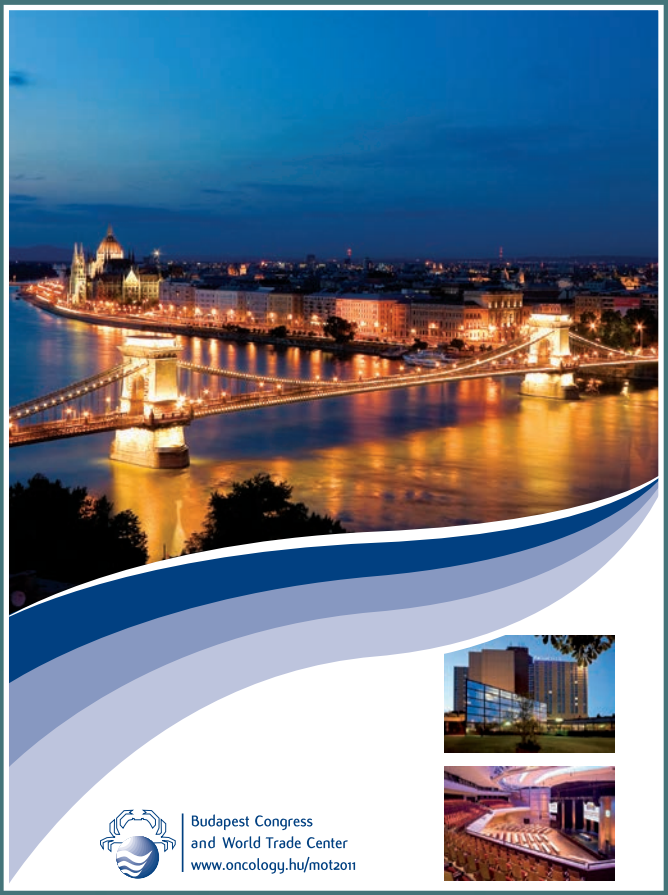
Magyar Onkológia

55. évfolyam
1. Szupplementum
2011. november

A Magyar Onkológusok Társaságának hivatalos lapja

Alapítás éve: 1957



A Magyar Onkológusok Társaságának XXIX. Kongresszusa

2011. november 10–12.

Összefoglalók

MEDICAL TRIBUNE HUNGARY

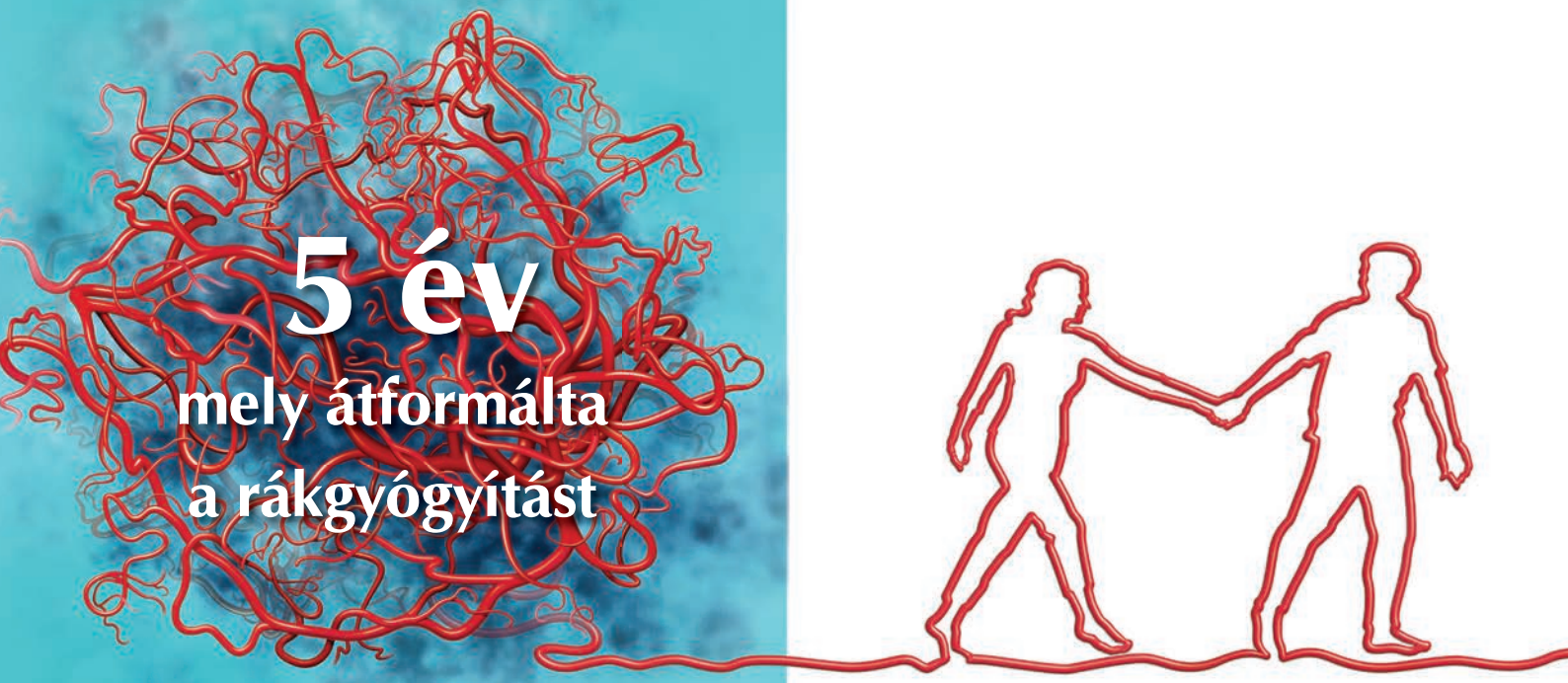
www.medicalonline.hu

Roche

AVASTIN®

5 év

mely átformálta a rákgyógyítást



Colorectalis rák*

Emlőrák*

Tüdőrák*

bizonyítottan

hosszabb túlélés,

több beteg számára[1,2,3**]

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz - Rövidített alkalmazási előírás
Hatóanyag: bevacizumab. **Terápiás javallatok:** Az Avastin (bevacizumab) metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómás betegek kezelésére javasolt, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva. Az Avastin paklitaxellel kombinálva javallt a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére. Az Avastin kapecitabinnal kombinálva az olyan, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javallt, akiknél a más kemoterápiás kezelési lehetőségeket, köztük a taxánokat vagy antracikliineket nem tartják megfelelőnek. Azok a betegek, akik az elmúlt 12 hónapban adjuváns taxán- és antraciklin-tartalmú kezelést kaptak, nem kezelhetők az Avastin és kapecitabin kombinációjával. Az Avastin platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem-kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt a hisztológiailag túlnyomóan laphám-sejtes daganatok kivételével. Az Avastin interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javasolt. **Finanszírozott terápiás javallatok:** Metasztatikus colorectális carcinoma elsővonalbeli kezelése fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinációban. HER2-negatív metasztatikus emlőkarcinóma elsővonalbeli kezelése paclitaxel kombinációban. Inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló tüdő adenocarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinációban. **Adagolás és alkalmazás módja:** Az Avastin-1 a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni. A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig folytatni. Az adagot mellékhatások jelentkezése miatt nem ajánlott csökkenteni. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni. Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma: Az Avastin javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Metasztatikus emlőkarcinóma: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Nem-kissejtes tüdőkarcinóma: Az Avastin platina-alapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazandó, amíg a betegség progresszójáig Avastin-monoterápia követ. Az Avastin javasolt adagja 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Az előnyös klinikai hatás mind a 7,5 mg/ttkg mind a 15 mg/ttkg adagolás mellett bizonyított a nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél. Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma: Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg, 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. A kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység. Terhesség. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatások lehetnek: hipertenzió, fáradtság vagy asthenia, hasmenés és has fájdalom. A legsúlyosabb mellékhatások lehetnek: gastrointestinalis perforáció, vérzés, beleértve a tüdővérzést/haemoptysist is, mely gyakrabban fordul elő nem-kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél, artériás thromboembolia. Pangásos szívelégtelenség főleg a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedett, és előzőleg antraciklin-kezelést, a bal mellkasfalat érintő sugárkezelést kapott betegeknél jelentkezhet. A betegeknél fennállhat az infúziós/túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata, hasonlóan bármely más, terápiás célból humanizált monoklonális antitestet tartalmazó infúzióhoz. Ha ilyen reakció fellép, az infúzió adagolását abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Rendszeres szisztematikus premedikáció nem indokolt. **Kiadhatóság:** Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény (3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszerek (I). **TB támogatás:** Az egészségügyi Miniszter 35/2010. (V. 14.) EüM rendelete alapján, mely a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet módosítása alapján, mely megjelent a Magyar közlöny 2010. évi 79. számában, az Avastin tételes finanszírozásban támogatott 2010. július 1-től. ***Fogyasztói ára:** 96.810 Ft/1x4 ml; 360.152Ft/1x16 ml/* EU tkv-i száma: EU/1/04/300/001(1x4ml); EU/1/04/300/002 (1x16ml) *www.oep.hu Publikus gyógyszertörzs Lakossági tájékoztató 2010. július 27. **Kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást (2011.07.27.) a gyógyszer alkalmazása előtt!**

AVAT/2011/P109

*Metasztatikus colorectalis carcinoma elsővonalbeli kezelése, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinációban. HER2-negatív metasztatikus emlőkarcinóma elsővonalbeli kezelése paclitaxel kombinációban. Inoperábilis előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló tüdő adenocarcinoma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinációban.
**Szignifikáns túlélési előnyt colorectalis és tüdőrák indikációban igazoltak.

1. Hurwitz et al. NEJM 2004; 2. Robert Gray et al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. JCO. Volume 27, number 30. October 20. 2009; 3. Sandler A. et al. Treatment Outcomes by Tumor Histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of Bevacizumab with Paclitaxel/Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20686429

AVASTIN®
bevacizumab

Első az angiogenezis gátlásban

További információval rendelkezésére áll: Roche (Magyarország) Kft. 2045 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36 23 446 800, Fax: +36 23 446 86, e-mail: info@roche.hu, www.roche.hu

MAGYAR ONKOLÓGIA
HUNGARIAN ONCOLOGY

A Magyar Onkológusok Társaságának hivatalos folyóirata • 55. évfolyam • 1. Szupplementum • 2011. november

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

FŐSZERKESZTŐ:
DR. TÍMÁR JÓZSEF
SE II. sz. Patológiai Intézet

DR. BODROGI ISTVÁN
Országos Onkológiai Intézet

DR. GŐDÉNY MÁRIA
Országos Onkológiai Intézet

DR. KÁSLER MIKLÓS
Országos Onkológiai Intézet

DR. KISS CSONGOR
DE OEC Gyermekgyógyászati Klinika

DR. KOPPER LÁSZLÓ
SE I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

DR. MAYER ÁRPÁD
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

DR. STRAUSZ JÁNOS
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet

DR. TOMPA ANNA
SE Közegészségtani Intézet

DR. UDVARDY MIKLÓS
DE OEC Belgyógyászati Intézet

OLVASÓSZERKESZTŐ:
DR. LADÁNYI ANDREA
Országos Onkológiai Intézet

TANÁCSADÓ TESTÜLET

DR. BAKI MÁRTA
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

DR. BESZNYÁK ISTVÁN
Országos Onkológiai Intézet

DR. BODOKY GYÖRGY
Szent László Kórház

DR. DANK MAGDOLNA
SE Radiológiai Klinika

DR. ECKHARDT SÁNDOR
Országos Onkológiai Intézet

DR. FODOR JÁNOS
Országos Onkológiai Intézet

DR. GÉCZI LAJOS
Országos Onkológiai Intézet

DR. HORVÁTH ÁKOS
DE OEC Sugárterápiás Tanszék

DR. HORVÁTH ZSOLT
Országos Onkológiai Intézet

DR. JUHOS ÉVA
Országos Onkológiai Intézet

DR. KAHÁN ZSUZSANNA
SZTE Onkoterápiás Klinika

DR. KÖVES ISTVÁN
Országos Onkológiai Intézet

DR. KRALOVÁNSZKY JUDIT
Országos Onkológiai Intézet

DR. KULKA JANINA
SE II. sz. Patológiai Intézet

DR. LANDHERR LÁSZLÓ
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

DR. LEHOCZKYNÉ HANYECZ KATALIN
Országos Onkológiai Intézet

DR. LÖVEY JÓZSEF
Országos Onkológiai Intézet

DR. NASZÁLY ATTILA
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

DR. OLÁH EDIT
Országos Onkológiai Intézet

DR. OROSZ ZSOLT
Országos Onkológiai Intézet

DR. OTTÓ SZABOLCS
Országos Onkológiai Intézet

DR. PINTÉR TAMÁS
Petz Aladár Kórház, Győr

DR. POLGÁR CSABA
Országos Onkológiai Intézet

DR. REMENÁR ÉVA
Országos Onkológiai Intézet

DR. SCHAFF ZSUZSA
SE II. sz. Patológiai Intézet

DR. SZENTIRMAY ZOLTÁN
Országos Onkológiai Intézet

DR. SZONDY KLÁRA
SE Pulmonológiai Klinika

DR. TAKÁCSI NAGY LÁSZLÓ
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza

DR. THURZÓ LÁSZLÓ
SZTE Onkoterápiás Klinika

DR. VINCZE BORBÁLA
Országos Onkológiai Intézet

A Magyar Onkológusok Társaságának XXIX. Kongresszusa

2011. november 10–12.

Összefoglalók

Hogyan befolyásolhatja a tápláltság, a szöveti oxigenisatio a sugárterápia tolerálhatóságát

[1]Adamecz Zsolt; [1]Furka Andrea; [1]Durunda Okszána; [2]Szalayné Kónya Zsuzsa; [3]Fodor Andrea; [3]Szilasi Mária

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, [1]Sugárterápia Tanszék, [2]Dietetikai Szolgálat, [3]Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

A sugárterápia és a szöveti oxigenisatio összefüggése: Régóta ismert tény, hogy a szövetek oxigenisatiója a jelenleg használt energiatartományokban jelentősen befolyásolja a kezelés hatásosságát, ezáltal a kezelés eredményességét.

Módszer: A szöveti oxigenisatio függ a SeHgb értéktől (ezt vizsgáljuk), melyet a táplálkozás is befolyásolhat. Ezt a két adatot használva próbáltuk meg elemezni, hogy hogyan változik a sugárterápia tolerálhatósága.

Cél: Megállapítani azt, hogy van-e összefüggés a SeHgb érték és a beteg tápláltsága között. Ennek változása befolyásolja-e a SeHgb értéket és közvetve a szöveti oxigenisatiót? A betegek általános állapota, SeHgb értéke és tápláltsági állapota hogyan befolyásolja a kezelések tolerálhatóságát. Ezen adatok birtokában megpróbálni kidolgozni egy hatásos antianaemiás kezelést és optimalizálni a betegek táplálásnak kiegészítését.

Betegek: 2011. július 20. és 2011. szeptember 20. között a DE OEC Sugárterápia Tanszéken kezelt betegek adatainak elemzése (fej-nyaki tumorok, tüdődaganatok, urogenitális tumorok, végbéldaganatok). Az értékelésnél a különböző lokalizációt és a mellékhatásokat, illetve azok súlyosságát is figyelembe vesszük.

Összehasonlítás: Korábban lehetőség volt anaemia supportatiójára is a sugárterápiában, mely javította a kezelés tolerálhatóságát. Jelenleg ennek hiánya rontja mind a tolerálhatóságot, mind a kezelés várható eredményességét.

I-125 permanens implantációs brachyterápia szervre lokalizált prosztatadaganat sugárkezelésére: Tapasztalataink 63 beteg kezelése után

[1]Ágoston Péter; [1]Major Tibor; [1]Szabó Zoltán; [1]Varjas Géza; [1]Fröhlich Georgina; [1]Baricza Károly; [1]Lövey József; [1]Polgár Csaba

[1]Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Háttér: A korai, szervre lokalizált prosztatarák optimális kezelése vitatott. Egyik lehetőség a permanens implantációs prosztatabrachyterápia (PIPB).

Célkitűzés: Hazánkban elsőként vezettük be a PIPB-t. Kezdeti tapasztalatainkról számolunk be.

Módszer: 2008. december és 2011. június között 63 szervre lokalizált, kis vagy szelektált közepes kockázatú prosztatadaganatos betegnél (PSA<15 ng/ml, Gleason score≤6, T státusz≤T2a) alkalmaztunk jód-125 PIPB-t. A betegek átlagéletkora 65 év (51-81 év), kezelés előtti átlag PSA-ja 8,9 ng/ml (3,2-15 ng/ml) volt. Harmincnégy beteget T1c, 29 beteget T2a tumorral kezeltünk. Huszonnégy beteg (38%) kapott neoadjuváns hormonkezelést átlagosan 2,6 hónapon át (0-48 hó), amit a sugárkezeléskor felfüggesztettünk. A beavatkozást spinális érzéstelenítésben végeztük. A besugárzástervezés valósidejű transzrektális UH alapján történt. Előtervezéssel meghatároztuk a tűk és a sugárforrások kívánatos helyét, majd valósidejű transzverzális UH-kép ellenőrzése mellett elvégeztük a tűk beszúrását a gáton át. Hosszanti UH-nézetben beállítottuk a tűk mélységét. Ellenőriztük a céltérfogatra (egész prosztata) és a védendő szervekre (urethra, rectum) a térfogati dóziselőírásaink teljesülését. Beültettük a I-125 sugárforrásokat a prosztatába, majd a tűket eltávolítottuk. Anterior-posterior irányú röntgenfelvételt készítettünk, ahol ellenőriztük a sugárforrások számát. A posztoperatív 1. napon CT-, a 28. napon CT- és MRI-vizsgálatot végeztünk a sugárforrások helyének ellenőrzésére és a posztimplantációs dozimetriához. A betegeket 3 havonta, majd félévente követtük, panaszaikról kérdőíves ellenőrzést (IPSS, QoL, EORTC-PR25) vezettünk. Rendszeres PSA-ellenőrzést végeztünk, a betegek mellékhatásait feljegyeztük.

Eredmény: Az alkalmazott tűk medián száma 17 (12–24), a beültetett sugárforrásoké 54 (30–78) volt, összesen 3264 sugárforrást ültettünk be. Öt sugárforrás nem a megfelelő helyre került vagy elvándorolt (0,15%). A céltérfogat átlagos lefedettsége az előírt dózissal (145 Gy) az intraoperatív tervezés alapján 96% (92-98%) volt. A posztimplantációs CT és MRI eredményeit később elemezzük. Az átlagos követési idő 9 hó (0-30 hó) volt. Három esetben a beültetést követő 3 hónapban akut grade 3 vizeletretenció alakult ki, átmeneti katéterezésre volt szükség. Akut ≥grade 2 proctitis nem volt. A késői mellékhatásokat 39 betegnél értékeltük. Nyolc betegnél (21%) késői grade 1 proctitist jegyeztünk fel. Súlyosabb késői gastrointestinalis mellékhatás nem volt. Egy betegnél (1,1%) grade 3, 23 betegnél (59%) grade 2, 15 betegnél grade 1 (38%) ciszto-prosztatitist tapasztaltunk a hosszabb követés során. Az IPSS átlaga a kezelés előtt, a kezelés után 3, 6, 12, 18 és 24 hónappal 8, 17, 11, 8, 8 és 7 volt, azonos sorrendben. Egy esetben (1,1%) biokémiai relapszus (PSA: PSA nadir+2 ng/ml) alakult ki. Klinikai relapszus eddig nem volt. Minden beteg él.

Megbeszélés: A Magyarországon elsőként bevezetett permanens implantációs prosztata-brachyterápia a betegek számára jól tolerálható kezelést jelent, ami a radikális prosztatektómiával összemérhető eredményességgel végezhető. A betegek által visszajelzett és az orvos által mért mellékhatások mérsékeltek.

Tapintható coecumtáji tumor differenciáldiagnosztikai nehézségei (esetbemutatás)

[1]Alzubi Ali; [1]Zöllei István; [2]Intzédi Katalin; [3]Krenács László

Orosházi Kórház, [1]Sebészeti-onkológiai Osztály, [2]Patológiai Osztály, Orosháza; [3]Szegedi Tudományegyetem Patológiai Oktató-Kutató Laboratóriuma, Szeged

Bevezetés: A tapintható hasi tumorok diagnózisa általában néhány vizsgálattal jól meghatározható. Van viszont olyan ritka tumor, mint a mucokele processus vermiformis (az összes eltávolított féregnyúlvány szövettani mintáknak mindössze 0,1–0,3%-a), amely pontos diagnózisa nehezebben érhető el. A magyar szerzők közül Temesi és mtsai valamint Lakatos és mtsai közöltek tanulmányt erről a ritka kórképről.

Célkitűzés: A szerzők célul tűzték ki egy olyan eset bemutatását, amikor egy tapintható coecumtáji tumorról csak a műtét után derült ki a tumor természete.

Esetismertetés: Egy 55 éves nőbeteg 2010 júliusában bizonytalan hasi fájdalmak miatt jelentkezett belgyógyászati ambulancián. Fizikális vizsgálattal a coecumtájon kóros rezisztenciát lehetett tapintani. A kórelőzményből kiemelendő

a jobb oldali vese-ureter fejlődési rendellenessége miatt végzett hat műtét. A rutin laborvizsgálat kóros eltérést nem mutatott, de a tumormarkerek közül a CEA duplájára emelkedett. A hasi UH-vizsgálat a jobb oldali ovárium régióban 5 cm-es átmérőjű sűrű cystosus képletet írt le. A nőgyógyászati vizsgálat egyenetlen kontúrú, meszes göböket tartalmazó uterust talált, de a jobb oldali alhasi képletről nem foglalt állást. A CT-vizsgálat az uterustól el nem választható, nagy kiterjedésű térfoglaló elváltozást, a jobb oldalon közvetlenül az ovárium mellett 8×7×8 cm nagyságú, sűrű denzitású képletet mutatott. Ezt elsősorban mesenterialis cystának gondolták, ami a környező bélkacsokat széttolja, komprimálja. A kolonoszkópia kóros eltérést nem igazolt. A vékonybél-passage vizsgálat a has középvonalában, az L IV-V-ös csigolya magasságában 7×5 cm-es nagyságú, jól körülhatárolható képletet mutatott, ami a vékonybélkacsokat ívben jobb oldal felé diszlokálta. A beteg hónapokra „eltűnt", majd 2011. márciusában hasi „nyomási" tünetek miatt sebészeti osztályon jelentkezett. Az exploráció során ökölnyi nagyságú, a féregnyúlványban elhelyezkedő képlet miatt appendectomia és coecum resectio történt.

Szövettan: A hagyományos szövettani vizsgálat és az immunhisztokémiai vizsgálat mucokele processus vermiformist igazolt.

Megbeszélés: A mucokele processus vermoformis ritka klinikai állapot. A kórkép előfordulása gyakoribb 50 évnél idősebb nőknél. Az esetek 23-50%-ában a betegek tünetmentesek, míg másoknál nyomási tünetek jelentkezhetnek. A preoperatív diagnózis nagyon nehéz, mert sok más kórképpel keverhető össze. A képalkotó vizsgálatok csak valószínűsítik a diagnózist, de a végleges eredményhez csak a műtét és a szövettani vizsgálat után jutunk el. Az irodalmi adatok szerint 4 csoportba oszthatjuk fel a kórképet: 1. retentiós vagy egyszerű 1%, 2. nyálkahártya-hyperplasia 25%, 3. mucinosus cystadenoma 63%, 4. mucinosus cystadenocarcinoma 11%. A bemutatott eset a 3. típus volt.

Következtés: A szerzők megállapítják, hogy a modern képalkotó eljárások korában is előfordul az az eset, hogy csak a műtét deríti fel a pontos diagnózist. A bemutatott mucokele processus vermiformis esete ezért volt tanulságos.

Prognosztikai faktorok vizsgálata képalkotókkal - Új szempontok a nyelőcső és a gyomor daganatainál, a legújabb, 7. TNM alapján

[1]Andi Judit; [1]Lóránd Ágnes; [2]Szentirmay Zoltán; [3]Pap Ákos; [4]Tóth László; [5]Lövey József; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]Gasztroenterológiai Osztály, [4]Sebészeti Osztály, [5]Sugárterápiás Osztály, Budapest

A nyelőcső, gyomor rosszindulatú daganatainak TNM beosztása – figyelembe véve a túlélési adatokat és az újabban felismert prognosztikai faktorokat – az utóbbi időben jelentősen módosult. Eddig az osztályozás kizárólag az anatómiai, morfológiai jegyek alapján történt. A legújabb, 7. TNM kiadásban új prognosztikai faktorokat is megfogalmaztak, a besorolásnál biológiai viselkedést és szövettani klasszifikációt is figyelembe vettek. A nyelőcső tumorainál változott az in situ carcinoma definíciója, a T1 és a T4 tumorstádium, valamint módosultak az N kategóriák. Új kategória lett a gastrooesophagealis junctio daganata, mely a nyelőcső tumoraihoz tartozik. A gyomor tumorainál meghatározó a szövettani típus. A T besorolást csaknem teljes egészében módosították, összhangban a tápcsatorna többi szakaszának mélységi terjedésen alapuló beosztásával. A pontosabb stádiummeghatározás terápiát meghatározó igénye növekvő felelősséget ró a diagnosztikus szakmákra, leginkább a dinamikusan fejlődő képalkotói módszerekre.

Szinkron triplex tumoros betegünk kezelésével szerzett tapasztalataink

[1]Árvay Tünde

[1]Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Onkológiai Osztály, Budapest

Háttér: A szinkron triplex tumor előfordulása ritka. Az ilyen betegek pragmatikus, individuális kezelést igényelnek.

Célkitűzés: Az egyidejűleg fennálló prosztata-, gyomor- és rectumtumorok kezelésének és diagnosztikájának ismertetése.

Eredmény: A 66 éves betegnél 2009 februárjában derült fény a hármas tumorra. Már a diagnózis idején multiplex ossealis és hepatikus propagáció igazolódott. A gyomor- és prosztatatumor K-ras vad típusú volt, a rectumtumor azonban K-ras-mutánsnak bizonyult. A hepatikus metasztázisok a rectum tumorából származtak. A beteg a folyamatos TAB kezelés mellett először 15 széria FOLFOX kezelésben részesült, majd neuropathia miatt Avastin-FOLFIRI kezelésre váltottunk. 8 széria után gyomorvérzés miatt az Avastint elhagytuk. További 8 széria után hepatikus progresszió és pulmonalis propagációt észleltünk. Ezért TACE kezelés és XELODA indult. A beteg több mint 2 éves túlélés mellett ECOG 2 fizikai állapot mellett él.

Megbeszélés: Individuális szempontok figyelembevétele és a szekvenciális kezelések hosszú távú túlélést eredményezhetnek még szinkron triplex tumor esetén is.

Képalkotók prognosztikai szerepe gasztrointesztinális stromális tumoroknál

[1]Bahéry Mária; [1]Simon Péter; [2]Szentirmay Zoltán; [3]Juhos Éva; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

Az American Joint Committee on Cancer (AJCC) legújabb, 2009-ben publikált, 2010 január 1. óta érvényes 7. kiadásában a gasztrointesztinális stromális tumorok (GIST) önálló besorolást kaptak. A GIST a gasztrointesztinális traktus speciális mezenhimális daganata, amely egyedülálló módon, immunhisztokémiai és molekuláris patológiai módszerrel különíthető el a jóindulatú mezenhimális daganatoktól. A GIST különleges biológiai tulajdonsága célzott terápiák kifejlesztését tette lehetővé, melyek nagy sikerrel alkalmazhatók. Az egyedülálló kezelési stratégia pedig szükségessé tette a stádiummeghatározó szisztéma adaptálását a megváltozott feltételekhez. A GIST TNM rendszerezése a T, az N és az M definíciói szempontjából identikus minden GIST típus számára, de a gyomor és a vékonybél lokalizáció elkülönül. A gyomor kiindulású tumorok staging rendszere alkalmazható a primer és szoliter omentum kiindulású tumorra is. Jelentős újdonság, hogy a rendszerezés figyelembe

© Professional Publishing Hungary

veszi a mitotikus arányt, mint az egyik prognosztikai tényezőt. A rétegképalkotó vizsgáló módszerek nemcsak a GIST primér kimutatásában, hanem a terápia hatékonyságának megítélésében is speciális, kiemelkedő szerepet töltenek be.

Péniszdaganatos betegek multidiszciplináris kezelése

[1]Baki Márta; [1]Katona Csilla; [3]Szentgyörgyi Ervin; [4]Szüle Endre; [2]Varga József

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, [1]Onkoradiológiai Központ, [2]Urológiai Osztály, Budapest; [3]Jávorszky Ödön Kórház, Urológiai Osztály, Vác, [4]Flór Ferenc Kórház, Urológiai Oszály, Kistarcsa

Háttér: Európában a péniszdaganatok viszonylag ritkák. Európában oki tényezőként vírusfertőzés, kémiai expozíció szerepel.

Célkitűzés: Péniszdaganatos betegek komplex ellátása során bemutatni a multidisziplináris együttműködést.

Módszer: Kórházunk Onkoradiológiai Központjában 2007. júniustól 2011. januárig 8 péniszdaganatos beteget kezeltünk. Komplex ellátásukat ismertetjük.

Eredmény: A betegek életkori megoszlása 36-78 év volt. Négy beteget bőrgyógyászati szakrendelő irányított az urológiára. A szövettani mintavétel követően komplex képalkotó vizsgálatok történtek, alkalmanként CT vagy MR formájában. A műtét során fagyasztott metszetek készítése a penektómia nagyságát, 3 alkalommal szentinel nyirokcsomó felkeresése a lágyéki nyirokcsomók eltávolításának radikalitását határozta meg. Két beteg további onkoterápiát nem igényelt, megfigyelésüket végezzük. Adjuváns – cisplatin, 5-fluorouracyl – kemoterápiát 4 beteg kapott radikális műtét után. Két beteg radio-kemoterápiában részesült. Két beteget veszítettünk el daganatos megbetegedés következtében. Hat beteg követése folyamatos, protokollszerű. Ellátásuk során alkalmanként pszichoterápiát is igényelnek.

Megbeszélés: Ritka lokalizációjú daganatos betegek komplex ellátását mutatjuk be a diagnózis felállításától a követésükig.

Terhességi melanoma klinikai és patológiai jellemzőinek vizsgálata

[1]Balatoni Tímea; [1]Borbola Kinga; [2]Plótár Vanda; [1]Liszkay Gabriella

Országos Onkológiai Intézet, [1]Onkodermatológiai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

A terhesség szerepe a melanoma malignum kórlefolyásában vitatott, a klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, ennek megfelelően nincs egyértelmű nemzetközi ajánlás a terhes melanomás betegek kezelésével illetve a melanoma diagnózisát követő gyermekvállalással kapcsolatban.

Módszer: Vizsgálatunk során az Intézetünkben 2001-2011 között melanoma malignum diagnózissal kezelésbe vett terhes nők kórlefolyását és a daganatok szövettani jellemzőit hasonlítottuk össze az ugyanezen időszak alatt kezelt nem terhes, korstandardizált nőbetegek azonos paramétereivel. A betegcsoportokat tumorlokalizáció, nyirokcsomó- és távoli áttét megjelenése, túlélés ill. a daganatok szövettani paraméterei (szövettani típus, tumorvastagság, a radiális és vertikális növekedési fázis aránya) szempontjából hasonlítottuk össze. Megvizsgáltuk a melanoma diagnózisát követően öt éven belül gyermeket vállaló nők kórlefolyását is.

Eredmények: A vizsgált időszakban 13 terhes és 403 nem terhes fiatal nőt vettünk kezelésbe melanoma diagnózissal. A diagnózist követően 18 nő vállalt 5 éven belül gyermeket. A terhes betegek esetében a noduláris melanoma előfordulási aránya szignifikánsan magasabb volt (63,6%), mint a kontroll csoportban (19,7%), p=0,005. A terhességi melanoma átlagos tumorvastagsága 5,55 mm volt, míg a kontroll csoport esetében 1,43 mm, a különbség szignifikáns, p=0,0002. Megfigyeltük azt is, hogy a szuperficiálisan terjedő melanoma esetében terhes betegeknél a daganat radiális és vertikális növekedési fázisának aránya kisebb, mint a kontroll csoportban. Különbséget észleltünk a mitotikus ráta, az exulceráció előfordulása és a tumort infiltráló lymphocyták vonatkozásában is. Terhes betegek esetében a leggyakoribb lokalizációnak a törzset találtuk (69,2%), a kontroll csoportban a törzset és alsó végtagot (46% és 38%), p=0,19. Nyirokcsomóáttét a terhes betegek 46%-ánál jelentkezett, míg a kontroll csoport esetében 18%-ban, a különbség szignifikáns (p=0,01). Hematogén áttét a terhesek 46%-ánál, a nem terhes betegek 8%-ánál keletkezett, a különbség szignifikáns, p=0,0000. Az ötéves túlélés a terhességi melanoma esetén 20%, míg a kontroll csoportban 87% volt, a különbség szignifikáns, p=0,0000. Az öt éven belül gyermeket vállaló nők kórlefolyásában és túlélésében nem találtunk szignifikáns különbséget a kontroll csoporthoz képest.

Következtetések: Vizsgálatunk során a terhességi melanomás betegek túlélését szignifikánsan rosszabbnak találtuk.

A műtőssegédi szakma fejlődése

[1]Balizs Tibor; [1]Vreca István; [1]Balázs Márton

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Fül-orr-gége, Fej-nyaksebészeti Osztály, Budapest

Háttér: Köztudomású, hogy a műtőssegédek szeretnek sokat és feleslegesen beszélni, főleg műtét közben. Sajnos, mi sem vagyunk kivételek.

Célkitűzés: Más dolog cseverészni a műtőben és más sok ember előtt előadást tartani. Ezért gondoltuk úgy, hogy mondandónkat mozgóképes formába öntjük. Ötletünk hamarosan zöld utat kapott és nekifogtunk a forgatókönyvírás nehéz és fáradságos munkájának. Eredetileg a műtőssegédek hétköznapjait szerettük volna reflektorfénybe állítani, de írás közben változott a koncepció.

Módszer: Mindig érdekelt minket, hogy régen milyen körülmények között dolgozhattak szakmánk képviselői, hogy oldották meg azokat a feladatokat, amik nekünk ma már nem okoznak különösebb problémát. Ugyanakkor azt is fontosnak tartottuk, hogy a műszaki háttérre is rávilágítsunk. A számtalan ötletből végül megszületett a forgatókönyv és a film.

Eredmény: Filmünk két részből áll. Az elsőben bemutatjuk, hogy milyen volt a műtőssegédek munkája a múlt század első felében. A második rész ellentéte az elsőnek. A kontraszt szándékos. Itt már a jelenben vagyunk.

Megbeszélés: A film első részének jelenetei a valóság és a fikció határán mozognak, mert a témában fellelhető dokumentumok hiányában a képzeletünket hívtuk segítségül. A második részben láthatjuk, hogy a technika fejlődése mennyire megkönnyíti a munkánkat. Megmutatjuk azt is, hogy milyen eszközök és berendezések segítik a biztonságos betegmozgatást és -fektetést.

Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és tenascin c az óriássejtes csonttumorok (GCTB) progressziójában

[1]Balla Péter; [1]Moskovszky Linda; [1]Maros Máté; [1]Krenács Tibor
[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Az óriássejtes csonttumor (GCTB) malignus potenciállal bíró jóindulatú, lokálisan agresszív osteolyticus lézió (WHO). A daganatos sejtpoluláció stromális sejtekből, a monocyta sejtvonal elemeiből és utóbbiakból kialakuló osteoclast típusú óriássejtekből áll. A GCTB progresszióját előrejelző biomarkereket keresve az EGFR-jelút aktivitását figyeltük meg. Új irodalmi adat a tenascin c matrixfehérje szerepének felvetése a GCTB kedvezőtlen viselkedésében. Ebben a munkában az EGFR és a tenascin c interakciójára utaló együttes előfordulását vizsgáltuk GCTB daganatokban.

Klinikailag követett 201 beteg 280 mintájának szöveti multiblokkjaiban (TMA) az EGFR, a jelúthoz tartozó fehérjék, tenascin c és az osteoclastokat jelző TRAP kifejeződését immunhisztokémia és FISH módszerrel vizsgáltuk. A megfestett metszeteket digitális mikroszkópiával tanulmányoztuk, az eredményeket automatizált HistoQuant képanalízissel validáltuk.

A GCTB esetek legalább fele EGFR-pozitívnak bizonyult, ahol EGFR-expressziót elsősorban a simaizomactin (SMA) pozitív neoplasztikus stromális sejtek mutattak. Az EGFR-expresszió gyakorisága összefüggést mutatott a daganatprogresszióval/recidívakészséggel, ami valószínűsíti az EGFR szerepét a daganat patogenezisében. Az EGFR-pozitív esetek 72%-ában tirozinkináz-domének (pY1 Y1068, pY1173) és az általuk működtetett MAPK (pRaf1, pERK-1-2) növekedési jelút és lipidkináz (pAkt) túlélési jelút aktivitását figyeltük meg. Pozitív korrelációt találtunk az EGFR expressziója és a TRAP-pozitív osteoclastok száma között, ami felveti az EGFR szerepét az osteoclastok kialakulásában. Az EGFR és a tenascin c kifejeződése többnyire párhuzamosan változott, ami felveti a két molekula kölcsönhatásának lehetőségét. Az EGFR gén aktiváló mutációját nem tudtuk igazolni, és FISH-sel néhány EGFR-poliszómián kívül génamplifikációt nem találtunk, vagyis nem ez okozza a túltermelését. Az EGF és MCSF együttes adása a kanonikus MCSF+RANKL-aktiváció osteoclast-képződést serkentő hatásával megegyező hatású volt, azonban előbbi nem aktiválta a csontlebontást.

Eredményeink igazolják, hogy az EGFR jelút aktivitása a neoplasticus sejtek proliferációján és az osteoclastogenesisen keresztül támogatja a GCTB progresszióját/recidívakészségét, így potenciális terápiás célpont is lehet a daganat kezelésében.

MTOR-kináz-gátló everolimusszal kezelt, előrehaladott veserákos betegünk esete

[1]Bánhegyi Róbert János; [1]Csiffári Margit; [2]Varga István; [1]Pikó Béla
Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, [1]Megyei Onkológiai Centrum, Onkológiai Osztály, [2]Radiológiai Osztály, Gyula

Prezentációnkban egy mindvégig osztályunkon kezelt, előrehaladott veserákos beteg esetét ismertetjük, amit egyrészt a diagnózis körülményei, másrészt a hosszú és jó életminőségű túlélés tesznek érdekessé és széles körben való bemutatásra érdemessé. A jelenleg 66 éves nőbetegnél 2006-ban, a jobb fültőmirigyben észlelt terime eltávolítása után a szövettani vizsgálat vetette fel vesesejtes rák gyanúját, amit az elvégzett képalkotó vizsgálatok kétoldali vese térfoglaló folyamatként egyértelműen igazoltak. Páciensünk ekkor kifogástalan általános állapotú volt, kísérő betegségként csupán hypertoniában szenvedett. A daganatos folyamat a felismeréskor IV. stádiumba volt sorolható (a parotisban levő áttét mellett hepatikus és osszeális metasztázisok létére is fény derült). A palliatív terápiás terv gerincét elsődlegesen immuno-kemoterápia alkotta, amit orális biszfoszfonát adásával egészítettünk ki. A Hannoveri protokoll szerinti kombinált interferon-interleukin-fluorouracil kezelést követően a betegnek tartósan interferont adtunk. A későbbiekben a bal sacroiliacalis ízületre terjedő és gyógyszeresen nehezen uralható fájdalommal kísért csontáttét sugárkezelésére is szükség volt. Regressziót követően, átmenetileg több hónapos „stabil betegség” állapot alakult ki, majd a mediastinumban adenomegália jelentkezésével progresszió következett be, ami terápiamódosítást tett szükségessé. Második vonalban közel 3 évig tartó tirozinkináz-inhibitor kezelést (orális szunitinib) végeztünk. Ezután ismét progresszió jelentkezett, ami alapvetően a primer folyamat növekedésében nyilvánult meg, így harmadik vonalban – figyelembe véve a beteg közepes prognózisú csoportba való besorolását – fél éve mTOR-kináz-gátló everolimusz kezelésre váltottunk. Jelenleg az aktuális staging vizsgálatok eredménye alapján ismét „stabil betegség” állapítható meg és a beteg is változatlanul jó általános állapotnak örvend, gyakorlatilag teljes értékű életet él, bár ritkán transzfúzióra szorul. Összefoglalva kijelenthető, hogy az új célzott biológiai terápiák kellően átgondolt, szekvenciális alkalmazásával, esetünkben szunitinib-kezelést követően everolimusz-terápiát alkalmazva, egyre több előrehaladott vesesejtes rákos betegek számára válhat lehetővé a jövőben – néhány más daganathoz hasonló – hosszú és jó életminőségű túlélés.

