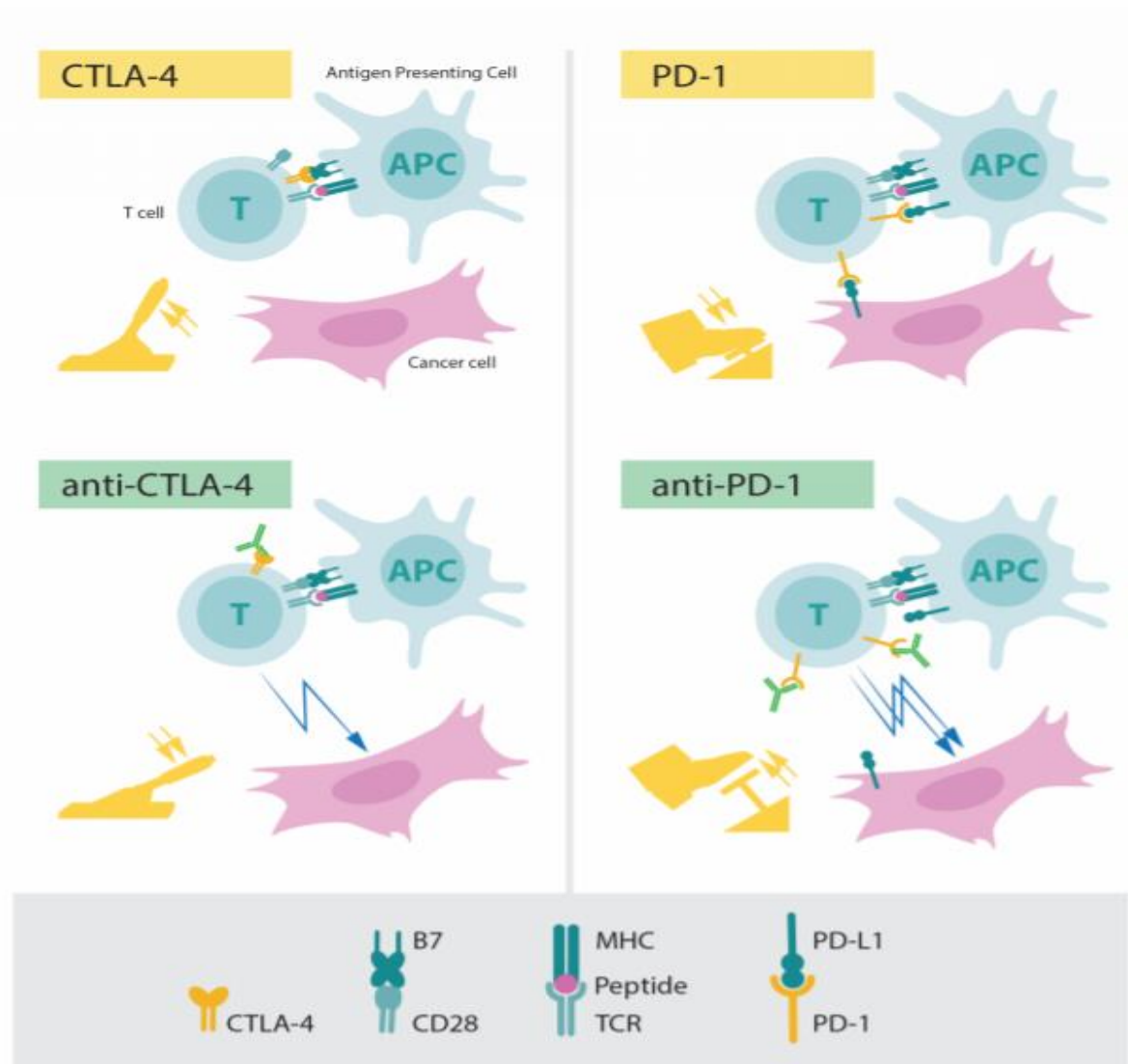
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

EMBO J. 1992 Nov;11(11):3887-95.

Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death.

Ishida Y¹, Agata Y, Shibahara K, Honjo T.

