

A ROSSZ PROGNÓZISÚ GYERMEKKORI SZOLID TUMOROK VIZSGÁLATA

Dr. Győrffy Balázs



ELŐADÁS ÁTTEKINTÉSE

1. Elmélet

- Gyermekkori tumorok
- Központi idegrendszer tumorai

2. Kutatás szakmai koncepciója

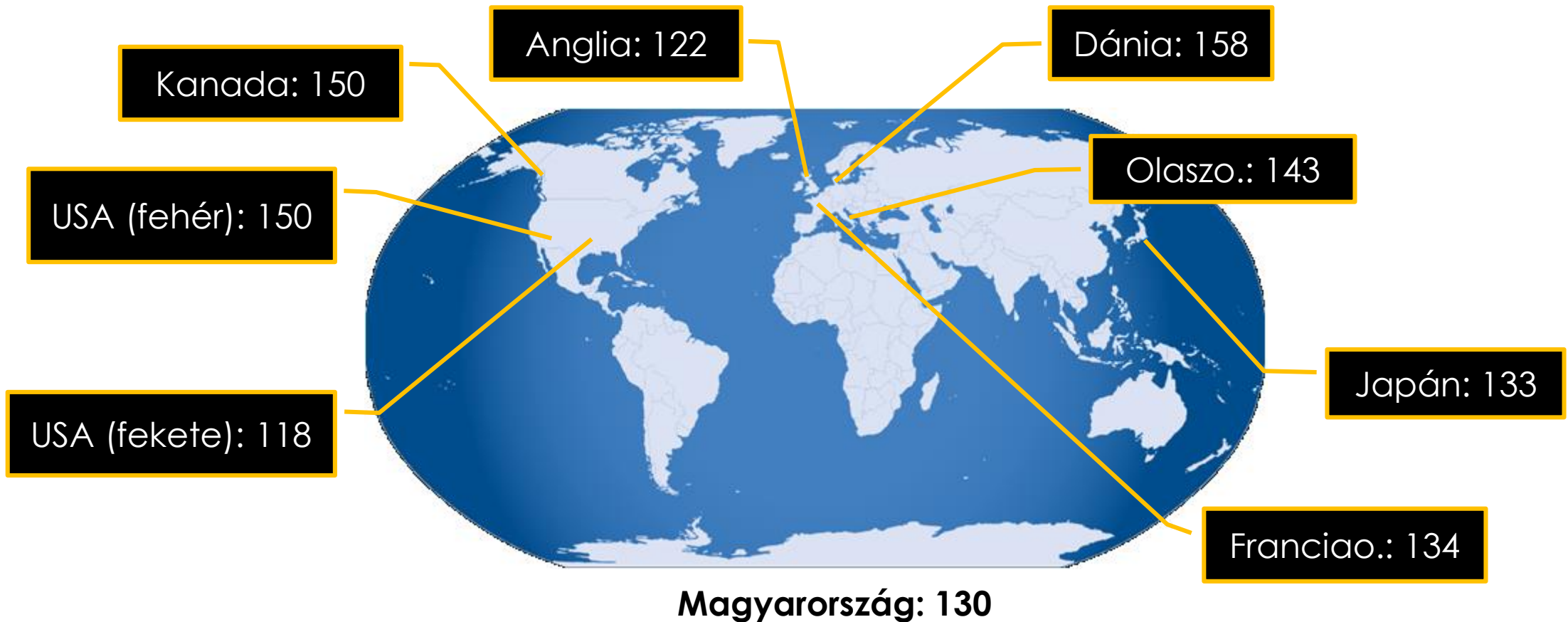
3. Együttműködés felépítése

GYERMEKKORI ROSSZINDULATÚ TUMOROS BETEGSÉGEK

- előfordulás: felnőttkori 1%-a
- 1-14 éves korosztály: halálokok között az első
- 130 / 1 millió gyerek...