Mikrokörnyezet által termelt kemokin humán melanómák áttétképzésében betöltött szerepének vizsgálata

[1]Barbai Tamás; [2]Fejős Zsuzsanna; [1]Tímár József; [1]Rásó Erzsébet
[1]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, [2]Állami Egészségügyi Központ, Budapest

Háttér: A humán daganatok által okozott halálozás döntő részéért felelős áttétek keletkezésének megértése, esetleges előrejelzése kapcsán egyre inkább előtérbe kerülnek a tumorok mikrokörnyezetében bekövetkező változások, melyek hatása legalább olyan messzemenő következményekkel járhat, mint a tumorokban fellelhető szerzett vagy örökletes változások.

Célkitűzés: A munkacsoportunk által kidolgozott modellrendszerrel arra a kérdésre próbáltunk választ adni, hogy melyek azok a változások, melyek a humán melanómák progressziója során a gazdaszervezet oldalán jelennek meg, és hatásukat az összetett tumor-stróma komplexum mely elemeire fejthetik ki.

Módszer: A tumor környezete áttétképzésben betöltött szerepének vizsgálatára beállítottunk egy olyan állatmodellt, amely alkalmas az áttétképzésben szerepet játszó tumor ill. host/környezet (stróma) eredetű faktorok elkülönítésére. Humán melanóma sejtvonalak szuszpenzióját (HT168-M1, HT199, WM983B) egyidejűleg kifejlett és újszülött scid egerekbe implantálva mindkét

© Professional Publishing Hungary

hostban kialakul primer tumor, de áttétképzést csak az újszülöttbe oltott tumorok esetén tapasztalunk. Ebben a rendszerben mód nyílik arra, hogy species-specifikus próbákat hordozó DNS-chipek segítségével külön vizsgáljuk a host ill. a tumor expressziós mintázatát az áttétképző és áttétet nem adó primer tumorokban. A host eredetű mintázatot ennek megfelelően a 20 000 rágcsáló gén expresszióját meghatározó Agilent Mouse Oligo Microarray, a tumor-eredetűt pedig a 41 000 humán gént hordozó Whole Genome Oligo Microarray segítségével vizsgáltuk. Az ígéretesnek bizonyult gének metasztázisban betöltött szerepét humán klinikai mintákon validáltuk. A host eredetű faktorok tumorsejtekre gyakorolt hatásának monitorozására migrációs és proliferációs teszteket végeztünk.

Eredmények: Az első közelítésben a szigorú kritériumok alapján szignifikánsnak bizonyult háromezernél is több gént tartalmazó halmazt tovább szűkítettük a kontroll értékek alapján. Végezetül 11 gén részletes vizsgálatát kezdtük el, amelyek egy részének biológiai funkciója ma még nem ismert. Ezek közül a nevesíthető gének a 162-es transzmembrán protein, a DEAD box 60 polipeptid, a CCL12 homológja és a ceramidszintáz. A jelen munka a CCL12 homológ in vivo, in vitro vizsgálatokban és a klinikai mintákon igazolt hatásának ismertetésével foglalkozik részletesen. Igazoltuk, hogy in vitro humán melanóma sejtvonalak (HT168-M1, HT199, WM983B) proliferációja és migrációja befolyásolható a „környezetből származó" humán CCL12 homológgal. 60 humán klinikai mintán real-time PCR-ral végzett kvantitatív méréssel igazoltuk, hogy expressziójában szignifikáns eltérés mutatkozik a különböző lokalizációba áttétet adó primer tumorok relatív expressziós szintjében.

Megbeszélés: Vizsgálatainkból láthatóvá válik, hogy a mikrokörnyezetben fellelhető génexpressziós változások bonyolult mintázata összetett módon befolyásolja a humán melanómák áttétképzésének folyamatát.

PanCareSurFup daganatbetegségből gyógyult gyermek és kamasz túlélők követéses vizsgálata – figyelemfelhívás

[1]Bárdi Edit; [2]Hjorth Lars; [2]Garwicz Stanislaw; [3]Skinner Roderick; [4]Haupt Riccardo; [5]Grabow Desiree; [6]Byrne Julianne; [7]Frey Eva; [8]Kremer Leontien

[1]Vas Megyei Markusovszky Kórház, Nonprofit Zrt., Gyermek Haematológia, Szombathely, [2]Lund University, Sweden, [3]Newcastle University, United Kingdom, [4]Istituto Giannina Gaslini, Italy, [5]University Medical Center, Germany, [6]Boyne Research Institute, Ireland, [7]St. Anna Children´s Hospital, Austria, [8]Academic Medical Centre, The Netherlands

Háttér: Az elmúlt 40 évben a gyermekkori daganatok prognózisa drámaian javult. A gyermekek visszaesésmentes 5 éves túlélése megközelíti a 80%-ot. A gyógyultak prevalenciája 1:750. A jelenleg folyó észak-amerikai kutatások azt igazolták, hogy a késői komplikációk gyakorisága nő a követési idő előrehaladtával. A kezelés néhány késői komplikációja krónikus betegséghez vagy rokkantsághoz vezet, és ezért jelentős teher mind az egyénnek, mind a családnak, mind az egészségügyi rendszernek, mind a társadalomnak. A mellékhatások korai felismerése és kezelése lehetőséget teremt arra, hogy a túlélők életminőségét javítsuk.

Cél: Az előadás célja, hogy a gyermekkori daganatbetegség miatt korábban kezelt, jelenleg felnőttkorú betegeket gondozó orvosokat tájékoztassa a pályázatról. A kutatás célja: késői túlélőket tartalmazó összeurópai és magyarországi adatbázis létrehozása. Ezt az adatbázist olyan kutatási célokra szeretnénk használni, hogy felmérjük, milyen mértékű a túlélők között a súlyos kardiotoxicitás, második malignitás, illetve a késői mortalitás.

Módszer: A klinikai és országos tumorregiszterek adatai alapján felkutatunk minden daganatbetegségből gyógyult túlélőt. Első lépésben kérdőívvel tájékozódnánk a súlyos kardiotoxicitás, második malignitási adatokról a késői túlélők körében. A kiszűrt betegeket gondozásba vesszük.

Kimenetel: A várható haszon, hogy minden daganatbetegségből gyógyult túlélő egységes és jobb gondozásban részesülhet. A magyarországi adatbázissal csatlakozhatunk a PanCareSurFup FP7 EU pályázaton keresztül 15 másik ország adataihoz, és ez lehetőséget teremt további multicentrikus tanulmányok kivitelezéséhez.

Üveg, zsák vagy KabiPac? – avagy a helyes cytostaticus keverékinfúzió-gyártás

[1]Batka Gábor

[1]Zala Megyei Kórház, Intézeti Gyógyszertár, Zalaegerszeg

Bevezetés: A Zala Megyei Kórház HungaroCare Kft. által üzemeltetett cytostaticus keverékinfúzió laboratóriuma évente átlagosan 170 00 palack infúziót állít elő. Az ilyen volumenű előállításnak elengedhetetlen feltétele az OGYI P 64-es módszertani levelének a betartása, mind a késztermék minőségének biztosítása, mind pedig az ott dolgozó személyzet egészségének megóvása érdekében. A technikai hátteret a CATO rendszer biztosítja, de önmagában ez még nem elegendő a végtermék minőségének garantálására, szükség van minőségi alapinfúziós oldatokra a megfelelő csomagolásban.

Megoldás: Így esett a választás a Fresenius Kabi által gyártott KabiPac-ra, amely számtalan előnnyel bír a klinikai gyakorlatban.

1. Burkolata PVC- és latexmentes, biztosítva ezzel a legtöbb hatóanyaggal való kémiai kompatibilitást, amelyre vonatkozóan hivatalos összeférhetőségi lista is rendelkezésre áll klinikai vizsgálatokkal alátámasztva.

2. A palack alacsony denzitású polietilén-tartalma emellett lehetővé teszi a kellő fizikai stabilitást is, ezért nagy mennyiségű hatóanyag befogadására képes úgy, hogy a palack billegésmentesen megáll. Egyensúlyát a teljes tartalom lefolyását követően is megőrzi.

3. A palack összetétele kimagasló stabilitásának köszönhetően sterilizálása 112 C° fokon történhet, amely garantálja a legtöbb patogénnel szembeni kiemelkedő mikrobiológiai tisztaságot.

4. Minden KabiPac a Fresenius szabadalmával védett DuoCap kupakkal van ellátva, amely magas denzitású polietilén-tartalma, valamint az alatta lévő kétrétegű steril polyisopren membrán révén egyedülálló öntömítő képességgel bír. Ennek eredményeként a kupak akár 8 szúrást követően is csöpögésmentességet biztosít.

5. A speciális gyártástechnológiának köszönhetően a helyes anyagválasztás eredményeként a csomagolóanyag környezetbarát is, égetése során tisztán vízzé és széndioxiddá bomlik le.

Konklúzió: A KabiPac speciális anyagösszetételének valamint egyedi DuoPac kupakjának köszönhetően ideális választás a cytostaticus keverékinfúzió gyártásában.

Új generációs piroszekvenáláson és valósidejű PCR-on alapuló metodikák vizsgálata alternatív splice-variánsok kimutatására

[1]Becságh Péter; [2]Barbai Tamás; [2]Tímár József; [2]Rásó Erzsébet;
[1]Roche Magyarország Kft., [2]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: Ma már közismert tény, hogy adott génről alternatív splicing útján létrejövő izoformák képviselik a második genetikai kódot. High-throughtput szekvenálással igazolták, hogy a multiexon gének 92-97%-ának van alternatív splice-variánsa. A tény ismert, azonban a mindennapi gyakorlatban szinte soha nem vizsgáljuk, hogy ezek a variánsok milyen mértékben változtat(hat)ják meg eredményeink kiértékelését. Pedig belegondolva, hogy az ismert, ma már rutin szintjén használt diagnosztikus/prognosztikus gének közül például az EGFR–nek 9, a BRCA1-nek 25 ismert proteint kódoló, a CD44-nek pedig potenciálisan akár több száz szerkezetileg és funkcionálisan eltérő splice-variánsa ismert, mindenképpen oda kell figyelnünk a jelenségre.

Célkitűzés: Célunk olyan, a későbbiek során akár a mindennapi klinikai gyakorlatba is átültethető metodikák kialakítása volt, amelyek segítségével kvalitatív és kvantitatív módon egyaránt kiértékelhetővé válik adott gén alternatív splice-variánsainak a jelenléte.

Módszer: Humán melanóma (HT168-M1, HT199, WM983B), kolorektális (HCT116, HT25, HT29) tüdő-eredetű (LCLC103H, SW900, EKVX, H1975, H1650, H358) valamint leukémia (K562, HL60) tumorsejvonalakból teljes RNS-t izoláltunk és reverz transzkripciót követően target-specifikus primerekkel felsokszoroztuk a vizsgálni kívánt génszakaszokat. Négy, a diagnosztikában is használt gén, a CD44, az EGFR, a c-MET és a WT1 ismert és az irodalomban még nem közölt alternatív splice-variánsainak expressziós mintázatát vizsgáltuk új generációs piroszekvenátor (Roche 454 GS Junior genomszekvenátor) segítségével. Az elsősorban kvalitatív kiértékelésre alkalmas rendszerben az elemzést egy új fejlesztés keretében, az alternatív splice-variánsok azonosítására alkalmas program segítségével végeztük el. Kvantitatív elemzésre ezidáig a WT1 4 alternatív splice-variánsára kifejlesztett hibridizációs próbapár rendszerrel működő valósidejű PCR eljárással (LightCycler® 480 II, Roche) került sor.

Eredmények: Az általunk használt módszer alkalmas a variánsok szelektív és érzékeny meghatározására. A sejtvonalakban és azok keverékeiben sikeresen kimutathatóak voltak az alternatív splice-variánsok, és jellemezni tudtuk azok expressziós mintázatát.

Megbeszélés: Mint minden molekuláris biológiai eljárás esetén, itt is fontos azonosítani a módszer határait és teljesítményét. A fejlesztésnél elengedhetetlen a szekvenciavariációk azonosítása, amely információ alapján fókuszált diagnosztika állítható be. Ebben a folyamatban ma már indokolt a klonális szekvenálás alkalmazása.

Growth hormone-releasing hormone (GHRH) antagonisták: Új kezelési lehetőség glioblastoma multiforme kezelése során?

[1]Bellyei Szabolcs; [2]Pozsgai Eva; [3]Schally Andrew V
Pécsi Tudományegyetem, [1]Onkoterápiás Intézet, Sugárterápia, [2]Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, Pécs, [3]Department of Pathology, Department of Medicine, Miller School of Medicine, USA

Háttér: A growth hormone-releasing hormone (GHRH) antagonistái, a JMR-132 és MIA-602, melyeket a miami egyetemen szintetizáltak, új kezelési lehetőséget jelentenek a glioblastoma multiforme kezelésében.

Célkitűzés: Ezen antagonisták hatásmechanizmusait vizsgáltuk két (DBTRG-05, U-87MG) humán glioblastoma sejtvonalon in vivo és in vitro.

Módszer: Az anatagonisták hatását néztük MTT-teszttel sejtproliferációs vizsgálatok során, továbbá Western-blot módszerrel detektáltuk a fő celluláris és mitokondriális jelátviteli mechanizmusokat. Fluoreszcens mikroszkóppal JC-1 jelölést követően vizsgáltuk a membránpotenciál változását. A sejtvonalakat xenograft módszerrel „nude" egerekbe implantáltuk és néztük a daganatok növekedését a kezelések hatására.

Eredmény: A JMR-132 és MIA-602 kezelések hatására szignifikánsan csökkent a glioblastoma sejtvonalak viabilitása. A celluláris jelátviteli mechanizmusok közül jelentős csökkenés volt megfigyelhető a phospho-Akt, phospho-GSK3β és phosho-ERK 1/2 expressziójában, 5 és 10 perccel a kezeléseket követően, ellenben a phospho-p38 szintje jelentősen emelkedett 24 óra után. Az apoptózis fő indikátorai, a caspase-3 és poly(ADP-ribose) (PARP) szintjei jelentősen emelkedett szinteket mutattak. Továbbá az apoptózis egyéb markereinek vizsgálata során megfigyeltük, hogy a kezelés fokozza az apoptosis inducing factor (AIF) nukleáris transzlokációját, endonuclease G (Endo G) és cytochrome c (cyt c) mitokondriumból történő kiáramlását. Fluoreszcens mikroszkóppal vizsgálva, JC-1 jelölést követően jól látszott a kezelést követően kialakuló mitokondriális membránpotenciál-összeomlás. A két sejtvonalon kapott eredmények megegyeztek. A „nude" egereken való xenograftos kísérlettel igazoltuk, hogy mindkét antagonista szignifikánsan csökkenti a daganat növekedését, azonban a MIA-602 antagonista szignifikánsan erősebb hatásúnak bizonyult.

Megbeszélés: Vizsgálataink azt bizonyítják, hogy GHRH-antagonista kezelés in vitro apoptózist indukál a fő celluláris és mitokondriális útvonalakon keresztül. Továbbá az in vivo kísérletek is megerősítették, hogy a vizsgált két molekulának szignifikáns daganatnövekedés-gátló hatása van. Ezen eredmények alapján elmondható, hogy jelentős szerepük lehet a glioblastoma multiforme kezelésében.

A timidinkináz-2 enzim szerepe a daganatsejtek gemcitabin-érzékenységében

[1]Benedek Anett; [1]Balogh Andrea; [1]Sáfrány Géza; [1]Lumniczky Katalin
[1]Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

Háttér: A gemcitabin egy dezoxicitidin-analóg, melyet tumorellenes hatékonysága miatt elterjedten alkalmaznak egyes daganattípusok terápiájában. Jelentős sugárérzékenyítő hatással is rendelkezik. Alapállapotban inaktív, az aktív metabolitja egy sejten belüli többlépcsős foszforiláció eredményeként jön létre, a folyamatban az első foszforilációs lépés a döntő, amelyet a dezoxicitidin-kináz (dCK) enzim végez. Mivel a mitokondriális timidinkináz-2 (TK2) enzim is képes a dezoxicitidin foszforilációjára, ezért felvetődik annak a lehetősége, hogy a sejtben lévő eltérő TK2 enzimaktivitások, kompetícióban a dCK-val befolyásolják a sejtek gemcitabin-érzékenységét.

Célkitűzés: Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy milyen összefüggés van a sejtek TK2-aktivitása és gemcitabin-érzékenysége között, illetve hogy a TK2 enzim dCK kompetíciójának a meg-

© Professional Publishing Hungary

szüntetése mennyiben befolyásolja a gemcitabin citotoxikus és sugárérzékenyítő hatását.

Módszer: Kísérleteinket in vitro végeztük, több tüdő-, ovárium-, pankreász- és glioma sejtvonalon. Biokémiai módszerekkel meghatároztuk a sejtek összes dezoxicitidin-foszforilációs kapacitását, amely a dCK és TK2 együttes hatásából tevődik össze. Ezt követően a rendszer timidines telítése nyomán meghatároztuk a specifikus dCK-aktivitást. Így megkaptuk a sejtek specifikus TK2-aktivitását is. Meghatároztuk a sejtvonalak gemcitabin-érzékenységét. Annak eldöntésére, hogy a TK2 enzim mennyiben befolyásolja a sejtek gemcitabin-érzékenységét, a sejtkultúra-médiumhoz különböző koncentrációban timidint adtunk, ezzel telítve a TK2-t annak elsődleges szubsztrátjával, majd ismét meghatároztuk a sejtek gemcitabin-érzékenységét. A fenti kísérleteket úgy is elvégezzük, hogy a gemcitabin kezelést sugárzással kombináljuk, és megnézzük, hogy a timidines szaturáció mennyiben befolyásolja a gemcitabin sugárérzékenyítő hatását.

Eredmény: A különböző vizsgált sejtvonalak specifikus dCK-valamint TK2-aktivitása eltérő volt. Nem tudtunk összefüggést kimutatni sem a dCK-, sem a TK2-aktivitás mértéke és a sejtek gemcitabin-érzékenysége között. Ha viszont a rendszert timidinnel telítettük, és így megakadályoztuk, hogy a TK2 a dezoxicitidin, illetve az azzal analóg gemcitabin foszforilációjában részt vegyen, a sejtek gemcitabin-érzékenysége valamennyi vizsgált sejtvonal esetében nőtt, a növekedés mértéke sejttípusonként változott. Ez az érzékenységfokozódás már kis koncentrációban alkalmazott timidin esetében is mérhető volt, de ha a timidinkoncentrációt növeltük, a gemcitabin-érzékenység is fokozódott. A timidinnek önmagában nem vagy elhanyagolható hatása volt a sejtek túlélésére valamennyi vizsgált sejtvonal esetében. A gemcitabin sugárérzékenyítő hatásának vizsgálata timidinnel telített TK2 jelenlétében jelenleg folyamatban van.

Megbeszélés: A gemcitabin sejten belüli metabolizmusában a dCK-n kívül több más enzim is részt vesz, és nagy valószínűséggel ezek együttes egyensúlya határozza meg egy bizonyos sejtvonal gemcitabin-érzékenységét. A TK2-t eddig nem sorolták a gemcitabin-érzékenységet befolyásoló enzimek közé. Az, hogy a TK2 enzim dezoxicitidint foszforiláló hatásának kiiktatásával fokozni tudtuk a sejtek gemcitabin-érzékenységét, arra utal, hogy a TK2 enzim is részt vesz a sejtek gemcitabin-érzékenységének a befolyásolásában.

Procont étrendkiegészítő preklinikai állatkísérletei

[1]*Bertha András*

[1]Bermedpharm Kft.

Háttér: Dr. Bertha András az „Eljárás tumorellenes hatóanyag kinyerésére" című szabadalmat jelentette be, amely a P0200172 számot kapta. A nemzetközi szabadalom 2003. január 15-én PCT/HU0300004 számmal lett bejegyezve. Megadott oltalommal rendelkezik a következő országokban: EU, Kanada, Kína, USA, Hong Kong.

Célkitűzés: A szabadalom alapja az a megfigyelés, hogy a szarvasmarhákban a leukózisvírus által okozott daganatban szenvedő állatok túlélik a daganatos folyamatot (a leukózisvírus nem humán-patogén)

Első lépésben elektroforetikus eljárással a leukózisos vemhes szarvasmarhák véréből, majd 1-4 napos colostrumából sikerült elkülöníteni két olyan fehérjefrakciót, amelyek a 35-55 KDa és a 12-14 KDa molekulatömegű zónában helyezkedtek el. Ezek az egészséges állatok colostrumában nem voltak megtalálhatóak. Az így elkülönített fehérjékről feltételeztük, hogy a leukózisos szarvasmarhák túléléséért és azok borjainak daganatos betegséggel szembeni védelméért ezek felelősek.

Módszer: A következő lépésben e fehérjéket (továbbiakban: hatóanyag) kipreparáltuk és az NCI irányelveit figyelembe véve 5 különböző daganatra érzékenyített egértörzsön vizsgáltuk: C26 colorectalis carcinoma, S-180 sarcoma, L1210 akut lymphoid leukaemia, MXT emlőcarcinoma, B16 melanoma. A vizsgálat és értékelés az Országos Gyógyszerészeti Intézet és a Good Laboratory Practice for Testing of Chemicals (OECD, 1982) irányelveivel összhangban történt.

Eredmények: Akut lymphoid leukaemiában az állatok átlagos túlélési ideje 320%. S-180 sarcomában is lényegesen nőtt az állatok átlagos túlélési ideje (280%). A daganatok átlagos tömege mintegy 1/3-ára csökkent. A metastasisok gyakorisága a Procont kezelés hatására drasztikusan lecsökkent a pozitív kontroll csoporthoz képest. C26 vastagbéldaganat esetén az állatok átlagos túlélési ideje 220% volt és a daganatok átlagos tömege kevesebb, mint a felére csökkent. MXT emlőcarcinománál a túlélés 149%. Az átlagos daganattömeg 1/4-ére csökkent. B16 melanomában 158% a túlélési idő, a daganattömeg 1/3-ára csökkent. A pozitív kontroll csoport túlélési idejét 100%-nak vettük.

Megbeszélés: Toxikus mellékhatása a hatóanyagnak az akut toxikológiai vizsgálatokban nem volt regisztrálható. Valamennyi vizsgált daganattípusban a kísérleti állatok túlélési idejében szignifikáns növekedést tapasztaltunk. A daganatok átlagos tömegének jelentős szignifikáns csökkenését regisztráltuk. Az elvégzett szövettani vizsgálatok alapján a Procont hatóanyag hatására a metastasisok előfordulása gyakorlatilag nem volt igazolható. Egy másik poszterünkben mutatjuk meg a Pécsi Orvostudományi Egyetemmel együttműködésben elvégzett mRNS és mikroRNS állatkísérletek eredményeit, ami a Procont hatásmechanizmusának tisztázásáról szól.

Közös nevezőn vagyunk-e? (adherencia a mindennapokban)

[1]*Bezsenyiné Bóbis Márta*

[1]Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Onkoradiológia, Kecskemét

Háttér: A daganatos beteg kezelési stratégiáját műtét, kemoterápia, sugárterápia, hormon-, immun-, biológiai terápia kombinációi alkotják. Ezek közül a hormonterápiák a leghosszabb ideig tartó kezelési módok közé tartoznak. Ugyanakkor „látványos" hatásról ritkán beszélhetünk, még oki terápiák esetében is. Ezért időnként hangsúlyoznunk kell a „közös nevezőt" (túlélési esély növelése). Ennek hiányában a beteg-együttműködés veszélybe kerül. Az együttműködésnek azonban más jelentős tényezői is szerepet játszanak az optimális terápia megvalósításában.

Különböző tanulmányok foglalkoznak az adherencia/nonadherencia hatásaival. Daganatos betegekre vonatkozó adat nem áll rendelkezésünkre hazai vonatkozásban. Talán nem tartottuk fontosnak a közös nevezőt?

Célkitűzés: Javítható az együttműködő betegek aránya. Legfontosabb a beteg bizalmának megszerzése. Igen jelentős tényező a beteg terápiával kapcsolatos problémáinak feltárása, amit a mindennapi ápolói munka során megtehetünk.

Módszer: Mivel a daganatos betegek kezelésében alkalmazott hormonterápiák hosszú ideig tartó kezelések, így saját betegeink körében igyekeztem tájékozódni a betegek együttműködési attitűdjéről. Munkahelyemen az Onkológiai Gondozóban nyilvántartott gondozottak közül 80 beteget követve alakultak ki az eredmények adherenciára, perzisztenciára vonatkozóan.

Eredmény: A beteg-együttműködés jobb arányt mutat betegeink körében, mint 50% (részletesen az előadásban ismertetem).

Megbeszélés: Az onkológiai gondozás során mindenképpen figyelnünk kell betegeink terápiás együttműködésére. Az endokrin terápia optimális hatása nem érvényesülhet a „közös nevező" nélkül.

Képalkotók szerepe a malignus melanoma prognózisának meghatározásában

[1]Bőcs Katalin; [2]Liszkay Gabriella; [2]Borbola Kinga; [3]Plótár Vanda; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Onkodermatológiai Osztály, [3]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

A legújabb TNM rendszer a bőrmelanoma osztályozásában elsősorban a patológiai megítélésben hozott változásokat. Képalkotó szempontból az újdonságot a fej-nyaki régióban, a melléküregek, orrüreg, szájüreg mucosájából kiinduló melanoma külön csoportként történő értékelése jelenti. Az új melanomás megbetegedések száma emelkedik, és bár a mucosából kiinduló forma ritka (összes melanomák 1%-a), a betegség igen rossz prognózisa (5 éves túlélés 10-15%) és a fej-nyaki régióban gyakrabban előforduló egyéb szövettani típusba tartozó tumoroktól való eltérő viselkedése tette szükségessé az új csoport létrehozását. A változások az egyéb régió – anus, vagina, urethra – mucosájából kiinduló melanomát nem érintik. A digitális réteg-képalkotók kiemelkedő jelentőségűek a betegség prognosztikai tényezőinek meghatározásában, és főleg a mágneses rezonanciás vizsgálat (MR) jelentősége emelendő ki, mely nemcsak szenzitív, hanem specifikus is ebben a daganatcsoportban. Előadásunkban esetek bemutatásán keresztül szemléltetjük a képalkotók szerepét az új TNM csoport, azaz a fej-nyaki régió mucosalis melanoma malignum megítélésében.

GIDEON (Hepatocelluláris karcinómás betegnél a terápiás döntések és a sorafenibbel történő kezelés globális vizsgálata) második interim elemzés >1500 betegnél: klinikai eredények májelégtelenségben szenvedő betegeknél

[1]Bodoky György; [2]Marrero Jorge; [3]Lencioni Riccardo; [4]Kudo Masatoshi; [5]Ye Sheng-Long; [6]Nakajima Keiko; [7]Cihon Frank; [8]Venook Alan

[1]Szent László Kórház, Onkológia, Budapest, [2]Multidisciplinary Liver Tumor Clinic, University of Michigan, USA, [3]Division of Diagnostic Imaging and Intervention, Department of Liver Transplantation, Italy, [4]Department of Gastroenterology and Hepatology, Kinki University School of Medicine, Japan, [5]Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, China, [6]Global Medical Affairs, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA, [7]Global Statistics, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, USA; [8]University of California, USA

Háttér: A GIDEON egy jelenleg zajló, globális, prospektív, beavatkozással nem járó vizsgálat olyan hepatocelluláris rákban szenvedő betegek között, akik szisztémás terápiára alkalmasak és sorafenibet kapnak. A vizsgálat célja, hogy a sorafenib biztonságosságát és hatékonyságát értékelje olyan beteg-alcsoportokban, mint például májelégtelenségben vagy Child-Pugh B betegeknél, ahol jelenleg még korlátozottak a tapasztalatok.

Módszer: Az első vizit során demográfiai adatok, az anamnezis és a terápia került rögzítésre. A követő viziteken a sorafenib adagja, a kiegészítő kezelés, a májfunkció, a mellékhatások és a hatékonyság rögzítése történt. 2009 január és 2010 december között 2770 beteget válogattunk be 37 országban. A protokoll szerint a második interim értékelés 1500 kezelt beteg ≥4 hónapos követése után történt.

Eredmények: A vizsgált populációba 1586 beteg tartozott; CP-A, 965 (61%); CP-B, 368 (23%). A sorafenib medián napi adagja magasabb volt a CP-B csoportban, de a medián terápiahossz rövidebb volt. A kezelés alatt fellépett gyógyszerrel összefüggő mellékhatások mindkét csoportban hasonlóak voltak, de a CP-B csoport betegei nagyobb százalékban hagyták abba a kezelést mellékhatások miatt. A kezelés alatti halálesetek a sorafenib utolsó adagja után 30 napon belül magasabbak voltak a CP-B csoportban (34%), mint a CP-A csoportban (15%). Az ITT populációban (1614 beteg) az előzetes medián teljes túlélés (OS) 10,5 hónap volt a CP-A betegeknél (n=982) és 5 hónap a CP-B betegeknél (n=373).

Következtetés: Ezek az előzetes második interim eredmények azt mutatják, hogy a sorafenib biztonságossági profilja általában hasonló a CP-B és CP-A betegeknél. A CP-B betegeknél tapasztalt rövidebb medián OS valószínűleg e betegek rosszabb prognózisát és a májbetegség természetes történetét tükrözik.

PET molekuláris képalkotás: Új trendek a daganatok jellemzésében

[1]Borbély Katalin; [2]Kásler Miklós; [3]Conti Peter

Országos Onkológiai Intézet, [1]PET-CT Ambulancia, [2]Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest, [3]Biomedical Engineering & Pharmacy, PET Imaging Sc., University of Southern California, USA

Háttér: A multimodális PET/CT technológia bevezetése az 1990-es évek végén tovább növelte a PET molekuláris képalkotás elfogadottságát. A tumorok különböző sejt-szubpopulációkat reprezentálhatnak eltérő biológiai viselkedéssel, differenciáltsági fokkal, növekedési ütemmel és eltérő terápiás válasszal a különböző beavatkozásokra. Az „intertumor" heterogenitás a különböző malignus laesiók tanulmányozásában relatíve tisztázott, összehasonlítva az „intratumor" heterogenitással. A PET molekuláris képalkotás segíthet a daganat jellemzésében, mivel a tumorszövet karakterizációjával adott tumor globális funkcionális értékelésére képes.

Célkitűzés: A szerzők a PET/CT klinikai alkalmazásának jelentőségét és kihívásait elemzik a különböző tumorokban saját és irodalmi tapasztalatok alapján.

Eredmény: Staging, restaging vizsgálatokban a PET/CT nyújtotta információk jelentősége és pontossága a csak PET és CT alkalmazásokkal szemben, a különböző daganattípusokban megfelelően bizonyított. Ugyancsak széleskörű elfogadást és bizonyítást nyert a PET/CT klinikai jelentősége a terápiás válasz mérésében. A PET/CT klinikai alkalmazása a különböző nem-FDG radiofarmakonok felhasználásával a tumorok széles körében meghatáro-

© Professional Publishing Hungary

zott. A PET/CT jelentősége a radioterápiás tervezésben ugyancsak széleskörűen elfogadott és alkalmazott. Statisztikai szempontból a PET/CT-vizsgálatok szignifikáns terápiás váltást eredményeznek, ami átlagosan 15% és 60% között mozog a különböző tumortípusok esetében.

Következtetés: A PET/CT bizonyított klinikai jelentősége azt eredményezte, hogy e vizsgálati eljárás mára egyike a legfontosabb képalkotási modalitásoknak. A korai és pontos diagnózis, a személyre szabott terápiás tervezés megfelelő képalkotási teszteket/vizsgálatokat feltételez, ezért nagy a valószínűsége, hogy a közeljövő modern egészségügye a multi-trészer és multi-parametrikus molekuláris képalkotásra fókuszál.

A CHEK2 gén allélvariánsai magyar emlőrákos családokban – új patogén variánsok azonosítása

[1]*Bozsik Anikó*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, Budapest

Háttér: A Chek2 egy, a sejtciklus ellenőrző mechanizmusában részt vevő kináz fehérje, mely fontos szerepet játszik a DNS-ben kódolt genetikai tartalom megóvásában. A CHEK2 génhibák az emlőrákban közepes penetranciájú hajlamosító mutációkként szerepelnek. A gén legjelentősebb és leggyakrabban előforduló csíravonalas mutációi a működésképtelen, csonka fehérjét eredményező c.1100delC és c.444+1G>A, illetve a hibás működésű enzimet kódoló c.470T>C.

Célkitűzés: Célunk volt, hogy feltérképezzük a magyar emlőrákos betegekben jellegzetesen előforduló CHEK2 allélvariánsokat, különös tekintettel az esetlegesen előforduló alapító mutációkra.

Módszer: 334 emlőrákos családot vizsgáltunk, ezek közül 208 család előzetes szűréseink alapján BRCA1/2-mutációra negatív, 126 család pedig BRCA1/2-mutációt hordozó volt, továbbá 19 olyan beteg vizsgálatát is elvégeztük, ahol az emlőrák mellett egyéb primer tumor is előfordult. A molekuláris analízist a probandok perifériás vérmintáiból származó genomiális DNS-eken a CHEK2 gén 14 kódoló exonjára végeztük el és 449 egészséges egyed genomiális DNS-éből származó eredményekkel kontrolláltuk. Pontmutációk, mikrodeléciók/-inzerciók azonosítása előszűrési módszereket (SSCP, HDA, DHPLC) követően direkt szekvenálással történt. Egész exonokat, nagyobb génrégiókat érintő genomi átrendeződéseket MLPA technikával vizsgáltunk. Új allélvariánsok detektálásakor a variáns patogenitásának vizsgálatára mRNS-stabilitási tesztet és szoftveres predikciókat alkalmaztunk.

Eredmények: A CHEK2 gén analízise során hatféle mutációt találtunk 16 esetben: kettő ezek közül a már leírt c.444+1G>A splicedonor-mutáció volt, 10 páciens hordozott szintén ismert missense alléleket (c.433C>T és c.470T>C), két esetben találtuk meg az irodalomban már közölt del5395 nagy deléciót. Két proband pedig új, eddig le nem írt missense variánsokat hordozott: c.1178C>T (p.P393L) illetve c.239C>T (p.P80L). Mindkét új varáns ártalmas mutációnak adódott in silico szoftveres predikciók alapján, továbbá a c.1178C>T variáns patogén hatását mRNS-szintű instabilitása is alátámasztotta. A beteg és a kontroll populációban számos neutrális variánst (ritka polimorfizmust) is azonosítottunk, melyek közül néhány szintén új, a szakirodalomban még nem leírt báziscsere. A c.1100delC allél egyetlen esetben sem fordult elő.

Megbeszélés: A magyar emlőrákos családokban detektált viszonylag kevés számú CHEK2 patogén mutáció azt mutatja, hogy e gén csíravonalas mutációi nem játszanak jelentős szerepet a magyar emlőrákos esetek etiológiájában. A skandináv térségben viszonylag gyakori c.1100delC allél jelenléte is elhanyagolható mértékű a magyar populációban. Ez alapján tehát e gén beillesztése az első körben végzett genetikai szűrővizsgálatok közé nem indokolt. Mindazonáltal egyes családokban egyértelmű összefüggés adódott a génhiba és a betegség megjelenése között, ezért markánsabb hajlamosító gének mutációira negatív esetekben szóba jöhet kóroki tényezőként. Az azonosított két új, patogénként értékelt variáns további beható vizsgálata szükséges ahhoz, hogy kijelenthessük: magyarországi alapító mutációkról van szó.

A munka a Norvég Finanszírozási Mechanizmus HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9 és a KTIA-OTKA CK-80745 pályázat támogatásával készült.

A vazoaktív intesztinális peptid receptorok (VPAC1 és VPAC2) génexpressziójának vizsgálata humán tüdődaganatokban

[1]*Buglyó Ármin;* [1]*Treszl Andrea;* [1]*Kiss Lili;* [2]*Szilasi Mária;* [1]*Halmos Gábor*

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, [1]Biofarmácia Tanszék, [2]Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

Háttér: A tüdődaganatok a terápiás lehetőségek folyamatos fejlődése ellenére is vezető haláloknak számítanak mind hazai, mind világviszonylatban. A tumorok patofiziológiájának kutatásában az egyik ígéretes irányvonal a peptidhormonok szerepének feltárása. A vazoaktív intesztinális peptidet (VIP) és két fő receptorát (VPAC1 és VPAC2) számos daganattípus kapcsán vizsgálják mint lehetséges diagnosztikus vagy terápiás támadáspontot.

Célkitűzés: Jelen munkánkban célunk volt a VPAC1 és VPAC2 mRNS-szintű expressziójának vizsgálata műtétileg eltávolított humán tüdőkarcinómából származó szövetmintákban.

Módszer: 43 malignus és 7 tumormentes műtéti mintát gyűjtöttünk a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tüdőklinikájáról. A homogenizált minták 20-30 mg-jából teljes RNS-t izoláltunk, majd reverz transzkripciót követő polimeráz láncreakciót (RT-PCR) alkalmazva specifikus oligonukleotid primerek segítségével tanulmányoztuk a VPAC1 és a VPAC2 mRNS-szintű expresszióját.

Eredmény: A VPAC1 mRNS-ét a tumoros minták 51%-ában (22 minta), a VPAC2-ét 46%-ban (20 minta) tudtuk kimutatni. Ugyanez az arány a vizsgált kis számú normál minta esetében 43% (3 minta) és 14% (1 minta) volt. A receptoriális eredményeink patofiziológiás összefüggéseit is tanulmányoztuk a rendelkezésünkre álló adatok birtokában.

Megbeszélés: Munkánkkal a VPAC1 és VPAC2 daganatokbeli előfordulásáról rendelkezésre álló molekuláris ismereteket bővítettük. A magas pozitivitás mindenképpen ösztönzi további in vitro és in vivo vizsgálatok elvégzését annak a kérdésnek eldöntésére, hogy az újonnan szintetizált VIP-analógok alkalmasak-e a humán tüdődaganatokban diagnosztikai vagy terápiás célú felhasználásra.

Kutatási támogatás: TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007.

Csecsemőkori nyaki neuroblastomák multidiszciplináris ellátása

[1]Csanády Miklós; [1]Vass Gábor; [2]Majoros Valéria; [1]Czigner Jenő; [3]Bartyik Katalin

Szegedi Tudományegyetem, [1]Fül-Orr-Gégészeti és Fej-nyaksebészeti Klinika, [2]Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, [3]Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged

Háttér, célkitűzés: A szerzők csecsemőkorban észlelt ritka nyaki tumor, a neuroblastoma diagnosztikáját, valamint sebészi és onkoterápiás kezelését mutatják be két esetük kapcsán.

Módszer: Két fél éves csecsemőnél a nyak jobb oldalán hasonló multiplex nyirokcsomó-konglomerátum alakult ki. A klinikai kép, a gyors progresszió és az MRI-felvételek alapján malignus tumor lehetősége merült fel, ezért a sebészi eltávolítás mellett döntöttek (mRND). A szövettani vizsgálat mindkét esetben neuroblastomát igazolt, ezért az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika Onkológiai Osztályán (SIOP neuroblastoma protocol) kemoterápiás kezelésben részesültek.

Eredmény: Az egyik gyermeknél több műtétet végeztek: jobb oldali multiplex nyaki tumor miatt módosított radikális nyaki disszekciót, majd a 4 hónappal később kialakult jobb oldali supraclavicularis nyirokcsomó- és bal oldali multiplex nyirokcsomó-metasztázis miatt jobb oldali nyirokcsomó-eltávolítást és bal oldali mRND-t, mely mindkét esetben neuroblastomát igazolt. A beteg a két műtét között és után kemoterápiában részesült. Fél éve recidívát nem észleltek.

A másik esetükben nyaki disszekció során eltávolították a malignus daganatot és metasztázisait, majd ő is kemoterápiát kapott. Fél év elteltével recidíva nem alakult ki. A gyermeket izomhypotonia és szomato-mentális elmaradás miatt is kezelik. A műtét után krónikus nyelési panasz jelentkezett, ezért PEG-beültetés történt a táplálás biztosítására.

A kontroll MRI-vizsgálatok jelenleg egyik gyermeknél sem mutatnak eltérést, de a gyermekek további gondos követést igényelnek.

Megbeszélés: A csecsemőkori neuroblastomák prognózisa általában jó, de ezt a kialakulás időpontja, a szövettani típus és genetikai eltérés (n-myc) is befolyásolja.

Fizioterápiás lehetőségek az onkológiai betegellátásban

[1]Csatáriné Varga Zsuzsa

[1]Országos Onkológiai Intézet, Rehabilitációs Osztály, Budapest

Háttér: Az onkológiai beteg az onkológiai diagnózist követően, de még a terápia megkezdése előtt gyógytorna kezelésben részesülhet: leggyakrabban műtéti előkészítés indikációval – légúti előkészítés; egyéb mozgásszervi probléma – traumás eltérés. A műtéti előkészítés célja, hogy a beteg műtéti alkalmasságát javítsuk – aneszteziológus vagy sebész indikálja a gyógytorna kezelést. Folyamatban lévő onkoterápia során a gyógytornász mindig a kezelőorvos kérésére bekapcsolódat a beteg ellátásába: sebészi ellátást követően; kemoterápia során; sugárterápia során.

