

1. táblázat: A citosztatikumok vesekárosító hatásának lokalizációja és mechanizmusa.

A prevenció lehetőségei

Citosztatikum	Vesekárosodás lokalizációja és mechanizmusa	Prevenációs és terápiás lehetőségek
Platina származékok <i>Ciszpaltin</i>	Proximális tubulus S ₃ (SeMg↓), Henle kacs (koncentrálási képesség↓) • DNS károsítás • Anyagcsere ↓ • Lipid peroxidáció	• Hidrálás • Hipertóniás oldatok • Amifostin • Cave: ifoszfamid, bleomycin
<i>Karboplatin</i>	Kevésbé toxikus mint a ciszpaltin, de hatása azonos	• Mint ciszpaltin
<i>Metotrexát</i>	Akut veseelégtelenség, késői tubulus funkció károsodás	• Kezelés előtt 3. folyadékterek felderítése, MTHFR polimorfizmus, vesefunkció ellenőrzés • Hidrálás • Alkalizálás • Leukovorin, karboxipeptidáz G, Plazmaferézis
Alkiláló szerek <i>Ifoszfamid</i>	tubuláris károsodás (aminosav, elektrolit, glükóz ürítés, foszfát diabétesz), Fanconi-szindróma, csontritkulás, progrediáló glomeruláris funkció romlás	• Hidrálás • MESNA, acetyl-cisztein • Kumulatív dózis csökkentés • Cave: fiatal életkor, platina származékok
<i>Ciklofoszfamid</i>	Kevésbé toxikus mint az ifoszfamid	• Mint ifoszfamid
Antraciklin származékok <i>Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron</i>	Proximális tubulus károsodás Lipid peroxidáció	• hidrálás • dexrazoxan

MTHFR: metilén-terahidrofolát reduktáz

2. táblázat: Az akut toxicitás során vizsgált 92 beteg kórisméje és kezelési protokolljaik

Diagnózis	Betegek száma	Kezelés
Akut limfoblasztos leukémia	25	ALL-BFM 95 ⁹³ / ALL IC-BFM 2002
Akut mieloid leukémia	6	AML-BFM 98 ⁹⁴
Non-Hodgkin limfoma	8	NHL-BFM 95 ⁹⁵
Hodgkin limfoma	13	DAL-HD ⁹⁶
Központi idegrendszeri tumorok	11	MGYT GYOS agytumor protokoll ⁹⁷
Neuroblastoma	8	OPEC/OJEC ⁹⁸
Wilms tumor	6	SIOP ⁹⁹
Ewing szarkoma	3	CWS ¹⁰⁰ /Euro-Ewing ¹⁰¹
Oszteoszarkoma	2	COSS ¹⁰²
Retinoblastoma	1	CEV ¹⁰³
Lágyrész szarkóma	1	CWS ¹⁰⁰
Csirasejtes tumorok	3	BEP ¹⁰⁴
Hepatoblastoma	2	PLADO ¹⁰⁵
Langerhans sejtes hisztiocitózis	3	DALHX ¹⁰⁶

3. táblázat: A késői toxicitás során vizsgált 115 beteg kórisméje és kezelési protokolljaik

Diagnózis	Betegek száma	Kezelés
Akut limfoblasztos leukémia	48	ALL-BFM 90/95 ⁹³
Akut mieloid leukémia	3	AML-BFM 93/98 ⁹⁴
Non-Hodgkin limfoma	4	NHL-BFM 95 ⁹⁵
Hodgkin limfoma	5	DAL-HD ⁹⁶
Központi idegrendszeri tumorok	2	MGYT GYOS agytumor protokoll ⁹⁷
Neuroblastoma	15	OPEC/OJEC ⁹⁸
Wilms tumor	22	SIOP ⁹⁹
Ewing szarkoma	6	CWS ¹⁰⁰ /Euro-Ewing ¹⁰¹
Oszteoszarkoma	3	COSS ¹⁰²
Retinoblastoma	2	CEV ¹⁰³
Lágyrész szarkoma	1	CWS ¹⁰⁰
Csirasejtes tumorok	4	BEP ¹⁰⁴

4. táblázat: Citosztatikus kezelés előtt és után mért cisztatin C (cysC) koncentrációk