ÖSSZESÍTETT NEMZETKÖZI ADATOK

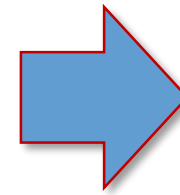
Incidencia / 1 millió gyermek



TREND

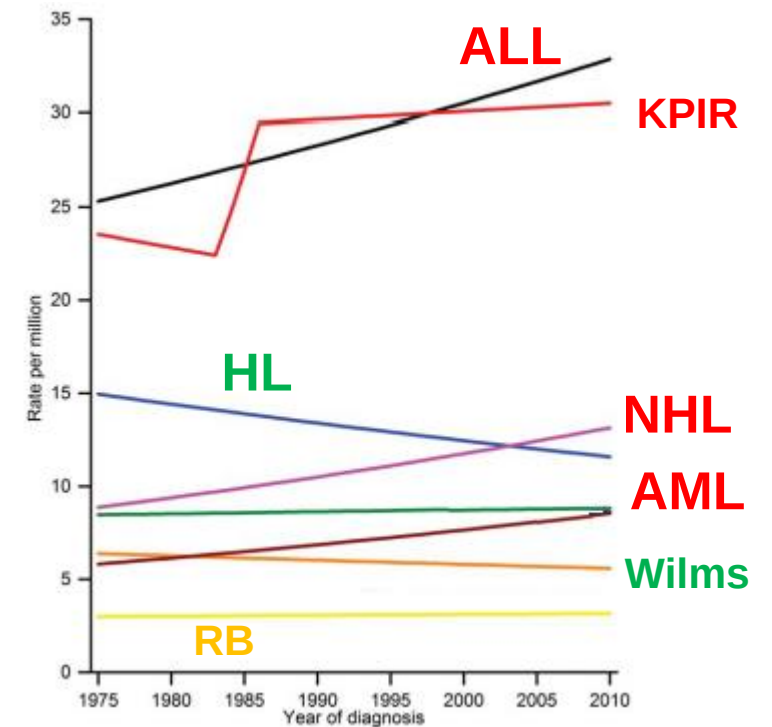
Incidencia nő

- 1975: 11.5 eset / 100e
- 2004: 14.8



Túlélés javul

- 1975-77: 5 éves túlélés: 58,1%
- 1996-2003: 79,6%



OKOK

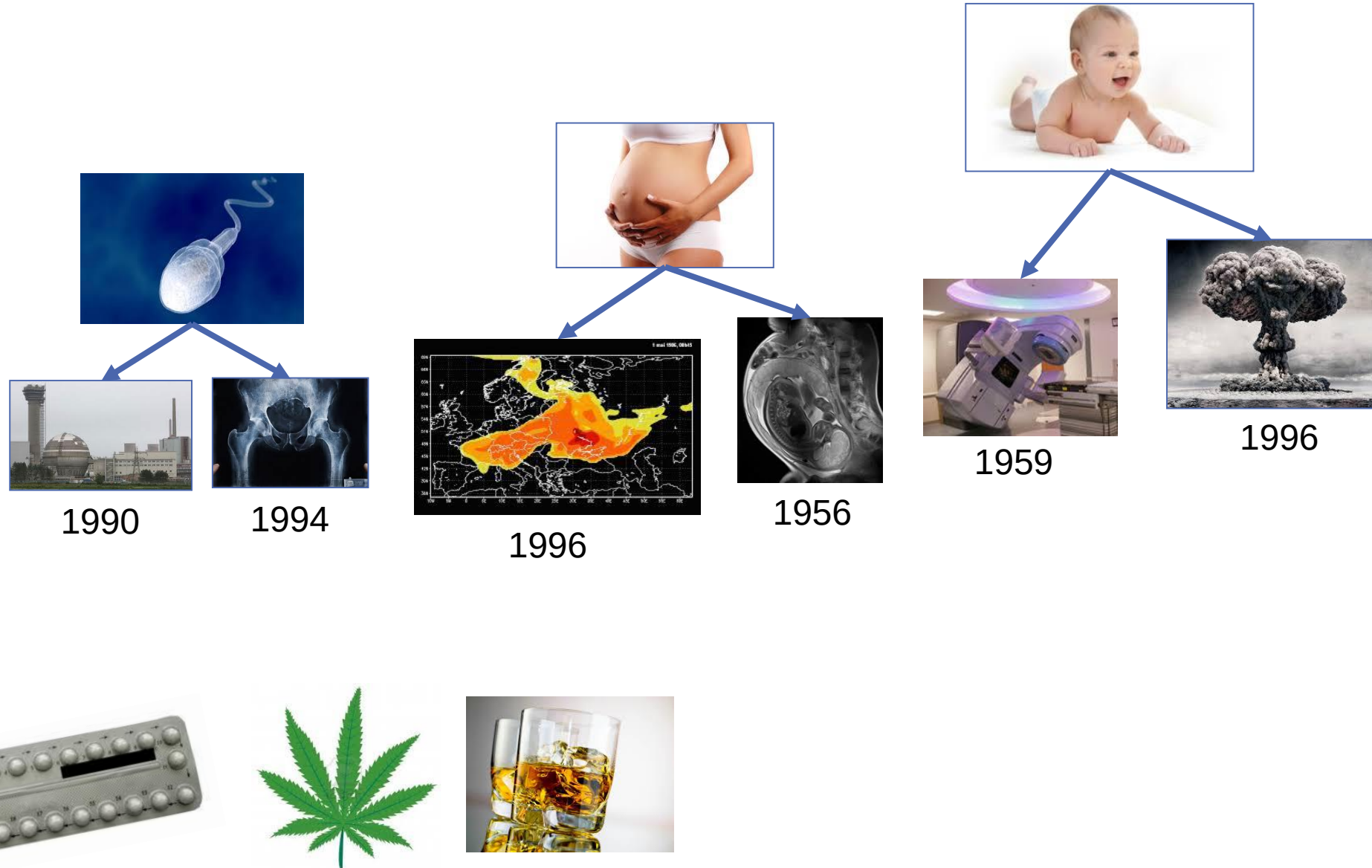
Nagyrész ismeretlen

Ismert

- Down-szindróma
- Genetikai hibák...