Célkitűzés: A fizioterapeuta által megállapított kezelési cél megállapítása az alábbiak figyelembevételével történik: a beteg onkológiai státusza; aktuális fizikai és belszervi állapota – egyéb társbetegségei – mozgásszervi és belszervi, valamint neurológiai és pszichiátriai. Onkológiai kezelés lezárását követően gyógytornászhoz az alábbi esetekben fordulnak a betegek: szövődményprofilaxis – nyiroködéma, gerincpanaszok, krónikus fáradtság, megváltozott testkép/testfunkció elfogadásának támogatása, hangulati problémák oldása; utógondozás – onkológiai kezelés hatására a társbetegségek tünetei romolhatnak – a klasszikus fizioterápia az onkológiai betegség miatt nem kivitelezhető – mozgásszervi elváltozások.

Módszer: Az onkológiai beteg fizioterápiás utógondozása a panaszok változékonysága miatt a beteg teljes kórtörténetének tudatában, a lehető legszélesebb fizioterápiás módszerkínálattal történik.

Megbeszélés: Célunk az onkológiai betegellátás fizioterápiás vetületeit ismerő és átlátó, így az onkológiai beteg speciális terápiás igényeihez alkalmazott fizioterápiás ellátást nyújtó gyógytornász szakmai társulás létrehozása.

Cervixtumorok és -praeblastomák kialakulását, prognózisát befolyásoló allélpolimorfizmusok vizsgálata

[1]Cseh József; [2]Pázsit Emese; [3]Orsós Zsuzsanna; [4]Kiss István; [5]Ember István

[1]Szent György Kórház, Onkológia, [2]Miskolci MJ. Város Diósgyőri Kórháza, Szülészet-Nőgyógyászati Osztály, Miskolc, [3]Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet, [4]Népegészségügyi és Epidemiológiai Tanszék, [5]Közegészségtani és Járványtani Tanszék, Pécs

Háttér: 1998 és 2001 között a nővédelmi rákszűrésen megjelenteknél HPV-tipizálást végeztünk. A magas rizikójú HPV 16 és 18-as típussal fertőzötteket 3 csoportba soroltuk: egészséges, szövettanilag igazolt praeblastomás és carcinomás csoportba. A vizsgálatban résztvevőket 10 éven át követtük. Mindhárom csoport két fejlődési irányt vett. Az egyik csoportba azokat soroltuk, akik magas rizikójú HPV-fertőzés ellenére egészségesek vagy tünet- és panaszmentesek maradtak, míg a másik csoportba azokat, akiknél megindult a malignus transzformáció vagy recidíva alakult ki és a folyamat progrediált.

Célkitűzés: Célul tűztük ki azon okok felderítését, melyek az egyik csoportot a magas rizikójú HPV-fertőzés ellenére megvédték a malignus transzformációtól, míg a másik csoportnál a védő funkció nem érvényesült. A különbség hátterében genetikai okokat feltételeztünk. Ennek bizonyítására számos génpolimorfizmus-vizsgálatot végeztünk.

Módszer: A HPV-tipizálások PCR-rel történtek. A genotipizálások fenolkloroformos módszerrel történt DNS-izolálás után polimeráz láncreakció segítségével történtek. Az amplifikáció után a mintát agaróz gélen elektroforetizáltuk és UV-fényben értékeltük. A csoportok demográfiai paramétereinek összehasonlítása Student-féle t-próbával, a gyakoriságok megítélése pedig Pearson-féle khi-négyzet-próba segítségével történt. A genotípusok megoszlásának összehasonlítását regresszióanalízissel végeztük. Statisztikailag szignifikánsnak azt az eredményt tekintettük, ahol a p 0,05-nél alacsonyabb értéket vett fel.

Eredmények: A résztvevő 214 nő közül 102-ben alakult ki HSIL, CIN II-III, vagy carcinoma. 112 nő nem mutatott ilyen változást. A dopaminreceptor D2 (DRD2) Taq 1A polimorfizmusa és a metabolizáló enzimek közül a II-es fázisú glutation-S-transzferáz M1 (GSTM1) és a T1 (GSTT1) gén allélpolimorfizmusai bizo-

© Professional Publishing Hungary

nyultak szignifikánsnak. A DRD2/ANKK1 A1 allél előfordulása a HSIL, CIN II-III és a carcinomás csoportban statisztikailag szignifikánsan gyakoribb volt. Tehát az A1 allél fokozza a high-grade dysplasia és a carcinoma kialakulását. A GSTM1 és GSTT1 allélpolimorfizmus vizsgálata pedig azt bizonyította, hogy a HSIL és a carcinomás csoportban szignifikánsan gyakrabban fordulnak elő a GSTM1 GSTT1 0 genotípusok. Tehát a null genotípusú személyek fokozott kockázattal rendelkeznek a cervix praeblastomás és carcinomás elváltozására.

Megbeszélés: A cervixtumor fő kockázati tényezője a magas rizikójú HPV-fertőzés. Ugyanakkor a HPV-fertőzés nem minden érintettnél okoz cervixrákot. A vizsgálat szempontjából döntő kérdés, hogy a perzisztáló magas rizikójú HPV-fertőzés esetén kinél indul meg a malignus transzformáció és ki marad egészséges. A GSTM enzimek úgynevezett II-es fázisú, detoxikáló enzimek, amelyek számos karcinogén anyag inaktiválásában részt vesznek. A homozigóta 0 (nulla) allélt hordozókban nincs jelen ilyen enzim. Az ázsiai és a kaukázusi rasszban a 0 és a + genotípusok megoszlása különböző. Vizsgálatunk igazolta – tudomásunk szerint – először, hogy a GSTM1 és a GSTT1 0 genotípusok a kaukázusi populációban fokozzák a cervixcarcinoma kialakulásának kockázatát. Egészen másfajta kapcsolat állhat fenn a DRD2 gén allélpolimorfizmusa és a cervixrák között. Ez a gén valószínűleg a stressz feldolgozásának befolyásolásán keresztül fejti ki a hatását. Tudomásunk szerint a DRD2 polimorfizmus és a cervixrák összefüggésével kapcsolatos közlemény még nem jelent meg. Megfigyelésünk szerint a DRD2 A1 allélt hordozók rosszabb prognózisúak.

A növekedési hormon-releasing hormon (GHRH) receptor splice-variánsainak vizsgálata humán tüdőkarcinómában

[1]Csiha Sára; [1]Treszl Andrea; [1]Kiss Lili; [1]Pataki Lajos; [2]Szilasi Mária; [1]Halmos Gábor

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, [1]Biofarmácia Tanszék, [2]Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

Háttér: A hipotalamusz által termelt és a hipofízis hormontermelését közvetlenül befolyásoló ún. felszabadító (releasing) és gátló (inhibiting) hormonok specifikus receptorai megtalálhatóak számos extra-hipofizeális szövetben is, így daganatos szövetekben történő expressziójuk lehetőséget adhat célzott daganatterápia kidolgozására. A rendelkezésre álló eredmények alapján a növekedési hormon-releasing hormon (GHRH) antagonisták képesek számos humán tumortípus proliferációját gátolni a hipofízis-típusú GHRH-receptoron (pGHRH-R), illetve annak legfontosabb splice-variánsán (SV1) keresztül.

Célkitűzés: Mivel a GHRH-antagonisták sejtproliferációt gátló hatását tüdőkarcinóma sejtvonalakon már bizonyították in vitro, de humán tüdőkarcinóma szöveteken a receptor, ill. splice-variánsainak expresszióját még nem tanulmányozták részletesen, ezért munkánk célja a GHRH-receptor splice-variánsok jelenlétének vizsgálata volt humán tüdődaganatokban.

Módszer: A Debreceni Egyetem OEC Tüdőgyógyászati Klinikájáról származó, műtéti úton eltávolított daganatos illetve normális tüdőszövetmintákból teljes RNS-t izoláltunk, reverz transzkripciót végeztünk, majd a pGHRH-R és splice-variánsainak (SV1-4) valamint a GHRH ligand expresszióját PCR módszerrel vizsgáltuk.

Eredmény: A feldolgozott tüdődaganatok PCR-es analízise kimutatta, hogy a vizsgált minták 22%-ánál megtalálható a GHRH-receptor SV1 splice-variánsa, míg a többi splice-variáns (SV2-4), illetve a hipofízis típusú GHRH-receptor, valamint a GHRH ligand jelenléte elhanyagolható.

Megbeszélés: Vizsgálataink új adatokkal szolgálnak a GHRH és receptorai szerepéről tüdőkarcinómák patofiziológiájában. Eredményeink alátámasztják e daganattípus GHRH-antagonistákkal történő kezelésének lehetőségét.

Kutatási támogatás: TÁMOP 4.2.1/ B-09/1/KONV-2010-00007.

Colorectalis daganatok májáttéteinek komplex onkológiai kezelése

[1]Czegle Ibolya Anett; [2]Gráf László; [2]Tóth Éva Katalin; [3]Gábor István; [4]Kovács Balázs; [4]Magyar Péter; [5]Fónyad László; [6]Nemes Balázs; [2]Kocsis Judit

Semmelweis Egyetem, [1]III. sz. Belgyógyászati Klinika, [2]III. sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Centrum, [3]II. sz. Sebészeti Klinika, [4]Radiológiai- és Onkoterápiás Klinika, [5]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [6]Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: Az elmúlt évtizedben a colorectalis daganatok májáttéteinek kezelésében elérhetővé vált új kemoterápiás protokolloknak, biológia terápiáknak, sebészeti és intervenciós radiológiai módszereknek köszönhetően jelentős új eredmények születtek: a betegek akár 30%-40%-a tumormentessé tehető.

Célkitűzés: 12 olyan esetet mutatunk be klinikánk beteganyagából, akik az elmúlt két év során colorectalis daganat szinkron vagy aszinkron májáttétei miatt komplex kezelésben, ennek során metastasectomiában is részesültek. Az esetek kapcsán a legfontosabb tanulságokat foglaljuk össze. A kezelés során jelenleg használt műtéti beavatkozások, intervenciós radiológiai eljárások, kemo- és biológiai terápiák kapcsán előfordult szövődményeket, valamint a beavatkozás óta eltelt idő alatti legfontosabb onkológiai eredményekeinket mutatjuk be.

Eredmény: Saját tapasztalataink feldolgozása mellett irodalmi áttekintést készítettünk azzal a céllal, hogy a Magyarországon jelenleg elérhető eljárásokkal egy, a napi klinikai rutinban is alkalmazható, ugyanakkor a legújabb evidenciákon alapuló protokollt dolgozzunk ki a colorectalis daganatok májáttéteinek komplex kezelésére.

Összefoglalás: Protokollunk abban nyújt segítséget, hogy a fenti terápiás eljárások komplex alkalmazásával colorectalis daganat májéttétei miatt gondozott betegeinknél mind onkológiai szempontból, mind az életminőség tekintetében a lehető legjobb eredményt érjük el.

A testtömegindex (BMI) szerepe a rosszindulatú daganatos betegségek incidenciájában, felfedezéskori stádiumában és a prognózisban

[1]Deme Dániel; [2]Kiss Zsófia

[1]Szent Lázár Megyei Kórház, Belgyógyászat-Onkológia, Salgótarján, [2]Semmelweis Egyetem, IV. éves orvostanhallgató, Budapest

A daganatos betegségek kialakulásának egyik rizikófaktora az elhízás. Áttekintettünk 18 beszámolót (ASCO-abstracts 2004–2011), melyek arról nyilatkoztak, hogy a testtömegindex

(BMI) milyen összefüggést mutat a rosszindulatú daganatos betegségekkel. A közölt adatok esetében több az ellentmondás. Például a vastagbélrákos (CC) betegek körében mind az elhízás, mind a soványság rosszabb prognózist vetít elő. Ugyanakkor az elhízás nem befolyásolja a DSS-t és a OS-t a korai stádiumú CC betegekben. Az elhízott kaukázusi nőbetegekben gyakrabban alakul ki tripla-negatív emlőrák. A súlyos elhízás pozitív prediktív faktora az emlőrák késői relapszusának. Más vizsgálat az emlőrákos nőbetegeknél nem talált összefüggést a magas BMI és a túlélés között. Azonban a bennszülött afrikai nők esetében a menopauzális státusztól függetlenül az emlőrákkal szembeni protektív tényezőnek bizonyult a magasabb BMI. Ugyanakkor a korai emlőrák prognózisa nem korrelál a BMI-vel 35é>, premenopauzális nők körében. Intézményeink nem válogatott I-II. stádiumú beteganyagában is kerestük az összefüggést a BMI, a daganatos betegségek felfedezéskori stádiumának és prognózisának vonatkozásában. Eredményeinket az előadásban ismertetjük.

Agyi metastasisok sugárkezelése kisvolumenű dóziskiegészítéssel

[1]Dobi Ágnes; [1]Groh Fruzsina; [1]Cserháti Adrienne; [1]Kahán Zsuzsanna; [1]Gaál Szilvia; [1]Szántó Erika; [1]Együd Zsófia; [1]Fodor Emese, [1]Hideghéty Katalin

[1]Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Onkológia, Szeged

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja az agyi metastasisok kezelésében (teljes agy + boost) bevezetett frakcionálás és időzítésváltoztatás retrospektív értékelése volt.

Módszer: 2005. augusztus és 2011. március vége között agyi áttét miatt 374 sugárkezelés történt az SZTE Onkoterápiás Klinikán. 332/374 esetben sikerült komplettálnunk az agyi irradiációt. A konkomittáns teljes agy (TA) + boost irradiatiót (n=45) hasonlítottuk össze a konvencionális TA + kisvolumenű dóziskiegészítés (n=103), illetve a TA + késleltetett boost besugárzással (n=23), értékelve a betegek általános állapotát (Karnofsky index), tumorstátuszát az agyi metastasis jelentkezésekor (RPA klasszifikáció), az alapbetegség szövettani típusát, kezelését, az agyi metastasisok számát, nagyságát, a sugárterápia paramétereit (céltérfogat, frakcionálás, összdózis).

Eredmények: Betegkövetésünk jelenleg 96%-os. Az átlagos túlélés 7,8 hónap a vizsgálatban szereplő összes beteget tekintve. A legjobb túlélési adatokat (15,5 hónap) a késleltett boost kezelésben részesült betegeknél regisztráltuk. A konkomittáns boost terápiában részesült betegek 62%-a jelenleg is él (ezt a fajta kezelési technikát körülbelül 1,5 éve vezettük be klinikánkon), ennél a betegcsoportnál agyi metastasis következtében történt exitus nem volt.

Következtetés: Agyi áttétek nagyobb összdózisú (>50 Gy) 3D tervezett konformális sugárkezelése szelektált betegcsoportokban hatékonyan növeli a túlélést. Az új frakcionálási sémák alkalmazása jelentősen csökkenti a késői neurológiai károsodás valószínűségét és nem növeli lényegesen a teljes kezelési időtartamot.

Na+/I- symporter (NIS) – molekuláris képalkotó, és célzott radioterápiát közvetítő transzporter funkcionális anatómiája és szerepe a daganatok diagnosztikájában és daganatspecifikus célzott terápiájában

[1]Dohan Orsolya

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Diabetológia, Budapest

A NIS egy intrinzik plazmamembrán-fehérje, mely felelős a pajzsmirigy és még néhány szövet (laktáló emlő, gyomornyálkahártya, nyálmirigyek, vékonybél) aktív I- felvételéért. A symporter Na+ és I- 2:1 szimultán transzlokációját végzi, a transzport hajtóerejét a Na+/K+ ATPase generálta, a sejt belseje felé irányuló Na+ koncentrációgrádiens biztosítja. Kimutattuk, hogy a NIS polarizált plazmamembrán-expressziójának szabályozása szövetspecifikus. Pajzsmirigyben a TSH és maga a I-, emlőben oxytocin, hydrocortison és purinerg mechanizmusok az expresszió fő szabályozói. A molekula C-terminusa meghatározó szerepet játszik a molekula polarizált plazmamembrán-inszerciójában: pajzsmirigy-, emlő- és nyálmirigy-epithelsejtekben bazolaterális, míg a vékonybélepithelben apikális lokalizációt mutat. Differenciált epithelialis pajzsmirigyrákok endogén I- koncentráló képessége teszi lehetővé e daganatok diagnosztizálását és célzott sugárterápiáját. A pajzsmirigydaganatok kezelésében alkalmazott radiojód-terápia az első, legrégebbi (>60 év) és ma is a legeredményesebben alkalmazott célzott sugárterápiás citoreduktív eljárás. A pajzsmirigyen kívül emlődaganatok 80%-ában mutattunk ki endogén NIS-mediálta radiojód-akkumulációt, emlődaganatok potenciálisan lehetséges célzott radiojód-terápiája intenzív transzlációs kutatások tárgya. Exogén NIS-géntranszferrel számos daganat (prosztata, myeloma, melanoma, cervix, máj, glioma, stb.) esetében vált lehetővé sikeres célzott citoreduktív radiojód-terápia kísérletes sejtvonalakon és állatmodelleken vizsgálva. A NIS jódon kívül egyéb, molekuláris képalkotásra és célzott radioterápiára alkalmas aniont is képes koncentrálni daganatokban: gammasugárzók: 125I-, 99TcO4-, bétasugárzók: 131I, 188ReO4-, alfaemitter 211At-, pozitronsugárzó: 124I-, 18F-TFB. A különböző emisszióval rendelkező izotópok lehetővé teszik a NIS-mediált aktív transzport leképezését a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott SPECT és PET technikákkal. Jelenleg még közlés alatt álló eredményeink szerint a vad típusú transzporter és egyes mutációinak anionaffinitása és a transzport sztöchiometriája a különböző anionok esetében más, mely terápiás és diganosztikus szempontból előnyt is jelenthet. Kimutattuk, hogy a 2Na+: 1 I- sztöchiometriával szemben a vad típusú NIS a 188ReO4 és 99TcO4- 1:1 sztöchiometriával transzlokálja, magyarázva ezen anionok kisebb koncentrálódását. Közlés alatt állnak vizsgálati eredményeink a G93E, G93Q NIS mutánsokról, melyek jódot nem transzportálnak, hanem csak 188ReO4 és 99TcO4- szelektív transzportját mediálják. A G93E NIS exogén expressziója daganatokban lehetővé teszi a kezelendő páciens normális pajzsmirigy jódakkumulációjának blokkolását L-thyroxin és nagy dózisú stabil I- adásával, mert a G93E NIS expresszáló daganat csak a terápiás 188ReO4-et fogja akkumulálni. Összefoglalva: a vad típusú és egyes mutáns NIS molekulák különböző képalkotó/terápiás anion-szubsztrátprofiljukkal mint diagnosztikus, „riporter" és terápiás molekulák, új területet nyitnak az onkológiában, lehetővé téve a daganatra szabott molekuláris leképezést, a terápia eredményességének követését és a daganatspecifikus célzott citoreduktív radioterápiát.

© Professional Publishing Hungary

SUTENT®- az egyetlen finanszírozott, elsővonalú célzott terápiás kezelés, jó és közepes prognózisú áttétes vesedaganatban[1]

A referencia standard, mely megnyitja a lehetőségeket[2]

Két évet meghaladó medián teljes túlélés metasztatikus vesesejtes karcinóma elsővonalú kezelésében[3]

Sutent: 12,5 mg kemény kapszula, 25 mg kemény kapszula 50 mg kemény kapszula **Minőségi és mennyiségi összetétel:** 12,5 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként. 25 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként. 50 mg szunitinib (szunitinib-malát formájában) kapszulánként. **Terápiás javallatok:** SUTENT a gastrointestinalis stromából kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztatizáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallt, rezisztencia vagy a beteg intoleranciája miatt sikertelen imatinib-mezilát kezelést követően. A SUTENT előrehaladott és/vagy metasztatizáló vesesejtes karcinóma (mRCC) kezelésére javallt. A SUTENT a pancreas nem reszekálható vagy metasztatizáló, jól differenciált, progrediáló neuroendokrin daganatainak (PNET) kezelésére javallt felnőtteknél. A SUTENT PNET indikációban való elsővonalbeli kezelésként történő alkalmazására vonatkozó tapasztalat korlátozott. **Adagolás és alkalmazás:** A szunitinibbel történő kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie. GIST-ben és MRCC-ben a SUTENT ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg *per os*, négy egymást követő héten keresztül, majd két hét szünet (4/2 adagolási séma), ami megfelel egy teljes hathetes kezelési ciklusnak. PNET-ben a SUTENT ajánlott adagja naponta egyszer 37,5 mg *per os*, előre meghatározott gyógyszermentes időszak nélkül. GIST-ben és MRCC-ben a dózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságossági szempontok és a tolerabilitás alapján. A napi adag 75 mg fölé emelése, ill. 25 mg alá csökkentése nem javasolt. PNET-ben a d ózismódosítások 12,5 mg-os lépésenként történhetnek, az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján. A fázis III pNET vizsgálatban alkalmazott legmagasabb adag naponta 50 mg volt. Az egyéni biztonságosság és tolerabilitás alapján szükség lehet az adagolás megszakítására. Erős CYP3A4 enzminduktorok, mint pl. a rifampicin egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha ez nem lehetséges, a SUTENT adagjának emelése válhat szükségessé 12,5 mg-os lépésekben (GIST-ben és MRCC-ben maximum 87,5 mg/nap adagig, ill. pNET-ben 62,5 mg/nap adagig) a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Erős CYP3A4 gátlók, mint pl. a ketokonazol egyidejűalkalmazását kerülni kell. Ha ez nem lehetséges, szükség lehet a SUTENT adagjának csökkentésére GIST-ben és MRCC-ben a minimális napi 37,5 mgos adagig, ill. pNET-ben napi 25 mg-os adagig, a tolerabilitás körültekintő ellenőrzése mellett. Egyidejű alkalmazásra a CYP3A4 enzimet nem, vagy alig indukáló, ill. gátló alternatív gyógyszer választását kell megfontolni. **Gyermekgyógyászati alkalmazás:** A szunitinib biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti betegeknél klinikailag nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A SUTENT alkalmazása gyermekpopulációban nem javasolt. **Alkalmazás időseknél:** A SUTENT klinikai vizsgálataiban résztvevő betegek kb. 25%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. Nem észleltek szignifikáns különbséget a biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegek özött. Májelégtelenség: Adagolás módosítás nem ajánlott, ha a SUTENT-et enyhe és közepes fokú (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek adják. A SUTENT-et nem vizsgálták Child-Pugh C stádiumú májkárosodásban szenvedő egyéneknél. Veseelégtelenség: Nem végeztek klinikai vizsgálatokat károsodott vesefunkciójú betegekkel. **Az alkalmazás módja:** A SUTENT-et szájon át kell alkalmazni. Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. Adag kihagyásakor a betegnek nem kell soron kívüli adagot adni. A beteg a szokásos előírt adagot vegye be a következő napon. **Ellenjavallatok:** Szunitinib-maláttal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** SUTENT-tel kezelt betegeknél állkapocs osteonecrosis (ONJ) eseteit jelentették. Az esetek többsége azoknál a betegeknél jelentkezett, akik korábban vagy egyidejűleg iv. biszfoszfonátkezelésben részesültek, mely esetén az ONJ kockázata ismert. Ezért a SUTENT és az iv. biszfoszfonátok egyidejű vagy szekvenciális alkalmazása óvatosságot igényel. Szolid tumorokban szenvedő betegeknél a SUTENT-tel összefüggő legfontosabb súlyos mellékhatások a tüdőembólia (1%), thrombocytopenia (1%), tumorvérzés (0,9%), lázas neutropenia (0,4%) és hypertensio (0,4%) voltak. A leggyakoribb (a betegek legkevesebb 20%-ában előforduló), bármilyen súlyosságú mellékhatások: fáradékonyság; gastrointestinalis zavarok, mint pl. hasmenés, émelygés, stomatitis, dyspepsia és hányás; bőrelszíneződés; dysgeusia és anorexia voltak. A leggyakoribb, 3-as súlyosságú mellékhatás a fáradékonyság, hypertensio és neutropenia volt, míg a leggyakoribb, 4-es súlyosságú mellékhatás az emelkedett lipáz aktivitás volt szolid tumoros betegekben. Hepatitis és májelégtelenség a betegek <1%-ában, QT-távolság megnyúlás a betegek <0,1%ában fordult elő. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Britannia. **A forgalomba hozatali engedély száma:** /1/06/347/001-EU/1/06/347/004. **A forgalomba hozatali engedély első kiadásának/megújításának a dátuma:** Az engedély első kiadásának dátuma: 2006. július 19. **A szöveg ellenőrzésének a dátuma:** 2010. december. Sutent 50 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 1 453 367 Ft, Sutent 25 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 729 289 Ft, Sutent 12,5 mg kapszula 30x fogyasztói ár: 367 248 Ft. Az ár a biztonságos és gazdaságos gyógyszer és gyógyászati segédeszköz-ellátás, valamint a gyógyszerforgalmazás általános szabályairól szóló 2006. évi XCVIII. törvényben foglalt eljárások alapján negyedévente változhat. Az aktuálisan érvényes árért kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját (www.oep.hu). A Sutent 50 mg, 25 mg és 12,5 mg kemény kapszula a Magyar Közlöny 2010. évi 77. számában (2010. május 13.) megjelent 37/a és 37/b Eü pontok alapján, a kijelölt egészségügyi intézményekben kiemelt támogatással, vényre írható.

Referencia:

1. Magyar Közlöny 2010/77 (2010. május 13.), 2. Hutson T.E., Sunitinib (SUTENT) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma, Expert. Rev. Anticancer Ther., 2008;8(11):1723-1731, 3. Motzer R. J. et al., Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alpha in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, Journal of Clinical Oncology, 2009;27(22):3584-3590

Kérjük, a gyógyszer használata előtt olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

SUT20110124

Pfizer Oncology

Pfizer – Társ az onkológiában

További információért kérjük, forduljon a Pfizer Kft.-hez!
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
telefon: 488-3700, fax: 488-3777
www.pfizer.hu

capsules SUTENT® sunitinib malate

Primer és szekunder prevenció együtt

[1]Dombi J. Péter; [1]Angi Edit; [1]Mészáros Rózsa; [1]Osváth Márta; [1]Pádi Éva

[1]Komárom-Esztergom Megyei Önkormányzat Szent Borbála Kórháza, Klinikai Onkológiai Osztály, Tatabánya

A Nemzeti Rák Program célul tűzte ki az onkológiában a morbiditás-mortalitás kedvezőtlen mutatóinak hosszútávú javítását. A modern terápiás elvek eredményezhetik a tendenciák megfordítását. Nyilvánvaló azonban, hogy a megelőzés, a korai felismerés fontossága az új egészségügyi koncepcióban a prevenciós tevékenységet, annak jelentőségét felerősíti. A szűrések – a korai felismerés, illetve a betegségmegelőzés – a primer prevenció előtérbe kerül. Tüdődaganatos kórképeknél például a primer prevenció a tüdődaganatok megelőzésénél bizonyítható. Méhnyakrák vonatkozásában a HPV elleni védőoltás, mint primer prevenciós tevékenység kezdeti eredményessége nyilvánvaló, remélhetőleg a hosszútávú eredmények is megnyugtatóak lesznek. Méhnyakrák vonatkozásában a szűrőprogramok, a szekunder prevenció eredményessége – a szűrőprogramokon való részvételi arány növekedése, az ún. „svéd modell" – kívánatos lenne magyarországi viszonylatban is. Az évente több mint 1000 új méhnyakrákos eset és az évente méhnyakrákban meghalt 400-500 eset magas mutató. Ezzel ellentétben Magyarországon mind a primer prevenciós tevékenység – védőoltások száma –, mind a méhnyakrákszűréseken megjelentek száma alacsony. Az előadás bemutatja a Tatabányai Onkológiai Centrum, a Nőgyógyászati Osztály, illetve az önkormányzat együttműködését. 2010-ben a 13 éves korosztály (lányok) esetében (350 fő) 82,6%-os volt a HPV-védőoltás alkalmazásának aránya. A modell keretein belül a lánygyermekek édesanyáinál a felvilágosító program eredményeképpen egyúttal az országos 5–14%-ot meghaladó volt a szekunder prevencióban (szűrőprogramok) megjelentek aránya. Az Onkológiai Centrum, a Nőgyógyászati Osztály, az önkormányzatok és civil szervezetek összefogása, mint modell eredményezheti a primer és szekunder prevenció hatásosságának emelkedését, javítva ezzel a morbiditási-mortalitási adatokat.

A mikroRNS-expresszió eltérései korai és előrehaladott stádiumú colorectalis carcinomákban

[1]Ember Ágoston

[1]Pécsi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Pécs

Háttér: Az elmúlt évek során hatalmas fejlődést jelentett a molekuláris onkológiai kutatásban a teljes humán genomot átfogó technológiai lehetőségek széles skálájának megjelenése. Mind a nemzetközi, mind pedig a hazai kutatás területén nagy számban jelentek meg a kromoszomális, génszintű és RNS-szintű eltérésekre vonatkozó eredmények, melyek a karcinogenezis egyes elemeit azonosították.

Célkitűzés: A colorectalis daganatok vonatkozásában lehetséges biomarkerként felmerülő mikroRNS-ek (miRNS) azonosítása.

Módszerek: A PTE KK Sebészeti Klinika 2011. januártól áprilisig terjedő időszakában diagnosztizált és colorectalis carcinoma miatt műtéti beavatkozáson átesett betegek tumorszövetmintáit elemeztük miRNS-expresszió vonatkozásában autológ normális szövetmintához viszonyítva (miR-21, miR-27, miR-34a, miR-146a, miR-196a, miR-203, miR-205, miR-221). Az eltérő szádiumú daganatok miRNS-kifejeződését daganatlokalizáció (rectum-colon) és a neoadjuváns kezelésben való részvétel szempontjából hasonlítottuk össze.

Eredmények: Szignifikáns eltéréseket tapasztaltunk a vizsgált miRNS-ek vonatkozásában: a miR-21 lokalizációtól és a neoadjuváns kezeléstől függetlenül emelkedett értékeket mutatott az általunk vizsgált 46 tumorszövet 85%-ában, míg a miR-146a és 196a expresszióját jelentősen befolyásolta a neoadjuváns terápia. A miR-221, 203 és 205 elsősorban rectumtumorokban mutatott a normális szövettől szignifikánsan eltérő kifejeződést.

Megbeszélés: Vizsgálataink alapjául szolgál a colorectalis carcinomák szöveti miRNS jellemzéséhez, melyet a betegek teljes vér illetve serum miRNS vizsgálatával tervezünk a továbbiakban kiterjeszteni.

MikroRNS-ek változásai „in vivo" karcinogénexpozíció után

[1]Ember István

[1]Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet, Pécs

Háttér: Intézetünk évek óta foglalkozik a daganatképződés korai fázisában detektálható génexpressziós eltérések vizsgálatával. Megállapítottuk, hogy különböző kémiai karcinogénekkel történő expozíciót követően 24-48 órával egyes kulcsonkogének és szuppresszor gének (K-ras, Ha-ras, c-myc, p53, bcl-2) szignifikáns változásokat mutatnak. A mikroRNS-ek (miRNS) felfedezésével az eddigieknél korábban kivitelezhető kockázatbecslési, diagnosztikai és alapkutatási lehetőségekhez jutott a molekuláris onkológia.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja kémiai karcinogénexpozíciót követően a kiemelt mikroRNS-ek (let-7a, miR-21, miR-146a) expressziójának analízise.

Módszer: Dimetilbenz(a)antracénnel (DMBA) kezelt CBA/CA H2k egereket vizsgáltunk 24 órával valamint 1 héttel az expozíció után. A miRNS-ek kvantitatív meghatározása LightCycler 480 PCR rendszerben történt.

Eredmények: 24 órával a DMBA-expozíciót követően a vizsgált miRNS-ek szignifikáns expresszióváltozást mutattak a kontroll egerekhez képest. Az egy héttel később mért expressziós szintek a kontrollhoz képest csökkenést mutattak.

Megbeszélés: Megállapítható, hogy a miRNS-ek a kémiai karcinogén hatás után 24 órával érzékenyebben reagálnak, mint korábbi vizsgálatainkban az onko- és szuppresszor gének. Ezáltal korai karcinogén hatást jelző expozíciós molekuláris epidemiológiai markerként jól felhasználhatóak. Vizsgálatainkat több karcinogénnel és eltérő expozíciós időtartammal kívánjuk kiegészíteni. A miRNS-ek és mRNS szintű onko- és szuppresszorgén-elváltozások együttes elemzése a karcinogenezis iniciációjának korai értelmezését adja, ezáltal a daganatos betegségek primer prevenciójának szolgálatába állíthatók. Ez lehetővé teszi a personalized prediction és az ezen alapuló prevenciós módszerek kidolgozását is.

Kromoszómainstabilitási vizsgálatok aplasticus anaemiákban

[1]Farkas Gyöngyi; [1]Székely Gábor; [1]Vass Nagyezsda; [1]Kiss Krisztina

[1]Országos Onkológiai Intézet, Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

A csontvelői aplasia következtében kialakuló aplasticus anaemia (AA) súlyos vérszegénységgel párosuló betegség. Szerzett, idiopathiás formáját és recesszíven öröklődő, malignitásra kü-

© Professional Publishing Hungary

lönösen hajlamosító típusát, a Fanconi-anaemiát (FA) különböztetjük meg. A szerzett és öröklött AA variációk gyógyítása elsősorban csontvelő-transzplantációval történik. A betegek kondicionáló kezelése során a csontvelő kiölése azonban igen nagy körültekintést igényel, hiszen FA-ban a beteg a veleszületett repair-deficiencia miatt hiperszenzitíven (akár letálisan) reagálhat a nagydózisú alkiláló kemoterápiás kezelésre és a teljestest-besugárzásra.

Az örökletes és a szerzett AA differenciáldiagnózisához in vitro mitomycin-C kezelést használtunk, aminek következtében a limfociták DNS-ében a számtalan reparálatlan keresztkötés a 2. sejtciklus végére a kromatid-típusú aberrációk halmozódásához vezet. FA-ban a tíznél több kromatidtörés/sejt (>10 b/c) gyakoriság a sejtek >80%-ára, mozaicizmusban kb. 40% körüli arányára jellemző. Csontvelő-transzplantációra előjegyzett 40 AA gyanús esetben (Szt. István és Szt. László Kórház, Hematológiai osztályok) vizsgálataink 6 eset kivételével szerzett AA-t igazoltak. Szerzett AA-ban (34 eset) a spontán kromatidtörések %-os gyakorisága kétszerese a nem beteg kontrollének (1,2 ± 0,2 vs. 0,64 ± 0,2), tehát a genetikai instabilitás AA-t is jellemzi. Az MMC-indukált b/c hányados a szerzett AA esetekben nem különbözik az egészségesek értékeitől (0,94 ± 0,7 vs. 0,80 ± 0,4). A többi 6 esetet előadásunkban külön-külön kívánjuk ismertetni. Annak megállapítására, hogy AA-ban a posztreplikációs periódusban a repairkapacitás csökken-e, és ez korrelál-e a fokozott spontán fragilitással, a sejttenyésztés utolsó 5 órájában in vitro radiomimetikus bleomycin kezelést (30 µg/ml) is végeztünk. Az anaemiás betegek és a kontrollok között csoportszinten a mutagénérzékenységben nincs különbség (1,21 ± 0,11 vs. 1,08 ± 0,54 b/c), de az egyének között a minimum és maximum érzékenységi értékek meglehetősen nagy intervallumban mozognak (min. 0,39 – max. 2,50 b/c vs. min. 0,52 – max. 1,86 b/c).

Az FA-AA differenciáldiagnózisában a spontán kromoszómaaberráció- és az MMC-teszt használatát indokoltnak tartjuk, de AA és FA heterozigóták, vagy AA-val járó egyéb kórformák (pl. AT, NBS) közötti különbségek megállapításához további genotoxicitási modelleket kell keresnünk.

A nefrológus szerepe a szupportív terápia követésében - toxicitási markerek, nefrotoxicitás

[1]*Fazekas Klára*

[1]Semmelweis Orvostudományi Egyetem Doktori Iskola, Rókus Kórház és Intézményei, Budapest

Háttér: Kórházi kemoterápiás protokoll alkalmazása során észlelt heveny, tartósult vesekárosodás miatt hemodializált beteg esettanulmánya kapcsán a toxicitási tünetek között súlyos hypoalbuminaemiát észleltünk.

Célkitűzés: A toxicitási markerek prediktív és rizikóbecslésben betöltött szerepét kezdtük el tanulmányozni.

Módszer: Esetismertetés; irodalmi adatok metaanalízise.

Eredmény: A közelmúltban publikált öt tanulmány adatait elemeztük, melyek között leíró, phase II klinikai vizsgálat, prospektív részletet is tartalmazó, és restrospektív tanulmányok is szerepeltek. A szérumalbumin-érték csökkenése mint negatív prognosztikai faktor a sebészeti beavatkozásokat követően régóta ismert tény volt. Korrelációt, matematikailag leírható összefüggést találtak a gyógyszeresen kezelt általános kórházi betegpopuláció esetében a szérumalbumin értéke és a halálozási ráta között. Brit vizsgálócsoport eredményei szerint a kemoterápiával kezelt, korai mortalitású betegcsoport felénél vese-, májelégtelenség, hypoalbuminaemia, ascites kialakulása súlyosbította a betegek állapotát. Gasztrointesztinális tumorok adjuváns, valamint palliatív kezelését követően a hypoalbuminaemia (P=0,03) a hematológiai toxicitás részleges rizkóját jelzi. A humán albumin pótlása, az eltérések korrigálása tekintetében azonban a toxicitás megelőzése egyértelműen nem várható.

Megbeszélés: A Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) ajánlásai elsősorban a nephrosis syndroma tüneteinek kezelésére, a hemodialízissel kezelt betegeknél való alkalmazásra vonatkoznak. A hypoalbuminaemia mint toxicitási marker egyelőre nem független rizikófaktor a prognózis tekintetében. A humán albumin alkalmazása, mint a szupportív terápia része, hasznos lehet minden indokolt esetben. Fontos lenne a továbbiakban a kezelési adatok prospektív feldolgozása, új rizikócsoportok kialakítása és esetleg eddig nem szokványos toxicitási tünetegyüttesek felismerése.

Áttétképzésre fókuszált humán melanóma-mintapanel BRAF-mutáció gyakorisága

[1]*Fejős Zsuzsanna;* [2]*Barbai Tamás;* [2]*Tímár József;* [2]*Rásó Erzsébet*

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház – Podmaniczky utcai telephely, Bőrgyógyászati osztály, [2]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: A BRAF proto-onkogén egy szerin/treonin proteinkináz. Számos mutációja közül a V600E a humán melanómák jelentős részében megtalálható, mely a MAP-kináz/ERK kaszkád folyamatos stimulálása révén számos proliferációs és dedifferenciációs változást eredményez a sejtben. Alapját képezi néhány új targetált terápiának, amely a kevéssé terápiaszenzitív melanómák kezelésében új távlatokat nyit. A mutáció előfordulásának gyakorisága az irodalomban tág határok között változik (40-90%). Magyarországi adatok nagy számú betegről ezidáig még nem állnak rendelkezésünkre. Felmerül a mutáció progresszió-asszociált szerepe is, amelyre vonatkozóan szintén nem rendelkezünk adatokkal.

Célkitűzés: Célunk egy olyan, statisztikailag már egyértelműen értékelhető elemszámú humán melanóma-mintasor összeállítása és jellemzése volt, amelyben 5 éven túli követés után is közel azonos számban vannak áttétet adó és nem áttétképző primer tumorok.

Módszer: 61 fagyasztva tárolt primer humán melanómából mRNS-t izoláltunk. Reverz transzkripciót követően target-specifikus primerekkel felsokszoroztuk a BRAF potenciálisan V600E mutációt tartalmazó régióját. A termékből TspRI hasítást követően (PCR-RFLP) igazoltuk a mutáció jelenlétét.

Eredmények: 61 humán primer melanómából 33 adott áttétet, 28 (5 éven túli követés után) nem. A primer tumorok, amelyekből áttét indult ki, 74%-ban bizonyultak a V600E lókuszban mutánsnak, míg az áttétet nem adó tumorok 61%-ban.

Megbeszélés: A vizsgált 61 humán melanóma 68%-a bizonyult BRAF-mutánsnak. Ugyanezen melanoma-panelből rendelkezünk egy kvantitatív metasztázis-asszociált génexpressziós mintázattal, amelynek a BRAF-mutációval való összefüggésének statisztikai kiértékelését tervezzük.

Individuálpszichológia az onkológián

[1]*Ferencz Valéria;* [1]*Landherr László*

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológia, Sugárterápia, Budapest

Háttér: A daganatos betegség kórfolyamatához való alkalmazkodásban több tényező között döntő szerepet játszik a beteg személyisége, énereje, lelki egészsége. Az Alfred Adler által kidolgozott individuálpszichológia szerint a lelki egészség nem más, mint az egészséges önérték-érzés, amely az egyént a tudattalanból irányító személyiség-összetevők (kisebbértékűség-érzés, fölényre törekvés, közösségi érzés) egyensúlyi állapota által jön létre. Ebben az egyensúlyi állapotban az egyén képes a rá váró nehézségekkel szembenézni, és azokkal hatékonyan megküzdeni. A személyiség-összetevők egyensúlyának felborulása akkor jöhet létre, ha az egyén olyan nehézségekkel kerül szembe, amelyek leküzdésére nincsen elég ereje, a helyzet megoldásához elégtelennek érzi magát.