⊕ Author information

Abstract

The classical type of programmed cell death is characterized by its dependence on de novo RNA and protein synthesis and morphological features of apoptosis. We confirmed that stimulated 2B4.11 (a murine T-cell hybridoma) and interleukin-3 (IL-3)-deprived LyD9 (a murine haematopoietic progenitor cell line) died by the classical type of programmed cell death. Assuming that common biochemical pathways might be involved in the deaths of 2B4.11 and LyD9, we isolated the PD-1 gene, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, by using subtractive hybridization technique. The predicted PD-1 protein has a variant form of the consensus sequence found in cytoplasmic tails of signal transducing polypeptides associated with immune recognition receptors. The PD-1 gene was activated in both stimulated 2B4.11 and IL-3-deprived LyD9 cells, but not in other death-induced cell lines that did not show the characteristic features of the classical programmed cell death. Expression of the PD-1 mRNA in mouse was restricted to the thymus and increased when thymocyte death was augmented by in vivo injection of anti-CD3 antibody. These results suggest that activation of the PD-1 gene may be involved in the classical type of programmed cell death.



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud



© Nobel Media AB. Photo: A. Mahmoud

Science. 1996 Mar 22;271(5256):1734-6.

Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.

Leach DR¹, Krummel MF, Allison JP.

⊕ Author information

Abstract

One reason for the poor immunogenicity of many tumors may be that they cannot provide signals for CD28-mediated costimulation necessary to fully activate T cells. It has recently become apparent that CTLA-4, a second counterreceptor for the B7 family of costimulatory molecules, is a negative regulator of T cell activation. Here, in vivo administration of antibodies to CTLA-4 resulted in the rejection of tumors, including preestablished tumors. Furthermore, this rejection resulted in immunity to a secondary exposure to tumor cells. These results suggest that blockade of the inhibitory effects of CTLA-4 can allow for, and potentiate, effective immune responses against tumor cells.

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>



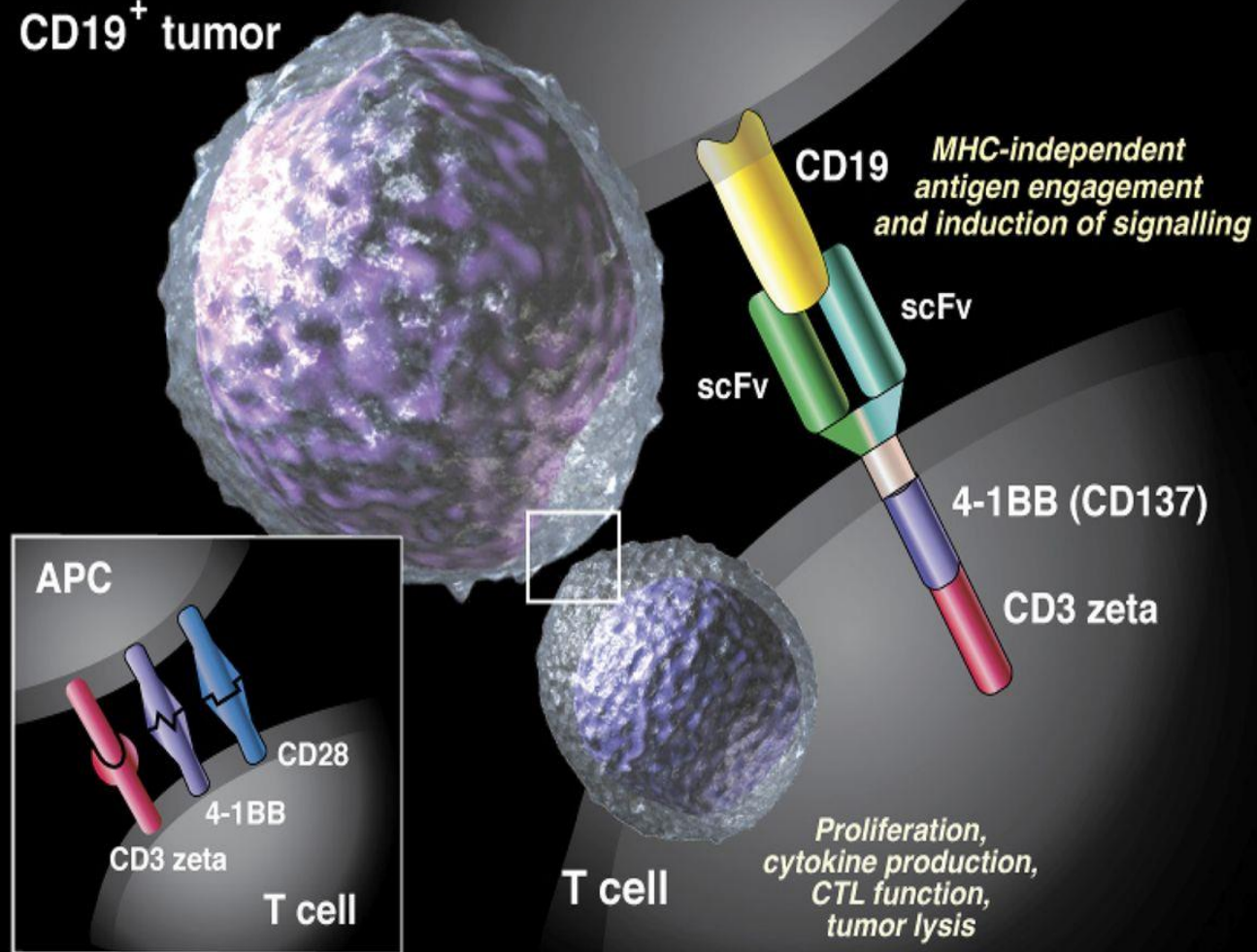
*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