- **Ionizáló sugárzás**

Vizsgálat alatt

- Fertőzések
- Rovarirtók
- Szülőket ért sugárzás
- **Anyai étkezés**
- HIV

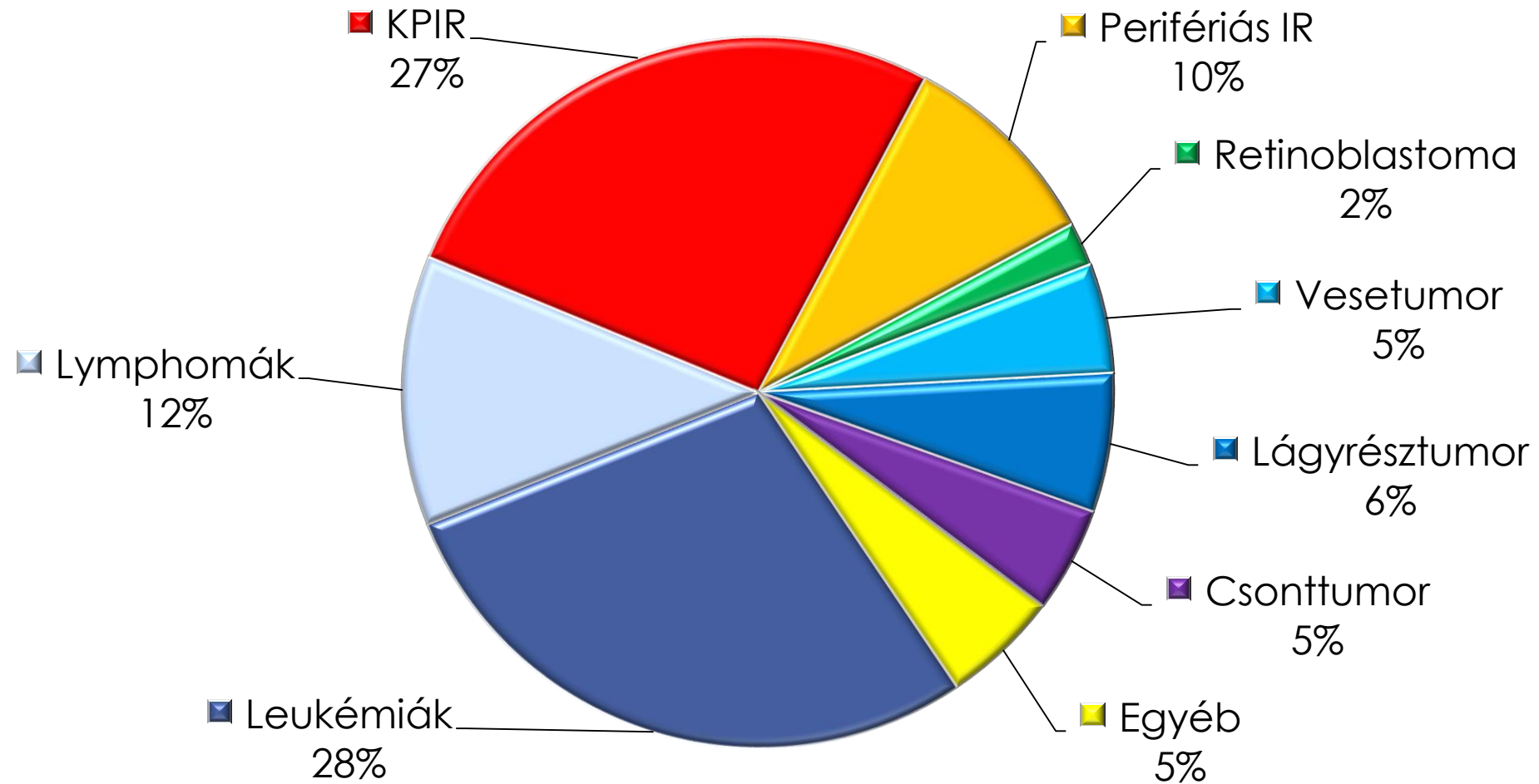


ÖRÖKLETES TÉNYEZŐK SZEREPE

összes eset %-ában

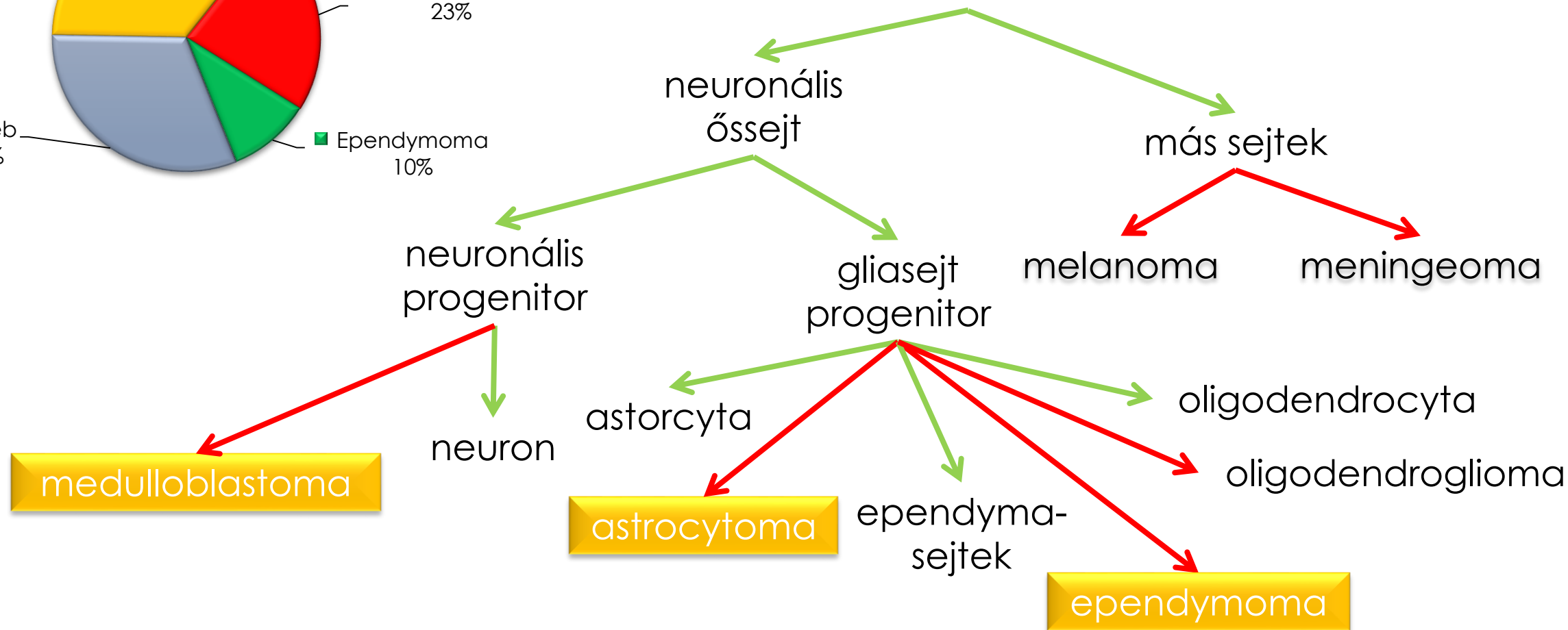
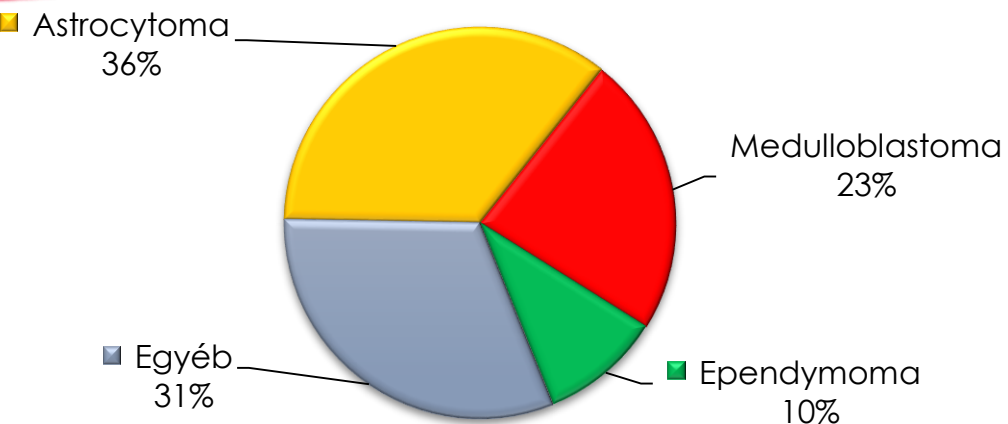
Mellékvese kéreg cc.	50-80
Retinoblastoma	40
Wilms tumor	3-5
Központi idegr. tu.	1-3
Leukémia	2-5