Célkitűzés: Az előadás célja, hogy bemutassa az onkológiai betegcsoportban az individuálpszichológia gyakorlati alkalmazását, mely módszer a betegségével szemben önmagát elégtelennek érző kliens számára lehetőséget kínál lelki erőforrásai összpontosítására, a változtatni tudásra. Így a kliens visszanyerheti egészséges önérték-érzését, s képessé válik aktuális helyzete, és önmaga elfogadására, együttműködésre, hatékonyabb megküzdésre.

Módszer: Az Uzsoki utcai Kórház Onkoradiológiai Központjában az aktív onkológiai kezelésben részesülő daganatos betegeknél történt az individuálpszichológiai szemléletű egyéni tanácsadás. Az ülések során az individuálpszichológiai eszközök közül főként a kliensek által hozott emlékek és álmok Adler-i szemléletű elemzésével dolgoztunk.

Eredmény: A tanácsadásra önként, vagy kezelőorvosuk javaslatára jelentkező páciensek önbeszámolói alapján az ülések során pszichés szenvedésnyomásuk, szorongásuk, depresszív hangulatuk enyhült.

Következtetés: Az Adler-i individuálpszichológia eszközeinek alkalmazása a daganatos betegséggel szembenézni kényszerülők csoportjában a betegek lelki szenvedéseit enyhíti, s hatékonyabban képesek megküzdeni betegségükkel. Terveink között szerepel az onkológiai betegek individuálpszichológiai szemléletű csoportterápiája.

Hycamtin kezeléssel szerzett tapasztalataink

[1]*Fodor Andrea;* [2]*Kulcsár Edina Linda;* [1]*Szilasi Mária*

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tüdőgyógyászati Klinika; [2]Debreceni Egyetem; Debrecen

Háttér: Magyarországon a tüdőrák a leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat, 2007-ben 10 404 új esetet regisztráltak. A tüdőrák a daganatos halálozásban is első helyen áll, a férfiak esetében a tüdőrák okozta halálozásban Magyarország világelső. A diagnosztizált tüdőrákos megbetegedések 15-18%-a kissejtes szövettani típusú (small cell lung cancer-SCLC). A SCLC elsővonalbeli kezelésére a válaszadási arány magas ugyan, de a betegek többsége relapszusba kerül 1 éven belül. Relapszus esetén megjelenése óta hatékonyan alkalmazható a Hycamtin® (topotecan) monoterápia. Az utóbbi időben új lehetőségként jelent meg másodvonalban a korábbi iv. mellett az orálisan alkalmazható, kemény kapszula formátumú Hycamtin® (topotecan) kezelés.

Célkitűzés: A Hycamtin® (topotecan) orális beviteli módja a beteg számára egyértelműen kevésbé megterhelő, mint az iv. bevitel. A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Tüdőgyógyászati Klinikáján a két kiszerelési formára vonatkozó összehasonlítást végeztünk.

Módszer: Vizsgálatunkban a 2008. szeptember 1. és 2011. augusztus 31. között iv. és orálisan alkalmazandó Hycamtinnal® (topotecan) kezelt kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek adatait hasonlítjuk össze, mindazonáltal figyelembe vesszük a betegek nemét és korát, hogy a kemoterapeutikumot hányad vonalban és hány ciklusban kapták meg, milyen gyakorisággal léptek fel súlyos, a kezelés rovására írható mellékhatások, ill. hogy ezek következtében milyen gyakran volt szükség szupportációs terápiára. Mellékhatásként betegeink kezelése során leggyakrabban anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia, véralvadási zavarok, erős hányinger, hányás és szédülés lépett fel, szupportációként pedig CSF-et, EPO-t, vaspótlást, hányinger- és hányáscsillapító szereket és szteroidot alkalmaztunk.

Eredmény: Vizsgálatunk alapján mind az iv., mind az orálisan alkalmazott Hycamtin® (topotecan) kezelés biztonságosnak tekinthető, mert mindkét beviteli módnál a legtöbb esetben csupán enyhe-közepes (Grade I-II) fokú toxicitást észleltünk és a mellékhatások szupportív kezeléssel jól uralhatók. A Hycamtin® (topotecan) kezelést megszakítani döntően progresszió vagy halálozás, csupán kisebb hányadban a gyógyszer mellékhatásai miatt kényszerültünk. Kiemelendő, hogy az exitus az eddig megvizsgált minden esetben az alapbetegséggel, és nem a kezelés mellékhatásaival volt összefüggésbe hozható. A feldolgozott adatok alapján kijelenthető, hogy az orális és az iv. Hycamtin® (topotecan) kezelés egyformán alkalmazható és jól tolerálható kiújult kissejtes tüdőrákos betegek esetében, ill. hogy mindkét beviteli mód eredményesebb 4 vagy több cikluson keresztül alkalmazva, mert ebben az esetben jobb volt a lokális és szisztémás kontroll a radiológiai leletek alapján.

Megbeszélés: Az orálisan alkalmazott Hycamtin® (topotecan) kezelés jó alternatívája lehet az iv. alkalmazásnak relapszusos kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére, akiknél az elsővonalbeli terápia megismétlése nem tekinthető megfelelőnek.

A PET/CT szerepe az ismeretlen primer tumorok kimutatásában definitív nyaki áttétes betegek esetében: Retrospektív feldolgozás

[1]*Fülöp Miklós;* [1]*Remenár Éva;* [2]*Lengyel Zsolt;* [1]*Kásler Miklós*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyaksebészeti Osztály, [2]Pozitron Kft., Budapest

Háttér: 2006. január 1. és 2010. december 31. között az osztályunk által kért közel 500 PET/CT-vizsgálatból kiemeltünk 78 beteget, akiknél a primer tumor ismeretlen volt. Az elsődleges vizsgálat (aspirációs citológia, szövettan) minden esetben nyaki áttétet igazolt, a szövettani diagnózis többségében planocellularis carcinoma volt. A fizikális vizsgálatok mellett elvégzett pánendoszkópia és a hagyományos képalkotó vizsgálatok a primer tumor tekintetében nem adtak információt.

Célkitűzés: Ismeretlen primer tumor nyaki nyirokcsomóáttétének diagnózisa esetében a primer folyamat lokalizálása, a távoli áttétek, illetve a második primer tumor igazolása, illetve kizárása,

© Professional Publishing Hungary

a beteg optimális kezelési tervének felállítása céljából értékeltük a PET/CT szerepét retrospektív feldolgozásban.

Módszer: Azoknál a betegeknél, akiknél a protokoll szerinti vizsgálatok – fizikális vizsgálat, pánendoszkópia, hagyományos digitális képalkotó vizsgálatok, szövettani mintavétel – primer tumort kimutatni nem tudtunk, PET/CT-vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat minden esetben 18F-FDG izotóppal történt.

Eredmény: A 78 esetből 25 (32%) betegben a PET/CT-vizsgálat egyértelműen kimutatta a primer tumort, amit a szövettani vizsgálat is megerősített. 11 (14%) betegben a PET/CT-lelet tévesnek bizonyult, sem a hisztológiai vizsgálat, sem a kontrollvizsgálatok nem igazolták azt. 32 (41%) betegben a PET/CT-vizsgálat a primer tumor tekintetében a korábbi vizsgálatokhoz képest új eredményt nem nyújtott. 10 (13%) esetben a képalkotó vizsgálatok által felvetett, de nem egyértelmű diagnózist a PET/CT megerősítette, illetve azokhoz képest plusz információt adott, ami által a kezelési tervet módosítottuk.

Megbeszélés: A 18F-FDG izotóppal végzett PET/CT-vizsgálat szerepe az ismeretlen primer tumorok kimutatásában saját tapasztalatunk alapján is vitathatatlan. A hazai befogadott indikációs PET/CT listába ismételt illesztése sürgősen javasolt (2008. január 1-ig szerepelt). Az esetek közel 1/3-ában – minden addigi sikertelen vizsgálatot követően – lehetővé teszi a megfelelő terápiaválasztást, a primer folyamat kimutatásával. Fontosnak tartjuk, az irodalmi adatokkal egyetértésben, a leletekben a PET/CT által nyújtható maximális információtartalom közlését, beleértve a SUV-értékek szükséges megjelölését. Nem elhanyagolható a szerepe a tünetet nem okozó szinkron tumorok, távoli áttétek kimutatásában sem. Ezek ismeretében a felállított kezelési terv pontosítható, módosítható, a gyógyítási eredmények javíthatók.

Sikeres célzott terápiás kezelés időskori nem kissejtes carcinoma esetén

[1]Gálffy Gabriella; [1]Gyulai Nóra; [2]Kollár Attila; [3]Istók Roland; [3]Rásó Erzsébet

Semmelweis Egyetem, [1]Pulmonológiai Klinika, [2]Radiológiai Klinika, [3]II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

A 82 éves, kiváló fizikai állapotú nőbeteg előző anemnézisében uterusexstirpáció és benignus mammaelváltozás miatt opus szerepel. 10 éve mindkét térd súlyos arthrosisa miatt térdprotézis-beültetés történt. Néhány éve ISZB és nem inzulindependens diabetes mellitus miatt rendszeres gyógyszeres terápiát kap. Egy éve colonpolypusokat távolítottak el colonoscopia során. Felvétele előtt urocystitis zajlott. Felvételére antibiotikumra nem reagáló jobb alsó tüdőlebenyi eltérés kivizsgálása miatt került sor. Egy hónapja tartó dyspnoés panaszai voltak a betegnek.

A laborokban kóros eltérést nem találtunk, a CRP is nomális tartományban volt. Mellkas-rtg-felvételén jobb oldalon pleurális fluidumot igazoltunk, amelyet a mellkasi UH is igazolt, de a kis mennyisége miatt pleurapunctióra nem volt alkalmas. Ezenkívül a jobb felső lebenyben egy 13x23 mm-es kerekárnyék volt igazolható, ami felvetette malignitás lehetőségét. Bronchoscopos vizsgálat során endobronchiális eltérést nem igazoltunk. A mellkas-CT-vizsgálat is a jobb felső lebenyi kerekárnyékot és a jobb oldali kis mennyiségű pleurális fluidumot igazolta. CT-vezérelt tüdőbiopsziát végeztünk, amelynek citológiai eredménye adenocarcinomát igazolt. Ennek molekuláris patológiai vizsgálatát kértük. K-ras vad típus, EGFR-meghatározás a 19-es exon aktiváló mutációját igazolta. A T1N0M1 stádium és a mutációanalízis birtokában molekulárisan célzott gefitinib napi 250 mg terápiát kezdtünk a betegnél.

Már egy hónapos kezelés után a pleurális fluidum jelentős csökkenését igazoltuk. Három hónapos gefitinib terápia mellett készült kontroll mellkas-CT-vizsgálat a primer tumor méretében jelentős regressziót, 10×16 mm méretet igazolt, és nem igazolt pleurális folyadékot. A betegnél grade 1 bőrpanaszokon kívül egyéb mellékhatást nem észleltünk a kezelés mellett.

A molekulárisan célzott gefitinib terápiával az idős, jó állapotú, tüdő-adenocarcinomás nőbetegnél úgy értünk el jelentős regressziót, javulást, hogy az életminőségében nem történt változás.

Humán melanómasejtek növekedési faktorokra adott válasza az onkogén mutációk függvényében

[1]Garay Tamás Márton; [1]Juhász Éva; [2]Dobos Judit; [3]László Viktória; [4]Schelch Karin; [4]Grusch Michael; [4]Berger Walter; [1]Tímár József; [1]Hegedűs Balázs

Semmelweis Egyetem, [1]II. sz. Patológiai Intézet, [2]Országos Onkológiai Intézet, Budapest, [3]Abteilung für Thoraxchirurgie; MedUni Wien, Austria; [4]Institut für Krebsforschung; MedUni Wien, Austria

Háttér: A rosszindulatú melanóma az egyik legrosszabb prognózisú daganat a szolid tumorok között, melynek előfordulása világszerte gyorsan emelkedik. A magas mortalitás hátterében a tumorok nagy áttétképző képessége áll, ami a daganatos sejtek nagyfokú migrácós hajlandóságára vezethető vissza. Az epidermális és bázikus fibroblaszt növekedési faktorok (EGF és FGF2) fontos autokrin és parakrin szabályozó molekulák humán melanómában. A melanómákban a két leggyakoribb onkogén mutáció, a BRAF és a NRAS gén mutációja, a növekedési faktorok jelátviteli pályáját érinti. Munkánkban melanómasejtek növekedési faktorokra adott válaszát vizsgáltuk az onkogén mutációk függvényében.

Anyag és módszer: Vizsgálatainkat 8 humán melanómasejtvonalon végeztük, melyek közül négy sejtvonal BRAF-mutációt (A2058, A375, HT168, HT199), két sejtvonal NRAS-mutációt (M24met, MJZJ) hordozott, további két sejtvonal nem hordozott sem BRAF-, sem NRAS-mutációt (MEWO, HOST). Az NRAS-mutációt direkt szekvenciaanalízis útján, a BRAF-mutációt restrikciós fragment-analizis és kapilláriselektroforézis révén határoztuk meg. A sejteken a növekedési faktorok receptorainak expresszióját kvantitatív PCR segítségével határoztuk meg. A sejtek osztódását és mozgását 3 napon keresztül végzett videomikroszkópos vizsgálatok során jellemeztük. E felvételsorozatok elemzésével meghatároztuk a sejtciklus hosszát, a sejtosztódások számát és a sejtek mozgásának sebességét, valamint a kiindulási ponttól mért átlagos eltávolodás mértékét az adott időintervallum alatt. Western blot segítségével mind a növekedési faktor kezelés után, mind kontroll körülmények között megvizsgáltuk a RAS jelátviteli pálya downstream elemeinek (MAP-kináz útvonal: ERK1/2, AKT útvonal: S6) foszforilációját és aktivációját.

Eredmények: A humán melanómasejtekben megtalálható BRAF- és NRAS-mutációk hatására mind az ERK1/2 és S6 fehérjéknek a dupla vad típushoz képest fokozott aktivációját tapasztaltuk. EGF és FGF2 stimulus esetén mindkét mutáció csökkentette

a RAS jelátviteli pálya ezen elemeinek aktivitását. Érdekes módon a melanómasejtek motilitása EGF- és FGF2-kezelés hatására nagyobb mértékben nőtt, mint a sejtek proliferációs aktivitása. A dupla vad típusú sejtek mind EGF-, mind FGF2-kezelésre erőteljesebben reagáltak. Ezzel ellentétben a BRAF- és NRAS-mutáns sejtek eltérő szenzitivitást mutattak a növekedési faktor kezelésekkel szemben.

Összegzés: Eredményeinket összegezve elmondhatjuk, hogy méréseink bizonyítják, hogy a különféle onkogén mutációk befolyásolják a sejtek növekedési faktor kezelésre adott motogén válaszát. Mivel a növekedési faktorok receptorait számos célzott terápiás hatóanyag gátolja, így az e receptorokról kiinduló jelátviteli pálya onkogén mutációinak, azok szerepének pontos feltárása kulcsfontosságú az esetleges terápiás alkalmazás preklinikai vizsgálata során.

Ezt a munkát a TÁMOP.4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001 sz. kutatóegyetemi pályázat, az NKTH-OTKA-CNK-77649 alapkutatási program és az OTKA-MOB-80325 pályázatok támogatták.

Fej-nyaki tumoros betegek korszerű sugárkezelési technikái a gyakorlatban

[1]Géhlné Kaulák Ágota; [1]Tar Anna; [1]Pintye Éva

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápia Tanszék, Debrecen

Háttér: A technika fejlődése a fej-nyaki tumoros betegeknél látványosan változtatta meg a besugárzási módszereket.

Célkitűzés: A sugárterápiás tervezés során a céltérfogatban meghatározott szabálytalan alakú bonyolult terület minél pontosabb lefedése és minél magasabb dózissal való kiszolgálása a célunk, úgy, hogy az ép és a kritikus szervek ne sérüljenek.

Módszer: A rizikószervek védelmére jelent megoldást gége- és hypopharynx-tumoros betegeknél a ConPas, valamint agyi folyamatoknál a non-coplanaris kezelési technika. A tervezés során figyelembe kell venni a megavoltos sugárterápiás berendezés technikai lehetőségeit. A maszkok rögzítéséhez a szénszálas sugáráteresztő alaplapot használjuk, valamint az egyik gyorsítónk carbonszálas asztallappal van felszerelve, ezáltal alsó gantry szögek alkalmazása esetén sem kell az asztal miatt jelentős abszorpcióra számítani. ConPas technikával általában 5-7 mezőből érjük el, hogy a bonyolult, kifli alakú céltérfogat megfelelő dozírozású legyen, úgy, hogy a parotist kíméljük. Nehezen hozzáférhető agyi céltérfogatok esetében igen gyakran alkalmazzuk a non-coplanaris elrendezést, amikor a kezelési mezők nem merőlegesek a beteg hossztengelyére. Non-coplanaris mezők nem standard asztal- és gantry szögekből állnak össze, a gantry döntését az asztal isocentrum körüli elfordulása korlátozza. Ekkor általában 3-5 mezőt alkalmazunk, hogy megfelelő dóziseloszlást érjünk el úgy, hogy a kritikus szervek védve legyenek. Mivel mindkét kezelési technika különösen igényes beállítást követel meg, az asszisztens feladata, hogy meggyőződjön a kezelés biztonságáról, mivel a terápia során fordul a gantry, az asztal és a kollimátor is, az isocentrum beállítása után nem automata vezérléssel állítjuk be a mezőt, hanem meggyőződünk arról, hogy nem áll-e fenn ütközésveszély, úgy határozzuk meg a kezelési mezők sorrendjét, hogy a gantry és asztalpozíció mindig biztonságos legyen.

Eredmény: A 2D kobaltos, általában 2 mezős opponáló technikától ugyanazon céltérfogat besugárzásánál eljutottunk a 3D konformális, sokmezős technikáig. A régi kezelésekkel általában 50 Gy gócdózist adtunk le, ezzel szemben a modern sokmezős technika lehetővé teszi, hogy 66-70 Gy-t tudunk leadni megfelelő orvosi és verifikációs kontroll mellett.

Megbeszélés: A betegek eredményes kezelése érdekében a bonyolult 3D konformális sokmezős tervekkel, kihasználva a kiegészítőket, rögzítőket, a kezelő berendezés technikai és geometriai paramétereit, minél nagyobb dózist leadni a primer tumorra az ép szövetek és rizikószervek kímélete mellett.

Sentinel-negatív korai emlőrákok (3 cm-nél kisebb tumorméret) kezelése és utánkövetése osztályunk anyagában

[1]Góbor László; [1]Mátrai Zoltán; [1]Sávolt Ákos; [1]Sulyok Zoltán; [1]Tóth László

[1]Országos Onkológiai Intézet, Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Háttér: Az őrszemnyirokcsomó-meghatározás és -eltávolítás minimálisan invazív sebészi eljárás, amely biztosítja a patológus számára a regionális áttétképződés legvalószínűbb helyét jelentő őrszemnyirokcsomót. Ennek a nyirokcsomónak a részletes szövettani vizsgálata nagy pontossággal jelzi a régió daganatos státuszát, sorozatmetszettel és immunhisztokémiai vizsgálattal kiegészítve staging szempontjából a hónalji blockdissectióval egyenértékű, sőt felülmúlhatja a blockdissectio érzékenységét. Az őrszemnyirokcsomó-negatív esetekben az axillaris blockdissectio, és annak szövődményei és kellemetlen következményei elkerülhetőek.

Módszer: 2003 és 2005 között végzett emlőtumor miatti műtéteink közül a legjobb prognózisú, T1-2 (<=3cm), sentinel-negatív (N0) M0 stádiumú primer, invazív, unilateralis emlőrákos nőbetegek anyagát dolgoztuk fel menopausalis státusz, patológiai tumorméret, ép szélek távolsága, szövettani típus, szöveti grade, mitotikus aktivitási index, lymphaticus, vascularis invasio, ösztrogén-, progeszteron- és c-erbB2/HER2 receptorstátusz alapján, és vizsgáltuk szerepüket a túlélésben, daganatmentes- és távoli áttétmentes túlélésben, axillaris recidívában.

Eredmény: A 3 cm-nél nem nagyobb, N0 M0 stádiumú emlőrákok primer daganattól függő 5 éves túlélése a vizsgált időszakban 97% körül volt, a halálozása gyakorlatilag megegyezett egy második primer tumor okozta halálozással.

Megbeszélés: A lokális recidívák 1,9%-os, regionalis recidívák 1,55%-os aránya igazolja a korai emlőrákoknál az emlőmegtartó műtét, SLNB és posztoperatív irradiatio hatékonyságát.

MikroRNS-expressziós profilok célzott vizsgálata primer cervixcarcinomában

[1]Gőcze Katalin; [2]Kovács Krisztina; [3]Benczik Márta; [4]Gőcze Péter; [1]Ember István

Pécsi Tudományegyetem, [1]Orvosi Népegészségtani Intézet, [2]Patológiai Intézet, [3]Genoid Kft., [4]Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

Háttér: Hazánkban a méhnyakrák okozta halálozás csökkenése már évtizedek óta megfigyelhető, de még mindig igen komoly népegészségügyi probléma, melyet fokozódó elmaradásunk az EU-országok referenciaszintjéhez képest jól demonstrál. Klinikai lefolyása nagyon változatos és nehezen előrevetíthető.

© Professional Publishing Hungary

GENOMIC SOLUTION from
MED GEN-SOL KFT.

1119 Budapest, Csurgói utca 22-32. C-épület 68.
www.genomic-solution.hu

Az Onco*type* DX® Emlőrák Genetikai Vizsgálat segít Önnek választ találni erre a kérdésre

Az Onco*type* DX azáltal segít tisztázni az egyik legnehezebb terápiás kérdést, hogy személyre szóló Recurrence Score® (Rekurrencia Pontszám) eredményt ad, amelynek segítségével meg lehet becsülni a kemoterápia hasznát, valamint az emlőrák kiújulási valószínűségét.[1, 2]

Látogassa meg honlapunkat: www.oncotypeDX.com ill. www.genomic-solution.hu

Amennyiben több információt szeretne az Onco*type* DX rendeléséről,
vagy minta szállító dobozokat szeretne kapni, lépjen kapcsolatba e-mailen vevőszolgálatunkkal:
international@genomichealth.com ill. odx@genomic-solution.hu

Hivatkozások

1: Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-3734.
2: Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-2826.
3: http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2011/06/27/annonc.mdr304.full

genomic® health

A Genomic Health, az Onco*type* DX és a Recurrence Score a Genomic Health Inc. regisztrált védjegye.
2011 Genomic Health Inc. Minden jog fenntartva GHI10031_0911_HG_H

oncotype DX®
Emlőrák Genetikai Vizsgálat

Célkitűzés: A deregulált miRNS-ek expressziós mintázatának feltérképezése magában rejti biomarkerként történő alkalmazásuk lehetőségét, akár prediktív jelleggel is. Ebből kiindulva a klinikai stádiummal és genotípussal összevethető mikroRNS-expressziós panel létrehozása volt a célunk.

Módszer: Érett miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-146a, miR-155, miR-196a, miR-203, miR-221 mikroRNS-ek expressziójának kvantitatív meghatározását végeztük 50 db formalin-fixált, paraffinba ágyazott, különböző klinikai stádiumú és HPV-státuszú primer humán cervixcarcinomában. Az expressziós analízis Light Cycler 480 PCR rendszerben történt a tumorok genotipizálását követően, melyet a Genoid Kft laboratóriuma végzett. Ezt követően HPV-státusz, stádiumbeosztás és szövettani diagnózis szerint elemeztük az expressziós profilokat és prognosztikus értéküket. Statisztikai analízishez az IBM SPSS 19. verzióját használtuk.

Eredmény: A vizsgált mikroRNS-ek közül szignifikáns expressziós eltéréseket tapasztaltunk a HPV-státusznak, a klinikai stádiumnak és a szövettani malignizáció fokának megfelelően a miR-21, miR-34a, miR-155, miR-203 és a miR-221 esetében.

Megbeszélés: A molekuláris szinten zajló folyamatok részletesebb ismerete segítheti a minél korábbi diagnózis és pontosabb prognózis mellett a személyre szabott, sikeres terápia alkalmazását. Korábban az irodalomból ismert HPV-pozitivitással összefüggő miR-34a, kiegészítve a miR-21 onkomikroRNS-sel valamint a miR-155-tel, miR-203-mal és miR-221-gyel, jól használható markere a cervix malignus folyamatainak.

A képalkotók prognosztikai szerepe a legújabb, 7. TNM klasszifikáció szempontjai szerint

[1]*Gődény Mária*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest

A daganatos betegség pontos stádiumának meghatározása kulcsfontosságú a prognózis meghatározásához, a terápia kiválasztásához. A klasszifikáció változását az azonos stádiumú daganatos betegeknél folyamatosan szerzett tapasztalatok alapján módosítják. Az American Joint Committee on Cancer (AJCC) és az International Union for Cancer Control (UICC) általánosan használt és egységesített tumor, nyirokcsomó, metasztázis stádium (TNM) meghatározó rendszerek. Az újonnan begyűjtött klinikai adatok, valamint a rákkutatások által egyre jobban megismert tumorbiológiai és prognosztikai faktorok értelmezésének fejlődése szerint periodikusan módosul a TNM rendszer, figyelembe véve, hogy a változás ne akadályozza a korábbi és az újonnan kialakított daganatcsoportok összehasonlítását. A TNM revízió ciklusa 6-8 évenként változik, ez alatt az idő alatt lehet megbízható, evidenciákon alapuló adatok alapján a változtatást megtenni. A jelenlegi 7. TNM szisztéma 2010. január 1. óta van érvényben. A rákos betegség stádiumának meghatározása jelenleg is elsődlegesen az elváltozás anatómiai kiterjedésén alapul, de egyre növekvő a nem anatómiai faktorok megjelenése, melyek prognosztikai formációkat szolgáltatnak és a specifikus daganatterápia hatékonyságát jósolhatják meg. A legújabb TNM-ben számos területen revízió történt, melyek alapvető szemléleti változást igényelnek. A daganatos betegség stádiumának pontos meghatározása segíti a klinikust a kezelés megtervezésében, számos információt szolgáltat a prognózishoz, elősegíti a kezelés eredményességének értékelését, megkönnyíti a különböző centrumokban végzett kezelések összehasonlítását, és standard módszert nyújt a rákos betegség kutatásához is. Amellett, hogy számos nem anatómiai prognosztikai faktort inkorporáltak a stádiumcsoportokba, a daganatos betegség anatómiai kiterjedése elsődleges fontosságú maradt a rákbetegség prognózisának felmérésében, ezáltal a modern képalkotók szerepe, korszerű, up to date alkalmazása alapvetően meghatározza a beteg sorsát. Az onko-radiodiagnosztikai szekcióban a korszerű képalkotó módszerek szerepét tárgyaljuk különböző daganatos betegségekben, a mindenkori, tehát terápia előtti és terápia utáni stádium meghatározására – különleges figyelmet fordítva a legújabb TNM szisztémában foglalt változásokra.

Papilláris pajzsmirigy-carcinomák génexpressziós microarray vizsgálata

[1]*Gombos Katalin;* [2]*Juhász Ferenc;* [1]*Ember István*

[1]Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet, Pécs, [2]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Klinika, Debrecen

Háttér: Az endokrin daganatok vonatkozásában a pajzsmirigy malignus daganatainak 80%-át a papilláris pajzsmirigy-carcinoma adja. Azonban a follikuláris szöveti szerkezetet mutató kapszuláris tumorok esetében 10%-ban fordul elő follikuláris adenoma talaján a parciális nukleáris jelekkel azonosítható papilláris pajzsmirigy-carcinoma.

Célkitűzés: A papilláris pajzsmirigy-carcinoma génexpressziós vizsgálata közös jelátviteli hálózatok azonosítására, mely a daganattípus molekuláris jellemzésének és azonosításának lehetőségét nyújthatná.

Módszer: A Debreceni Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján diagnosztizált és sebészi beavatkozáson átesett 24 betegből származó papilláris carcinoma mintát vizsgáltunk. NimbleGen Human Expression 12X135k Array-n kapott génexpressziós értékek statisztikai analíziséhez SPSS19.0 és NimbleGen SignalMap software-t alkalmaztunk.

Eredmények: A 24 vizsgált papilláris carcinoma esetén az összes tumorban konzekvensen jelenlévő szignifikáns génexpressziós eltérést mutató 433 gén hierarchikus cluster-analízisét és funkcionális network-analízisét követően a gének 16 közös jelátviteli úthoz kapcsolódtak, melyek között elsősorban a RAS, TRK, MAPK, PPARG, NFkB, JNK, p53, CYLD és a WNT útvonal volt meghatározó.

Megbeszélés: A klinikailag és genetikailag nagyon heterogén természetű papilláris pajzsmirigytumorok génexpresszió szintjén homogén csoportként viselkednek. A tumorok a közös aktív jelátviteli útvonalak átfedéseit vizsgálva teljesgenom-analízis esetén is számos közös jellegzetességet mutatnak. Néhány útvonal (CYLD, NFkB) új diagnosztikus és terápiás lehetőségek felé is kaput nyithat.

Daganatos betegek kezelése során felmerülő kardiovaszkuláris problémák és lehetséges kezelésük

[1]*Gráf László;* [1]*Pozsonyi Zoltán;* [1]*Kocsis Judit*

[1]Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Háttér: A daganatos betegek ellátása során gyakran kell szív- és/vagy érrendszeri betegség fennállását is figyelembe venni. Ennek oka egyrészt, hogy a két legnagyobb betegpopulációról

© Professional Publishing Hungary

van szó, másrészt az onkológiai betegek életkilátásainak javulásával a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának a kockázata is megnő. További fontos szempont, hogy a hagyományos és célzott daganatellenes kezelések egy része is kiválthat kardiológiai sürgősségi állapotokat (akut szívelégtelenség, ritmuszavar, angina, stb.).

Célkitűzés, módszer: Az előadás során belgyógyász onkológus és kardiológus párbeszédén keresztül mutatjuk be a leggyakrabban felmerülő kérdéseket. Az első esetbemutatás a daganatos betegség és az ischaemiás szívbetegség együttes fennállásának problémakörét taglalja. Idős, gyomordaganatos nőbeteg crescendo anginák miatt először koronarográfián és koronária-intervención esett át, majd szoros kardiológiai felügyelet mellett neoadjuváns kemoterápiában részesült a gyomorresectio előtt. A kórlefolyást szívelégtelenség és pitvarfibrillatio is bonyolította, melyet a két diszciplína együttműködésével sikerült megoldani. A második esetbemutatás a kemoterápia kiváltotta ritmuszavarról szól, melyben adekvát kardiológiai kezelés mellett lehetett folytatni a beteg onkológiai terápiáját. Szó esik továbbá röviden egyéb határterületi kérdésekről is (műbillentyűs daganatos beteg, perikardiális tamponád). Támpontot adunk ahhoz, hogy melyek azok a klinikai helyzetek, amikor a daganatellenes szisztémás kezelés nem kontraindikált, illetve amikor csak megfelelő kardiológiai intervenció illetve gyógyszeres terápia után kezdhető el.

Mesothelioma intraperitoneális kemoterápiája

[1]Gulya Ernő; [2]Gombás Péter; [3]Görömbey Zoltán; [4]Istók Roland Zoltán; [5]Kárpáti Ágnes; [6]Széphalmi László; [3]Vörös Attila; [7]Pajkos Gábor

[1]HM Dr. Radó György Honvéd Egészségügyi Központ, Budapest, [2]Komárom-Esztergom Megyei Önkormányzat Szent Borbála Kórháza, Tatabánya, [3]Állami Egészségügyi Központ – Honvéd Kórház, Budapest, [4]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest, [5]Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórház, Budapest, [6]BM Központi Kórház és Intézményei, Budapest, [7]Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

Háttér: Az intraperitoneális (ip.) kemoterápia előnyei az intravénás kezeléssel szemben 1996 óta ismertek hasüregi rákok kezelésében. Ip. terápiával az elhalálozás kockázata szignifikánsan csökken.

Célkitűzés: Az ip. kemoterápia eredményeinek áttekintése, esetbemutatás.

Beteg és módszer: Az 59 éves nőbeteg korábbi anamnézisében petefészkek megtartásával végzett méheltávolítás szerepel (myoma uteri, 1998). 2001-ben bélelzáródás miatt műtötték. Ip. malformatio okán vékonybél-, szigmabél-szegmentreszekció, a méhcsonk, a petefészkek és a vakbél eltávolítása történt. A hisztológiai vizsgálat valamennyi szövetrészletben cysticus papillaris szubtípusú malignus mesotheliomát igazolt. Adjuváns ip. terápia során ciszplatint és mitomycin C-t kapott 5 ciklusban (összdózis: 760 mg ciszplatin, 48 mg mitomycin C). 2010-ben hasi CT a bal mellékvesében 48x45x42 mm-es (2002-ben 20x24x25 mm-es) képletet ábrázolt, amely nem mutatott hormonális aktivitást, ezért felmerült malignitás gyanúja. Összenövések miatt laparoscopos adrenalectomia helyett hagyományos műtétre került sor. A szövettani vizsgálat bizonytalan természetű mellékvese-neoplasiát (phaeochromocytoma) mutatott. Az onkológiai team kezelést nem javasolt.

Eredmények: Az ip. kemoterápia hatásosnak, a műtét sikeresnek bizonyult. Az alkalmazott ciszplatin adag mellett mérsékelt krónikus veseelégtelenség (CKD3 a-b. st. határán van) alakult ki. A közelmúltban végzett vizsgálatok nem utaltak recidivára egyik daganat esetében sem.

Megbeszélés: A legfrissebb szakirodalom egységes a ciszplatin dózisának csökkentését illetően (75 mg/m^2-re) az ip. terápiában. Esetünk is megerősíteni látszik ezt a véleményt. Bizonyos hasüregi rákok (mesothelioma, ovarium cc.) kezelésében az ip. terápia a választandó kezelési mód. 2002 után a bal mellékveséről készült UH-vizsgálatok nem utaltak változásra.

Rákkockázat és vörösiszap-expozíció

[1]Gundy Sarolta; [1]Farkas Gyöngyi; [1]Székely Gábor; [1]Kásler Miklós

[1]Országos Onkológiai Intézet, Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, Budapest

Ötvenkilenc, vörösiszappal valamilyen módon érintkező és/vagy lúgsérült civil lakos géntoxicitási vizsgálatát végeztük el annak megállapítására, hogy az érintettek mutagénérzékenysége, továbbá a szomatikus sejtek genetikai hibajavító kapacitása – mint a rákkockázat biomarkerei – különböznek-e a nem exponált, 118 illesztett kontroll értékeitől. A limfociták DNS-fragilitását jelző és spontán megjelenő kromoszómaaberrációk (CA) gyakorisága (1,69±0,20%), valamint az in vitro alkalmazott, bleomycinnel indukált mutagénérzékenységi teszt eredményei (0,83 ± 0,39 törés/sejt) alapján megállapítottuk, hogy az exponáltak genotoxikus terhelése, vagy reparációs készsége nem tér el sem a fővárosi, sem a vidéki lakossági kontrolloktól. A kolontári, devecseri és somlóvásárhelyi reprezentatív civil lakossági csoport rákkockázata, kromoszómainstabilitásának mértéke a vörösiszap-expozíció hatására sem emelkedett. Az életkor, a dohányzási szokások, a nemi hovatartozás, vagy a lúgsérülés, illetve a vörösiszap-mentesítésben eltöltött időtartam (r2=0,23) szintén nem befolyásolták a vizsgált paramétereket. A vörösiszap géntoxikus hatásának dinamikáját a daganatprevenció szolgálatában hosszú távon is követni fogjuk.

Az emelkedett spontán kromoszómafragilitás nagyobb rákkockázattal párosul

[1]Gundy Sarolta; [1]Székely Gábor; [2]Gaudi István; [1]Farkas Gyöngyi

Országos Onkológiai Intézet, [1]Diagnosztikus Onkocytogenetikai Osztály, [2]Epidemiológiai Osztály és Nemzeti Rákregiszter, Budapest

A kromoszómaaberrációk (CA) spontán, vagy valamely endogén vagy exogén folyamat eredményeként, vagy különféle géntoxikus expozíciók hatására alakulnak ki, ezért nem csak az elszenvedett vegyi-, biológiai- vagy sugárexpozícióknak, hanem a genominstabilitásban megnyilvánuló rákkockázatnak is biomarkerei.

1978. január és 2010. december között 2228 egészséges személy CA-analízisének eredményeit vetettük össze, a CA-vizsgálatot legalább 1 évvel meghaladó rákincidencia követésével. A korábbi években aktív követést végeztünk, majd 1999 szeptemberétől a Nemzeti Rákregiszter adatait, a betegségek osztályozásához pedig az ICD-10 kódokat (BNO) használtuk.

A 2228 személynél 86 (3,9%) esetben verifikáltunk rosszindulatú daganatos megbetegedést (a nem melanoma bőrrákon kívül), amelyek a 38,5 ± 11,3 átlagéletkorú populációban a citogenetikai vizsgálatokat követő 7,2 ±5,96 év múlva (min. 1 év, max. 29,7 év) jelentek meg. A CA adatok trichotomizálása során alacsony (CA = 0-1; 1246 személy), továbbá közepes (CA = 2; 443 személy) és magas (CA > 2; 539 személy) CA-gyakoriságú csoportokat vettünk alapul. Így a 86 daganatos eset megoszlása az alacsony CA-gyakoriságot hordozó csoportban 3,29%, a közepesben (CA = 2) 3,39%, és a magas CA-gyakoriságot hordozókében 5,57% volt.

Megállapítottuk, hogy a perifériás vér limfociták CA-emelkedése a rákkockázat egyértelmű biomarkere. A rosszindulatú daganatok kialakulásának esélye – egy ekkora esetszám mellett – akkor a legmagasabb, ha a limfociták több mint 2%-a hordoz kromoszómaaberrációkat (RR=1,69; CI: 1,07-2,68). Ezen kívül a vizsgált módosító faktorok közül a legnagyobb rákkockázat a dohányzó, sugárexpozíciónak kitett foglalkozásúak körében (108 fő) várható (RR: 3,86; CI: 1,89-7,88), de a 40 év feletti életkor (932 fő; RR: 2,63) és a sugárexpozíció önmagában is (344 fő; RR: 2,24) szignifikánsan növelik a rákkockázatot. A kémiai expozíciós munkakör (1061 fő) nem jár többlet rákkockázattal.

Everolimus kezeléssel szerzett tapasztalataink előrehaladott vesedaganatos betegeknél

[1]Gyergyay Fruzsina; [1]Géczi Lajos; [1]Nagyiványi Krisztián; [1]Küronya Zsófia; [1]Bodrogi István

[1]Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

Az everolimus az mTOR gátlása révén csökkenti a HIF1/2 expresszióját és a proangiogén stimulusra adott választ a daganatsejtben és az endothelsejtekben. A RAD2401 klinikai vizsgálat keretében 2009 májusától 27 beteget kezeltünk, per os napi 10 mg everolimus protokoll szerint. A vizsgálatba távoli áttétes, nephrectomián átesett, szövettanilag igazolt vesesejtes carcinomás betegek kerültek be, akik az előzőleg alkalmazott citokin- és/vagy tirozinkináz-gátló kezelésre progrediáltak. A vizsgálatban 18 férfi, 9 nő szerepel, medián életkoruk 61 év (szórás: 35-85 év). Interferon + vinblastin kezelést 5 esetben adjuváns, 20 esetben elsővonalbeli kezelésként alkalmaztak. Interleukin-2 + interferon + 5-fluorouracil kezelést 6 beteg kapott. Sunitinib terápia 21, sorafenib terápia 14 esetben történt. Nyolc beteg sugárterápiában is részesült. A betegek ECOG szerinti általános állapota a következőképpen oszlott meg: PS 0: 12; PS 1: 11; PS 2: 4 beteg. A metasztázisok lokalizációja az alábbi: 21 pulmonális, lokális recidíva 10, csont 8, nyirokcsomó 8, máj 7, agyi 3, ellenoldali vese 2. A 27 beteg összesen 187 ciklus everolimus kezelést kapott, medián 4 hónap (1-24 hónap). Terápiás szempontból 2 beteg nem volt értékelhető, 1 parciális remissziót, 20 stabilizációt és 2 progressziót észleltünk. A progresszióig eltelt idő medián 4,6 hónap, de három beteg jelenleg is kezelés alatt áll (+24, +20, +19 hónap). A legfontosabb mellékhatások: stomatitis 10, anorexia 11, fogyás 11, gyengeség 9, kiütés 5, oedema 3, hyperglycaemia 10, hypercholesterinaemia 12, hypertriglceridaemia 13, kreatininemelkedés 15 (uraemia 3), pneumonitis 4, gégeoedema 1. A betegek többsége a kezelést jól tolerálta, TKI kezelés után az everolimus meghosszabbítja a progressziómentes túlélést.