CAR-T (immunterápia)

- Nagymértékben specifikus
- TCR: molekuláris cél specifikus felismerése + nyiroksejt aktiváció
- HLA kötöttség nélkül
- >160 klinikai vizsgálat: USA: kb. 60, Kína: kb. 90, Európa: kb. 15

CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)

CD19⁺ tumor



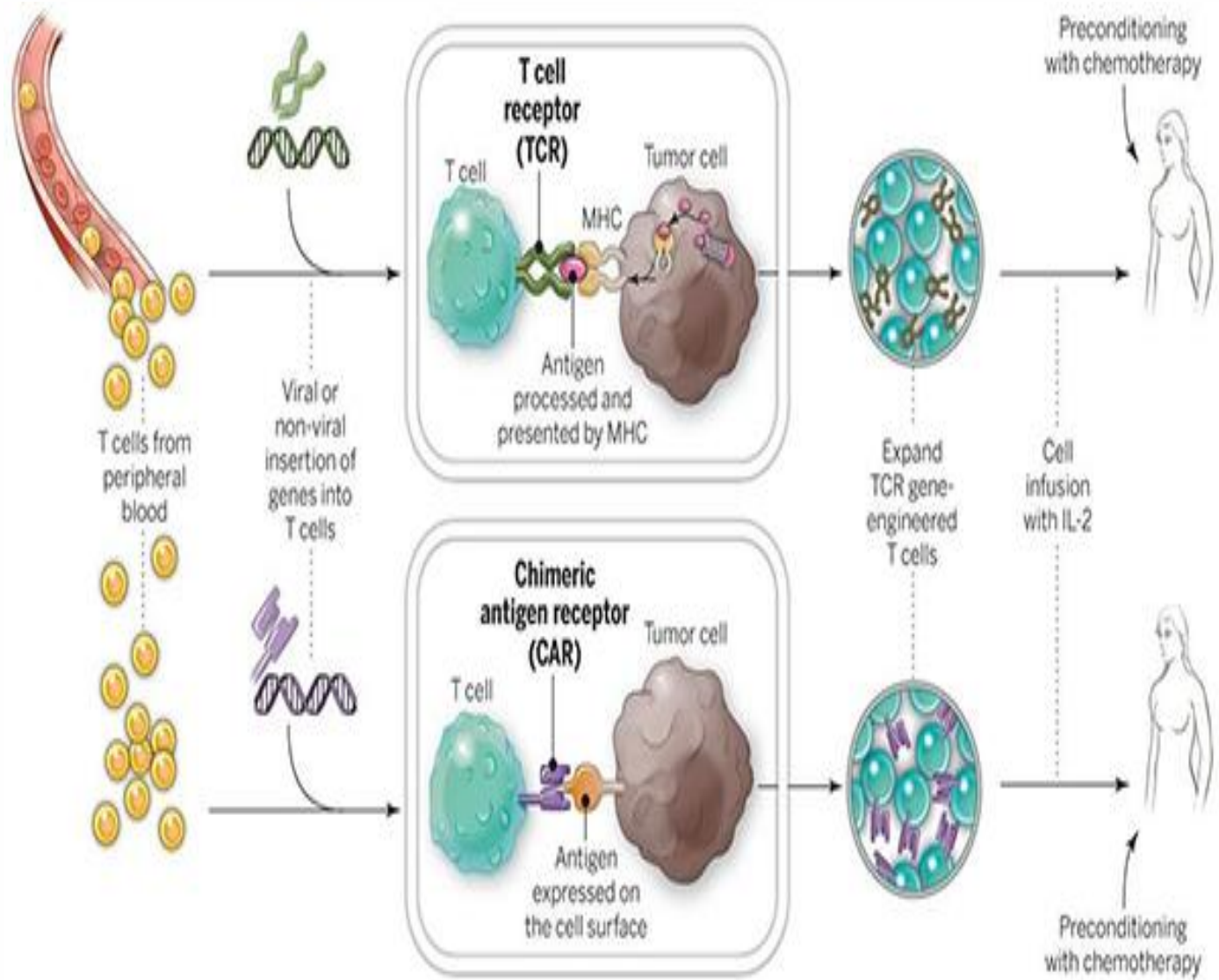
Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>