GYERMEKKORI DAGANATOK MEGOSZLÁSA



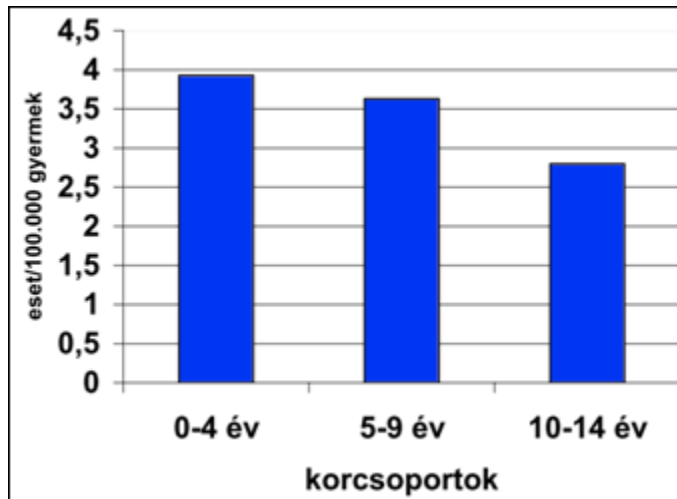
Semmelweis Egyetem, 10 év, n=844

KÖZPONTI IDEGRENDSZER DAGANATAI

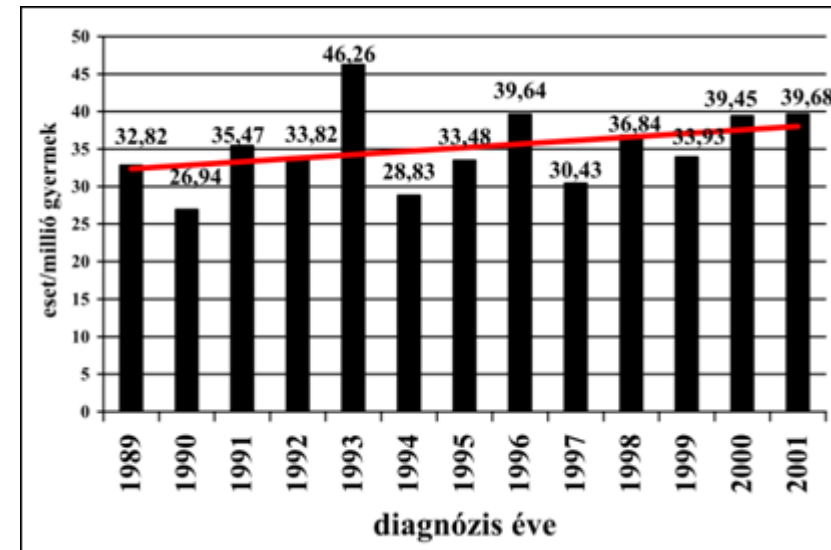


KPIR: INCIDENCIA

0-5 év között a leggyakoribb



Átlagos éves növekedés: 1.3%

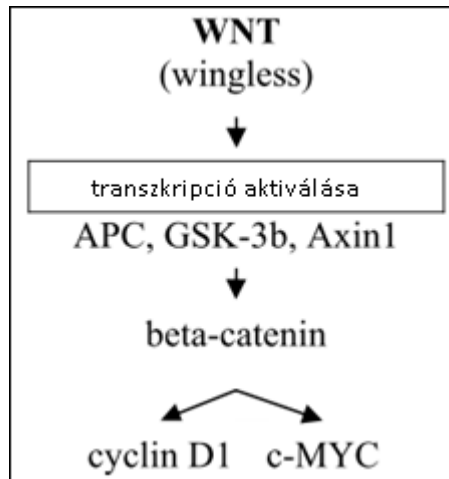


Hauser, 2006

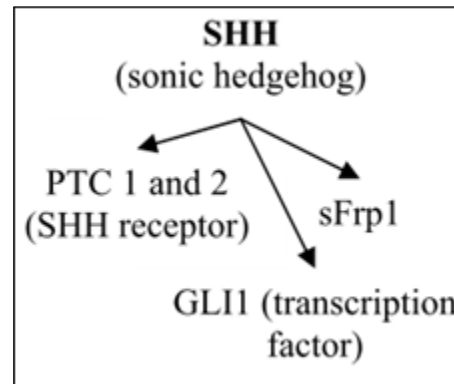
- fiú: lány arány:
1:1,22

MEDULLOBLASTOMA GENETIKA

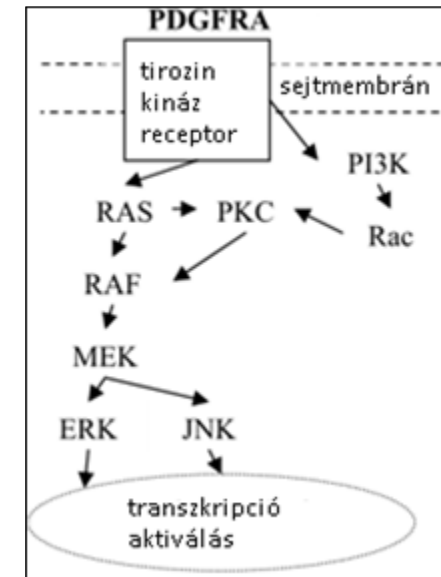
- **WNT jelátviteli út:** APC (4%) és béta-kenin (8-15%)



- **SHH jelátviteli út:** PTC1 gén hibája miatt (10-20%)



- **PDGFR / RAS jelátviteli út:** N-RAS (10%)



AGYTUMOR DIAGNÓZIS

Kórelőzmény

Magas intracraniális nyomás:

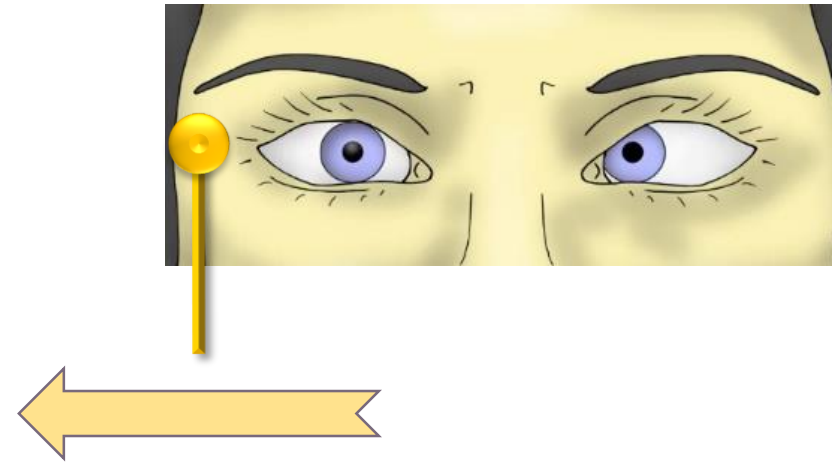