Gyógyszer (No)	Kezelés előtt átlag±SD	Kezelés után átlag±SD	p
CPL (16)	1,14±0,48	1,37±0,32	=0,035
CARBO (11)	1,09±0,42	1,21±0,41	=0,099
CP (40)	1,06±0,41	1,18±0,36	=0,009
IFO (16)	1,11±0,43	1,31±0,33	=0,002
MTX (34)	1,09±0,31	1,51±1,04	=0,023
DNR (24)	1,13±0,29	1,15±0,18	=0,531
DOX (34)	1,14±0,42	1,15±0,29	=0,900
IDA (10)	1,15±0,36	1,17±0,38	=0,820
EPI (12)	1,12±0,39	1,23±0,33	=0,121
Kombináció (78)	1,13±0,49	1,31±0,36	=0,007

CPL: ciszplatin, CARBO: karboplatin, CP: ciklofoszfamid, IFO: ifoszfamid, MTX: metotexát, DNR: daunorubicin, DOX: doxorubicin, IDA: idarubicin, EPI: epirubicin
(No): mintaszám. A cysC koncentrációt mg/L dimenzióban fejeztem ki.

5. táblázat: A proximális tubulus károsodást jelző, a vizelet kreatininhez normalizált N-acetil-β-D-glükózaminidáz aktivitás (NAG_i) és mikroalbumin (MA) értékek különféle citosztatikus kezelés előtt és után nyert vizelet mintákban

Kezelés	Kezelés előtt NAG _i ±SD	Kezelés után NAG _i ±SD	p	Kezelés előtt MA±SD	Kezelés után MA ±SD	p
CPL	1,79±1,90	7,57±10,16	=0,007	44,63±42,48	66,91±16,98	=0,503
CARBO	2,45±3,26	4,49±4,73	=0,007	18,45±13,59	32,29±31,60	=0,059
CP	2,99±9,15	3,27±4,71	=0,006	22,26±45, 21	40,79±80,19	=0,032
IFO	3,25±3,59	8,39±7,18	=0,006	56,61±11,19	182,51±29,61	=0,014
DNR	2,18±3,54	8,84±9,48	=0,000	9,96±3,81	10,37±3,33	=0,632
DOX	2,25±2,41	2,72±3,82	=0,319	32,82±65,91	44,31±13,55	=0,549
EPI	2,23±3,48	8,39±4,83	=0,002	33,68±26,47	44,06±6,42	=0,557
IDA	2,47±2,05	6,50±5,22	=0,038	11,26±6,47	19,15±17,46	=0,261
MTX	2,28±2,35	2,32±2,92	=0,920	12,70±6,70	19,74±24,70	=0,111

CPL: ciszplatin, CARBO: karboplatin, CP: ciklofoszfamid, IFO: ifoszfamid, DNR: daunorubicin, DOX: doxorubicin, EPI: epirubicin, IDA: idarubicin, MTX: metotrexát.

A NAG_i és az MA dimenziói μmol/min/mmol és mg/L, rendre.

6. táblázat: A betegek és kontrollok cystatin C és szérum kreatinin koncentrációi és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értékei

	Betegek	Negatív kontrollok	Pozítív kontrollok
Cystatin C (mg/L)	1,05±0,27*, **	0,94±0,20***	5,64±1,36*, **, ***
Szérum kreatinin (μmol/L)	66±17	64±21	628±378
GFR (ml/perc/1,73 m²)	102±35	103±31	20±17

A táblázatban az átlag ± szórás értéket tüntettem fel.

*, **, *** szignifikáns (p<0,05) különbséget jelöl a csoportok között

7. táblázat: A különféle betegcsoportok és kontrollok relatív vizelet NAG_i és mikroalbuminuria (MA) értékei

Betegek	Relatív NAG_i átlag±SD [%]	MA átlag±SD [mg/L]
Leukémia-limfoma	107,6±67,0	16,4±2,1
Wilms tumor	129,4±12,7	16,6±2,4
Szolid tumor	247,4±20,8*	24,9±2,7**
Negatív kontrollok	95,3±28,9*	15,8±1,2**
Pozitív kontrollok	2730±2277	84,4±54,5

Relatív NAG_i a kórspecifikus normál tartomány (100 %) százalékában kifejezve.

*,** -al jelöltük a csoportok közötti statisztikailag szignifikáns különbséget (p<0,05).

8. táblázat: Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) inszerciós (I)/ deléció polimorfizmusa jelentősen befolyásolja az N-acetil-β-D-glükózaminidáz aktivitás (NAG_i) a ciklofoszfamid kezelt illetve a mikroalbuminuria (MA) mértékét a daunorubicin kezelt betegekben

ACE genotípus	NAG _i (átlag±SD)	MA (átlag±SD)
DD	3,8±9,5*	11,2±6,6**
ID/II	3,1±4,9*	9,5±6,5**

*, ** szignifikáns különbségeket jelöl (p<0,05) a csoportok között.