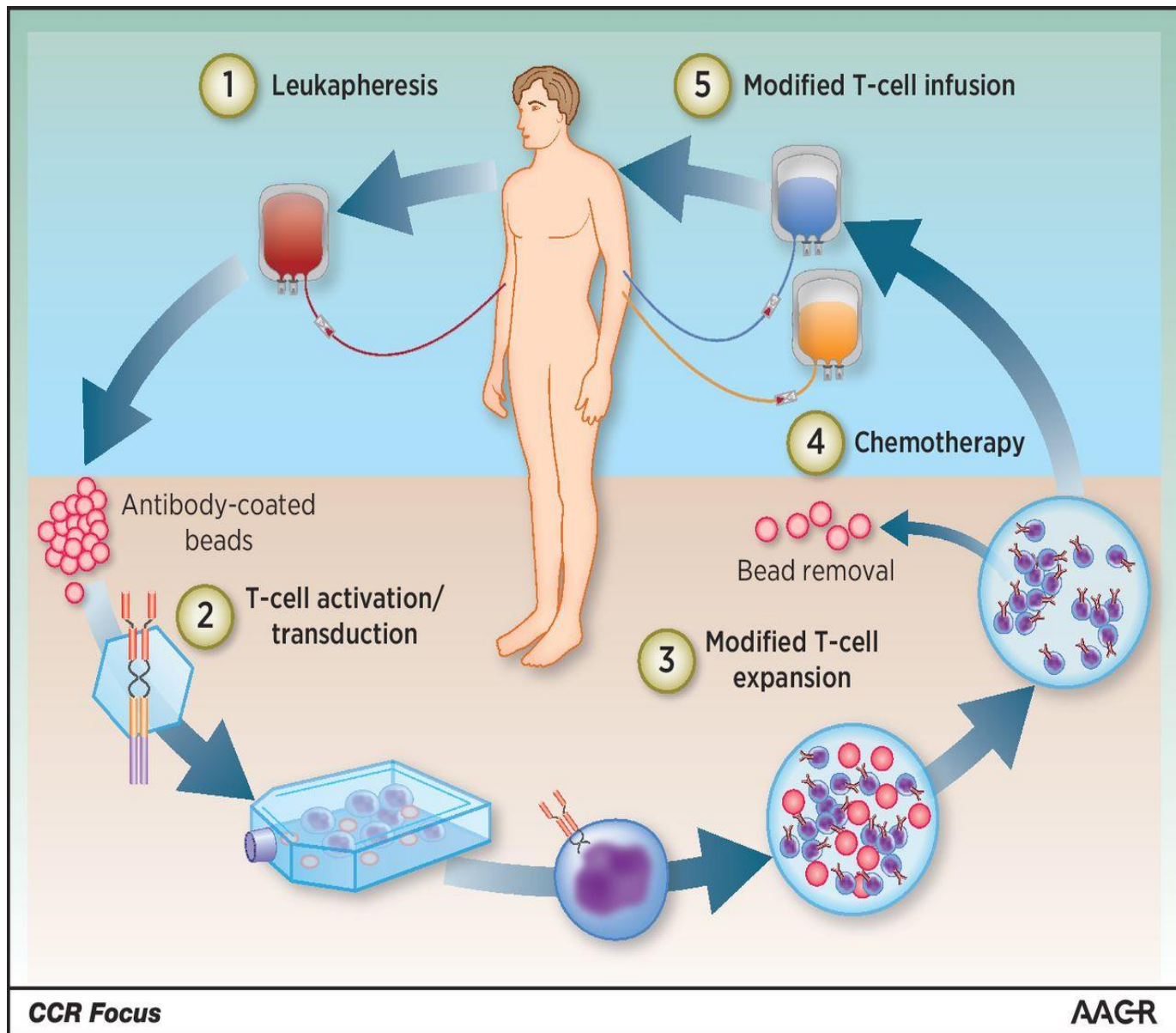


*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*





Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában



Második generációs anti-CD19 CART kezelés

Referencia	Target jelátviteli domainek	Lympho-depléción	Populáció	Terápiás válasz	CRS ráta	Neurológiai toxicitás
Akut lymphoid leukémia						
Penn/CHOP Maude et. Al.	CS3ζ 4-1BB	változó	(n=30) gyermek és felnőtt	CR: 90%	Összes: 100% Súlyos: 27%	Összes: 43% encephalopathia, afázia, rohamok (1 beteg)
MSKCC Davila et al.	CS3ζ CD28	ciklofoszfamid	(n=16) felnőtt	CR:88%	Súlyos: 43%	3-4 súlyosságú: 25% Encephalopathia, rohamok
NCI Lee et al.	CS3ζ CD28	fludarabin/ ciklofoszfamid	(n=21) gyermek és felnőtt	CR: 67% az ITT populációban	Összes: 76% Súlyos: 28%	Összes: 29% Hallucinációk, diszfázia, encephalopathia
FHCRC Turtle et al.	CS3ζ 4-BB	Ciklofoszfamid és fludarabin/ ciklofoszfamid	(n= 29) felnőtt	CR: 93%	Összes: 83% Súlyos: 23%	Súlyos neurotoxicitás: 50% TRM: 1 beteg
CLL és NHL						
NCI Kochenderfer	CS3ζ CD28	fludarabin/ ciklofoszfamid	(n=15) (BHL/CLL)	CR: 53% PR: 27%	Súlyos: 27%	Összes:40% encephalop., afázia, j.o. facialis paresis, myoclonus, ataxia