Recurrenceonline: online diagnosztikai eszköz az emlőtumor progressziójának és receptorstátuszának előrejelzésére

[1]Győrffy Balázs; [2]Benke Zsombor; [1]Lánczky András; [2]Balázs Bálint; [3]Tímár József; [4]Szállási Zoltán; [5]Schafer Reinhold

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, [2]Pázmány Péter Katolikus Egyetem, [3]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest, [4]Harvard Egyetem, USA; [5]Charité Berlin, Germany

Az elmúlt évtizedben az emlőtumor kezelésére több génexpresszió-alapú biomarkert is leírtak. Közös ezekben a tesztekben, hogy különböző gének vizsgálatával a hormonreceptor-státuszt és a tumorprogressziót, túlélést vagy a kemoterápiára adott választ jelzik előre. Egy online analitikai eszközt fejlesztettünk, amely az ER, a HER2, a 21 génes recurrence score, valamint az általunk azonosított független recurrence risk-et tudja számolni Affymetrix microarray chipek felhasználásával. Az elemzés minőségellenőrzéssel kezdődik, amelynek célja a mintakezelés, a chiphibridizáció és a beolvasás során jelentkező hibák kiküszöbölése. A nyers chip feltöltése után a rendszer a teljes kiértékelést automatikusan végzi el, és az eredményeket egy jelentés formájában adja vissza. A rendszer a következő honlapon érhető el: http://www.recurrenceonline.com. Összesen 2472 microarray felhasználásával teszteltük az algoritmusok hatékonyságát. A nyirokcsomó-negatív betegekben a 21 génes osztályozó szét tudta a jó és rossz prognózisú betegeket választani (Cox-Mantel, p=5.6E-16). Az ER-pozitív tumorok 90,5%-a, az ER-negativ tumorok 88,5%-a volt megfelelően osztályozva (n=1,894). A recurrence risk osztályozás a 6 legerősebb génnel valamennyi betegben (p<1E-16), a 4 legerősebb génnel a nyirokcsomó-negatív, ER-pozitív betegekben (p<1E-16) és a 3 legerősebb génnel a nyirokcsomó-pozitív betegekben (p=3.2E-9) magas szignifikanciát eredményezett. Összefoglalva, a rendelkezésre álló tudást egy online platformban integráltuk, amellyel a különböző prognosztikai paramétereket egyszerre meg lehet határozni.

Az előrehaladott malignus kórkép klinikai jellemzése és preklinikai modellezése

[1]Harisi Revekka; [1]Székely György; [2]Oláh Júlia; [3]Baranyai Lajos; [3]Környei József; [2]Jeney András

[1]Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, [2]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [3]Magyar Tudományos Akadémia, Izotóp Intézet, Budapest

A vizsgálat indoklása: A primer tumor citoredukciós (sebészeti, sugár, gyógyszeres) terápiája után az áttétek, majd a gazdaszervezet tumor által kiváltott kóros állapotainak a gyógyszeres befolyásolására kell törekedni.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja a daganatos betegek klinikai és laboratóriumi adatainak elemzésével, az előrehaladott malignus kórkép patobiokémiai eseményének a felismerése, továbbá az erre épülő kísérleti modell kialakítása.

A vizsgálat tárgya: Az Osztályunkon kezelt 410 különböző szervi lokalizációjú daganatos beteg laboratóriumi leleteit a tumorprogresszió egyes szakaszaiba soroltuk. A colon-adenocarcinomával transzplantált C57Bl egereken tanulmányoztuk

© Professional Publishing Hungary

a klinikai vizsgálatban jelentős változást mutató glükózanyagcsere szabályozását.

Eredmények: Klinikai beteganyagunkban az előrehaladott malignus kórkép metasztatikus és metabolikus egyensúlyi zavarával járó formáját különíthetjük el, ez utóbbi megnyilvánulhat súlyos testsúlycsökkenéssel, cachexiával. A C-reaktív protein és a vércukor koncentrációjának emelkedése a metasztatikus szak jellemzője, míg a terminális szakban csökken a vércukorszint és jelentősen emelkedik az LDH-érték. A glükózanyagcsere klinikumban észlelt változásait a C-38 colon-adenocarcinomát hordozó egerekben is megfigyelhettük. Glükózintolerancia alakult ki, továbbá a 14C-glükózból képződött CO_2 időbeli változását az inzulin nem módosította a tumoros egerekben. A tumoros egerek metabolikus egyensúlyi zavarának jelentőségét igazolja a metformin tumornövekedést gátló hatása a kísérleti modellünkben.

Következtetés: A metabolizmus egyensúlyi zavara az előrehaladott malignus kórkép ígéretes terápiás célpontja. Ennek megvalósítását szolgálja a klinikai eseményekre épülő kísérleti modellünk, amely alkalmas a tumor és a gazdaszervezet kapcsolatára irányuló gyógyszerek fejlesztésére, új terápiás bevezetésére.

Az antimetasztatikus kezelés molekuláris célpontjai

[1]Harisi Revekka; [2]Kenessey István; [2]Oláh Júlia; [2]Jeney András

[1]Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, [2]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Bevezetés: Az áttétképzés összetett eseményei közül a tumorsejtek vándorlását szelektíven gátló hatóanyagoktól várható hatékony antimetasztatikus gyógyszer kifejlesztése. A hatékony vegyületek kiválasztására az in vitro kemotaktikus modell terjedt el, az ún. Boyden-kamrában.

Cél, módszerek: A kémiai vegyületek sejtproliferációra és sejtvándorlásra irányuló hatásának a szimultán, ugyanazon tenyészetben történő meghatározására munkacsoportunk az extracellularis mátrix (ECM) alapú három dimenziós sejtkultúra (3DCC) rendszert fejlesztette ki. A tumorsejtek egyedi és kötelékben (cluster) történő vándorlásának az összehasonlítására alkalmasnak ígérkezett egyes jelátvitelt gátló vegyületek hatásának összehasonlítása Boyden-kamrában és 3D sejttenyészetben.

Eredmények: Megállapítottuk, hogy a vándorló tumorsejtek fenotípusbeli változékonyságával összhangban a daganatellenes gyógyszerek (doxorubicin, taxol) és a jelátvitelt gátló vegyületek (PD-98059, LY-294002, SB-203580) eltérő hatékonyságot mutatnak a két vizsgálati rendszerben. A 3D sejttenyészetben a topoizomeráz II-t gátló doxorubicin alacsony koncentrációban sokkal kifejezettebben csökkenti a vándorló sejtpopulációt, mint a monolayerben maradt nem vándorló tumorsejteket. Ezzel szemben a taxol a 3D tenyészetben kifejezettebben gátolja a sejtek szaporodását, mint vándorlását. A taxol Boyden-kamrában megfigyelhető sejtmigrációt gátló hatását számottevően lehet mérsékelni a MEK/ERK-gátló, PD98059 jelzésű vegyülettel, amely önmagában nem befolyásolja a sejtmigrációt. A rapamycin vizsgálata további bizonyítékot szolgáltatott a szelektív sejtvándorlást gátló hatóanyagok gyógyszerként történő fejlesztésének tervezésére. A sejtek vándorlását Boyden-kamrában a proteinfoszfatáz 2A és a PKC gátlásával, 3D tenyészetben pedig ERK- és p38-SAPK-gátlókkal lehet jelentős mértékben csökkenteni. A taxol nagyon alacsony, szubtoxikus koncentrációban az egyedi sejtmigrációt gátolja, míg az 5-hexil-2'-dezoxiuridin kizárólag a cluster típusú migrációt. A borrelidin mindkét típusú sejtmigrációt megakadályozza.

Következtetés: Tanulmányaink arra utalnak, hogy az antimetasztatikus kezelés során érdemes olyan gyógyszereket kombinálni, amelyek a daganatsejtek mindkét típusú migrációját képesek gátolni.

MikroRNS-ek expressziójának változása humán prosztatadaganatok progressziója során

[1]Hegedűs Márta; [2]Barbai Tamás; [2]Tímár József; [2]Rásó Erzsébet

[1]Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsillinszky Kórház és Rendelőintézet, [2]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: A mikroRNS-ek szerepének vizsgálata a tumorprogresszió kialakulásában egyre inkább a daganatbiológiai kutatások középpontjába kerül. Igazolódott, hogy bizonyos miRNS molekulák szöveti koncentrációja összefüggésben van a tumor invazivitásával, metasztatizáló potenciáljával és egyéb klinikai jellemzőivel számos daganattípusban, mint emlő, colorectalis, máj, tüdő, pankreász és prosztata. Hasonlóan az mRNS-hez, minden szövet, beleértve a daganatszövetet is, jellegzetes miRNS-expressziós profilt mutat. Az mRNS-ekkel ellentétben azonban a miRNS-ek sokkal stabilabbak, ezért formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetekben is vizsgálhatók (akár kvantitatív PCR vagy microarray szintjén is), így archivált minták utólagos feldolgozásával nagy elemszámú, hosszú követési idejű beteg(ség)csoportok kiértékelése is lehetővé válik.

Célkitűzés: A munkacsoportunk által kidolgozott modell-rendszerrel arra a kérdésre próbáltunk választ adni, hogy melyek azok a miRNS-ek, melyek a humán prosztatadaganatok progressziója során jellegzetes eltérést mutatnak (up- vagy downregulálódnak).

Módszer: Veleszületetten immunhiányos scid egerekbe ortotopikusan három, genetikailag eltérő eredetű humán prosztatarák-sejtvonalat (LNCaP, DU145, PC3) implantáltunk. A szervi áttétek megjelenésekor ugyanazon állatból származó primer tumorból, a különböző lokalizációjú áttétekből és a vérben keringő tumorsejtekből primer tenyészetet hoztunk létre. Teljes RNS izolálását követően az nCounter® Human miRNA Expression Assay Kit (NanoString® Technologies, Inc., Seattle, WA) segítségével meghatároztuk a miRBase legutolsó változatában (v14) szereplő több mint 700 miRNS expresszióját. Az amplifikációs lépést nem tartalmazó, miRNS-specifikus próba-pár (Reporter/Capture) működésén alapuló reakciót az nCounter Digital Analyzer segítségével olvastattuk le.

Eredmények: 734 miRNS kvantitatív expresszióját határoztuk meg összehasonlítva az LNCaP, DU145 és PC3 primer és áttéti illetve keringésből kitenyésztett tumorsejtjeinek expressziós mintázatát. 103 miRNS expressziója valamennyi vonal esetén a jól értékelhető tartományban volt. Ebből 49 legalább két tumor esetén egybehangzóan upregulált (legalább 2-szeres különbség) az áttéti tumorban a primer tumorhoz képest, míg mindösszesen 5 esetben tapasztaltunk szignifikáns downregulációt ugyanebben

a relációban. Munkacsoportunk melanómákkal végzett teljesen azonos kísérletes rendszerben mért miRNS profiljával összevetve egyértelműen igazolható, hogy az általunk meghatározott profil prosztata(tumor)-specifikus.

Megbeszélés: A miRNS-ek biomarkerként történő hasznosítása a daganatok diagnosztikájában több szempontból is hasznos lehet. A miRNS-profil, sőt a miRNS-ek együttes vizsgálata a génexpresszióval vagy proteomikával tovább finomíthatja a daganatok klasszifikációját. A miRNS-ek tanulmányozása elvezethet a daganat-szervezet kölcsönhatás jobb megismeréséhez, illetve előrejelezheti a daganat biológiai viselkedését is (pl. áttétképzés). Számos vizsgálat szerint előrejelezheti a terápiára adott választ, sőt terápiás célpontként is számításba vehető.

Karbonsavakkal módosított daunorubicin-GnRH-III konjugátumok tumorellenes hatásának vizsgálata

[1]*Hegedüs Rózsa*

[1]ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport, Szerveskémiai Tanszék, Budapest

Háttér: A daganatterápiában egyre inkább előtérbe kerültek a tumorsejteket célzottan támadó gyógyszerek, melyek hatékonyabb és kevesebb mellékhatással járó kezelést tesznek lehetővé. Számos peptidhormon-receptorról bizonyított (pl. GnRH), hogy tumorsejteken nagy mennyiségben expresszálódnak, míg egészséges sejteken számuk elenyésző, így különböző citotoxikus ágenshez kapcsolt peptid ligandumok célpontjai lehetnek. A peptidhormon-drog komplex receptor-mediált endocitózissal bejuthat a sejtbe, így növelve a drogkoncentrációt a tumoros szövetben és megvédve az egészséges sejteket a szükségtelen drogfelvételtől. Mivel a hormonmolekulák endokrin aktivitása nem túl kedvező a tumorterápiában, ezért a kutatások célja az antitumor hatás növelése mellett a hormonális hatás csökkentése. A tengeri ingolából izolált GnRH-III (<EHWSHDWKPG-NH2, <E = piroglutaminsav) különösen alkalmas célbajuttató molekulaként antiproliferatív tulajdonsága és emlősökben mutatott alacsony endokrin aktivitása miatt. A GnRH-III szekvenciájában kevés módosítás megengedett. Ezek közé tartozik a 4-es pozícióban lévő Ser cseréje Lys-re illetve Lys(Ac)-re. A 4Ser-Lys(Ac) csere növeli a hatóanyag (daunorubicin) tartalmú peptidkonjugátum enzimstabilitását, továbbá a tumorsejtek nagyobb mértékben veszik fel a konjugátumot, mint a natív szekvenciát, illetve a 4-es pozícióban szabad Lys-t tartalmazó analógot. Az antraciklin típusú antibiotikum, a daunorubicin (Dau) egy hatásos tumorellenes hatóanyag, habár súlyos kardiotoxicitása miatt korlátozottan alkalmazható. Peptidekhez oxim-kötéssel kapcsolt Dau in vivo kísérletekben nem mutatkozott toxikusnak.

Célkitűzés: Munkánk során célul tűztük ki olyan GnRH-III-Dau oxim-kötésű konjugátumok előállítását, melyekben 4Ser→4Lys cserét hajtunk végre. A 4Lys oldalláncát különböző lánchosszúságú karbonsavakkal (propionsav, vajsav, izovajsav, kapronsav, mirisztinsav) terveztük acilezni, mivel a karbonsavak felkapcsolása jelentősen befolyásolhatja a molekula lipofilitását, savasságát, hidrogénkötések lehetőségét, illetve alakját, megváltoztatva ezzel a sejtbe való bejutását. Az előállított konjugátumok in vitro citosztatikus hatását és sejtbejutási képességét is terveztük megvizsgálni, illetve a kapott eredményeket összehasonlítani a korábban előállított vegyületek citosztatikus hatásával.

Módszerek: A peptideket szilárdfázisú peptidszintézissel állítottuk elő. Az oxim-kötés kialakítását oldatban végeztük el. Az előállított konjugátumok in vitro citosztatikus hatását MTT-teszttel, a konjugátumok sejtbejutását áramlási citometriával vizsgáltuk HT-29 humán vastagbél-karcinóma sejtvonalon.

Eredmény: Az eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a karbonsavakkal módosított konjugátumok nagyobb mértékben jutottak be, mint a 4Lys(Ac) analóg. A karbonsavakkal módosított származékok közül a sejtbejutást tekintve a leghatékonyabbnak a vajsavas és izovajsavas konjugátum bizonyult (4 μM), míg a propionsavas, a kapronsavas és a mirisztinsavas konjugátumok sejtbejutása valamivel alacsonyabb volt (20 μM). Az eredmények alapján az izovajsavat és a vajsavat tartalmazó konjugátumok hatásosabban gátolták a sejtproliferációt, mint a kutatócsoportban korábban előállított natív GnRH-III és a 4-es helyzetben lizint tartalmazó GnRH-III konjugátumok.

Megbeszélés: Az eredmények alapján korrelációt tapasztaltunk az in vitro citosztatikus hatás és a sejtbejutás mértéke között.

A diclofenac sugárérzékenyítő hatásának közvetítésében szerepet játszó gének vizsgálata egér emlőtumormodellben

[1]*Hegyesi Hargita;* [1]*Sándor Nikolett;* [1]*Kis Enikő;* [1]*Sáfrány Géza*

[1]Országos „Frédéric Joliot-Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

Háttér: A szolid tumorok növekedése és metasztatizáló képessége részben az érújdonképződés függvénye. Irodalmi adatok támasztják alá, hogy a ciklooxigenáz-1/2 (COX-1/2) fokozott képződése a vaszkuláris növekedési faktorok (VEGF, bFGF, PDGF) stimulálásával elősegítheti az angiogenezist. A tumorok inváziókészségét is növelheti, a mátrix-metalloproteinázok (MMP) és urokináz (uPA) aktiválása útján. Kísérletes és humán epidemiológiai tanulmányok igazolták a COX-1- és COX-2-gátlók kedvező, tumorellenes hatását. Mindezek a tények előrevetítik annak lehetőségét, hogy a nem-szteroid gyulladásgátlókkal növelhetjük a klasszikus daganatellenes terápiák hatékonyságát. Munkacsoportunk sugárválasz-gének hatásmechanizmusának vizsgálatát és a sugárérzékenyítésben szerepet játszó molekuláris hálózatok felderítését tűzte ki célul. A GDF-15, a TGF-β-családba tartozó citokin szérumszintje számos daganattípusban a progresszió mértékével egyenes arányban nő, kolorektális rákban és metasztatikus melanómában a GDF-15 tumormarkerként is szóba jön, gátlása antiangiogenetikus hatású. Korábbi kísérleteinkben igazoltuk, hogy besugárzás hatására megemelkedik az expressziója. Vizsgálatainkban GDF-15 mRNS-t túltermelő és RNS-interferenciával gátolt stabil egér emlőtumor-sejtvonalakat hoztunk létre, és mértük a GDF-15-expresszió mértékétől függő in vivo és in vitro sugárérzékenységet. Eredményeink szerint a GDF-15 gátlásával hatékony sugárérzékenyítést lehet elérni. A GDF-15-öt nagy mennyiségben kifejező sejtekben az uPA-expresszió emelkedik.

Célkitűzés: A jelen munkában arra kerestük a választ, hogy a nem szelektív COX-gátló diclofenac sugárérzékenyítő hatásában milyen szerepe lehet a GDF-15-nek.

Módszer: Először megvizsgáltuk in vitro a diclofenac dózishatását a sejtosztódásra és a GDF-15 mRNS változására. Ezt követően in vivo tumormodellben monoterápiával vagy kombinált

© Professional Publishing Hungary

diclofenac ip. oltással (2 naponta 30 mg/kg) és frakcionált lokális besugárzással (5×2 Gy) kezeltük az állatokat, csoportonként 5-5 állatból szérum- és tumormintát vettünk a kísérlet 0 időpontjában, 2 óra, 24 óra és egy hét elteltével. Az RNS-expresszió méréséhez valós idejű RT-PCR-t, a sugárérzékenységi vizsgálatokhoz kolóniaképzést, az in vivo tumorkísérlethez tumortérfogat-mérést választottunk. A szérummintákból citokinprofilt mértünk (mouse cytokine array, R&D).

Eredmény: A diclofenac egyszeri kezelés kis dózisban (10-100 μM) csökkentette, nagy dózisban (200-500 μM) emelte a GDF-15 mRNS-expressziót, 100 μM dózistól gátolta az LM2 sejtek túlélését. Állatmodellben a kétnaponta diclofenakkal oltott egerek tumornövekedési üteme csökkent, frakcionált lokális besugárzással kombinálva a kezeletlen állatokhoz képest a tumortérfogat nagymértékű redukcióját mértük. A tumorszövetből három gén expresszióváltozásának az időkinetikáját követtük (GDF-15, TGF-β és uPA). Mind a besugárzás, mind a diclofenac-kezelés növelte a GDF-15-expressziót. A GDF-15 emelkedésével párhuzamosan a TGF-β-expresszió gátlását tapasztaltuk, amit a diclofenac-kezelés felfüggesztett. Az uPA a GDF-15 emelkedésével korrelációban szintén nőtt, a diclofenac-kezelés monoterápiában csökkentette az expresszióját.

Megbeszélés: Korábbi közleményekből ismert, hogy COX-gátlók adjuváns alkalmazásával növelhető a sugárterápiás hatékonyság, de a jelenség molekuláris hátterét még nem ismerjük pontosan. Eredményeink alapján a diclofenac sugárérzékenyítő hatásában két útvonal is szerepet játszhat, egyrészt gátolja az uPA-t, másrészt felszabadítja a GDF-15 gátlása alól a TGF-β-t.

Aurora-kináz B overexpresszió genetikai hátterének vizsgálata invazív emlődaganatokban

[1]Hegyi Katalin; [1]Egervári Kristóf; [1]Sándor Zsuzsa; [1]Méhes Gábor

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet, Debrecen

Háttér: A mitotikus apparátus szabályozási zavara sejtosztódási defektusokhoz vezet, változatos, sok esetben bizarr genetikai állományú tumorsejtklónok túlélésének kedvez. Az Aurora B egy mitotikus kináz, amely a CPC (chromosome passenger complex) komplex tagjaként kulcsfontosságú szerepet játszik a sejtosztódás során a normális ploiditás fenntartásában. Génje a 17p13 lókuszban helyezkedik el, a TP53 apoptózist reguláló gén közelében. A TP53 gén deléciója gyakori, különösen magas grádusú daganatok esetén, és habár az Aurora B overexpressziója számos humán daganat esetében ismert, az AURKB gén és a kináz overexpresszió összefüggései nem tisztázottak.

Célkitűzés: Vizsgálatainkban az Aurora B expressziójának sejtproliferációval való összefüggéseit, valamint a kináz-overexpresszió genetikai hátterét kívántuk megvizsgálni.

Módszer: 50 invazív emlőcarcinoma esetében vizsgáltuk meg az Aurora B expresszióját, valamint meghatároztuk a teljes proliferáló sejtfrakció arányát immunhisztokémiai módszerrel; megvizsgáltuk továbbá a 17p13 lókusz valamint a 17-es kromoszóma státuszát FISH metodikával.

Eredmény: Erős korrelációt tapasztaltunk az Aurora B-pozitív sejtfrakció és a teljes proliferáló sejtfrakció között (r=0,77).

10 esetben a TP53 gén delécióját tapasztaltuk, ez 6 esetben járt együtt az AURKB deléciójával (TP53/CEP17 átlag=0,55, SD±0,06; AURKB/CEP17 átlag=0,64, SD±0,08). A megvizsgált esetekben az AURKB- és TP53-kópiaszámok erős korrelációt mutattak (r=0,73). A 17p13 lókusz vesztésével járó esetekben a 17-es kromoszóma sejtmagonkénti számát 2,4-3,9 között (átlag=3,18, SD±0,44), intakt 17p13 lókuszt tartalmazó esetekben 1,6-2,7 között (átlag=2,1, SD±0,35) tapasztaltuk. A 17p13 lókusz vesztésével járó esetekben szignifikánsan többször fordult elő a 17-es kromoszóma aneuszómiája ($p < 0,05$). Az esetleges kinázdereguláció megállapítására meghatároztuk az Aurora B/MIB-1 indexet, amely indexet 17p13-vesztés esetén 0-0,25 tartományban (átlag=0,15, SD±0,11), intakt 17p13 lókusszal bíró esetekben 0-1 (átlag=0,36, SD±0,29) tartományban találtuk.

Megbeszélés: Eredményeink az AURKB és TP53 génkópiaszámok közötti erős összefüggésre utalnak. A két gén deléciója az apoptózis kikerülését és egy fontos mitotikus kináz deregulációját okozza, így gyakori aneuploidiával társuló tumorprogresszió kialakulásában fontos befolyásoló tényező lehet.

A petefészekrák gyógyszeres kezelése, hazai helyzete és tapasztalatai – a petefészekrák hosszú távú terápiás stratégiája

[1]Hernádi Zoltán

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nőgyógyászati Onkológia Tanszék, Debrecen

Bevezetés: A petefészekrákos betegek terápiás eredményeinek utóbb észlelt javulása különösen jelentős a kemoterápiát leginkább igénylő metasztatikus stádiumokban, amikor a sebészeti tumorredukció lehetőségei korlátozottak. Így a III. stádium 5 éves túlélési aránya 6,9%-ról 39,9%-ra, a IV. stádium megfelelő értéke 2,6%-ról 16,8%-ra növekedett az elmúlt alig több mint két évtized távlatában.

Jelenlegi koncepció: A recidív petefészekrák kemoterápiája terén talán a korszak legjelentősebb felismerése, hogy az első vonalban eredményesen alkalmazott platinaszármazékokat a kezelés későbbi fázisában ismételten alkalmazva, platina-reindukció során remisszió érhető el. A felismerésre alapított hosszútávú kezelési stratégia kialakítása és hazai elterjesztése mindenképpen fontos tényezője terápiás eredményeink javulásának az utóbbi évtized távlatában. A platina-reindukció sikerességének esélye annál jelentősebb, minél inkább sikerül kiterjeszteni a platinamentes intervallumot. A doxorubicin hatékonysága a petefészekrák terápiájában régóta ismert. A liposzómás doxorubicin (Caelyx) polietilén-glikol szegmentumokkal rendelkező „liposzómákban" tartalmazza a hatóanyagot. A platinamentes intervallum kiterjesztésére alkalmazható gyógyszerek közül a topotecan (Hycamtin) a másik széles körben adagolt készítmény. A kemoterápia befejezését követően is fenntartott angiogenezis-gátló kezelés is bizonyította hatékonyságát.

Következtetések: Napjainkra a petefészekrákot egyre inkább olyan krónikus betegségnek tekinthetjük, amely több egymást követően, meghatározott stratégia szerint alkalmazott kemoterápiás protokollal meggyógyítható, vagy éveken át egyensúlyban tartható. Az onko-teamek keretei között több kezelési móddal és kemoterápiás protokollal számoló, hosszú távú terápiás tervet állítunk fel már a betegség felismerésének idején. Fontos döntési pont az első recidíva észlelése.

Konkomittáns radio-kemoterápiával szerzett tapasztalatok irresecabilis tüdőtumoros betegeknél a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban

[1]Herodek Gabriella; [2]Barla Ferenc; [2]Gerdán Mercédesz; [2]Pintér Tamás; [3]Molnár Sándor; [3]Jenei Tímea; [3]Cebo-Pólik Elzbieta; [3]Urbán László

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, [1]Onkológia, [2]Onkoradiológia, [3]Pulmonológia, Győr

Célkitűzés: Irresecabilis tüdőtumoros betegeknél alkalmazott konkomittáns radio-kemoterápia eredményességének retrospektív vizsgálata.

Módszer: 2009. november és 2011. július között 16, szövettannal és aspirációs citológiával igazolt beteget kezeltünk, akiknél III/A, III/B és IV. st. tüdőtumor igazolódott. Topometriás CT alapján tervezve végeztük a sugárkezelést a győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Onkoradiológia osztályán, a szimultán adott kemoterápiat a Tüdőosztályon kapták. Az irradiatio átlagdózisa 50 Gy/2 Gy/nap volt, a kemoterápia a szövettantól függően planocell. cc. és adenocc. esetén paclitaxel (50 mg/m^2) – carboplatin (200 mg/m^2) heti 1-szer adva – 7424-es protokoll –, microcell. cc. esetén CDDP (50 mg/m^2)-VP (50 mg/m^2)/B heti 1-szer adva – 7422-es protokoll – volt. A betegeket nem, kor, szövettani típus, komorbiditás, mellékhatások, progresszióig eltelt idő, össztúlélés szerint vizsgáltuk. Az irodalmi adatok alapján a konkomittálóan alkalmazott radio-kemoterápia hatékonyabb módszernek bizonyult, mint a szekvenciálisan alkalmazott kezelés.

Eredmény: 16 beteg közül 3 nő, 13 férfi, átlagéletkor férfiaknál 68 év (52-80), nőknél 59 (52-64) volt. 10 planocellularis cc., 4 adenocc., 1 kissejtes és 1 differenciálatlan cc. volt a szövettan. Komorbiditás: hypertonia (11 beteg), dohányzás (16 beteg), 2-es típusú diabetes mell. (3 beteg), előző malignus daganat (2 beteg), korábban felfedezett és kezelt agyi metastasis (1 beteg), későbbi agyi metastasis (1 beteg). A követés során 9 beteg halt meg 1-8 hónapos túléléssel. 6 beteg a kezelést követő kontroll során regrediált, 2 beteg teljes remissiót ért el. 7 beteg még él, az eddigi leghosszabb túlélés 14 hónap. Mellékhatások: 5 oesophagitis, 6 neutropenia, 4 anaemia (1 transfusióra szorult). Mivel retrospektív vizsgálatról van szó, a mellékhatások értékelése nem teljes.

Megbeszélés: A konkomittáns radio-kemoterápia alkalmazásakor nagyon fontos a betegek megfelelő kiválasztása, performance statusa, mert a betegek fele a kezelés megkezdése utáni 1-3 hónapban meghalt, mind hypertoniában is szenvedett (a betegek kora nem volt meghatározó). A túlélő betegeknél az össztúlélés csak hosszabb követési idő után állapítható meg.

A képalkotók szerepe a nőgyógyászati tumorok prognózisának meghatározásában

[1]Horváth Katalin; [2]Vereczkey Ildikó; [3]Vízkeleti Júlia; [4]Pete Imre; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]Sugárterápiás Osztály, [4]Nőgyógyászati Osztály, Budapest

A méhnyak- és méhtestrák az első tumorok között volt, amelyekre anatómiai kiterjedésük alapján TNM beosztást dolgoztak ki. Ezt követte később a klinikai vizsgálaton alapuló FIGO rendszer, amely szélesen elterjedt a nőgyógyászatban. Ma már a FIGO és a TNM beosztás korrelál egymással. Az új, 7. kiadásban a legfontosabb változás az, hogy a méhtesttumorokon belül az uterussarcomák külön csoportként jelennek meg saját TNM beosztással. Ezen belül külön osztályozása van a leiomyo- és endometrialis stroma sarcomáknak, és külön az adenosarcomáknak. Az endometriumcarcinománál a T1 alcsoportjai megváltoztak a klinikum követelményeihez igazodva, a korábbi T1a-b-t összevonták T1a-ra, és a myometriumot mélyen infiltráló tumor lett a T1b stádium. Jelentős változás van a vulvatumorok terén, mind a primer tumor, mind a nyirokcsomóstatus tekintetében. A T2 stádium alapját ma már nem a méret (>2 cm), hanem a környezetre való terjedés alapján határozták meg. A nyirokcsomóáttétek osztályozási szabálya is változott: több alcsoportra bontották mind az N1, mind az N2 stádiumot a metasztatikus nyirokcsomók mérete (0,5 cm) és száma alapján, és bevezették az N3 stádiumot. Ennek következtében a stádiumbesorolás is megváltozott. Kiegészítették a vaginatumorok osztályozási szabályát: az a vaginában elhelyezkedő tumor, amely legalább 5 évvel cervixtumor sikeres kezelése (komplett remisszió) után alakult ki, primer vaginatumorként értékelendő. Cervixcarcinománál változást jelent a T2a stádium szétbontása T2a1 és T2a2-re a méret alapján. Az ováriumból és a tubából kiinduló tumorok beosztása nem változott. A komplex ultrahangvizsgálat (hasi és endovaginalis UH) jó felbontással mutatja a helyi viszonyokat. Az I-II. stádiumú endometrium- és cervixcarcinoma vizsgálatára a mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) a legpontosabb módszer. A III-IV. stádium felmérésére mind a komputertomográfia (CT), mind az MRI alkalmas, a CT rutinszerűen használható. Adnexteriméknél a hasi és kismedencei status CT-vel felmérhető, de a terimék elkülönítésére, peritonealis szórás kimutatására az MRI alkalmasabb.

Személyre szabott adjuváns terápia korai emlőrák ellátásában az Oncotype DX használatával – Az Országos Onkológiai Intézetben szerzett tapasztalataink

[1]Horváth Zsolt; [1]Madaras Balázs; [1]Hitre Erika; [1]Rubovszky Gábor; [2]Nagy Zoltán; [3]Rózsa Péter; [3]Láng István

[1]Országos Onkológiai Intézet, [2]Med Gen-Sol Kft., [3]MediConcept Kft., Budapest

Háttér: Az Oncotype DX (ODX) jelenleg az egyetlen olyan validált és az USA-ban terápiás vezérfonalakban (ASCO, NCCN) ajánlott multigén-expressziós vizsgálat, mely az adott betegre kalkulált pontszám segítségével (recurrence score, RS) képes előrejelezni korai emlőrák esetén a távoli áttétek megjelenésének kockázatát, valamint a kemoterápia sikerességét. Az ODX használatát a hormonreceptor-pozitív (ER+), HER2-negatív korai (I-II.) stádiumú (T1-3N0, T0-2N1, T3N1mi) emlőrákos betegek esetén javasolják.

Célkitűzés: Az előadásban bemutatjuk az ODX-szel kapcsolatos klinikai eredményeket (1.), illetve annak a három betegnek a kórtörténetét, akiknél az ODX segítette az adjuváns terápia eldöntését (2.).

Módszerek: 1. Irodalmi áttekintés az NSABP B-20, NSABP B-14, a TransATAC és a SWOG8814 vizsgálatokról; 2. a betegek kórtörénetének rövid áttekinése, a klinikai kérdések és az ODX eredményének bemutatása.

Eredmények: Mindhárom betegünk esetében az emlőonkoteam – a rendelkezésre álló adatok és döntési modellek (St.

© Professional Publishing Hungary

Galleni konferencia 2009, AdjuvantOnline) alapján – ellentétesen döntött volna: két esetben az eredeti kemoterápiás javaslat helyett az RS alapján csak endokrin terápiát adtunk, illetve egy alacsonyabbnak tűnő rizikó ellenére, a magas RS miatt kemoterápiát is adtunk. Ezek a példák rávilágítanak arra, hogy a modern genetikai aláírást alkalmazó vizsgálati eljárások jelentősen befolyásolhatják az optimális terápiás döntéseket.

A colorectalis daganatok kezelésében elért eredményeink, 2005-2010

[1]Jánoki Márta; [1]Pintér Tamás; [1]Vincze Anita; [1]Bné Czizmadia Rita; [1]Zámolyi Gézáné

[1]Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológia, Győr

A vastag- és végbéldaganatok jelenleg is súlyos problémát jelentenek, mivel az elmúlt évtizedekben az újonnan diagnosztizált megbetegedések évenkénti száma csaknem négyszeresére emelkedett, s ezzel mindkét nem esetében a második leggyakoribb rosszindulatú megbetegedéssé vált. Hazánkban körülbelül évi 7500-8000 az új betegek száma, és körülbelül 5000 ember hal meg évente a betegségben. A vastagbél-daganatos betegek 5 éves túlélése a komplex sebészeti onkológiai kezelés ellenére is szerény, az Egyesült Államokban ez 62%, míg Európában és különösen Kelet-Európában lényegesen rosszabb, 45-50%. Nem lehet eléggé hangsúlyozni e daganatcsoport közegészségügyi jelentőségét.

Győrben 2005-ben 419 vastag- és végbéldaganatos beteg kezelése történt. Retrospektív elemzés során vizsgálatot végeztünk a 2005 évben kezelt betegek körében. Vizsgáltuk a demográfiai adatokat, a colorectalis daganatok prognosztikai faktorait, a pontos kórisme felállítása előtti átlagos panaszidőt, a daganat lokalizációját, stádiumbeosztását, a sebészi terápiát, az onkológiai kezelés formáit illetve kombinációit, a betegség kiújulását, áttétek megjelenését, mortalitási adatokat. A felmérés adatai alapján azon betegek körében, akik rendszeresen részt vesznek az ellenőrzéseken, gondozáson, az 5 éves túlélés 52% volt.

A colorectalis rákos halálozás csökkentése csak az egységes, korszerű, komplex elvek kidolgozásától és betartásától remélhető. Ide tartozik a primer és szekunder prevenció, az egészségügyi alapismeretek fejlesztése, lakossági szűrések szervezése, a korai és korrekt diagnosztika, a korszerű műtéti technika alkalmazása valamennyi kórházban, az indokolt adjuváns illetve palliatív kemo/radioterápia általánossá tétele, és nem utolsósorban a posztoperatív gondozás.

A Cyberknife alkalmazása a sugárterápiában: robotikus sztereotaxiás kezelések a test bármely pontján

[1]Jánváry Zsolt Levente

[1]Centre Hospitalier Universitaire de Liege, Belgium

Háttér: A Cyberknife® (CK) egy innovatív, szubmilliméteres pontosságú, mozgó daganatok követésére is képes sugárterápiás berendezés. Változatos indikációkban alkalmazható, intra- és extracranialis, rossz- és jóindulatú, jól körülhatárolt daganatok sztereotaxiás kezelésére, mellyel a konvencionális sugárterápiás kezelésekhez képest jelentősen magasabb dózis kiszolgáltatására van lehetőség, az ép szövetek kiemelkedő védelme mellett.

Célkitűzés: A CK alkalmazási területeinek bemutatása a belgiumi Liege-i Egyetem Sugárterápiás Osztályán installált berendezés első éves működésének gyakorlati tapasztalatain keresztül.

Módszer: Osztályunkon 2010 áprilisa és 2011 júniusa között 143 betegnél 150 daganaton végeztünk hipofrakcionált sztereotaxiás sugárkezelést. A extracranialis lokalizációk között nyirokcsomónegatív primer tüdő- és májrák, ill. szoliter (v. oligo-) tüdő- és májáttét, recidív fej-nyaki daganat, csigolyametasztázis és szoliter nyirokcsomóáttét szerepelt. Intracranialisan szoliter agyi, intraorbitalis ill. intraocularis áttétek, recidiváló glioblastoma, és számos benignus kórkép, mint hypophysis adenoma, meningeoma, acusticus neurinoma, glomus jugulare tumor kezelését végeztük. A berendezés különlegessége, hogy lehetővé teszi mozgó tumorok (tüdő, máj) esetén a légzési elmozdulás folyamatos követését és korrekcióját, ezáltal a végsőkig minimalizálva a daganat körüli, roncsolt szövet mértékét.

Eredmény: A CK használatával olyan inoperábilis, vagy irreszekábilis daganatos elváltozások igen magas dózisú, potenciálisan ablatív sugárkezelését végeztük, melyek konvencionális technikával nem jelenthettek volna sugárterápiás indikációt, vagy ha igen, csak ineffektív, szuboptimális dózisokkal. A legnagyobb csoportot a primer és metasztatikus tüdődaganatok jelentették, ahol a kezelt 66 beteg 89%-ánál képalkotóval igazolt lokális kontrollt értünk el, rövid, 4,3 hónapos átlagos követési időnél. Valamennyi Cyberknife-fal végzett kezelés ambulánsan történt, jellemzően 1-5 frakcióban.

Megbeszélés: Osztályunkon a Cyberknife besugárzó gép érkezésével vált lehetővé intracranialis és extracranialis tumorok sztereotaxiás kezelése. A pulmonális elváltozások irradiációjának feldolgozott, korai eredményei az irodalomban megtalálható, kiemelkedő lokális kontroll eredményekhez hasonlóan igen biztatóak. Természetesen hosszabb követési idő szükséges a kezelésre adott válasz további validálására.

Prognosztikai faktorok vizsgálata képalkotókkal, a legújabbb, 7. TNM alapján a colon, rectum és anus daganatainál

[1]Jederán Éva; [2]Tóth László; [3]Szentirmay Zoltán; [4]Hitre Erika; [4]Nagy Tünde; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Általános és Mellkassebészeti Osztály, [3]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [4]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

Az utóbbi években ismertté vált túlélési statisztikai eredmények a colorectalis daganatok stádiumbeosztásában is változásokhoz vezettek. Az eltérő prognózis miatt a colorectalis tumoroknál, mind a T, N, és M státuszok meghatározásában változások történtek. Az előrehaladott, T4 daganatok, az N1 és N2 tumorok és az M1 esetében alcsoportokat hoztak létre. Új fogalom, a tumordepositum (TD) került bevezetésre. Számos új, független prognosztikai faktor került felismerésre, melyek közül több (circumferenciás resectiós margin, vénás invázió, peritonealis érintettség, tumordepositum) képalkotó segítségével, elsősorban a magas felbontású, „high resolution" mágneses rezonanciás vizsgálat (HRMR) alkalmazásával meghatározható. Ezek a faktorok egyelőre nem részei a klinikai és patológiai stádiummeghatározásnak, de számos vizsgálat folyik ezeknek a kliniko- és molekuláris patológiai faktoroknak TNM rendszerbe történő optimális beillesztésével.

Parotisba adott nyirokcsomóáttétek klinikopatológiai elemzése

[1]*Jósa Valéria;* [1]*El Khoffash Amina;* [1]*Császár Júlia;* [1]*Becske Miklós*
[1]Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Fül-Orr-Gége és Fej-nyaksebészeti Osztály, Kistarcsa

Háttér: A nyálmirigy-daganatok ritka fej-nyaki tumorok, többségük jóindulatú vegyes tumor. A parotis régióban extra- és intraglandularisan is találhatóak nyirokcsomók, amelyekbe ritkán nem nyálmirigy kiindulású daganatok is adhatnak áttétet.

Célkitűzés: A parotisba adott nyirokcsomóáttétek gyakoriságának, szövettani jellemzőinek, ellátásának és az 5 éves túlélésnek a meghatározása.

Módszer: Az osztályon 1984 és 2004 között végzett parotisműtétek retrospektív elemzése. A vizsgálatból a primer parotisdaganatokat, lymphomákat és a parotisra direkt terjedő daganatokat kizártuk.