A NAG_i és az MA dimenziói μmol/min/mmol és mg/L, rendre

9. táblázat: Az ACE gén polimorfizmus meghatározáson átesett betegek diagnózis és ACE genotípus megoszlása (n=207)

Diagnózis/Genotípus	DD (n=71)	ID (n=92)	II (n=44)
ALL SR/IR	19	35	15
ALL HR	10	4	2
AML és MDS	3	6	2
NHL I/II stádium	2	5	3
NHL III/IV stádium	0	1	1
Hodgkin limfoma I/II stádium	2	3	1
Hodgkin limfoma III/IV stádium	4	6	1
Központi idegrendszeri tumorok	7	4	2
Neuroblastoma	6	9	6
Retinoblastoma	1	0	0
Wilms tumor	9	9	7
Csont tumorok	1	3	1
Langerhans sejtes hisztiocitózis	0	0	1
Csírasejtes tumorok	4	1	0
Lágyrész szarkoma	1	6	1
Hepatoblastoma	2	0	1
Kor (átlag±szórás) év	11,3±6,9	12,7±6,1	10,8±5,8

ALL: akut limfoblasztos leukémia, SR: standard rizikó, IR: intermedier rizikó, HR: magas rizikó, AML: akut mieloid leukémia, MDS: mielodiszplaziás szindróma, NHL: non-Hodgkin limfoma

10. táblázat: A lázas, neutropeniás, súlyos keringés összeomlásban szenvedő, daganatos gyermekek klinikai és laboratóriumi paraméterei

A betegek klinikai és laboratóriumi paraméterei (No 26)*	Minimum-maximum	Medián	Átlag ±SD	Referencia tartomány
Pulzus szám/perc	116-210	154	158±26	Korfüggő ¹⁰⁹
Vérnyomás [Hgmm]	61/25-140/82	85/47	89/47±19/15	Korfüggő ¹⁰⁹
Sokk index (109)	1,1-3,3	1,8	1,9±0,5	<1,0
PO ₂ [Hgmm]†	32,7-152,8	55,75	63,6	>70,0
PCO ₂ [Hgmm]†	15,0-49,3	33,5	33,9±7,9	36,0-44,0
O ₂ szaturáció [%]†	58,4-99,0	89,5	87,4±11,9	≥95,0
Láz [°C]	38,1-39,8	38,5	38,5±0,7	≤37,0
Abszolút neutrofil szám [G/L]	0,1-0,9	0,3	0,4±0,3	>3,5
C-reaktív protein [mg/L]	17-410	183	195±133	<5
Vörösvérsejt süllyedés [mm/h]	34-200	70	80±42	<10

*az intenzív osztályra való felvételkor, †kapilláris vérminták.

11. táblázat: A súlyos keringés összeomlásban szenvedő 26 beteg diagnózis, ACE genotípus és életkor szerinti megoszlása.

Diagnózis/Genotípus	DD (n=18)	ID (n=5)	II (n=3)
ALL SR/IR	4	1	1
ALL HR	7	1	1
AML és MDS	2	0	0
NHL I/II stádium	1	0	1
NHL III stádium	0	1	0
Hodgkin limfoma I stádium	0	1	0
Központi idegrendszeri tumorok	2	0	0
Neuroblastoma	0	0	0
Retinoblastoma	0	0	0
Wilms tumor	0	1	0
Csont tumorok	1	0	0
Langerhans sejtes hisztiocitózis	0	0	0
Csira sejtes tumorok	1	0	0
Lágyrész szarkoma	0	0	0
Hepatoblastoma	0	0	0
Életkor (átlag±szórás) év	7,6±4,3	7,4±4,8	4,1±2,1

ALL: akut limfoblasztos leukémia, SR: standard rizikó, IR: intermedier rizikó, HR: magas rizikó, AML: akut mieloid leukémia, MDS: mielodiszplaziás szindróma, NHL: non-Hodgkin limfoma

12. táblázat: Az ACE gén I és D alléljének, illetve a D/D, I/D és I/I genotípusok megoszlása a súlyos keringés összeomlásban szenvedő és nem szenvedő lázas neutropéniás daganatos gyermekben és a kontrollokban

	Betegek		Kontrollok (No 144) §
	Súlyos keringés összeomlás miatt kezelt		
	Igen (No 26 ^{*§})	Nem (No 181 [*])	
I allél No/%	13/25	164/45	114/40
D allél No/%	30/75	198/55	174/60
II genotípus No/%	4/15	40/22	21/15
ID genotípus No/%	5/19	84/46	71/49
DD genotípus No/%	17/66	57/32	52/36

^{*,§} a csoportok közötti szignifikáns különbséget jelzi ($p < 0,05$).