Penn Porter et al.	CS3ζ 4-1BB	Változó	(n=14) (CLL)	CR: 29% PR: 29%	Összes: 64% Súlyos: 36%	Összes: 43% 4-es súlyosságú: 1 beteg
MSKCC Turtle et al.	CS3ζ CD28	3 beteg: nem kezelt 5 beteg: ciklofoszfamid	(n=8) (CLL)	Nincs PR/CR	Láz: 8 beteg TRM: 1 beteg	NR
Baylor Savoldo et al.	CS3ζ CD28	nincs	(n=8) (NHL)	Nincs PR/CR	NR	NR

Jövő

- **Farmakokinetika**
- **Egyéni genetikai sajátosságok meghatározása (farmakogenetika, tumorgenetika)**
- **Egyénre szabott terápia (gyógyszerrezisztencia, toxicitás, onkogének)**
- **Immunkézelések (CAR-T, ellenanyagok)**
- **Génmanipuláció, génterápia (?)**



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Útravaló tudnivaló

A gyermekkori daganatok, leukémia
kezelése – sikertörténet ?

Van helye, de szerencsére módja is a
javulásnak.

A javuló eredmények a felnőttkorú
betegekre is kiterjeszthetők!

Összefogással érhetünk el átütő sikert.



**Ne sírj,
mert vége lett!**



**Mosolyogj,
mert megtörtént!**

Útravaló bonbon



„Nem tudsz rántottát csinálni,
ha nem töröd fel a tojást.”



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

Semmelweis Egyetem

<http://semmelweis.hu>