- reggeli fejfájás
- hányás
- kétoldali papillaödéma
- 6. agyideg bénulás

Középvonali tömeggáttolás:

- tudatzavar, pupilladilatáció

Fokális eltérések:

- epilepszia, zsibbadás, göctünetek



AGYTUMOR DIAGNÓZIS

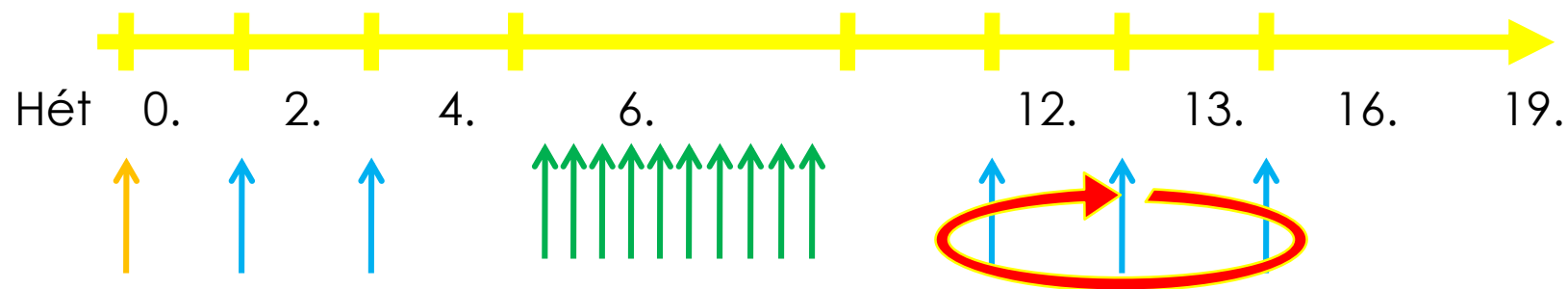
Képalkotó:

- MRI
- CT
- Kétirányú koponyaröntgen
- PET (metabolikus aktivitás is)
- UH

Varratszétválás!



MEDULLOBLASTOMA KEZELÉS



Sebészi eltávolítás	Sugárkezelés	Kemoterápia
Teljes tumor eltávolítás: 67% Neurológiai hiánytünetek: 12%	csak ha 3év< 50Gy	• CARBO, CISP, MTX?, VINC, carmustin?, CYCLO, ETO • összesen 62 hét • csontvelő- máj- és veseműködés ok? • Célzott terápia: nincs

Hematológiai mellékhatások	Összes beteg %-a
Anémia	5%
Thrombocytopénia	21%
Granulocytopenia	18%
Láz	4,5%