Eredmény: A vizsgált 20 év alatt 2890 betegnél végzett parotidectomiából 213 történt rosszindulatú daganat miatt. Ebből 16 esetben parotisba adott áttét miatt történt műtét, 5 további esetben irresecabilitás miatt nem történt beavatkozás (1 veserák, 1 melanoma), illetve a kivizsgálás kapcsán igazoltuk a primer tumort (2 prostata- és 1 tüdődaganat). Az esetek többségében primer tumorként a fej-nyaki régióban korábban többször operált és recidivált bőrtumorokat igazoltunk, míg néhány esetben tüdődaganatot, illetve lymphoepithelialis carcinomát, egy esetben melanomát. Jellemzően tömött, fixált, fájdalmatlan, gyorsan növekvő terimét észleltünk a parotis régióban. Bár a betegek egyikének sem volt preoperatívan facialis paresise, 6 esetben idegresectióra kényszerültünk tumoros infiltratio miatt. Kilenc esetben történt adjuváns sugárkezelés. Az 5 éves túlélés 32% volt.

Megbeszélés: A parotisba adott nyirokcsomóáttétek ritkák, ezek közül a leggyakoribbak a fej-nyaki bőrdaganatok, amelyek az anamnesztikus adatokból sokszor igazolhatóak. Ezek kizárása kapcsán azonban gondolnunk kell egyéb, távoli szervekre is, mint pl. a tüdő, a prostata vagy az emlő. Míg a malignus parotisdaganatok esetében alapvetően meghatározza a prognózist a koponyaalapról való eltávolíthatóság, addig a primer és áttéti daganat adekvát kezelése ellenére is a túlélés összességében rossz.

A kiemelt népegészségügyi jelentőségű rosszindulatú daganatos megbetegedések és a társadalmi-gazdasági helyzet közötti településszintű kapcsolat tér-regressziós vizsgálata Magyarországon, 2003-2008

[1]*Juhász Attila;* [2]*Nagy Csilla;* [3]*Páldy Anna;* [4]*Kásler Miklós*
[1]Budapest Főváros Kormányhivatala, Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve, Egészségfejlesztési Osztály, [2]Budapest Főváros Kormányhivatala, Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve, [3]Országos Környezetegészségügyi Intézet, [4]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Háttér: A társadalmi-gazdasági tényezőkből adódó egyenlőtlenségek a daganatos megbetegedések területi egyenlőtlenségeiben tükröződhetnek. A rutinszerűen gyűjtött adatok tér-regresszióval végzett feldolgozásának jelentősége az epidemiológiai gyakorlatban növekszik, nemcsak az egyre pontosabb becslési eredmények miatt, hanem ökológiai vizsgálatokban a kockázati tényezők pontosabb azonosítása miatt.

Célkitűzés: Jelen epidemiológiai vizsgálatunkban a 2003 és 2008 közötti időszakban a magyar 15-64 éves korú (prosztatarák esetén a 65 éves és idősebb korú) lakosság körében a népegészségügyi szempontból jelentős és/vagy szűrhető daganatos megbetegedések (ajak-, szájüreg- és garat-, gyomor-, vastagbél-, végbél-, emlő-, méhnyak-, prosztata- és tüdődaganat) településszintű területi eloszlásának és a társadalmi-gazdasági helyzet közötti kapcsolat tér-regressziós vizsgálatát tűztük ki célul.

Módszer: A megbetegedések területi vizsgálata hierachikus Bayes becsléssel (BYM modell) simított standardizált incidenciahányados segítségével történt. A megbetegedések és a depriváció közötti településszintű összefüggés elemzése szintén a BYM modellen alapuló regresszióval történt.

Eredmény: Mindkét nem esetében pozitív szignifikáns összefüggés mutatható ki a légcső, hörgő és a tüdő rosszindulatú daganatai, a gyomor rosszindulatú daganata és a társadalmi-gazdasági helyzet között. Továbbá férfiaknál az összes rosszindulatú megbetegedés, az ajak, szájüreg és a garat rosszindulatú megbetegedése és a társadalmi-gazdasági helyzet területi eloszlása között. A depriváció térbeli eloszlásával fordított kapcsolat detektálható nőknél az emlő rosszindulatú megbetegedése, férfiaknál a prosztata időskori rosszindulatú megbetegedése területi halmozódásában.

Megbeszélés: A tér-epidemiológiai, tér-regressziós vizsgálatok gyakorlati haszna a becsült eredményeken túlmenően a nem mérhető, háttérben meghúzódó kockázati tényezők feltérképezésének lehetőségében is rejlik. Továbbá a tér-epidemiológiai vizsgálatok könnyebbé tehetik a veszélyeztetett, magas megbetegedési kockázatú területek, népességcsoportok körülhatárolását, egyes kockázati tényezők feltárását, így szolgáltatva alapot a daganatos megbetegedések vonatkozásában az elsődleges és másodlagos megelőzés tervezéséhez, illetve (nemcsak országos, hanem helyi szintű) egészségfejlesztési programok és preventív intervenciós stratégiák kialakításához.

Humán nyelőcső- és gyomordaganatok térinformatikai és genomikai elemzése

[1]*Juhász Krisztina;* [2]*Stánitz Éva;* [1]*Ember István*
[1]Pécsi Tudományegyetem, Orvosi Népegészségtani Intézet, Pécs, [2]Vas Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerve, Szombathely, Csepreg, Kőszeg

Háttér: Világszerte a nyelőcsődaganatok incidenciája emelkedő tendenciát mutat, míg a gyomor rosszindulatú tumorainak előfordulása évről évre csökken. Mindkét daganattípus kialakulásában a környezeti tényezők szerepe egyértelműen bizonyított.

Célkitűzés: A Szombathelyi Onkoradiológiai Centrum ellátási területén 2005 és 2010 között előfordult gyomor- és nyelőcsődaganatos esetek epidemiológiai, térinformatikai és funkcionális genomikai vizsgálata.

Módszerek: A térségben az adott időszakban előfordult daganatos eseteteket térinformatikai módszerrel ábrázoltuk, daganattípusnak, életkornak, nemnek, expozíciós hatásoknak megfelelően epidemiológiai módszerekkel elemeztük. 48 esetben a rendelkezésre álló, paraffinba ágyazott szövettani mintából funkcionális genomikai vizsgálatot végeztünk, mely során a következő miRNS-prekurzorok kifejeződését vizsgáltuk kvantitatív real-time PCR technikával: miR-21, miR-34a, miR-93, miR-146a, miR-196a, miR-203, miR-205.

© Professional Publishing Hungary

Eredmények: A meghatározott 5 éves időintervallumban statisztikailag végigkövethetően 113 eset fordult elő, melynek 29 százaléka nyelőcső- és 65 százaléka gyomortumor volt. A nemek 1/3 nő és 2/3 férfi arányban oszlottak meg. Az esetek többsége Szombathelyre lokalizálódott, valamint a betegek több mint 90 százalékánál fordult elő alkohol és dohányzás a kórtörténetben. A kontrollhoz képest az onkogénként funkcionáló mikroRNS-ek miR-21, miR-196a, miR-205 valamint a gyulladással összefüggő miR-146a expressziója szignifikáns emelkedést mutatott.

Megbeszélés: Vizsgálatunk demonstrálja, hogy a hagyományos és a molekuláris epidemiológiai módszerek jól kiegészítik egymást, és így a párhuzamosan kapott eredmények összefüggésbe hozhatók. A kapott eredményeink alapján mikroRNS-en alapuló diagnosztikai és terápiás módszerek kidolgozása humán nyelőcső- és gyomordaganatokban kézenfekvőnek tűnik.

Antraciklin-GnRH-III biokonjugátumok antitumor hatásának vizsgálata vastagbél-daganatos egérmodelleken

[1]Kapuvári Bence; [1]Vincze Borbála; [2]Manea Marilena; [3]Schulcz Ákos; [3]Tejeda Miguel; [3]Tóvári József; [4]Orbán Erika; [4]Mező Gábor

[1]Országos Onkológiai Intézet, Biokémiai Osztály, Budapest, [2]University of Konstanz, Zukunftskolleg and Department of Chemistry, Germany; [3]Országos Onkológiai Intézet, Kísérletes Farmakológiai Osztály, [4]ELTE-MTA, Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest

Háttér: Az antraciklinek (például a daunorubicin) a klinikumban széles körben alkalmazott citosztatikumok. Eddigi munkáink során arra törekedtünk, hogy csökkentsük az antraciklinek toxikus hatását és növeljük szelektivitásukat az antitumor aktivitásuk megőrzése mellett. A GnRH és származékai alkalmasak lehetnek arra, hogy a hozzájuk kovalensen kapcsolt hatóanyagot szelektíven a GnRH-receptort (GnRH-IR) tartalmazó tumorsejtbe juttassák. Különböző típusú rosszindulatú daganatok (emlő-, petefészek-, vastagbél-, endometrium-, prosztatarák) esetében fokozott GnRH-IR-expressziót mutattak ki.

Célkitűzés: Munkánk célja daunorubicin (Dau), mint kemoterápiás-, és GnRH-származék, mint célba juttató ágens konjugálása és antitumor hatásának vizsgálata különböző vastagbél-daganatos egérmodelleken, in vivo. Kifejlesztettünk egy vakbélre oltott vastagbél-daganatos egérmodellt, amely alkalmas a biokonjugátumok primer daganatot gátló és antimetasztatikus hatásának egyidejű hiteles vizsgálatára.

Módszer: A vizsgált biokonjugátumokban a Dau közvetlenül egy oxim kötésen keresztül, vagy egy specifikus proteázra (pl. katepszin B) érzékeny távtartó (GFLG) közbeiktatásával kapcsolódik a GnRH-származékhoz. Az általunk szintetizált és vizsgált GnRH-származékok: GnRH-III (<EHWSHDWKPG-NH2, ahol <E piroglutaminsav), [4Lys]-GnRH-III és [4Lys(Ac)]-GnRH-III (ahol Lys(Ac) epszilon-amino-acetilezett Lys). A biokonjugátumok in vitro citosztatikus hatását GnRH-IR-pozitív MCF-7 (humán emlőrák) és HT-29 (humán vastagbélrák) sejtvonalakon MTT-teszt segítségével határoztuk meg. Az in vivo antitumor hatásukat pedig bőr alá (subcutan) beültetett és vakbélre varrt (orthotopicus) C-26 egérkarcinómát hordozó Balb/C nőstény egereken vizsgáltuk.

Eredmények: Az MTT-tesztek eredményei alapján az IC50 értékek MCF-7 esetén 1 és 5 μM, HT-29 esetén 3 és 20 μM között voltak. A GnRH-származék-Dau konjugátumok – szemben a szabad daunorubicinnel – nem mutattak toxicitást in vivo. A GnRH-III(Dau=Aoa) és GnRH-III(Dau=Aoa-GFLG) biokonjugátumok a kontrollhoz képest a subcutan modellen 34%-kal, illetve 32%-kal csökkentették a tumor térfogatát, ugyanakkor a vakbélre varrt modellen nem mutattak gátló hatást. Az újonnan szintetizált GnRH-III[4Lys(Ac), 8Lys(Dau)] és GnRH-III[4Lys(Dau), 8Lys(Dau)] származékok a vakbélre varrt modellen a primer tumorok gátlásában hatásosnak bizonyultak, 49%-os illetve 38%-os tumortömeg-csökkenést eredményezve. Az antimetasztatikus hatás makroszkóposan nem volt értékelhető.

Megbeszélés: Munkánk során sikeresen alkalmaztunk egy, a tumor kialakulásának helye és viselkedése szempontjából a természetes formához nagyban hasonlító in vivo orthotopicus tumormodellt. A GnRH-III szekvencia 4. pozíciójában egy szerin-lizin cserével megnöveltük a biokonjugátumok primer daganatot gátló hatását.

Az oxim kötéssel kapcsolódó, 4-es pozícióban módosított GnRH-III peptidek daunorubicinnel készült konjugátumai új perspektívát jelenthetnek a GnRH-receptor-pozitív rosszindulatú daganatok komplex terápiájában.

A kutatásokat az OTKA NK 77485 K2N támogatta.

Multiplex csontáttétet adó emlőtumoros beteg esete – a komplex kezelés szerepe

[1]Katona Csilla

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológia, Budapest

Előrehaladott, multiplex ossealis metastasist adó, fenyegető myelonkompressziót és patológiás fraktúrát okozó emlőtumoros nőbeteg esetét ismertetjük.

Az igen rossz állapotú, neurológiai tünetekkel bíró, hypercalcaemiás és anémiás fekvőbetegnél fenyegető myelonkompressziót okozó nyaki csigolyaáttét miatt palliatív irradiatiót és biszfoszfonát-kezelést alkalmaztunk. Az időközben diagnosztizált patológiás pertrochanter törése miatt kért ortopédiai konzílium a műtétet szükségesnek és kivitelezhetőnek tartotta, azonban az anesztézia az altatást a a beteg általános állapota és a nyaki csigolyaáttét miatt nem vállalta. A kezelés hatására állapota javult, fájdalmai gyakorlatilag megszűntek, azonban patológiás pertrochanter törése miatt továbbra sem tudott járni. Ezt követően öt széria kemoterápiában és biszfoszfonát-kezelésben részesült. A kombinált kezelést követően lehetővé vált patológiás csípőtörésének műtéti ellátása, járóképes lett, életminősége nagymértékben javult. A biszfoszfonát-kezelést a mai napig folytatja, fájdalma egyáltalán nincs, önellátó. Állapota megengedi, hogy a primer tumor eltávolításra kerüljön, melyen a beteg jelenleg még gondolkodik.

A moribund állapotú, ossealis metastasist, patológiás csípőtörést és fenyegető myelonkompressziót okozó emlőtumoros beteg életminősége komplex kezelés hatására, kemo- és sugárterápiás szakemberek, ortopéd sebészek, sebészek, radiológusok és aneszteziológusok közreműködésével lényegesen javult, önálló életvitelre képes lett.

Glioblastoma multiforme-ban szenvedő betegek célzott terápiás kezelésével szerzett tapasztalataink

[1]*Kiss Edina*

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: A glioblastoma multiforme a leggyakoribb és legagresszívabb felnőttkori primer agydaganat. A betegség standard kezelését jelenleg a műtétet/biopsziát követő radio-kemoterápia (temozolomid) jelenti, mely mellett a daganat gyakran recidivál ill. progrediál. A legújabb vizsgálatok a standard kezelés célzott terápiával (bevacizumab) történő kiegészítésére irányulnak.

Célkitűzések: Az osztályunkon kezelt betegek adatainak feldolgozása, terápiás válasz ill. mellékhatás-profil vizsgálata, nemzetközi adatokkal való összevetése.

Betegek és módszerek: A Honvédkórház-ÁEK Onkológiai Osztályán 2007.07.01-2011.05.31. között 25 újonnan diagnosztizált GBM-s beteget kezeltünk. A betegek a műtétet ill. 3 esetben a biopsziát követően 60 Gy összdózisú (30x2 Gy) 6 hetes sugárterápiában részesültek temozolomiddal kombinálva, napi 75 mg/m^2 dózisban. Ezt követően a kezelést temozolomid monoterápiával folytattuk, az első széria során 150 mg/m^2 dózisban, majd 200 mg/m^2 dózisban 5 napig 4 hetes ciklusokban progresszióig. 8 betegünk részt vett a Roche AVAGLIO dupla vak, placebo-kontrollált, multicentrikus, fázis III klinikai vizsgálatban, ahol a standard kezelést bevacizumab/placebo adásával egészítették ki. A vizsgálati készítmény két hetente 10 mg/kg dózisban került beadásra a radiokemoterápia alatt illetve a 6 széria monoterápiás szakasz alatt, majd fenntartó terápiaként 3 hetente kapták a betegek 15 mg/kg adagban.

Eredmények: A betegek átlagéletkora a diagnózis felállításakor 59,59 (18-83) év volt. A daganat leggyakrabban a frontalis és temporalis régióra lokalizálódott. A követési idő alatt az átlagos PFS több mint 10,13 hónapnak adódott, a medián túlélés 13,36 hó felettinek igazolódott. Az EORTC-NCIC vizsgálat esetében 6,9 hónapos PFS ill. 14,6 hó OS értékek születtek. A kezelés során a leggyakoribb mellékhatásként a gyengeség, fáradékonyság jelentkezett, 2 alkalommal mélyvénás thrombosist észleltünk, jelentős hematológiai mellékhatást nem tapasztaltunk. Egy betegnél 27 hónappal a diagnózis felállítását követően hólyagtumor igazolódott.

Következtetések: Az alkalmazott terápiás protokoll a betegek számára jól tolerálható volt, a mellékhatásprofil az ismerteknek megfelelt. A PFS és medián túlélési adatok az irodalmi adatokkal korrelálnak. Az AVAGLIO vizsgálat eredményei a közeljövőben várhatóak.

Luteinizáló hormone-releasing hormon receptorok mint molekuláris célpontok vizsgálata humán urológiai daganatokban

[1]*Kiss Lili;* [1]*Szabó Zsuzsanna;* [1]*Semjéni Mariann;* [1]*Treszl Andrea;* [2]*Tóth György;* [2]*Flaskó Tibor;* [1]*Buglyó Ármin;* [1]*Halmos Gábor*

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, [1]Biofarmácia Tanszék, [2]Urológiai Klinika, Debrecen

Háttér: A peptidhormonok és receptoraik expressziója eltérő mintázatot mutat normális és tumoros szövetekben. A daganatos megbetegedések hátterében álló molekuláris mechanizmusok tanulmányozása kapcsán előtérbe került e hormonok és receptoraik vizsgálata, előrevetítve a célzott daganatterápia célpontjainak megismerését és ezáltal hatékonyabb diagnosztikai módszerek és terápiás lehetőségek alkalmazását. Ebben a vonatkozásban ígéretes célpontnak tűnnek a luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) receptorai is. Humán sejtvonalakon végzett in vitro valamint in vivo vizsgálatokban az LHRH-antagonista analógok sejtproliferációt gátló hatással is bírnak, ezek alapján új lehetőségként szolgálnak terápiás gyógyszermolekulák kifejlesztésére. Az LHRH-antagonistákat kötő specifikus receptorfehérjék jelenlétét CAKI-1 humán vesedaganatsejtvonalakon is igazolták. Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy az LHRH az eddig ismert fiziológiás hatásain túl a daganatszövetekben lezajló patológiás folyamatokban is fontos szerepet játszhat.

Célkitűzés: Munkánk során célunk volt az LHRH-I-nak és receptorának (LHRH-R-I) mRNS-szintű detektálása vese- és hólyagrákos betegek tumoros és ép szöveteiben. Az eredmények és a klinikopatológiai adatok ismeretében összefüggéseket kívántunk keresni a receptorok expressziója és a vizsgált tumortípus megjelenése között.

Módszerek: Vizsgálatainkhoz a Debreceni Egyetem Urológiai Klinikájáról származó, műtétileg eltávolított 43 tumoros és 14 ép szövetmintát használtunk. A műtéti mintákból a szövetek homogenizálását követően teljes RNS-t izoláltunk. Reverz transzkripciót követően specifikus oligonukleotid primerek segítségével PCR reakcióval detektáltuk az LHRH-I és receptorának expresszióját. Agaróz-gélelektroforézis után az Alpha Digidoc készülékkel detektáltuk a kapott PCR-termékeket. Folyamatban lévő további munkánk során egyéb módszerekkel is (immunhisztokémia, real-time PCR) vizsgálni kívánjuk az LHRH-receptorok expresszióját.

Eredmények: Az LHRH-I ligand expressziója a vizsgált 43 tumorminta közül 38 mintában (88,37%), a vizsgált 14 ép szövet közül 6 esetben (13,95%) volt detektálható. Az LHRH-R-I expresszióját a tumorszövetek közül 27 mintában (62,79%), egészséges szövetben pedig 7 esetben (50%) mutattuk ki.

Megbeszélés: Az LHRH-receptorok tumorbeli expressziója felveti új dignosztikai módszerek megalkotásának, illetve molekulárisan célzott terápiára alkalmas LHRH-analógok és -receptorantagonisták kifejlesztésének a lehetőségét. A kutatásainkból várható eredmények hozzájárulhatnak az urológiai daganatos megbetegedések patofiziológiai mechanizmusának pontosabb felderítéséhez és terápiájához.

Kutatási támogatás: OTKA K81596 és TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007.

Az urachus- és a pilomatrixtumor: 2 ritka eset bemutatása

[1]*Kiss Nóra;* [1]*Nagy Péter;* [2]*Földesi János;* [1]*Pápai Zsuzsanna*

Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, [1]Onkológia, [2]Urológia, Budapest

Háttér: Az urachuscarcinoma a húgyhólyagdaganatok, a pilomatrixcarcinoma a szőrtüszősejtek daganatos elfajulásának egy igen ritka formája. Az urachus magzatkori maradvány, mely a hólyagkupolától a belső köldökgyűrűig húzódik. A pilomatrixcarcinoma gyakran a pilomatrixoma rosszindulatú elfajulása.

Célkitűzés és módszer: Az urachuscarcinoma és a pilomatrixcarcinoma diagnózisának, prognózisának, terápiájának, a betegek gondozásának áttekintése 2 eset bemutatatásán keresztül.

Eredmény: Az első eset egy 35 éves férfi kórtörténete, aki haematuriára panaszkodott. A képalkotó vizsgálatok (hasi UH és cystoscopia) a hólyag kupolájába csőszerűen beemelkedő elvál-

© Professional Publishing Hungary

tozást mutattak. Hasi CT-vizsgálat extravesicalisan a m. rectus abdominis közé benyúló lágyrészképletet azonosított. Ezt követően hólyagkupola-resectio és a daganat radikális eltávolítása történt, a szövettan pT3NxMx, grade I adenocarcinomát igazolt az urachus maradványával. Tekintettel a grade I malignitásra és a negatív stagingvizsgálatokra, onkológiai kezelésben nem részesítettük, szoros obszervációt kezdtünk. A műtét óta 13 hónap telt el, a beteg panaszai megszűntek, általános állapota kitűnő, képalkotó vizsgálatokkal lokális recidíva, távoli metastasis nem volt igazolható. A második eset egy 31 éves férfi, akinek a hát bőréről távolítottak el egy kifekélyesedő terimét, mely szövettani vizsgálattal pilomatrixcarcinomának bizonyult. Tekintettel arra, hogy a sebészi kimetszés szélesen az épben történt, onkológiai kezelés nem történt, szoros obszerváció mellett döntöttünk. A műtétet követő 1. és 8. hónapban lokális recidíva miatt kimetszést végeztek. Ezt követően 5 évig a beteg panaszmentes volt, ekkor a jobb inguinalis régióban egy 20×7 mm-es nyirokcsomó jelent meg, aspiratiós cytologia a pilomatrixcarcinoma metastasisát igazolta, inguinalis blokkdissectio történt, majd telecobalt-irradiatióban részesítettük. A blokkdissectio óta 19 hónap telt el, képalkotó és fizikális vizsgálattal lokális recidíva, távoli metastasis nem volt igazolható.

Megbeszélés: Az urachuscarcinoma leginkább férfiakban alakul ki, jellegzetes a cystoscopos kép, mely a hólyagkupola ép nyálkahártyájával fedett képletét írja le, valamint a hasi CT/MRI képe, mely az urachus anatómiai lokalizációban ír le lágyrészterimét. Leggyakoribb tünete a haematuria. Terápiájában a legfontosabb a neoplasia radikális sebészi kimetszése, hiszen azoknál, akiknél csak parciális cystectomia történik, lokális recidíva gyakrabban fordul elő. A sugárterápia hatékonyságáról kevés információ található az irodalomban, leggyakrabban az 5-fluorouracil és cisplatin kombinációs kezelést alkalmazták sikeresen. A pilomatrixcarcinoma 50-60 éves férfiakon, a fej-nyaki régióban előforduló, gyakran kifekélyesedő terime. Nagyon gyakran recidivál és képez távoli áttéteket, emiatt a beteg szoros követése javasolt. Prognózisa változó, leírtak indolens és igen agresszív formát is. Terápiájában a széles sebészi kimetszés a legfontosabb, mivel lokális recidíva igen gyakran jelentkezik. A helyi kiújulást megelőzendő, posztoperatív besugárzás javasolható, melyről pozitív tapasztalatokkal rendelkezünk. A kemoterápiás kezelés hatékonyságáról még nincs elég információ az irodalomban. Mindkét esetben a radikális sebészi terápia az elsődleges, az urachuscarcinoma esetében a kemoterápiás kezelés, a pilomatrixtumor esetében a sugárterápia jelenthet hosszútávú tünetmentességet, azonban ezek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

A transzmembrán kollagén XVII kifejeződése elkülöníti a malignus melanomákat a jóindulatú naevusoktól

[1]Kiszner Gergő; [1]Balla Péter; [2]Barbai Tamás; [3]Varga Erika; [3]Németh István; [4]Plótár Vanda; [2]Rásó Erzsébet; [1]Krenács Tibor; [5]Stelkovics Éva

Semmelweis Egyetem, [1]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]II. sz. Patológiai Intézet, Budapest, [3]Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged, [4]Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest, [5]Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Alapítvány, Budapest

Háttér: A bőr malignus melanomájának gyakorisága napjainkban is emelkedik, miközben az áttéti melanomák terápiás válaszkészsége és túlélési mutatói rosszak. A malignus és benignus határeseti dysplasticus elváltozások elkülönítéséhez sem a melanogenezis-asszociált molekulák (pl. HMB45, MelanA), sem a sejtciklus-szabályozás markerei nem adnak egyértelmű segítséget. A kollagén XVII a differenciálatlan keratinocyták bazális membránhoz horgonyzásáért felelős 180 kDa-os transzmembrán fehérje, mely a keratinocyta-differenciáció során a 120 kDa-os extracelluláris régió (ektodomén) leválása után eltűnik, de transzformált keratinocytákban, így aktinikus keratózisban és laphámrákban a dedifferenciáció jeleként újra megjelenik.

Célkitűzés: Megfigyeltük, hogy a kollagén XVII fehérje, proliferáló keratinocyták és laphám mellett, aktivált melanocytákban és melanomákban is kimutatható, míg naevusokban nem. Ezért szisztémásan tanulmányoztuk a kollagén XVII expresszióját melanocytás daganatokban.

Módszer: Teljes metszeteken és szöveti multiblokk metszeteken immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztünk. Melanoma-sejtvonalakban mRNS- és fehérje-szinten vizsgáltuk a kollagén XVII expresszióját és specifikus antitest-kezelés hatását a sejtvonalak proliferációs, apoptózis és adhéziós tulajdonságaira.

Eredmények: A pozitív reakció a sejthez kötött 60 kDa-os régióra korlátozódik, míg a matrixkötő ektodomén hiányzik. Szekvenálással igazoltuk, hogy a 60 kDa-os endodomént kódoló régió ép, míg az ektodomént kódoló szekvenciában számos pontmutáció, exondeléció és introninzerció igazolódott, melyek szerepet játszhatnak az ektodomén gyors poszt-transzlációs lebomlásában. A sejthez kötött reziduális endodomén primer és áttéti melanomákban, melanoma-sejtvonalakban és atípusos dysplasticus naevus szigetekben volt kimutatható, míg a kollagén XVII természetes ligandjai, így a laminin-5, ill. kollagén IV hiányoztak a melanomákból. A kollagén XVII immunreakció részben átfedő profilt adott az S100-, MelanA- és HMB45-reakciókkal (utóbbinál nagyobb érzékenységgel), és orsósejtes, desmoplasticus melanomában is pozitív volt. A kollagén XVII kifejeződése pozitív statisztikai összefüggést mutatott a melanoma proliferációjával (emelkedett Ki67-, ciklinD1-, ill. eltűnő p16ink4-szintek), a daganatok vertikális növekedésével (a Breslow szerinti vastagságával) és az invazív daganatfronttal. A HT199 melanoma-sejtvonal xenograftokban a kollagén XVII fehérje endodoménje szintén konstitutíven igazolható.

Malignus melanoma és dysplasticus naevus elkülönítése a transzformált sejteket jellemző emelkedett poszt-G1 fázis frakciók alapján

[1]Kiszner Gergő; [2]Németh István; [2]Varga Erika; [2]Korom Irma; [1]Krenács Tibor

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest, [2]Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

A melanomák gyakran dysplasticus naevus malignus transzformációjával alakulnak ki, így az átmeneti, „borderline” elváltozások biztos szövettani diagnosztikája nehézséget jelent. A malignus daganatok egyik ismérve a kontrollálatlan, fokozott sejtproliferáció, ellentétben a jóindulatú naevusokkal.

Célunk a sejtciklus szabályozásában kulcsszerepet játszó fehérjéket vizsgálva olyan biomarkerprofilt meghatározni, mely segít a dysplasticus naevusok és malignus melanomák differenciáldiagnosztikájában.

Immunhisztokémiai módszerrel 13 sejtciklus-szabályozó protein jelenlétét vizsgáltuk paraffinba ágyazott melanoma- (49 primer és 16 metasztázis) és naevus-mintákból (48 dysplasticus és 5 közönséges) készült szöveti multiblokkokon (TMA). A vizsgált ciklinek (-D1, -E, -A), ciklinfüggő kináz-2 (CDK2), CDK-gátlók (p16/INK4a, p21/WAF1/CIP1, p27/KIP1), p53, és replikáció-szabályozásban résztvevő fehérjék (MCM2, -6, geminin, topoizomeráz IIα, Ki67) alapján elsősorban a sejtciklus G0, G1 és poszt-G1 fázisai váltak elkülöníthetővé.

A benignus naevusok többségében csupán a CDK-gátló p16/INK4a és a p27/KIP1 mutatott kifejezett expressziót, bár alacsony szinten más regulátorok (ciklin D1, CDK2, p53, p21/WAF1/CIP1, MCM2 és -6, Ki67) is megjelentek. Melanomákban valamennyi pozitív sejtciklus-szabályozó, köztük a topoizomeráz IIα, geminin és ciklin A, valamint a sejtciklusgátlókként ismert p53 és p21/WAF1/CIP1 is szignifikánsan nagyobb gyakorisággal és mértékben fejeződött ki, mint naevusokban, míg a p16/INK4a gyakran hiányzott. A melanomák nagy részét fokozott topoizomeráz IIα (52%), geminin (60%) és ciklin A (46%) -pozitivitás jellemezte, míg e poszt-G1 fázisra jellemző proteineket naevusokban csak elvétve találtuk meg. Primer melanomákban e három protein, valamint a ciklin E és a Ki67 (SP6) szignifikáns ($p<0,01$) pozitív korrelációt mutatott hagyományos szövettani prognosztikus faktorokkal, így a tumorvastagsággal, a Clark-szinttel, az ulcerációval és a mitotikus indexszel.

Eredményeink arra utalnak, hogy a benignus naevusok sejtjei nyugvó (G0) állapotban vannak, vagy megrekednek a sejtciklus G1 fázisában, míg a melanomasejtek nagy részében a folyamat a poszt-G1 fázison keresztül továbbhalad, amire a topoizomeráz IIα valamint az S fázisban termelődő geminin és ciklin A expressziós különbsége utal. E fehérjék, különösen a geminin kifejeződése ugyancsak fokozódik a melanoma progressziója során. Tehát az emelkedett poszt-G1 fázis sejtfrakciók igazolása alkalmas – még dysplasticus „borderline" léziók esetében is – a malignus melanocytás daganatok elkülönítésére a benignusaktól, valamint a melanoma progressziójának jelzésére egyaránt.

Lapatinib + capecitabine kombinációval sikeresen kezelt HER2-pozitív metastaticus emlődaganatos eseteink összefoglalása

[1]Kocsis Judit; [1]Tóth Éva Katalin; [2]Nahm Krisztina; [1]Czegle Ibolya

Semmelweis Egyetem, [1]III. sz. Belgyógyászati Klinika, Onkológiai Osztály, [2]KKT, Radiológia, Budapest

A HER2 receptor fokozott expresszióját mutató metasztatikus emlődaganatban szenvedő betegek túlélése a HER2-gátló kezelések megjelenésével folyamatosan nő. Ebben a betegcsoportban alapvető jelentőségű a HER2 receptor-homodimerek és még inkább -heterodimerek által közvetített jelátvitel folyamatos gátlása. A trastuzumab- és taxán- ill. antraciklin-kezelés során progrediált betegek számára a lapatinib-kezelés további HER2-gátlást és ezzel sok esetben jelentős progressziómentes túlélést biztosít.

Kilenc olyan beteg esetét foglaljuk össze, akik metasztatikus emlődaganat miatt trastuzumab- vagy trastuzumab-DM1-kezelést kaptak első vonalban, majd akiknél progresszió után másodvonalban (2 esetben harmadvonalban, 2 esetben negyedvonalban) lapatinib + capecitabine kombinációval hosszú progressziómentes túlélést értünk el. Három beteg esetében agyi metasztázis megjelenése miatt kellett lapatinibre váltani, a kezelés mellett a cerebralis metasztázisok – eddig – nem progrediáltak. A többi betegnél a kezelés során (eddig) központi idegrendszeri áttét nem igazolódott.

Összefoglalónkkal a jól időzített, lehetőleg folyamatos HER2-gátlás jelentőségére szeretnénk felhívni a figyelmet ebben a betegcsoportban.

Hogyan kezeljük daganatos betegeinknél a szénhidrát-anyagcsere problémákat?

[1]Kocsis Judit; [1]Palik Éva; [1]Karádi István

[1]Semmelweis Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A daganatos betegek komplex ellátása kapcsán gyakran találkozunk a szénhidrát-anyagcsere különböző zavaraival. A problémát sokszor a régóta fennálló, 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitus jelenti, ami a daganat megjelenésével, annak progressziójával, vagy – nem ritkán – a daganatellenes kezelés megkezdésével „felborul". A téma másik aktualitását az az egyre növekvő ismeretanyag jelenti, ami szerint a daganatok kialakulásában és progressziójában fontos szerepe van a kóros szénhidrát-anyagcserének, az emelkedett inzulinszintnek. Továbbá ennek befolyásolása daganatellenes és/vagy daganatmegelőző szereppel is bír (pl. metformin).

Célkitűzés, módszerek: Előadásunkban az onkológus és a diabetológus szakorvosok párbeszédén keresztül mutatjuk be, hogy az onkológiai kezelés alatt álló betegeknél hogyan lehet hatékonyan kezelni a szénhidrátháztartás zavarait. Két esetet mutatunk be. Egyik egy olyan, 3 éve előrehaladott pancreascarcinomában szenvedő beteg esete, akinél a sikeres daganatellenes kezelés mellett folyamatos testsúlynövekedés és progrediáló inzulinrezisztencia alakult ki. Másik esetünk egy postmenopausában lévő, korai emlőrákos obese asszony esete, akinél 2-es típusú diabetesre derült fény az emlődaganat diagnózisával egy időben.

Eredmények: A két eset diabetológiai kezelésének ismertetése kapcsán összefoglalást adunk az újabb antidiabetikum-csoportokról, azok hatásmechanizmusáról (PPAR-gamma-agonisták (thiazolidiedionok), DPP-IV (dipeptidil-peptidáz-IV) gátlók, GLP-I (glukagon-like peptid-I) agonisták, amilinanalógok), és arról, hogy a régi és új antidiabetikus szerek potenciálisan hogyan befolyásolhatják a daganatos betegség lefolyását.

Mellkasi műtéteket követő fizioterápiás ellátási metodika

[1]Komáromi Édua

[1]Országos Onkológiai Intézet, Rehabilitációs Osztály, Budapest

Háttér: Intézetünkben a mellkasi műtöttek fizioterápiás ellátásban az operáció előtt légúti előkészítés alkalmával és az operáció után az Intenzív és Sebészeti Osztályokon részesülnek. A mozgásterápiás ellátás betegkövetéssel történik, lehetőség szerint ugyanaz a mozgásterapeuta kezeli a beteget a Sebészeti és Intenzív Terápiás Osztályon. Ezzel a munkarenddel az alkalmazott gyógytorna pontosan követi a beteg gyógyulási folyamatát.

Célkitűzés: Mellkasi műtéten átesett betegek esetében a fizioterápiás kezelés céljai a légzési szövődmények megelőzése, légzésfunkciók javítása, műtéti beavatkozás következményeként kialakuló vállövi-vállízületi mozgáskorlátozottság kezelése.

© Professional Publishing Hungary

Módszer: A műtéti beavatkozást megelőző mozgásszervi betegvizsgálat során a gyógytornász felméri a beteg általános állapotát és felépíti a posztoperatív kezelési tervet. Posztoperatív terápiás módszereink: mellkasi fizioterápia – légzőtorna, mellkasmobilizálás manuális módszerekkel, expectoráltatás; alkalmazott eszközök – inhalátor, BM-8, CPAP, Volumen Trainer, Triflow; mobilizálás.

Eredmény: A posztoperatív fizioterápia eredményeként, a váladék expectoráltatásával, a helyes légzésritmus, hatékony légzésmechanika megtanulásával párhuzamosan a légzésfunkciók javulnak és optimális mobilizációs szint érhető el.

Megbeszélés: Az onkológiai team munkájában jelentős helyet foglal el a mellkasi fizioterápia, mely a beteg és családtagjai életminőségét is javítja. A posztoperatív ellátáson kívül a gyógytornász felkészíti a beteget a mindennapi élethez szükséges mozgásokra és terhelésekre.

Metabolikus és patológiai komplett remisszió HER2-pozitív, lokoregionálisan előrehaladott emlőrák primer szisztémás terápiája után

[1]Korompay Anna; [1]Szász A. Marcell; [1]Borka Katalin; [1]Kulka Janina; [2]Torgyík László; [2]Szentmártoni Gyöngyvér

Semmelweis Egyetem, [1]II. sz. Patológiai Intézet, [2]Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Háttér: Az antraciklinek és taxánok kombinációja az egyik leghatásosabb kezelési lehetőség a lokoregionálisan előrehaladott és metasztatikus emlőrákos betegek esetében. A trastuzumab hozzáadása e szerekhez a HER2-overexpresszáló előrehaladott emlőrákokban javítani tudja az eredményeket. Régóta ismert, hogy a patológiai komplett remissziónak pozitív hatása van a teljes túlélésre.

Esetismertetés: A 46 éves nőbeteg 2008 őszén önvizsgálat közben csomókat észlelt jobb emlőjében. Négy nappal ezután fordult orvoshoz. Fizikális vizsgálattal jobb oldalon a két felső quadransban három, egyenként 2-3 cm nagyságú tömött képlet volt tapintható, az axillák szabadoknak tűntek. A rtg-mammographia során a tapintható képletek közül a medialisnak megfelelően egy 2-2,5 cm nagyságú, lobulalt szélű, míg emlő-UH-vizsgálattal egy 16 és egy 13 mm-es kerek, homogén szerkezetű echoszegény terület volt látható. Az elvégzett vékonytű-aspirációs biopszia és core-biopszia 100%-ban ösztrogénreceptor-pozitív, grade III, erőteljesen osztódó (Ki-67 60%), 3+ erősségű HER2-pozitív invazív ductalis carcinomát írt le. FISH-vizsgálat alapján a tumor HER2 génamplifikáltnak bizonyult (átlagosan 16,2 kópia/sejt). A statusrögzítő PET/CT a jobb emlő felső quadransaiban kb. 30-, 23- és 15 mm-es, intenzíven FDG-dúsító képletet detektált. A jobb axillában több, intenzíven halmozó nyirokcsomó ábrázolódott. Másutt macroscopos, FDG-avid malignitásra utaló halmozás nem volt észlelhető.

Terápia: A beteg 2008 októberétől 2009 februárjáig primer szisztémás kezelésben részesült 6 ciklus TXT-EpiADM formájában, melyet az első kezeléstől kezdve kiegészítettünk telítő, majd fenntartó dózisú trastuzumabbal. A 2009 márciusában készült re-staging PET/CT alapján a páciens metabolikusan komplett remisszióba került; a korábban észlelt dúsító elváltozások már nem voltak azonosíthatóak. 2009 márciusában ablatio mammae l.d. történt azonos oldali axillaris blockdissectióval. A szövettani vizsgálat során a műtéti anyagban a fibroticus emlőállományban nuclearis grade III DCIS volt látható, a kivett 16 nyirokcsomó mindegyike tumormentes volt. A daganat invazív komponensét tekintve teljes remissziót mutatott (Chevallier 2, Sataloff T-A, N-A). A műtétet követően a hormonreceptor-pozitivitás miatt anastrozol-kezelés indult, illetve a beteg 1 éven keresztül Herceptin-terápiában részesült, utolsó kezelése 2010 júniusában volt. A sugárkezelés 2009 májusában az érintett területekre megtörtént, összesen 50 Gy dózisban; egyidejűleg a Zoladex terápia megkezdődött. 2009 decemberében hysterectomia és kétoldali adnexectomia történt.

Eredmények: A 2010 szeptemberében készült kontroll PET/CT-n macroscopos, FDG-avid malignitásra utaló eltérés továbbra sem látható. Időközben megtörtént a rekonstrukciós műtét, a páciens dolgozik, életminősége kiváló, már csupán anastrozol-kezelést kap.

Megbeszélés: Esetünkben 2,5 évvel ezelőtt grade III, erősen osztódó, hormonreceptor- és HER2-pozitív, PET/CT alapján lokálisan előrehaladott invazív ductalis emlőcarcinoma alakult ki. Primer szisztémás terápiaként docetaxel–epirubicin–trastuzumab kezelésben részesült. A kezelés utáni, re-staging PET/CT viabilis tumort már nem detektált, metabolikus komplett remissziót írt le. A műtét után az ablatumban az invazív komponens teljes remissziója volt látható. A beteg sugár- és hormonterápiában részesül(t). A rekonstrukciós műtét megtörtént. A rendszeres gondozás alatt álló páciens jelenleg tünet- és panaszmentes, jó munkabírású, aktív.