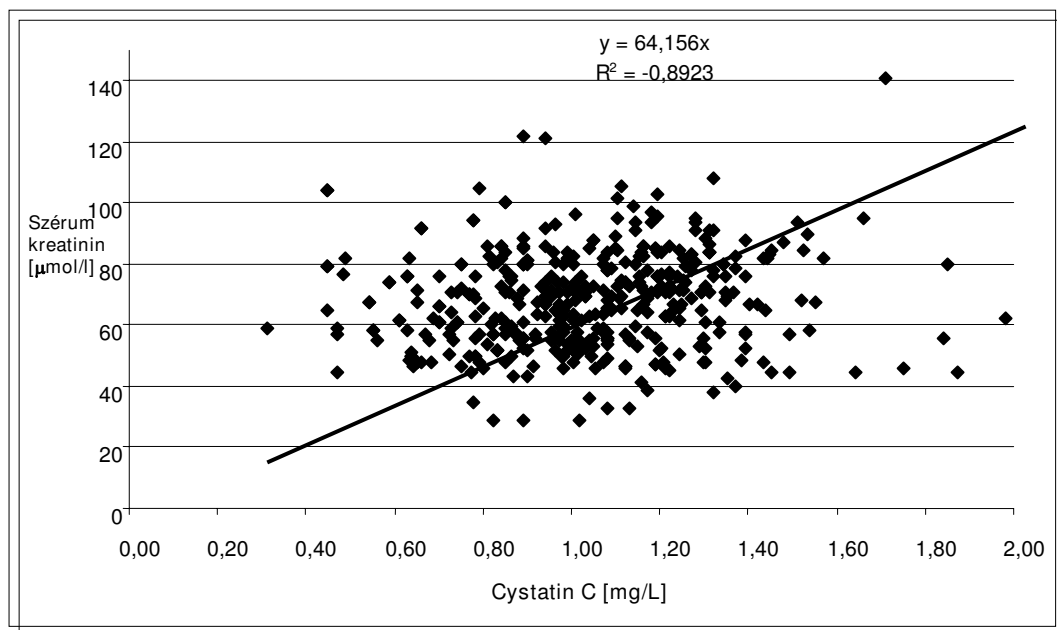
A genotípus megoszlás megfelelt a Hardy Weinberg egyensúlynak. A χ^2 érték 0,981, 0,694 és 0,92, rendre a szignifikancia szint $p=0,322$, $p=0,405$ és $p=0,337$, rendre, volt.

No: betegszám

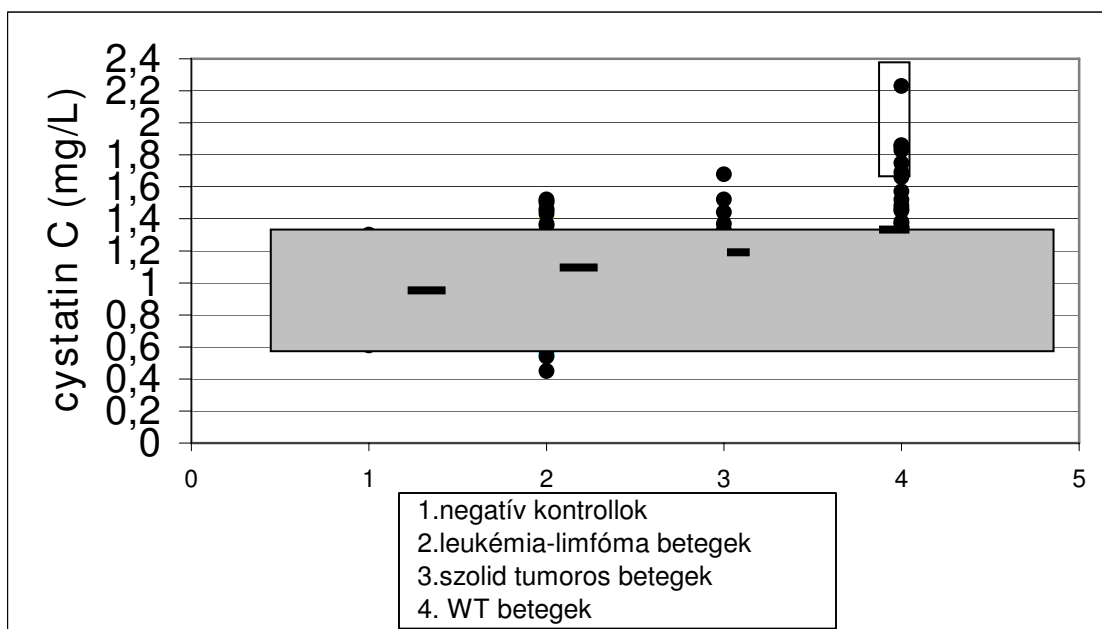
13. táblázat: Ajánlás a daganatos gyermekbetegek vesekárosodásának kivizsgálására.