MEDULLOBLASTOMA PROGNOSZTIKAI FAKTOROK

10-éves túlélés: 60%

Klinikai faktorok alapján

- Chang, 1969
- Rizikócsoport besorolás:
 - Reziduális tumor mérete
 - Életkor
 - Áttétek jelenléte

magas rizikó

1.5cm<

<3év

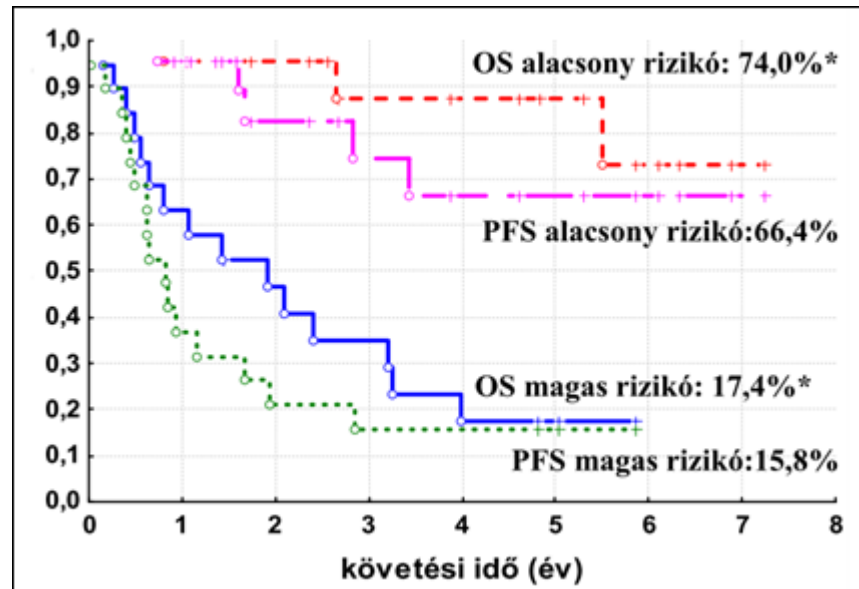
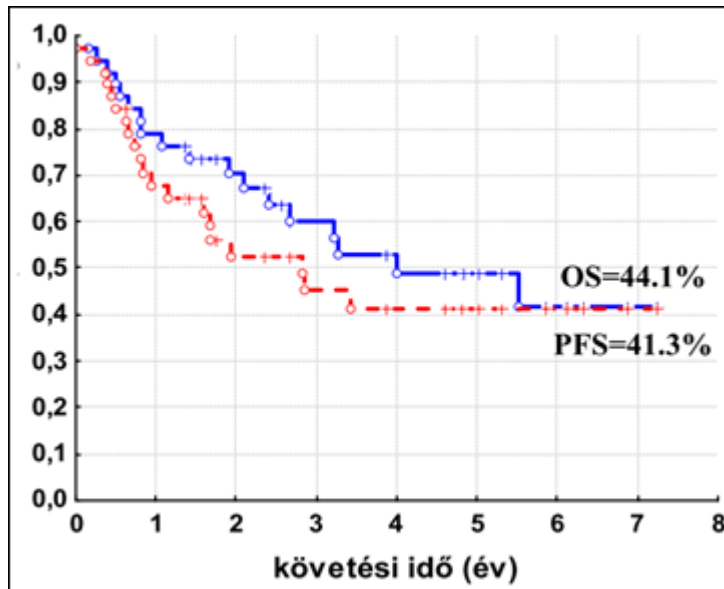
+



Nem klinikai faktorok

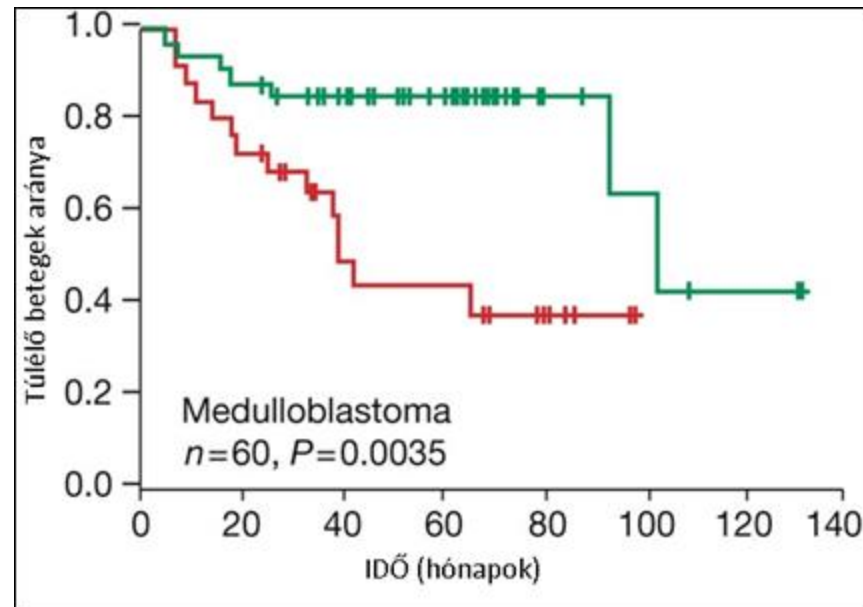
- c-myc
- ErbB2
- 17-es kromoszóma
- TrkC
- CIN 