Biomarkerek a tüdőtumorokban. Álom vagy valóság?

[1]Kósa Judit

[1]Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

Háttér: A tüdőtumorok első helyen állnak a halálozási statisztikákban, mindkét nem esetén. A gyógyulás esélye a korai diagnózis függvénye. Jelenleg nincs olyan biomarker, amely a korai felismerést elősegítené, viszont a terápiás hatékonyságot jelző biomarker már megjelent a palettán.

Módszer: A diagnosztikus, prediktív, és prognosztikus marker kutatások áttekintése.

Eredmény: Diagnosztikus biomarkerek – Jelenleg nincs validált biomarker. Vizsgálatok több szálon futnak, nevezetesen, CT-szűréshez társított tömegspektrometriás, proteinchip technológia, a kilélegzett levegő vizsgálata (frozen exhailed breath, electrosensorok alkalmazása). Hasonlóképpen, a vérből kimutatható „sejtmentes" DNS-, miRNS- illetve plazma-proteomikai kutatások folynak biomarkerek keresésére (pl. transthyretin, ADAM-17, osteoprotegerin, pentraxin 3, follistatin stb.). Egy transzkripciós faktor, a TCF21 egy potenciális biomarker a korai stádiumú NSCLC szűrésére.

Prediktív biomarkerek – Magas tumorális EGFR-expresszió előrejelzi a cetuximab-kezelés hatékonyságát, hosszabb teljes túlélést eredményez NSCLC-ben. A különböző miRNS-eknek nemcsak diagnosztikus és prognosztikus, hanem prediktív szerepük is van tüdőrákban.

Prognosztikus markerek – Úgy tűnik, hogy a miRNS-328 NSCLC esetén előrejelzi az agyi áttétek kialakulásának valószínűségét. A tumorszövet nukleáris survivin mennyisége re-

szekált NSCLC-ben a recidívát és a rosszabb túlélést jelezheti. Az osteopontin overexpresszióját észlelték tüdőrákos betegek szövetében és szérumában, mely agresszívebb betegséggel társult. A megnövekedett foszforilált Fas-associated death domain mRNS és protein tüdőrákban rossz prognózissal társul. A matrix-metalloproteináz-9 funkcionális polimorfizmusa a tüdőrák rizikójával és recidivával áll kapcsolatban.

Megbeszélés: A poszter részletesen áttekinti a tüdőtumor biomarker vizsgálatok legígéretesebb eredményeit.

Terápiás eredményeink kiterjedt hypopharynxtumorok kezelésében

[1]Kótai Zsuzsa; [1]Varga Edit; [1]Bártfai Réka

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Fül-orr-gége és Fej-nyaksebészeti Osztály, Budapest

Háttér: A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza Fül-orr-gége és Fej-nyaksebészeti Osztályán 1995–2004 között 454 hypopharynxtumoros beteget kezeltünk. Egyedüli sugárkezelésben, ill. palliatív kezelésben részesült 113 beteg. 95 esetben a tumor a gégét nem infiltrálta, így csak partialis pharyngectomiára volt szükség a tumor maradéktalan eltávolítására. A supraglotticus régióra terjedő algarati tumorok esetében a partialis pharyngectomiát supraglotticus gégeresectióval egészítettük ki. Abban a 70 esetben, amikor a tumor a sinus piriformis medialis falán át a gégére is terjedt, hemipharyngo-laryngectomiát végeztünk. 176 esetben a tumor kiterjedése miatt totalis laryngectomia és partialis pharyngectomia volt a műtét típusa, természetesen a nyaki nyirokrégió ellátásával együtt.

Célkitűzés: Előadásunkban a kiterjedt, részleges garatresectiót és teljes gégeeltávolítást igénylő eseteinket dolgoztuk fel. A betegek 107 esetben kaptak posztoperatív sugárkezelést, vagy radiokemoterápiát. A terápiás sugárkezelés után kialakult recidív vagy residualis tumor miatt 20 esetben végeztünk műtétet. A kiterjedt resectio miatt 29 esetben a garatcső vagy a bőrhiány reconstructiójára m. pectoralis major myocutan szigetlebenyt használtunk.

Módszer: A vizsgált 176 esetben laryngectomia totalis, pharyngectomia partialis és egy vagy kétoldali nyaki blockdissectio történt. Ha a tumor elhelyezkedése megkívánta, a műtétet kiterjesztettük a pajzsmirigyre, a nyelvgyökre, vagy a trachea felső szakaszára. A perioperatív táplálást az esetek többségében percutan endoscopos gastrostomával oldottuk meg endoscopos kolléga segítségével. Az irodalmi adatoknak megfelelően 18 nőbeteg (átlagéletkoruk 53,3 év, legfiatalabb 43, legidősebb 71 éves), és 158 férfibetegünk volt (átlagéletkoruk 55,6 év, legfiatalabb 37, legidősebb 79 éves).

Eredmény: Tumormentesen él több mint 5 éve 25 betegünk, közülük 2 beteg 15 évvel a radikális műtét és komplex onkológiai kezelés után is tumormentes. 19 beteget 5 éves tumormentesség után második primer tumor, távoli metastasis vagy interkurrens betegség miatt veszítettünk el. Második vagy többszörös primer tumor gyakori volt, a legtöbb esetben a tüdőben, nyelőcsőben, nyelvgyökben, a tonsillo-lingualis régióban jelentkezett, 11 esetben synchron diagnosztizáltunk két vagy több tumort. Távoli metastasis tüdőben, májban ill. ossealisan fordult elő. Az esetek egy részében nem lehetett eldönteni, hogy melyik tumor távoli áttétjéről lehet szó, mert a régióban leggyakoribb a planocellularis carcinoma. A lokális tumor és a nyaki metastasis recidívája legtöbbször 1 éven belül jelentkezett.

Megbeszélés: Az onkológiai eredmények értékelése igen nehéz volt. A hosszú évekig tumormentes betegeknél észlelt második primer tumor döntően befolyásolta a túlélést, bár volt olyan beteg, akinek 3 tumorát is sikeresen kezeltük. A többszörös tumorok előfordulása felveti a genetikai eredet lehetőségét, de befolyásolhatja az is, hogy a betegek életvitele (dohányzás, alkoholizmus) a sikeres műtét és onkológiai kezelés után sem változik.

Új antitestprofil-analízis bevezetése melanoma eredetű tumorantigénekkel reagáló immunglobulin variábilis génrégiók feltérképezésére

[1]Kotlan Beatrix; [2]Liszkay Gabriella; [3]Plótár Vanda; [4]Góbor László; [4]Szollár András; [3]Éles Klára; [3]Tóth Erika; [3]Ladányi Andrea; [4]Tóth László

Országos Onkológiai Intézet, [1]Molekuláris Immunológiai és Toxikológiai Osztály, [2]Onkodermatológiai Osztály, [3]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [4]Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Háttér és célkitűzés: Vizsgálataink a tumorimmunológia igen aktuális kérdéskörét, a szolid tumorokban felhalmozódó immunkompetens sejtek szerepének és egyéb jellegzetességeinek feltárását célozzák. Új technológiát sikerült kidolgoznunk a malignus melanomában is fellelhető B-sejtek (tumor-infiltrating B lymphocyte, TIL-B) széleskörű vizsgálatára.

Módszerek: Malignus melanoma minták (superficial spreading melanoma (SSM), nodular melanoma (NM), n= 22) immunhisztokémiai elemzését szövettani microarray (TMA Master for MIRAX Viewer 1.12, 3D Histech) rendszerben végeztük. Immunglobulin nehéz- és könnyű lánc génrégiók DNS-szekvenciaelemzését a kiválasztott reprezentatív minták molekuláris szintű feldolgozását követően, az általunk korábban kidolgozott TIL-B fág megjelenítéses módszer révén klónoztuk és teszteltük. Kétszázhatvan klónozott nehéz- és könnyűlánc immunglobulin variábilis génrégió DNS- és aminosavszintű összehasonlító elemzését végeztük el a megfelelő speciális adatkezelő programok és nemzetközi adatbázisok révén (Vector NTI Advance 11 (Invitrogen), Bioedit 7.0 Alignment editor , ClustalX2.0.11, TreeView 1.6.6.).

Eredmények: Sikerült egyértelműen definiálnunk jellegzetes tumorasszociált antigénekkel (GD3 szialilált glikoszfingolipidek) specifikusan reagáló immunglobulin variábilis génrégiókat. A releváns, specifikus antitestek ugyanakkor ezen GD3 gangliozidok jellegzetes, igen erős reprezentatív kifejeződését mutatták a különböző melanoma-eredető szövettani metszeteken. Folyamatban vannak a módszer révén előállított egyláncú antitestfragmensek kötődési vizsgálatai melanomasejtekhez és membránpreparátumokhoz.

Következtetések: A tumorszövetekben felhalmozódó B-sejtek igen fontos képességét, az erősen tumorasszociált, szialilált glikoszfingolipid antigéneket felismerő tulajdonságát sikerült nemzetközileg elsőként igazolnunk. Az új antitestprofil-analízissel a beteg jellegzetes ráksejtfelismerő potenciális humorális immunválaszára kaphatunk így fontos információt.

A munkához a Harry J. Lloyd Charitable Trust Melanoma Research Award és a Fulbright No: 1206103 Grant, ösztöndíjtámogatások nyújtottak fedezetet.

© Professional Publishing Hungary

Az alternatív splice-variánsok expressziójában bekövetkező változások humán melanómák progressziója során

[1]*Kovác Barnabás;* [1]*Barbai Tamás;* [1]*Tímár József;* [1]*Rásó Erzsébet*
[1]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: Jelenlegi tudásunk szerint az ismert gének ~80%-a rendelkezik egy vagy több splice-variánssal, melyek szerkezetükben és funkciójukban is eltérnek egymástól. Molekuláris biológiai vizsgálatok során, akár protein (antitest) akár nukleinsav (primer, próba) szintjén történik, ma még – néhány ritka kivételtől eltekintve – szinte soha nem veszik figyelembe az alternatív splice-variánsok jelenlétét. Nagy az esélye annak, hogy éppen ez a jelenség az alapja sok klinikai/kísérletes eredmény munkacsoportok közötti eltérésének.

Célkitűzés: Munkacsoportunk egyik nagyobb munkája a melanómák áttétképzésével összefüggésbe hozható génexpressziós mintázat jellemzésével foglalkozik. A vizsgálatok eszköze egy olyan expressziós chip, amely (az általánosságban elfogadott elveknek megfelelően) splice-variánsok konszenzus régiójára tervezett próbákkal dolgozik. Célunk annak tesztelése volt, hogy adott gének ismert splice-variánsainak expressziós mintázata mennyiben tér el a konszenzus régióban mért, azaz össz-expresszió mennyiségétől. A vizsgált variánsok közül melyek azok, amelyek várhatóan valóban az áttétképzéshez kapcsolhatók. Szigorúbban véve annak megbecslése, hogy mekkora hibát okoz(hatott) a konszenzus próbák használata.

Módszer: In vivo kísérletes modellből származó humán melanómaminták áttétképzéssel összefüggésbe hozható génexpressziós mintázatát vizsgáltuk 14 833 génspecifikus próbát tartalmazó Agilent chip segítségével. Néhány szignifikáns változást mutató gén valamennyi, igazoltan proteint kódoló alternatív splice-variánsára variáns-specifikus és konszenzus primert terveztünk (ArrayDesigner 4.2). PCR reakcióval történő felsokszorozást követően ezt a specificitást szekvenálással igazoltuk (Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer – Applied Biosystems™, Life Technologies™). Ugyanazon humán melanóma-sejtvonal (HT199) in vivo implantációjából származó, áttétet nem képező primer tumorból, áttétképző primer tumorból, keringésből izolált tumorsejtekből, tüdőáttétből valamint tüdőkolóniából származó in vitro tenyészeteiből RNS-t izoláltunk. Reverz transzkripciót követően valósidejű PCR-ral (LightCycler® 480 II, Roche) mértük, hogy az egyes variánsok expressziója mennyire tér el a konszenzus régióra tervezett primerrel mért mennyiségektől, és ez hogy hozható összefüggésbe az expressziós chippel kapott adatokkal.

Eredmények: Az AKT1, NID1, IL13RA1, NOTCH1 variánsait vizsgálva azt találtuk, hogy míg az IL13RA1 és a NID1 splice-variánsainak expressziója markánsan különbözik a konszenzus primerrel mért értékektől, a többi gén esetén hasonló jelenséget nem tapasztaltunk. A vizsgálatok pontosságát az IL31RA1 gén különböző szakaszaira tervezett konszenzus primerekkel ellenőriztük.

Megbeszélés: Vizsgálataink igazolták, hogy az alternatív splicing által létrehozott variánsok erősen torzíthatják a génexpressziós vizsgálatok kvantitatív kiértékelésének eredményeit. Mivel a variánsok akár egymástól függetlenül is változtathatják expressziójuk mértékét, szükség van egy olyan vizsgálati rendszer kiépítésére, amely lehetőséget nyújt adott gén leggyakrabban előforduló splice-variánsainak követésére az aktuális kérdésfeltevés során.

Prognosztikai csoportok tüdőrákoknál a 7. AJCC alapján – képalkotókkal vizsgálva

[1]*Kovács Eszter;* [2]*Szőke János;* [3]*Monostori Zsuzsa*
Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Az új staging-rendszert a nem-kissejtes, a kissejtes és a carcinoid tumorok osztályozásában alkalmazzák. A változások döntően a T-faktort érintik. Ez alapján új alcsoportokat hoztak létre a tumor mérete és lebenyi elhelyezkedései alapján. Kiemelendő az azonos oldali multiplex elváltozások stádiumváltása, melyek a T4 besorolás helyett T3-ba sorolandók. Szintén alacsonyabb stádiumbeosztást kapnak az azonos oldali tüdőben lévő különböző lebenyeket érintő multiplex elváltozások is, M1 helyett T4 besorolást. A nyirokcsomó-osztályozásban (N) nincs változás, de változtak a nyirokcsomó-régiók definíciói, így az alsó nyaki régió CT-vizsgálata is kötelező. Az M osztályozásban új alcsoportok és átsorolások jöttek létre. M1a csoportba sorolandók az ellenoldali tüdőben lévő különálló tumorgócok, valamint a pleuralis és pericardialis folyadékgyülemek (utóbbi kettő korábban T4 besorolást kapott). A távoli áttétek M1b beosztást kapnak. A változtatások körülbelül 81 000 eset vizsgálata alapján történtek a betegek túlélését figyelve, statisztikailag meghatározott prognosztikai csoportok értékelésével. Az új TNM beosztás ismerete elengedhetetlen a megfelelő diagnosztikai és terápiás utak megválasztásában, és a képalkotók, főleg a CT kiemelkedő jelentőségű az értékelésben, a daganatos betegség mindenkori stádiumának meghatározásában.

Tüdőrák kockázati csoport meghatározása a korai felfedezés érdekében (dohányzási szokások, életkor és COPD társbetegség alapján)

[1]*Kovács Gábor*
[1]Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, IV. Tüdőosztály, Budapest

Háttér: A tüdőrák ma még a kevésbé gyógyítható daganatok közé tartozik. Az ötéves túlélés 10-15%. Legjobb eredménnyel a korai stádiumban történő radikális reszekciós műtét kecsegtet (egyéves túlélés 90%, ötéves túlélés 40%).

Célkitűzés: Jól meghatározott tüdőrák-kockázati csoport identifikálása a tüdőrákos betegek magas arányával a korai stádiumú felfedezés, a nagyobb reszekabilitási arány érdekében. A korai felfedezés (szűrés) effektivitásának igazolása prospektív követéssel.

Módszer: Budapesten, 2009-ben felfedezett tüdőrákos betegek prospektív követéses vizsgálata. A betegeket két csoportra osztottuk: A) panaszmentesen, szűrővizsgálattal felfedezett betegek; B) panaszokkal felfedezett esetek. Bázis adatokat (betegadatok, felfedezés módja, tüdőrák-sejttípus, terápia, dohányzási szokások, COPD jelenléte), illetve hat havonta követési adatokat (dohányzási szokások változása, túlélés) gyűjtöttünk. A betegeket 6, 12 és 18 hónapig, illetve életük végéig követjük.

Eredmények: 929 beteg adatait gyűjtöttük (F: 521; N: 408; 99% >40 éves). Panaszmentesen, szűrővizsgálattal, vagy egyéb vizsgálattal 54%-ot, panaszokkal 46%-ot fedeztek fel. A vizsgált csoportban a betegek 79%-a dohányzott (aktuálisan 68%, korábban 32%). COPD, mint társbetegség 44%-ban fordult elő, ezen belül

16%-ban a nemdohányzók és 69%-ban a dohányzók között (a teljes lakosságban 6% a COPD aránya, 2% a nemdohányzók és 20% a dohányzók körében). A panaszmentes szűrt csoportban 41%, a panaszosoknál 15% volt a radikális reszekciós műtétek aránya. 18 hónapos követés nyomán 66% volt a túlélés a szűrt és 46% a panaszos csoportban, 84% élt a reszekált betegek és 52% a nem reszekáltak közül.

Következtetéseink: Vizsgálataink megerősítették, hogy a COPD a dohányzástól független rizikófaktora a tüdőráknak (nemdohányzók esetén 16 vs. 2% a COPD aránya a tüdőrákos betegek között a teljes lakossághoz képest). Sikerült egy magas tüdőrák-gyakoriságú kockázati csoportot meghatározni. A tüdőrák halmozódása 70-szeres a 40 évesnél idősebb, dohányzó és társbetegségként COPD-s betegek körében (a dohányzás 15-szörös, a COPD 2,4-szeres, a 40 évesnél magasabb kor önmagában 2-szeres kockázatnövekedést jelent). A meghatározott kockázati populáció jó célcsoportja lehet egy megfelelő módszerrel (pl. low dose CT) történő tüdőrák-szűrővizsgálati modellnek itthon is. A szűrés és ennek nyomán a nagyobb arányú korai stádiumú reszekciós műtétek effektivitását a 18 hónapos túlélési adataink is igazolják.

Tumorszövet szteroidszulfatáz (STS) enzim aktivitásának mérése és összefüggése a szteroid- és/vagy HER2 receptor-expresszióval emlőrákban

[1]Kovács Judit; [1]Vincze Borbála; [2]Czeyda-Pommersheim Ferenc; [3]Udvarhelyi Nóra; [4]Horváth Zsolt; [1]Kapuvári Bence; [5]Doleschall Zoltán; [5]Csuka Orsolya; [2]Tóth László

Országos Onkológiai Intézet, [1]Biokémiai Osztály, [2]Általános és Mellkassebészeti Osztály, [3]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [4]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, [5]Patogenetikai Osztály, Budapest

Háttér: Posztmenopauzában az emlőtumor-szövetek ösztrogénkoncentrációja nagyságrendekkel meghaladja a szérumhormonszintet. Ez a megfigyelés az ösztrogén lokális bioszintézisével, a szulfokonjugált szteroidhormonok – dehidroepiandroszteronszulfát (DHEA-S) és ösztronszulfát (E1-S) – cirkulációból történő aktív felvételével és a megváltozott ösztrogénmetabolizmussal magyarázható. A szulfokonjugált szteroidok hidrolízisét a perifériás szövetekben (zsír-, bőr-, izomszövet, keringő limfociták) és az emlőráksejtekben jelenlévő szteroidszulfatáz (STS) enzim katalizálja. Az emlőtumorban végbemenő szteroid-bioszintézis egyik központi enzime az ösztronszulfatáz (STS), expresszióját a szövetminták 75-80%-ában igazolták. Irodalmi adatok alapján a tumorszövetben mért STS-aktivitás markere lehet az emlőrák progressziójának.

Célkitűzés: Munkánk során posztmenopauzás primer emlőrákos betegek esetében vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés a tumorszövet STS-aktivitása és szteroid- és/vagy HER2 receptor-expressziója között.

Módszer: A tumorszövet STS enzim aktivitását radioenzim mérési módszerrel, radioaktivitás-méréssel, a (6,7-3H)-E1-S átalakulása során keletkezett és szerves oldószerbe extrahált (6,7-3H)-E1-koncentrációt bétasugárzás-mérő folyadékszcintillációs készülékkel mértük. Az ösztradiolreceptor (ER), progeszteronreceptor (PgR) és HER2 receptor expresszióját immunhisztokémiai (IHC) módszerrel határoztuk meg. IHC 2+/3+ esetekben a HER2/neu gén amplifikációját FISH-reakcióval igazoltuk.

Eredmény: Az elmúlt két év folyamán 69 posztmenopauzás enlőrákos beteg esetében határoztuk meg a tumor (cc. ductalis invazív, HG III) és a környező szövetminták STS-aktivitását. Kezdeti eredményeink alapján szteroidreceptor-pozitív HER2 receptor-negatív (ER+/PgR+/HER2-) és szteroidreceptor-negatív és HER2 receptor-pozitivitás (ER-/PgR-/HER2+) esetében a tumorszövet STS-aktivitása szignifikánsan emelkedett (p=0,0028; p=0,0005) értéket mutat a környező ép szövethez viszonyítva. A fentiekkel ellentétben, a „tripla-negatív" (TNBC) státusz esetében a tumorszövetminták STS-aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a környező szövetmintákhoz viszonyítva. Mivel az immunhisztokémiai vizsgálatok során csak a nukleáris receptorok festődnek az (ER-/PgR-/HER2+) minták esetében nem zárható ki, hogy a citoszol- és/vagy a membránfrakció ER-pozitív.

Megbeszélés: Előzetes vizsgálataink alapján feltételezzük, hogy az emlőtumor eltérő altípusaiban tapasztalható különböző STS-aktivitások összefüggésben vannak a szulfokonjugált szteroidok (ösztronszulfát, dehidroepiandroszteon-szulfát) szérumszintjével, melyek az organikus aniontranszporter polipeptid B (OATPB1) közvetítésével befolyásolják az intratumorális ösztrogénszintézist. Hipotézisünk, hogy a membránban található ER és a HER2 szignálútvonalak (PI3K-Akt) kapcsolata befolyásolja az STS gén expresszióját. Valószínű, hogy az STS-aktivitás emelkedett értéke összefüggésbe hozható a tumor progressziójával, valamint hozzájárulhat az emlőműtétet követő célzott terápia megválasztásához.

A melanoma malignum progressziójának és disszeminációjának lehetséges pszichés vonatkozásai – egy longitudinális kutatás kezdetei

[1]Kovács Péter; [1]Pánczél Gitta; [1]Borbola Kinga; [1]Vönöczky Katalin; [1]Liszkay Gabriella

[1]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Háttér: Az Országos Onkológiai Intézetben 400 új melanoma malignumot diagnosztizálnak. A betegek mintegy 15%-ánál a betegség progressziója várható.

Célkitűzés: A krónikus stressz biokémiai szinten is megjelenő hatásmechanizmusain túl a személyiségben rejlő mélyebb lelki tartalmak, elhárító mechanizmusok és az általános pszichés készültség befolyással lehetnek a tumorprogresszióra. Célunk volt az interferon immunterápiára kerülő, 1,5 mm-nél vastagabb melanoma malignummal jelentkező betegek pszichés státuszának felmérése, tervezett hosszú távú tanulmány kezdő lépéseként.

Módszer: Longitudinális kutatásomban pszichés konstruktumokat vetek össze a primer tumor karaktereivel, valamint a progresszió ütemével és a kórlefolyás paramétereivel. Interferon-kezelésben részesülő, intermedier tumorvastagságú és magas rizikójú, melanoma malignumban szenvedő, tumormentes betegeket vizsgálok (5 férfi, 7 nő). Egy kezdeti terápiás ülést a tesztcsomag felvétele követte, majd újabb két ülés következett. Krízisintervenciós terápiát alkalmaztam (3 alkalom, alkalmanként 30-45 perc). A tesztcsomagban, az általános állapot felmérése során, a demográfiai adatokon túl vizsgáltam a depressziót (BDI), állapot-, és vonásszorongást (STAI), és pszichológiai immunitást (PIK, Oláh, 2005) – utánkövetésre az ambuláns orvosi kontrollok során lesz lehetőség. 9 cutan (75%), 2 nyálkahártyai (16,7%) és 1 (8,3%) okuláris megbetegedésű páciens alkotja a mintát. A minta

© Professional Publishing Hungary

átlagéletkora 53,3 év, 6 egyetemi (50%), 5 (42%) középiskolai és 1 (8%) szakiskolai végzettségű, 10-en városban (6 főváros) élnek, 2-en faluban. A mintában ketten jeleztek válást anamnézisükben, mindenki más vagy házas, vagy tartós párkapcsolatban él. Rossz anyagi háttérről egy személy számolt be. A vizsgálati időpontokra 2011 május-júniusában került sor.

Eredmény: Állapotszorongást illetően, tehát ami az aktuális élethelyzetre, és így feltehetően éppen a terápiás beavatkozásra vonatkoztatható, a férfiak és a nők esetében is átlagos a szorongás szintje (STAI I férfi=39,2; STAI I nő=38,29). Ezzel szemben minden esetben, egy szórásnál is nagyobb mértékkel magasabb a generalizált szorongás értéke, nőknél pedig magasabb, mint férfiaknál (STAI II férfi=49,4; STAI II nő=53,43). A depressziót mérő kérdőív mindkét alminta esetében enyhe depressziós állapotot véleményez átlagosan (BDI férfi=12,8; BDI nő=12,43). Normális értéket 5 fő (2 férfi, 3 nő) esetében tapasztaltunk, enyhe depressziós kategóriába ténylegesen 6 fő tartozik (3 férfi, 3 nő). Egy női páciens esetében véleményezett súlyos depressziós állapotot a vizsgálati eszköz. A pszichológiai immunitás mindhárom fő konstruktuma negatív korrelációt mutat a szorongás és a depresszió értékével ($p<0,05$). Az alrendszereken elért átlagos értékek tendenciaszerűen követik Oláh eredményeit: a Mobilizáló Alkotó Végrehajtó alrendszeren alacsonyabb pontérték tapasztalható.

Konklúzió: A kutatási eredmények feltárják a pszichés felkészültség vagy felkészületlenség esetleges szerepét az állapotromlásban. A permanens stresszállapotot kompenzálni nem tudó pszichológiai immunrendszer következtében gyorsabb progresszió valószínűsíthető. A traumatikus eseményekkel, például a diagnózisközléssel való releváns pszichés megküzdés a betegséggel való farmakoterápián alapuló küzdelmet is javíthatja, ahogy annak feltárása az orvos-beteg kommunikációt is célzottabbá teheti.

Az életminőséggel összefüggő tényezők, elsősorban a depresszió és szorongás vizsgálata malignus emlődaganatos betegeknél

[1]Kovács Zsuzsanna; [2]Pignitckiné Rigó Adrien; [3]Szabó Éva; [3]Gődény Mária; [3]Bidlek Mária

[1]Semmelweis Egyetem, Alkalmazott Pszichológia Tanszék, [2]Eötvös Lóránd Tudományegyetem, PPI, [3]Országos Onkológiai Intézet, Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest

Egy átfogó pszichoonkológiai kutatás részeként a depresszió és a szorongás prevalenciáját és az életminőséghez való kapcsolatát vizsgálatuk malignus emlődaganatos betegeknél. A vizsgálatot Budapesten, az Országos Onkológiai Intézet Radiológiai Diagnosztikai Osztályán végeztük. A mintában 221 emlődaganatos nő vett részt. A Rövidített Beck Depresszió Kérdőívet, a Spielberger-féle Vonás Szorongás Kérdőívet és az EORTC QLQ C30 BR23 életminőséget vizsgáló kérdőívet használtuk a felmérésben.

Eredmények: A betegek 11,5%-ánál találtunk klinikai szintű depressziót, 64,3%-nál enyhe depressziós tüneteket, az átlagérték 12,97 pont, (szórás: 4,63), a szorongást illetően 18,8%-nál súlyos, 13,6%-nál enyhe vonás-szorongás értékeket (átlag: 43,35 szórás: 10,31). Szoros összefüggés van a depresszió és a szorongás között ($r=0,758$, $p=0,001$ szinten szignifikáns). Mindkét pszichés zavar szoros összefüggésben áll és megbízható prediktora az EORTC QLQ C30 BR23 kérdőívvel meghatározható globális, funkcionális és tüneti életminőségnek.

Következtetések: A depresszió és szorongás felismerése és pszichés, illetve gyógyszeres támogatása kulcsfontosságú. Alapvetően meghatározza a beteg életminőségét, nagyban segítheti a beteg együttműködését, a küzdő szellem felébresztését.

Célzott terápiás lehetőségek kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatatumorban: afliberceptt el, dasatinibbel, ipilimumabbal szerzett tapasztalataink

[1]Küronya Zsófia; [1]Bodrogi István

[1]Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

Háttér: Kasztrációrezisztens vagy korábbi nómenklatúra szerint hormonrezisztens prosztatadaganatban antiandrogén terápia ellenére a PSA folyamatosan emelkedik (a legalacsonyabb PSA-értékhez viszonyítva legalább 25%-kal), annak ellenére, hogy a szérum-tesztoszteronszint kasztrációs szint alatt van. A kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatatumor prognózisa rossz, a túlélési idő mediánja nem éri el a 2 évet. A docetaxel-terápia mellett is progrediáló betegség kezelésére 2011 márciusában az Európai Bizottság engedélyezte a cabazitaxel használatát a TROPIC vizsgálat eredményei alapján, mely szemiszintetikus taxán. Más szolid tumorokhoz hasonlóan előrehaladott prosztatadaganatban a vizsgálatok középpontjába a célzott kezelések kerültek.

Célkitűzés: Afliberceptt el, dasatinibbel, ipilimumabbal szerzett tapasztalataink bemutatása.

Módszer: Kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatadaganatos betegeinkből 11 beteg kapott afliberceptet és 12 beteg dasatinibet első vonalban docetaxel-kezelés mellett, 6 beteg ipilimumab-kezelést docetaxel- és/vagy mitoxantron-kezelést követően. A betegek bevonása 2009 júliusában kezdődött, az ipilimumab-terápiába való beválasztás jelenleg is tart. A bevont betegek átlagéletkora 63 év, szélsőértékek 46-79. A betegek átlagos Gleason-score értéke: 7,6. Követtük a PSA változását, a metasztázisok számának, nagyságának alakulását, a kezelés mellékhatásait.

Eredmények: Afliberceptet kapó betegeinknél 2 betegnél normalizálódott a PSA-szint, 4 betegnél jelentős csökkenést észleltünk, miközben életminőségük javult. Mellékhatásként egy betegnél alakult ki grade 1-es proteinuria, egy betegnél hipertenziós krízist észleltünk. Dasatinib-kezelésben részesülő betegeinknél 4 beteg PSA-szintje normalizálódott. A protokoll lehetőséget adott arra, hogy 10 ciklus docetaxel után kezelésüket csak dasatinibbel folytathassuk. 4 beteg fél éve csak per os dasatinib-kezelésben részesül, PSA-szintjük nem változott, lényeges mellékhatást nem észleltünk. Ipilimumab-kezelésben részesülő betegeinknél 5 beteg másodvonalban docetaxel-rezisztenciát követően kapja a kezelést, egy beteg harmadvonalban docetaxel- és mitoxantrone-kezelés után. Egy beteg PSA-szintje normalizálódott. 2 beteg PSA-szintje csökkenő tendenciát mutat. Mellékhatásként egy betegnél grade 4-es toxikus hepatopathia alakult ki, mely nagydózisú szteroid- és immunszupresszív szerek alkalmazása mellett rendeződött.

Megbeszélés: A kasztrációrezisztens prosztatadaganat hatékonyabb kezelését a docetaxel-rezisztencia kiküszöbölésétől, valamint a tumorprogressziót célzottan gátló terápiák bevezetésétől várhatjuk. A prosztatakarcinóma progressziója epithelium-stroma interakció okozta mikrokörnyezeti parakrin sza-

bályozási lépésekkel veszi kezdetét, majd a folyamat autokrin szakasszal folytatódik. Ebben a folyamatban terápiás célpont az intracelluláris SRC-gátlás, melyre a dasatinib alkalmas. A VEGF az angiogenezis kulcsfontosságú mediátora, ennek blokkolása új rekombináns fúziós proteinnel, az afliberceptel lehetséges. Az ipilimumab a citotoxikus T-lymphocyta antigén 4-et (CTLA-4) gátló monklonális antitest, mely aktív immunválaszt hoz létre a T-sejtes aktiváció felerősítésével. Az újabb kezelési lehetőségektől azt reméljük, hogy a jövőben egyénre szabható, a betegség stádiumától függő, jól kontrollálható paraméterek mellett folytatott terápia a kasztrációrezisztens metasztatikus prosztatadaganatban szenvedő betegek életkilátásait javítja.

A tumort infiltráló immunsejtek prognosztikai értéke malignus melanómában

[1]Ladányi Andrea; [1]Kiss Judit; [3]Mohos Anita; [4]Somlai Beáta; [2]Liszkay Gabriella; [2]Gilde Katalin; [2]Fejős Zsuzsanna; [2]Gaudi István; [5]Tímár József

Országos Onkológiai Intézet, [1]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [2]Onkodermatológiai Osztály, Semmelweis Egyetem, [3]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [4]Bőr- és Nemikórtani Intézet, [5]II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: A mononukleáris infiltrátum jelenléte illetve mennyisége több daganattípus esetén prognosztikus jelentőségű. Különböző immunsejt-populációk, elsősorban T-limfociták és dendritikus sejtek infiltrációja összefüggést mutatott a daganatok méretével, stádiumával, áttétképzésével, illetve a betegek túlélésével.

Célkitűzés és módszer: Munkacsoportunk primer malignus melanómában egyes immunsejttípusok mennyiségének klinikopatológiai jellemzőkkel és a betegség kimenetelével való összefüggéseit vizsgálta. A CD25 és OX40 aktivációs markereket kifejező T-limfocitákat, a CD1a ill. DC-LAMP markereket hordozó dendritikus sejteket és a CD20-pozitív B-limfocitákat immunhisztokémiai módszerrel mutattuk ki.

Eredmény: Az aktivált T-sejtek peritumorális infiltrációja erőteljesebb volt az 5 éves követési idő során szervi áttétet nem adó daganatok esetében, és korrelált a betegek túlélésével. A dendritikus sejtek mennyisége a melanómák vastagságának növekedésével csökkent, a betegség kimenetelével azonban csak az érett (DC-LAMP+) dendritikus sejtek mennyisége mutatott szignifikáns összefüggést. Vizsgáltuk a tumorimmunológiai kutatásokban eddig kisebb hangsúllyal szereplő B-limfociták jelenlétét is. A CD20+ B-sejtek infiltrációja kifejezettebb volt a nem metasztatizáló vagy csak regionális nyirokcsomóáttétet adó melanómákban, s ennek megfelelően a betegtúléléssel is korrelált. Mind a dendritikus sejtek, mind a B-limfociták mennyisége szignifikáns korrelációt mutatott az aktivált T-sejtek számával, s kombinációban történő vizsgálatuk révén eltérő prognózisú betegcsoportokat tudtunk megkülönböztetni.

Megbeszélés: Eredményeink arra utalnak, hogy az antigénprezentáló dendritikus sejtek, valamint a B- illetve az aktivált T-limfociták szerepet játszanak a melanóma elleni immunválaszban, mely a betegség kimenetelében is tükröződik, azaz mennyiségük prognosztikai markerként alkalmazható.

A munkát az OTKA 72836, az ETT 308/2003 és az NKFP1a-0024-05 grantok támogatták.

Új terápiás lehetőség az immunrendszer stimulálásán keresztül: Ipilimumabbal szerzett tapasztalataink csontmetastasist adó hormonrefrakter prostatacarcinomás betegek kezelésében

[1]Lahm Erika; [1]Vachaja József; [1]Nagy Péter; [1]Pápai Zsuzsanna; [1]Kiss Edina; [1]Uhlyarik Andrea; [1]Sikter Márta

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Podmaniczky utcai telephely, Klinikai Onkológia, Budapest

Bevezetés: A prostatacarcinomás betegek jelentős része már a betegség korai stádiumában hormonrezisztenciát mutat progrediáló csontérintettség mellett. Az ipilimumab új válaszadási lehetőséget rejt ebben a betegcsoportban, az eddig alkalmazott kemoterápiás sémák mellett.

Beteganyag és módszer: Tanulmányunkban kis betegszámú csoportnál alkalmaztunk egy új célzott terápiát, kemoterápia-naiv estekben. Az ipilimumab – humán monoklonális antitest – alkalmazásával T-lymphocytak aktiválása és proliferációja történik természetes immunválaszadás stimulálásán keresztül, melynek következtében a tumorsejtek szaporodása gátlódik. A fázis III vizsgálatba összesen eddig 6 beteget választottunk be. A beválasztás feltételeinek megfelelően progrediáló csontmetastasisban szenvedő, szövettanilag igazolt prostatacarcinomás betegeket, akik tartós hormonterápia mellett emelkedő PSA-értéket is mutatnak. Az ipilimumab/placebo terápiában részesült betegek közül 2 beteg progrediált, 1 beteg teljes regressziót mutatott, 1 beteg a terápiát önként megszakította, 2 beteg eredményei értékelés alatt állnak. A progresszió/regresszió mértékét csontizotóp-vizsgálattal és PSA-értékkel monitoroztuk. Az alkalmazott összdózis 10 mg/kg volt 4 indukciós cikluson keresztül 3 hetenként szoros monitorozás és laborkontroll mellett, majd ezt követően alkalmaztuk a további terápiás ciklusokat. Mellékhatások tekintetében 1 betegnél tapasztaltunk Gr2-es hasmenést, valamint intermittáló haematuria (Gr1-2) jelentkezett. Hospitalizációra mellékhatások miatt egy beteg sem szorult. Gr2-3as májfunkciós értékek emelkedése miatt egy beteg a kezelést önkényesen abbahagyta. A betegek állapotának további monitorizálásához figyelembe vettük a betegek csontfájdalmainak változását illetve csökkenésének mértékét értékeltük, életminőségi kérdőívek alkalmazásával.

Következtetés: Eddigi tapaszlataink alapján a válaszadási arányt, valamint a mellékhatások előfordulását is figyelembe véve a hormonrefrakter, előrehaladott csontmetastasisban szenvedő prostatacarcinomás betegeknél a célzott immunterápia a beteg életminőségét javítja, s úgy tűnik, a prognózis alakulását is pozitívan befolyásolja (előrelépést adhat). További vizsgálatok elvégzése javasolt nagyobb betegszámban, az eddigi sikeres kezelések alátámasztására.

Online eszköz fejlesztése prognosztikus biomarkerek validálására 1297 ováriumtumoros beteg microarray-adatainak felhasználásával

[1]Lánczky András; [2]Győrffy Balázs

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, [2]MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

Háttér: A prognosztikus biomarkerek független és nagy beteganyagon történő validációja a klinikailag is alkalmazható kutatás egyik kulcslépése. Munkánk során egy olyan online eszközt fej-

© Professional Publishing Hungary

lesztettünk, melynek segítségével génexpresszió alapján meghatározható egyes gének túlélésre gyakorolt hatása ováriumtumoros betegeken.

Módszer: Elsőként a klinikai adatokkal együtt elérhető nyers génexpressziós adatokat töltöttünk le a Gene Expression Omnibusból és a The Cancer Genome Atlasból. Összesen 1297 ováriumtumoros mintát találtunk, amelyeket az Affymetrix HGU133A, HGU133A 2.0 és HGU133 Plus 2.0 platformok segítségével mértek le. Az adatok minőségellenőrzése és normalizálása után csak azokat a próbákat tartottuk meg, melyek mindhárom platformon egyidejűleg jelen vannak (n=22 277). Egy gén expressziójának prognózisban játszott szerepét úgy kaphatjuk meg, ha a gén expressziója alapján két csoportba osztjuk a betegeket (medián, alsó vagy felső kvartilis), és a két csoportot Kaplan-Meier túlélési analízissel hasonlítjuk össze. A vizsgált esemény a klinikai adatok szerint lehet relapszusmentes túlélés (n=1290) vagy teljes túlélés (n=1096). Az eszköz online elérhető a www.kmplot.com/ovar címen.

Eredmény: Az általunk fejlesztett eszközt felhasználtuk a szakirodalomban közölt prognosztikai biomarkerek validálására. Összesen 37 korábban javasolt biomarker közül a CA125 (p=3,7e-5, HR=1,4, KI=1,2-1,6), P15 (p=0,0006, HR=1,3, KI=1,1-1,5) és CDKN1B (p=5,4e-5, HR=1,4, KI=1,2-1,6) jelezték előre megbízhatóan a relapszusmentes túlélést ezekben a betegekben. Az eszközzel az is lehetséges, hogy egyszerre vizsgáljuk több gén túlélésre gyakorolt együttes hatását.

Megbeszélés: Összefoglalva, egy online elérhető biomarkervalidációs eszközt fejlesztettünk, melybe integráltuk 1297 ováriumtumoros beteg microarray-adatait, hogy 22 277 gén prognosztikus erejét számolni tudjuk. A rendszer segítségével a szakirodalomban fellelhető 37 biomarker független validációját végeztük el.