Módszer	Vizsgált funkció
Cystatin C koncentráció, szérum kreatinin koncentráció	Glomerulus funkció
Durva proteinúria reggeli első vizeletből (tesztcsíkkal, szulfoszalicilsav próbával)	Glomerulus és tubulus károsodás
Kvantitatív fehérje meghatározás 24 órás gyűjtött vizeletből	Glomerulus és tubulus károsodás
Vizelet fehérje elektroforézis 24 órás gyűjtött vizeletből	Glomerulus és tubulus károsodás
N-acetil- β -D-glükózaminidáz aktivitás meghatározása reggeli első higiénés vizeletmintából, a vizelet kreatinin koncentrációjával párhuzamosan (NAG _i)	Proximális tubulus funkció
Szérum és vizelet ozmolaritásának párhuzamos meghatározása reggeli első vizeletből és vénás vérmintából	Súlyos disztális tubulus károsodás kimutatása

1. ábra: A szérumb cystatin C és kreatinin koncentráció korrelációja

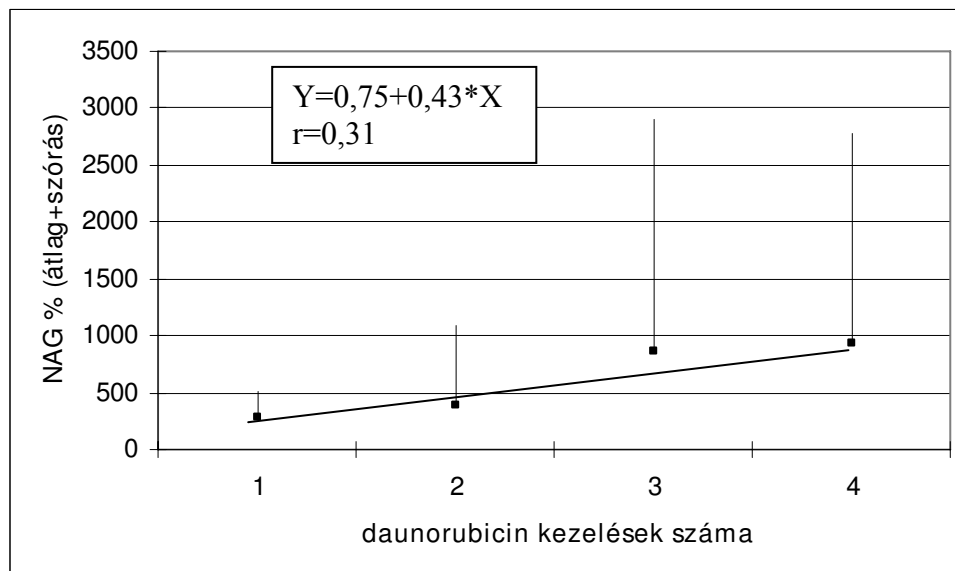


2. ábra: A kontrollok, leukémia-limfoma, szolid tumor és Wilms tumor (WT) túlélők glomeruláris funkciót jelző cystatin C koncentrációinak megoszlása



A pontok a vizsgált személyek aktuális értékeit jelzik. Az árnyékolt terület a referencia tartományt tükrözi. A vonalak az átlag értéket jelzik. A téglalap reprezentálja a magas rizikójú WT betegeket. Statisztikailag szignifikáns különbség állapítható meg ($p < 0,05$) a WT és a negatív kontrollok cystatin C értékei között.

3. ábra Az N-acetil-β-D-glükózaminidáz ürítés változása konszekutív daunorubicin kezelési ciklusok után



A minták N-acetil-β-D-glukozaminidáz (NAG) aktivitását a betegek kezelés előtt mért NAG aktivitásának (100 %) százalékában fejeztük ki (NAG%). Az átlagértéket a fekete kockák, a szórást (SD) a függőleges vonalak jelzik. Az átlagértékhez lineáris regressziós egyenest illesztettük. Az egyenes meredeksége szignifikánsan ($p<0,05$) eltér a vízszintestől.

4. ábra: Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gén inszerciós/deléciós (I/D) polimorfizmus megoszlása a kontrollok, az összes tumoros beteg, a Wilms tumoros betegek és a proteinúriás betegek között