MEDULLOBLASTOMA PROGNÓZIS



* $p < 0.00001$

MEDULLOBLASTOMA PROGNÓZIS

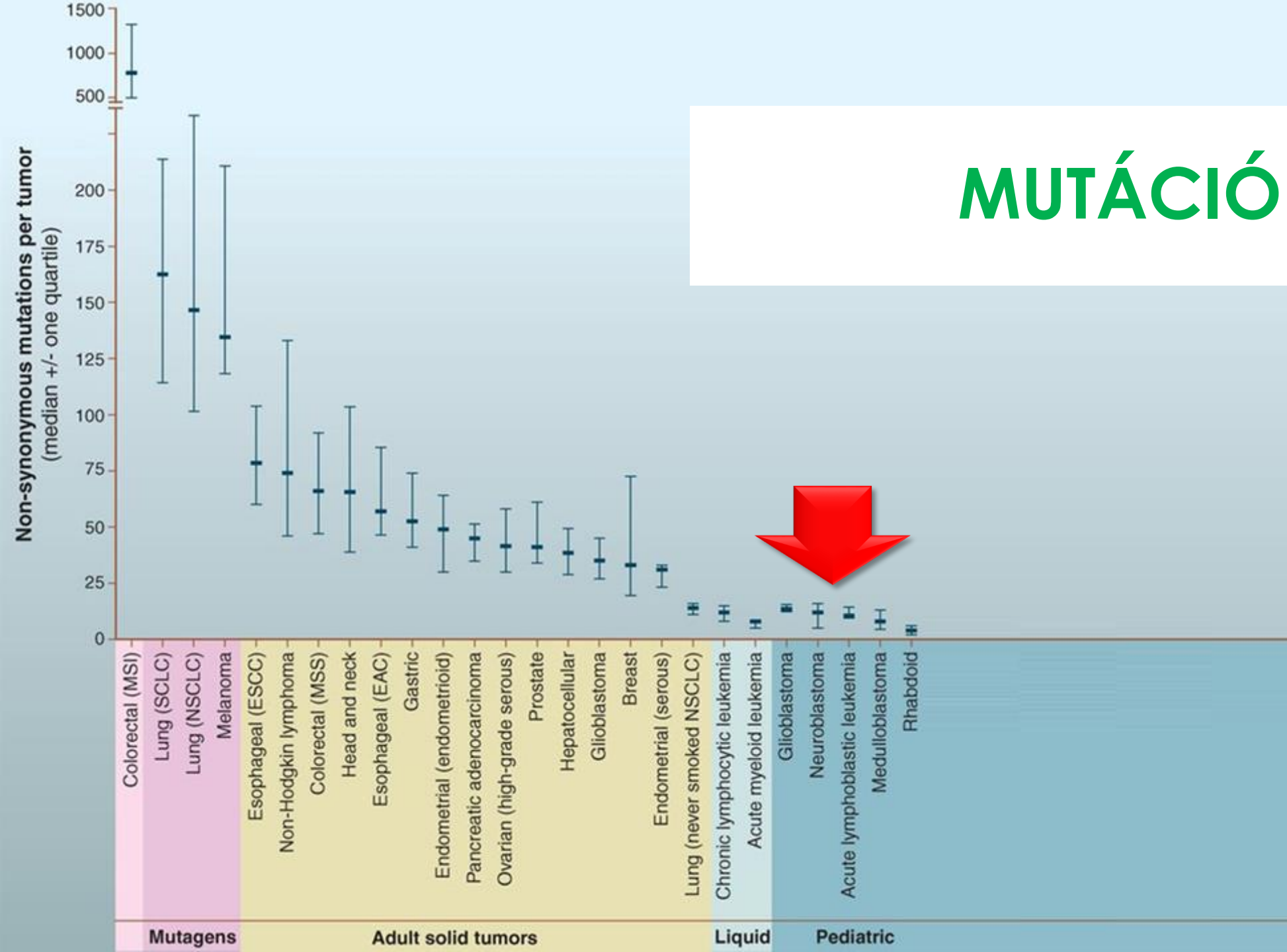


piros: magas **CIN** tumorok

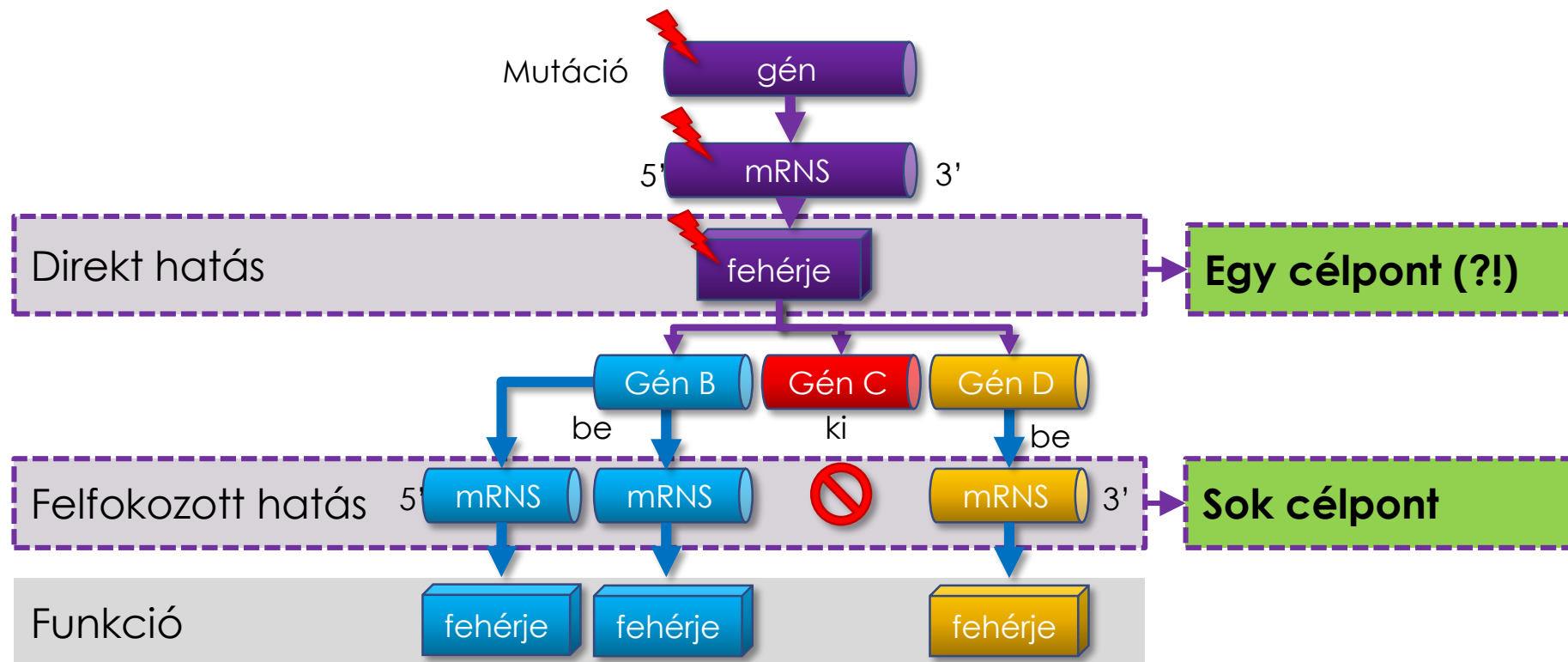
SZAKMAI KONCEPCIÓ

- Mutációk száma
- Mutációk és hatások
- Áttekintő ábra

MUTÁCIÓK SZÁMA

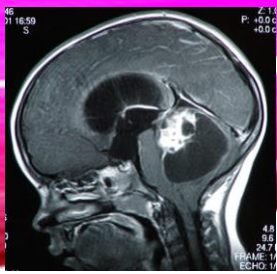


MUTÁCIÓ HATÁSAI



KUTATÁSI CÉL

A legrosszabb prognózisú gyermekkori szolid tumorok molekuláris elváltozásainak azonosítása és a kezelésükre használható új farmakoterápia azonosítása.



Klinikai minták
(2007-2016)

NGS



Fázis II
vizsgálat

Mutációk

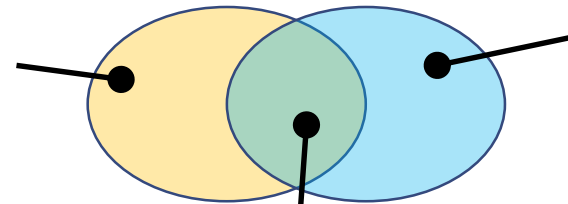
Mutációs és
expressziós adat

Legjobb
gátlószer

Klinikai
tisztaság



TCGA 



Fázis 1+
gátlószer

Farmakológiai
jellemzés

Kináz-gátlás

Tumor-ellenes
hatás

Indikációs
szabadalom

Izogén
sejtvonalak



KUTATÁSI
TERV

EGYÜTTMŰKÖDÉS FELÉPÍTÉSE



SE II. GYERMEKKLINIKA

Kutatólabor

- Dr Győrffy Balázs
- Dr Menyhárt Otilia
- Dr Munkácsy Gyöngyi



Klinikusok

- Prof Dr Szabó András
- Dr Garami Miklós



Medulloblastoma Survival

[Introduction](#)[FAQ](#)[About us](#)[Contact](#)

Member's Area

[Request account](#)

Welcome to the Childhood Medulloblastoma Survival Prediction Tool

Childhood Medulloblastoma

Due to their lack of responsiveness to current therapy, primary brain tumors are the leading cause of death among childhood cancers [1]. Medulloblastoma, a highly invasive pediatric brain tumor with a tendency to metastasize, alone has the highest prevalence among childhood cancers under the age of 7. Although promising new therapies could hold great promise for the treatment of this disease, the main challenge is to determine which treatment protocol is most likely to benefit the individual patient.

The treatment of medulloblastoma includes surgery, neuraxis radiation, and systemic chemotherapy. The treatment that together cure 60% of patients. The chemotherapy is particularly important in inoperable tumors, in the treatment of recidivisms and in the treatment of children under the age of 7, where radiotherapy is not applicable. Largely as a result of neuraxis radiation therapy, long-term side effects are common among survivors [2] [3]. The effectiveness of the chemotherapy is reduced by its side effects, their low bioaccessibility due to low blood/brain transport and drug resistance. Recent studies suggest the use of different drug-combination protocols in the treatment of medulloblastoma. However, even after combination therapy there will be progression or recidivism in about 30% of cases.

For medulloblastoma there are already few promising biomarkers currently available: neurotrophin tyrosine kinase receptor type 3 (TRKC), NMYC, CMYC and others.

Admin Tools

Logged in as
Balázs.

[Access Database](#)[Upload Data](#)[Account Settings](#)[Introduction](#)[FAQ](#)Age:--Operation:--Histology:--Histology subtype:--Bone marrow transplantation:--Radiation:--Doseage:--

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TERMÉSZETTUDOMÁNYI KUTATÓKÖZPONT

MTA TTK Gyógyszerkémiai Kutatócsoportot

- Dr Keserű György Miklós
- Dr Balog József András



MTA TTK Lendület Fehérje Kölcsönhatás Csoport

- Dr Reményi Attila
- Dr Bartis Domokos



MEDITOP GYÓGYSZERIPARI KFT.

170 alkalmazott, 6 milliárd ft bevétel
1995 óta saját kutató-fejlesztő részleg
13 szabadalom

- Dr. Greskovits Dávid
 - Dr. Ács Zoltán



EGYÜTTMŰKÖDÉS ÖSSZEFOGLALÁSA

TCGA

Mutációs és
expressziós adat



Célozható
kinázok

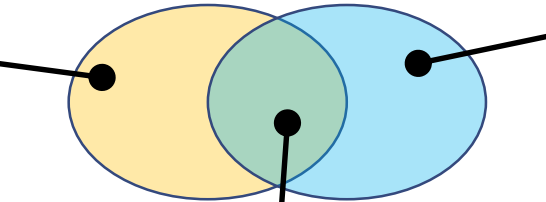
Klinikai minták
(2007-2016)

NGS



Mutációk

Fázis 1+
gátlószer



Legjobb
gátlószer

Farmakológiai
jellemzés



Kináz-gátlás

Tumor-ellenes
hatás



Izogén
sejtvonalak

Fázis II
vizsgálat

Klinikai
tisztaság



ÖSSZEFOGLALÁS

- Leukémiák: 80% - Központi idegrendszer: 40%
- Mutációs státusz alapján új célpontok
- Betaganyag + bioinformatika + *in vitro* + *in vivo*
- Semmelweis + MTA TTK + Meditop