PET/CT-vizsgálatok szerepe és terápiamódosító hatása az onkológiai betegek ellátása során. Klinikai tapasztalatok a Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórházában

[1]Landherr László; [1]Sinkó Dániel

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest

Háttér: A PET/CT-vizsgálatok napjainkban egyre nagyobb szerepet kapnak a daganatos betegek ellátása során. A PET/CT nem csak az elsődleges diagnózis felállításában és a differenciáldiagnosztikában segít, hanem hatékonynak bizonyult a betegség követésében, a daganat kiterjedésének pontos megítélésében, metasztázisok igazolásában. Mindezek mellett komoly szerep jut a PET/CT-nek a sugárterápia tervezésében, főként a céltérfogatok definiálásában, a pontos nyirokcsomóstatus meghatározásában, a távoli metasztázisok kizárásában, továbbá a terápiás effektus követésében.

Módszerek: Kórházunk Onkológiai Ambulanciáján 2006 novemberétől 2010 novemberéig összesen 156 alkalommal kértünk PET/CT-vizsgálatot.

Eredmények: A vizsgálati kérőlapon szereplő kérdésekre 82 esetben egyértelmű választ kaptunk. 47 esetben a vizsgálat negatív, daganatot nem igazoló eredménnyel zárult. Bizonytalan, vagy klinikai szempontból nehezen értékelhető lelet 11 esetben volt. Szövettanilag igazolt álpozitív, vagy álnegatív vizsgálat 7 esetben fordult elő. A vizsgálatot megelőzően tervezett, vagy már folyamatban lévő terápia 77 esetben módosult.

Következtetések: Összességében a PET/CT-vizsgálat az esetek több mint felében (55,78%) egyértelműen megválaszolta a klinikus által feltett kérdéseket, és az összes esetek felében a korábban megtervezett onkológiai terápiát is módosította (52,3%).

Az empátia szerepe az orvos-beteg kommunikációban

[1]Lazányi Kornélia

[1]Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Magatartástudományi Intézet, Debrecen

Az empátiás kapcsolat elengedhetetlen része a bio-pszichoszociális orvostudománynak. Az orvos nem képes addig „orvos-gyógyszerré" (Bálint) válni, amíg csupán szaktudását, kognitív képességeit állítja a gyógyítás, a beteg szolgálatába. Az érzelmi ráhangolódás; a beteg pszichés és emocionális helyzetének fel- és elismerése lehetővé teszi a pontosabb diagnózist, az adekvátabb kezelést, és lehetőséget biztosít a beteg számára a kezelést illető döntésekben való nagyobb részvételre, valamint a terápia menetének aktív szereplőként való megélésére. Éppen ezért fontos, hogy minden onkológiai betegekkel dolgozó szakember ismerje az empátiához kapcsolódó pszichés és kognitív folyamatokat. Az empátiának azonban két fajtája van. Bár mindkettő fejlett érzelmi intelligenciát igényel, az érzelmi fertőzésként létrejövő parallel empátia lényegesen több káros hatással jár az azt alkalmazó orvosra nézve. Ennek tudatosítása imaginációs gyakorlatok segítségével lehetséges. Ezzel szemben a reaktív empátia nem csupán kevesebb mellékhatással jár az orvosra nézve, de – céljának megfelelően – a beteg(ek) jól-létét is pozitívan befolyásolja. A reaktív empátia azonban kognitív energiák mozgósítását is igényli az érzelmi intelligencia gyakorlati implementálása mellett, mely több energiát igényelhet, mint a parallel. A reaktív empátia helyzetgyakorlatok segítségével fejleszthető, de legjobban a kollégák irányából érkező társas támogatás segíti elő.

Képalkotók által meghatározható prognosztikai faktorok fej-nyaki daganatoknál

[1]Lévai Andrea; [1]Léránt Gergely; [1]Tóth Erika; [2]Remenár Éva; [2]Boér András; [3]Takácsi Nagy Zoltán; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Fej-Nyaksebészeti Osztály, [3]Sugárterápiás Osztály, Budapest

A fej-nyaki régió tumorainál a legújabb TNM beosztásban is elsődleges prognosztikai szerepe a daganat kiterjedésének, méretének, környezetbe terjedésének van. Ennek meghatározásában a különböző képalkotó diagnosztikai módszerek, leginkább az MRI, CT és a PET/CT szerepét vizsgáljuk. A T stádium meghatározásában nem hagyható figyelmen kívül a fiberoscopos kivizsgálás és a vékonytű-biopszia sem. Az orrgarattumoroknál a T stádium vonatkozásában a parapharyngealis terjedés meghatározó, ez a tényező módosította a T1 és T2 elkülönítését, míg a mesopharyngealis terjedés és az orrüreg érintettsége a prognózis szempontjából háttérbe került. A fej-nyaki régió egyéb daganatainál a T4 stádium a terápiát befolyásoló prognosztikai szempontok alapján felosztásra került: T4a – kis kiterjedésű, T4b – kiterjedt, lokális elváltozás, T4c – távoli metasztázist adó tumorra utal. Az orrgarat-, valamint a pajzsmirigy tumorainál

prognosztikai szempont miatt a nyirokcsomó (N) klasszifikáció eltér a többi fej-nyaki tumortól, mivel az N status számottevően nem módosítja a túlélést. Egyéb nyaki daganatnál a regionális nyirokcsomók áttétes volta kifejezett prognosztikai jelentőségű és azok elhelyezkedése is. Ezért fontossá vált, hogy az N stádium meghatározásában elkülönüljenek a felső nyaki régiók nyirokcsomói (U) az alsóktól (L), a differenciálás alapja a gyűrűporc szintje. A tokáttörés, azaz az extracapsularis terjedés (ECS) jelentősen módosítja a beteg túlélési esélyét, azaz a betegség prognózisát.

Glioblasztóma és high-grade glióma másodvonalbeli bevazicumab-kezelésével szerzett első tapasztalataink

[1]Lövey József; [1]Horváth Zsolt; [2]Bagó Attila; [2]Fedorcsák Imre; [1]Manninger Sándor; [1]Láng István; [1]Polgár Csaba; [1]Kásler Miklós

[1]Országos Onkológiai Intézet, [2]Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

Háttér: A glioblasztómák és high-grade gliómák kezelésében a műtét, sugárkezelés és temozolomide-kezelés után, progresszió esetén további standard kezelés jelenleg nem áll rendelkezésre az Európai Unióban. A bevazicumabot, melyet számos egyéb metasztatikus daganat esetében rutinszerűen alkalmaznak, az Egyesült Államokban és pár európai országban törzskönyvezték a glioblasztómák és high-grade gliómák másodvonalbeli kezelésében. Magyarországon off-label kezelésként egyedi méltányossági kérelem alapján érhető el. Az előadásban a gliómák másodvonalbeli bevazicumab-kezelésével szerzett első tapasztalatainkat foglaljuk össze.

Betegek és módszerek: Az Országos Onkológiai Intézetben 2010. május és 2011. január között 20 betegnél végeztünk másodvonalbeli bevazicumab-kezelést, kéthetente 10 mg/m^2 dózisban. A betegeket 3 havonta, vagy a kérelem leadásához szükséges ütemezésben MR-vizsgálattal követtük. Minden kezelés előtt laborvizsgálatot végeztünk és a mellékhatásokat rögzítettük. Vizsgáltuk a teljes- és progressziómentes túlélést és ezek összefüggését a betegek demográfiai és klinikai jellemzőivel.

Eredmények: A medián követési idő a túlélőkre 9 hónap (6-12). Kilenc nőt és 11 férfit kezeltünk, a medián életkor 52 év volt. A medián összes túlélés 9 (3-12) hónap, a progressziómentes túlélés 7 hónap (2-12) volt. Az alacsony betegszám ugyan nem ad lehetőséget megbízható statisztikai elemzésre, de az eddigi adatok elemzése szerint az összes túlélés nem mutatott összefüggést a nemmel, életkorral, a kezelés előtti általános állapottal, illetve azzal, hogy a betegnél primer vagy szekunder high-grade gliómát kezeltünk. Öt betegnél (20%) kellett antihipertenzív kezelést bevezetni grade 2 hipertenzió miatt. Egy betegnél jelentkezett arcbőrön kiütés, mely esetleg összefüggésbe hozható a kezeléssel. Három betegnél (15%) észleltünk intrakraniális vérzést (grade 2), mindhárom esetben a daganat progressziója idején. E betegek később a betegség progressziója következtében hunytak el. Grade 3-5 mellékhatást nem észleltünk.

Megbeszélés: A bevazicumab hatékonynak és biztonságosnak bizonyult a gliómák másodvonalbeli kezelésében. Eredményeink szinte megegyeznek a referenciának tartható Friedmann-féle vizsgálat eredményeivel. Az betegek túlélésének szórása és az, hogy sem a jelen tanulmányban, sem a szakirodalomban nincs olyan tényező, mellyel a bevazicumab hatékonyságát előre tudnánk jelezni, arra hívja fel a figyelmet, hogy a megfelelő betegkiválasztás és a bevazicumab hatékony alkalmazása érdekében megbízható prediktív biomaker(ek) kimutatására elengedhetetlen szükség van.

Gastrointestinalis stromalis tumor miatt operált betegeink klinikai és patológiai elemzése

[1]Lukász Péter; [1]Sélley Csaba; [1]Szabó Huba Zoltán; [1]Kesserű Balázs; [1]Ecsedy Gábor; [1]Glasz Tibor; [1]Ender Ferenc

[1]Fővárosi Önkormányzat Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórháza, Budapest

A gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST) a gyomor-bél rendszer leggyakoribb, potenciálisan malignus mesenchymalis tumorai, melyek jellegzetes c-kit-pozitivitást mutatnak. Igen ritka a c-kit-negatív GIST, mindössze 1-2%-ban fordul elő. A 2006 óta osztályunkon előforduló GIST esetek (n=8) kórlefolyását és patológiai feldolgozását mutatjuk be, részletesen ismertetünk 3 esetet, melyekből 2 esetben a szövettani vizsgálat c-kit-negatív tumort igazolt. A tumorok lokalizáció szerinti megoszlása a következő volt: gyomor 4, vékonybél 1, sigmabél 1, colon transversum 1, carcinosis peritonei 1 eset.

Esetbemutatás: 1. eset: Folyamatosan növekvő, kompressziós tüneteket okozó, a képalkotó vizsgálatokkal pancreascysta gyanúját keltő tumor miatt végeztünk exploratiót. A mesocolon transversumban elhelyezkedő, cystosus, vérzékeny falú képlet miatt a colon tranversum és gyomor resectiója történt. A beteg zavartalan kórlefolyás után onkológiai osztályra távozott. 2. eset: 5 napos alhasi fájdalmak, lázas állapot miatt végzett hasi ultrahang a bal ovariumból kiinduló abscedáló folyamatnak a lehetőségét vetette fel. Exploratio során a kismedence bemenetét kitöltő porckemény terime miatt Hartmann szerinti sigmaresectiót végeztünk. 3. eset: Felhasi fájdalmak, epigastrialis csecsemőfejnyi rezisztencia hátterében a képalkotó vizsgálatok és az aspirációs citológiai vizsgálat bizonytalan dignitású lágyrészneoplasiát mutatott. Műtét során a gyomorfalat infiltráló tumort távolítottunk el. A fenti eseteket differenciáldiagnosztikai nehézségek, a kiindulási lokalizáció, a ritka c-kit-negativitás és az onkológiai kezelésük tanulságai miatt tartottuk közlésre érdemesnek.

Szemhéjak Merkel-sejtes carcinomájának klinikai jellemzői és kezelése

[1]Lukáts Olga; [2]Remenár Éva; [1]Tóth Jeannette

[1]Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika (Tömő u.), [2]Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

Cél: Négy Merkel-sejtes carcinomás beteg kapcsán ismertetni a nagyon agresszív neuroendocrin eredetű daganat természetét, differenciáldiagnosztikáját és gyógyítási lehetőségeit.

Az esetek bemutatása: Két férfi- és két nőbetegnél (átlagéletkor 80,5 év) diagnosztizáltuk a felső szemhéj Merkel-sejtes carcinomáját. Mind a négy esetben nagyon gyorsan növekvő bőrdaganatot észleltünk. Először a klinikai kép alapján három esetben gyulladás volt a diagnózis, csak egy eset volt klinikailag egyértelmű. Két esetben a daganat észlelésekor már a parotis területében regionális nyirokcsomóáttétet találtunk. Egy esetben a diagnózist tűbiopsziával, két esetben incizionális biopsziával

© Professional Publishing Hungary

igazoltuk, egy esetben a diagnózis a klinkai kép alapján történt. A tumor eltávolítása minden esetben szélesen az ép szövetekben vezetett kimetszéssel történt, egy esetben exenteratiót kellet végezni, valamint a már regionális áttétet mutató betegeknél parotidectomiát. Egyik nőbetegünket krónikus lymphoid leukaemia miatt is kezelték, másik férfi betegünknél többször volt basocellularis carcinoma eltávolítás a hát és kar bőréről, harmadik idős betegünknél az ellenoldali alsó szemhéjon carcinoma basocellulare is látható volt.

Összefoglalás: A Merkel-sejtes tumor ritka, nagyon agresszív lefolyású neuroendocrin daganat, mely idősebb emberekben a napsütésnek kitett bőrön jelentkezik. Ritka előfordulása miatt sokszor késik a megfelelő diagnózis felállítása. Gyors diagnózis és műtéti beavatkozás, a betegek szoros követése (szükség szerint posztoperatív kezelése) szükséges ahhoz, hogy túlélési esélyüket megnöveljük.

Az ionizáló sugárzás fokozza a dendritikus sejtek daganatellenes aktivációját

[1]Lumniczky Katalin; [1]Persa Eszter; [1]Balogh Andrea; [1]Szatmári Tünde; [1]Sáfrány Géza

[1]Országos „Frederic Joliot-Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

Háttér: A daganatkialakulás kezdeti szakaszaiban az immunrendszer képes a tumorsejtek jelentős részét elpusztítani. A tumorellenes immunválasz kialakításában a dendritikus sejteknek van kiemelkedő szerepe, e tulajdonságuk miatt váltak a daganatellenes sejtterápiák egyik fő célpontjává.

Célkitűzés: Kutatásunk célja annak meghatározása, hogy a kis- és nagydózisú ionizáló sugárzás hogyan befolyásolja a dendritikus sejtek funkcióját a daganatellenes immunválasz kialakításában egér tumormodellen.

Módszer: Kis- (0,01 Gy) és nagydózisú (2 Gy) in vivo 60 Co-γ egésztest-besugárzást követően az állatok lépéből dendritikus sejteket izoláltunk, különböző módon (tumorsejt-lizátummal vagy LPS-sel) stimuláltuk azokat, majd naiv állatokba oltottuk intraperitoneálisan. A dendritikus sejtek sejtfelszíni markereinek változását a stimulálás során áramlásos citométerrel mértük. Az immunizálást követően in vivo és in vitro körülmények között is vizsgáltuk a dendritikus sejtek aktivációjának következményeit. Az in vivo modellben az immunizált állatokra B16-OVA tumort oltottunk és a tumornövekedés kinetikáját követtük nyomon. Az in vitro modellben az immunizált állatok lépéből T-sejteket izoláltunk, és tumorsejt-tenyészetre kioltva vizsgáltuk aktivációjukat. A stimulált dendritikus sejtekből, valamint a vakcinált állatokból izolált T-sejtekből RNS-t izoláltunk és a sejtek citokinexpressziós mintázatának vizsgálata valós idejű PCR-rel jelenleg folyamatban van.

Eredmények: Az in vivo nagy dózissal besugarazott egerekből származó, tumorspecifikusan stimulált dendritikus sejtekkel vakcinált egerekben jelentősen lelassult a megfelelő tumor növekedésének kinetikája, illetve a specifikusan immunizált egerekből származó T-sejtek tumorsejtekkel találkozva in vitro jobban szaporodtak. A dendritikus sejtek aktivációja során sejtfelszíni markereik mennyiségi eloszlása is megváltozott.

Megbeszélés: Kísérleteink azt mutatják, hogy a nagy dózisú besugárzás hatására fokozódott a dendritikus sejtek tumorspecifikus aktivációjára, és ez a hatás az immunizált állatok T-sejtjeinek aktivációján keresztül történt. Az alkalmazott kis dózisú ionizáló sugárzás kevésbé befolyásolta a dendritikus sejtek funkcióját.

A PET/CT szerepe az emlőrák diagnosztikájában és kezelésében. Összefoglaló az eddigi ismeretekről és a kutatás új irányairól

[1]Madaras Balázs; [2]Horváth Zsolt; [3]Lengyel Zsolt; [2]Láng István; [1]Kásler Miklós; [4]Borbély Katalin

[1]Országos Onkológiai Intézet, [2]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, [3]PET Pozitron Diagnosztika Központ, [4]PET/CT Ambulancia, Budapest

Háttér: A pozitronemissziós tomográfia (PET) új lehetőségeket hozott a daganatos betegek diagnosztikájában, ugyanakkor az emlőrákos betegek terápiás vezetésében a szerepe még nem tisztázott.

Célkitűzés: Nemzetközi trendek alapján megvizsgáljuk a PET/CT jelenét és jövőjét az emlőrákos betegek kezelésében.

Módszerek: Szisztematikus szakirodalmi áttekintés alapján prezentációnkban összevetjük a hagyományos PET, illetve a kombinált PET/CT értékét. Ismertetjük a PET/CT szerepét a primer tumor diagnosztikában, a betegség stádiumának felmérésében, valamint a kiújulás, távoli metasztázis kimutatásában. Újszerű lehetőség kínálkozik a PET/CT segítségével a primer szisztémás kemo- és endokrin terápia eredményességének korai mérésére. Áttekintjük az új nyomjelzők kifejlesztésében rejlő lehetőségeket a tumor-altípusok, terápiás célpontok meghatározásában, a terápiás érzékenység előrejelzésében, mellyel a PET/CT jelentős mértékben hozzájárulhat az emlőrák kezelésének korszerűsítéséhez.

Eredmények és megbeszélés: A korai stádiumú emlőrák kimutatására a jelenlegi PET technika nem kellően szenzitív és specifikus, ezért nem ajánlott. A lokálisan előrehaladott daganatok lokoregionális stagingjében az eljárás jelentős többletinformációval szolgálhat, és ennek az esetek igen tekintélyes részében terápiás következményei lehetnek. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák esetén a PET/CT használata 42%-ban változtatta meg a klinikai stádiumot. A kiújulás kimutatásban, a távoli áttétek, illetve a szekunder, tercier tumorok detektálásában a PET/CT minden eddigi képalkotó vizsgálatot mind szenzitivitásában, mind specificitásában felülmúl, ezért mielőbbi integrálása célszerű az utánkövetési algoritmusokban. Távoli metasztázis, valamint lokoregionálisan előrehaladott emlőtumorok kimutatásában a PET/CT szenzitivitása 85-100%, specificitása 75-98% között mozgott. Tartósan emelkedett CA 15-3 esetén 51%-ban változtatta meg a terápiát. A terápiás válasz értékelésekor a PET/CT a funkció ábrázolásával egyedülálló lehetőséget kínál. A pozitronemissziós mammográfia (PEM) szerepe egyelőre bizonytalan, értéke vitatott a korai, kicsiny emlőrákok diagnosztikájában. Szerepe lehet a primer tumor, a helyi kiújulás kimutatásában, illetve a primer szisztémás kezelés eredményességének korai értékelésében. Az új nyomjelzőanyagok, biomarkerek használatával lehetőség nyílhat egy képalkotó vizsgálaton belül az anatómiai kiterjedés leírása mellett a tumor-altípus, a várható terápiaérzékenység jellemzésére. Mindezek újszerű segítséget jelenthetnek a terápiás terv individualizálásában, valamint a gyógyszerfejlesztésben.

Az Oncotype DX költséghatékonyságának vizsgálata – az Országos Onkológiai Intézetben szerzett tapasztalataink

[1]Madaras Balázs; [2]Rózsa Péter; [3]Radovics Tibor; [1]Láng István; [4]Nagy Zoltán; [1]Horváth Zsolt

[1]Országos Onkológiai Intézet, [2]MediConcept Kft., [3]Semmelweis Egyetem, Budapest, [4]Med Gen-Sol Kft.

Háttér: Az Oncotype DX (ODX) jelenleg az egyetlen olyan validált és az USA-ban terápiás vezérfonalakban (ASCO, NCCN) ajánlott multigén-expressziós vizsgálat, mely az adott betegre kalkulált pontszám segítségével (recurrence score, RS) képes előrejelezni korai emlőrák esetén a távoli áttétek megjelenésének kockázatát, valamint a kemoterápia sikerességét. Az ODX használatát a hormonreceptor-pozitív (ER+), HER2-negatív korai (I-II.) stádiumú (T1-3N0, T0-2N1, T3N1mi) emlőrákos betegek esetén javasolják.

Célkitűzés: Saját adatok alapján megvizsgálni az ODX költséghatékonyságát.

Módszerek: Az OOI Emlőterápiás Bizottsága előtt 2009-ben 1014 beteg jelent meg, ezek közül 780 beteg esetében hoztunk adjuváns terápiáról szóló döntést. ER-pozitív, HER2-negatív betegsége és stádium I-II betegsége 410 betegnek volt. A betegeket két csoportba osztottuk be: I.: nyirokcsomó-negatív csoport (N-: pT1-3pN0M0, N=306) és II.: 1-3 nyirokcsomó pozitív csoport (N+: pT1-2pN1M0; N=104). Az adatok alapján költséghatékonysági modellt készítettünk. Fő feltételezésünk a következő volt: amennyiben a beteg RS-ja alacsony, akkor nem kell kemoterápiát (KT) kapnia, melynek révén javul az életminőség és csökken a terápiás költség. Az irodalmi adatok alapján a KT alkalmazásában az ODX révén bekövetkezett változás a pN0 csoportban -34,4% és -10% a pN1 csoportban. A KT elkerülése által a minőségi életév-nyereségben (quality adjusted life years, QALY) bekövetkezett emelkedés 0,5 (Simes et al, 2001). Ezen felül, amennyiben a betegnél nem következik be relapszus vagy nem jelenik meg második tumor, akkor ez az érték 0,9, ha pedig relapszusa vagy tumora jelenik meg, úgy 0,7. A terápiás költségek az OEP 2010-es adatbázisából származnak. Az időhorizont 30 év, az 1 éves diszkontálás 5%.

Eredmények: Költséghatékonysági számításaink alapján az ODX hazai – teoretikus – használata kapcsán az ún. költséghasznossági mutató (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 9730 €/QALY-nak adódott. Páciensenként 2462 €-ba kerül 0,2493 megnyert minőségi életév.

Megbeszélés: Az ODX megkönnyíti a terápiás döntések meghozatalát a fenti betegcsoportoknál. A hazai elfogadott és támogatott onkológiai diagnosztikus és terápiás eljárások költséghasznossági értékeit figyelembe véve a kalkulált ICER érték kedvezőnek tartható, így az ODX magyarországi körülmények között költséghatékony diagnosztikus eljárásnak minősül. Szélesebb körű használatának gátat szab az anyagi támogatás hiánya, azonban a befogadási folyamat hazánkban is elindult.

Besugárzással kombinált temozolamid-kezelés hatása glioblasztómás betegek túlélésére, budapesti és pécsi tapasztalatok

[1]Mangel László; [2]Lövey József; [1]Farkas Róbert; [1]Bellyei Szabolcs; [2]Bajcsay András; [2]Németh György; [2]Fodor János; [2]Polgár Csaba

[1]Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs, [2]Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Háttér: Az EORTC-NCIC regisztrációs vizsgálata alapján a temozolamid (Temodal) kemoterápiás kezeléssel kombinált konformális sugárkezelés Magyarországon 2005 őszétől törzskönyvezett kezelési eljárás újonnan diagnosztizált glioblasztómás betegek esetében.

Célkitűzés: Radiokemoterápiás kezeléssel ellátott glioblasztómás betegek esetében a túlélési (és toxicitási) adatok felmérése 2 intézmény tapasztalatai alapján.

Betegek és módszer: Az Országos Onkológiai Intézetben 2005 novemberétől, a pécsi Onkoterápiás Intézetben 2007 áprilisától 2009 márciusáig kezelt 60, illetve 18 glioblasztómás betegnél végeztük a felmérést. A betegek 60/2 Gy összdózisú konformális sugárkezelésben részesültek, napi 75 mg/m^2 temozolamid kezeléssel kombinálva, amelyet legalább 6 ciklus, 5 napos adjuváns temozolamid monokemoterápiás kezelés követett 28 napos időszakokban, napi 150-200 mg/m^2 dózisokban. A kezelés alapfeltétele az ECOG 0-2 státusz volt. Vizsgáltuk az egyes klinikai prognosztikai faktorok (életkor, T státusz, műtéti radikalitás, ECOG státusz, III-IV-V RPA csoportba tartozás) túlélésre gyakorolt hatását, majd csak a budapesti betegeket illetően a túlélési eredményeket egybevetettük a 2000 és 2005 között csak sugárkezelésben (n=34) illetve sugárkezelésben és salvage Temodal és/vagy BCNU kemoterápiában (n=17) részesült betegek túlélési adataival.

Eredmények: A szimultán radiokemoterápiás kezelést 74 (95%), az adjuváns gyógyszeres kezelést 42 (54%) betegnél tudtuk befejezni, a többi esetben állapotromlás, súlyos mellékhatások vagy az együttműködés hiánya miatt a tervezett kezelést előbb komplettáltuk. Gr. 3-4 hematológiai toxicitást 7 esetben (9%) észleltünk. A betegek medián túlélési ideje 14 hónap, a két éves túlélők aránya 31% volt. Univariációs analízis szerint a klinikai prognosztikai faktorok közül a sebészi beavatkozás típusa, az általános státusz, ill. az RPA csoportba tartozás bizonyult meghatározónak ($p<0,05$). A budapesti és pécsi betegek medián túlélése különbözött (14 vs. 17 hónap), de ez nem bizonyult szignifikáns mértékűnek ($p=0,61$, HR=1,17). A radiokemoterápia túlélési eredményei jelentősen meghaladták a csak posztoperatív sugárkezelésben (medián túlélés: 8 hónap, $p<0,0001$, HR=2,79), illetve salvage citosztázisban is (medián túlélés: 12 hónap, $p=0,03$, HR=1,75) részesült betegek túlélési eredményeit.

Megbeszélés: Eredményeink azt bizonyítják, hogy a glioblasztóma radiokemoterápiás kezelése jól tolerálható, hatékony eljárás, a hagyományos kezelésekkel elérhető átlagosan 8–12 hónap túléléssel szemben 14–17 hónapos medián túléléssel lehet számolni. Elmondhatjuk, hogy a magyarországi tapasztalatok megegyeznek a regisztrációs vizsgálatnál észleltekkel, de természetesen a prognosztikai faktorok maximális figyelembevétele rendkívül fontos a kezelés elbírálásánál.

Kezdeti tapasztalataink vesetumoros betegek everolimus-terápiájával

[1]Maráz Anikó; [1]Uhercsák Gabriella; [1]Szilágyi Éva

[1]Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

Célkitűzés: Világossejtes vesetumoros betegeink tirozinkinázgátló (TKI) terápiájának hatástalansága vagy intoleranciája után alkalmazott everolimus-kezelés effektivitásának és mellékhatásainak vizsgálata.

Betegek, módszer: Klinikánkon 2010. szeptember és 2011. június között everolimus-kezelésben részesült betegek adatait elemeztük. Átlagos koruk 66,6 (56-82) év, 2 nő, 5 férfi, performance status ECOG 0-1. Társbetegségeik kezelt hypertonia és

© Professional Publishing Hungary

diabetes mellitus 4-4 esetben. Minden betegnél történt korábban nephrectomia. Előzetes TKI terápia sorafenib 5, sunitinib 2 esetben volt. Az everolimus dózisa napi 10 mg folyamatosan, 4 hetenkénti ciklusokban. Havonta fizikális- és laborvizsgálat történt, a tumorválaszt 3 havonta RECIST szerint értékeltük.

Eredmény: Hét beteg adatait elemeztük. Az everolimus-terápia indításakor az áttétes szervek száma 1-4 (átlag 2) volt, leggyakrabban a tüdőben (5 eset). Jelenleg 6 beteg kezelése zajlik. A leadott ciklusok száma eddig átlag 2 (1-3). Egy beteg kezelését 3 ciklus után progresszió miatt felfüggesztettük. Mellékhatásként grade 1 köhögés, fáradékonyság jelentkezett, valamint 3 betegnél grade 1 vércukorszint-emelkedés (mindhárman ismert cukorbetegek). A betegek performance statusa nem romlott a kezelés alatt.

Megbeszélés: Korai tapasztalataink alapján az everolimus-terápia jól tolerálható, biztonságosan alkalmazható vesetumoros betegek tirozinkináz-gátló terápiájának hatástalansága után. A szer hatékonyságának értékelése folyamatban van, az előadásban tervezzük összefoglalni.

Áttétes vesedaganatos betegek pazopanib-terápiájával szerzett első hazai tapasztalatok

[1]Maráz Anikó; [2]Bodoky György; [3]Bodrogi István; [4]Csejtei András; [5]Dank Magdolna; [3]Géczi Lajos; [3]Küronya Zsófia; [6]Mangel László; [2]Petrányi Ágota; [7]Szűcs Miklós; [4]Zsálek Judit

[1]Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, [2]Fővárosi Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, [3]Országos Onkológiai Intézet, C Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest, [4]Vas Megyei Markusovszky Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely, [5]Semmelweis Egyetem, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest, [6]Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs, [7]Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

Célkitűzés: MSKCC kritériumok alapján jó-, közepes prognózisú, metasztatikus világossejtes veserákos betegeknél alkalmazott első vonalbeli pazopanib-terápia hatékonyságának és toxicitási profiljának értékelése.

Betegek, módszer: 2011. január és május között, hazánk 8 onkológiai centrumában 24 betegnél indult pazopanib-kezelés, 21 adatait elemeztük. Koruk 65,1 (49-81) év, 10 férfi, 11 nő, a MSKCC szerint 3 jó-, 18 közepes prognózisú. Szív- és érrendszeri társbetegség 9, második tumor, hematológiai betegség 2 illetve 1 betegnél volt. A pazopanib dózisa 800 mg volt naponta, 28 napos ciklusokban. Dóziscsökkentést a törzskönyvező vizsgálatban alkalmazottak szerint végeztünk. A tumorválasz értékelése RECIST szerint történt.

Eredmények: Jelenleg 17 beteg kezelése zajlik. A leadott ciklusok átlagos száma 3,5 (1-6). Négy kezelés szünetel vagy leállt mellékhatások (colitis ulcerosa fellángolása, grade 2 hepatotoxicitás, grade 2 hasmenés) miatt, egy esetben progresszió miatt; egy beteg elhunyt egyéb okból. Grade 3 hypertonia és grade 3 hepatotoxicitás 1-1 betegnél alakult ki, mely terápiás szünet és dózisredukció után rendeződött, a kezelés folytatódott. Egyéb mellékhatásként grade 2 hepatotoxicitás (3 eset), grade 1 hypertonia (5 eset), fáradékonyság (4 eset), étvágytalanság (3 eset) és bőreltérés (2 eset) jelentkeztek. 12 betegnél értékelhető eddig tumorválasz: 1 PD, 4 PR, 7 SD (3 minimális regresszió, 3 változatlan, 1 enyhe progresszió).

Megbeszélés: Korai eredményeink alapján a vesetumor első vonalbeli pazopanib-terápiája tolerálható. Hatékonyságának értékelése folyamatban van, melyről az előadásban tervezünk beszámolni.

Fehérjék kölcsönhatásának és aktivitásának új kvantitatív vizsgálati lehetősége in situ

[1]Márk Ágnes; [2]Nagy Noémi; [3]Paku Sándor; [1]Kopper László; [1]Sebestyén Anna

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék, Budapest

A fehérjeműködés és fehérjék közötti interakciók in situ vizsgálata a daganatbiológiai kutatásokban elengedhetetlen. Munkánk során is számos kérdés megválaszolásához van szükség a sejten belüli folyamatok pontosabb ismeretéhez. Morfológiai vizsgálatokban a legtöbb fehérje működése/aktivitása csak immuncitokémiai (ICC) és immunhisztokémiai (IHC) módszerekkel vizsgálható. Ezekkel az adott fehérjék lokalizációja, a daganatsejtek és a mikrokörnyezet expresszióbeli különbségei megfigyelhetőek ugyan, de még az előre lefektetett értékelési kritériumok megfelelő alkalmazása mellett is az IHC-kiértékelés gyakran szubjektív.

Célunk az mTOR-jelút szabályozásának és működésének vizsgálata közben egy olyan új technika beállítása volt, amely módosult fehérjék és fehérjekomplexek mennyiségi vizsgálatára ad lehetőséget in vitro sejtvonalakon és biopsziás beteganyagon is.

A beállított módszerben a vizsgálandó fehérjekomplex két tagját vagy a vizsgálandó fehérjét és annak módosult (pl. foszforilált) formáját két különböző ellenanyag kell felismerje. Ezek meghatározott térbeli közelsége esetén a fluoreszcens Duolink előhívási technika hibridizációs és nukleotidamplifikációs lépések segítségével éles, jól meghatározható, akár leszámolható, pontszerű jeleket eredményez. Mindez kombinálva egy komputeres programmal kvantitatív kiértékelést tesz lehetővé. Munkánkban különböző mTOR-komplexeket, az mTOR aktivitását, valamint célfehérjéi közül a foszforilált riboszomális S6 (pS6) mennyiségét vizsgáltuk ICC/IHC és Duolink előhívás segítségével.

Eredményeink szerint a módszer alkalmas natív sejtekben a fehérjeműködés kvantitatív vizsgálatára. Összehasonlítva a normál fluoreszcens pS6 festést az S6/pS6 kettős jelölés fluoreszcens Duolink előhívásával jelentős különbségeket tapasztaltunk. Míg a sima fluoreszcens pS6 esetében diffúz citoplazmatikus jelölődést kaptunk, addig a kombinált Duolinkes festés egyértelmű pontszerű citoplazmatikus reakciókat mutatott, amelyeket komputeres analízissel számszerűsíteni is lehetett. Az mTOR-gátlók hatására csökkent mTOR-aktivitásoknak, pmTOR- és pS6-expressziós változásoknak Duolinkkel kombinált ICC/paraffinos IHC vizsgálata folyamatban van. Eredményeink alátámaszthatják a módszer alkalmazhatóságát különböző jelátviteli vizsgálatainkban és lehetőség szerint beállítását biopsziás minták hasonló vizsgálatában is.

Támogatások: OTKA81624, ETT105/2009

Rectumtumoros betegeinknél észlelt szinkron második daganat. Terápiás dilemmák

[1]Markó László, [1]Pajkos Gábor, [2]Svébis Mihály

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, [1]Onkoradiológiai Központ, [2]Sebészeti Osztály, Kecskemét

Háttér: A hazai összesített daganatos halálozásban a colorectalis carcinoma (CRC) a második helyet foglalja el (a mindkét nemben első helyen álló tüdőrák mögött). Sajnos az utóbbi öt évben növekedett a morbiditás. A CRC több mint 50%-a a végbélben

fordul elő. Ezek a tumorok ritkán okoznak passage-zavart – sokkal inkább hajlamosak a környezeti infiltrációra – és egyszerű rectalis digitális vizsgálattal felismerhetőek volnának. A rectumtumorok csaknem háromnegyede pedig sigmoideoscopos vizsgálattal kideríthető lenne.

Célkitűzések: Kórházunkban minden újonnan felfedezett daganatos beteg onkoteam elé kerül. Így fordulhatott elő, hogy az onkoterápiás protokoll szerinti korrekt és teljes staging vizsgálatok kapcsán az elmúlt öt évben 11 rectumtumoros betegnél szinkron második daganatot is észleltünk (hólyag, vese, ovárium).

Módszer: Évek óta alkalmazzuk a műtét előtti radioterápiát, illetve a betegek többségénél T3 N0-1 tumoroknál a kemoradiációt. NIH konszenzus alapján a neoadjuváns kezelés előnyösebb, mint a műtét utáni.

Eredmény: A neoadjuváns kezelések hatására jelentősen emelkedett a sphinctermegtartó műtétek aránya. A tumorregressziós grade emelkedésével párhuzamosan nőtt a Dukes B stádiumok száma.

Megbeszélés: Fenti eseteinknél komoly dilemmát okozott a terápiás terv felállítása. Melyik az első, melyik a második tumor? Hogyan alakul a kezelés algoritmusa? Neoadjuváns kezelésnek van-e helye ezekben az esetekben? Minden betegnél szükségünk volt a társ-szakmák véleményére is ahhoz, hogy korrekt döntést hozhassunk. A megszokott kezelési sémákat nem tudtuk átvenni, valódi individuális onkológiai kezelést valósítottunk meg.

A multidiszciplináris onkoplasztikus emlősebészet

[1]Mátrai Zoltán; [2]Gulyás Gusztáv; [1]Tóth László; [1]Sávolt Ákos; [2]Pesthy Pál; [2]Kunos Csaba; [2]Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, [1]Általános és Mellkassebészeti Osztály, [2]Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

A lakossági szűrőprogramoknak, valamint a diagnosztikában és az onkológiai kezelésekben elért fejlődésnek köszönhetően az emlőrák korai stádiumaiban a betegek teljes gyógyulása vált meghatározóvá. Az eredmények az ultraradikális, majd az emlőmegtartó sebészet időszakait követően, korszakváltás elé állítják a daganatos emlősebészetet. Az onkoplasztikus sebészet nemcsak a daganatra, hanem a nőbetegre is fókuszálva, individuális, radikális tumoreltávolítást követően azonnali plasztikai emlőrekonstrukcióval megfelelő esztétikai eredményt hagy hátra. A modern eljárások multidiszciplináris szemléletükben és sebészi technikáikban alapvetően különböznek a hagyományos emlősebészettől. Előadásunkban összefoglaljuk a szigorú onkológiai indikációkat, a diagnosztikus kritériumokat valamint a plasztikai sebészeti rekonstrukciós lehetőségeket, illetve beszámolunk saját eredményeinkről a világirodalmi adatok tükrében.

Célzott sugárkezelés

[1]Mayer Árpád

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológia, Budapest

Háttér: A molekuláris patológia ismerete és a sugárterápia technikai fejlődése alapvető dilemma elé állítja a sugárterápiát. A megavolt-terápiát sugárbiológiai és/vagy technikai alapon lehet/kell optimalizálni.

Célkitűzés: Áttekintést adni a célzott sugárkezelés technikai és molekuláris alapjairól.

Módszer, eredmények: Irodalmi adatok alapján kerülnek ismertetésre: 1. Új megavoltos besugárzási formák (intenzitásmoduláció, képvezérlés, légzésvezérlés, stb.), melyek a klinikai gyakorlatban már megfelelő evidenciával bizonyították az előnyöket, így a célterületen belüli dózisemelés lehetőségét úgy, hogy a környező szövetek sugárterhelése a toleranciadózis alatt marad (prosztata-, fej-nyak-, tüdő-, emlődaganatok, intrakraniális/extrakraniális metasztázisok). 2. Molekuláris alapú célzott gyógyszeres kezeléssel kombinált megavoltos besugárzás szolid tumorokban (tüdő, fej-nyak, emlő, végbél). 3. Csontmetasztázisok célzott izotópterápiája.

Megbeszélés: A sugárterápia technikai fejlesztése, szolid tumorok ismert molekuláris célpontjaiban hatékony gyógyszerekkel lehetőséget teremtett lokálisan hatékonyabb kombinált kezelésre. Jelenleg nagyobbrészt fázis III vizsgálat szintjén elsősorban a toxicitás alapján állnak rendelkezésünkre adatok. Az ún. biológiailag is („optimalizált") célzott sugárkezelés mindenképpen individuális kezelésnek tekinthető, mivel a szolid tumorok molekuláris szintű tulajdonságai határozzák meg a gyógyszeres kezelés formáját (pl. lokálisan előrehaladott fej-nyaki daganatok cetuximab vagy emlődaganatok adjuváns kezelésében trastuzumab kombináció).

Modulált elektro-hipertermia hatásmechanizmusának vizsgálata HT29 xenograft tumormodellen

[1]Meggyesházi Nóra; [2]Andócs Gábor; [1]Krenács Tibor

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]Szent István Egyetem, Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Budapest

Háttér: A kapacitíven kicsatolt modulált rádiófrekvenciás elektromágneses tér (elektro-hipertermia; mEHT) alkalmas daganatok alacsony energiasűrűségű nem-invazív károsítására. Az elektromágneses tér szelektíven feldúsul a daganatban, de a sejtmembránon – elektromos szigetelőképessége miatt – csak kis részben hatol át, így feltehetőleg a sejtfelszíni membránreceptorokon fejti ki hatását.

Célkitűzés: Vizsgálataink során a mEHT hatásmechanizmusát tanulmányozzuk daganat xenograft modellben.

Módszer: Immunhiányos egérben (BalbC/nu/nu) HT29 vastagbélrák-sejtvonalat injektáltunk 6-8 hetes egerek mindkét combtájékának bőre alá, és 18-20 nap elteltével az akkorra 1-1,5 cm átmérőjű tumorokat kezeltük, kontrollként használva az ellenoldali daganatot. Idő-sorozat kísérletünkben a kezelést követően 0, 1, 4, 8, 14, 24, 48, 72, 120, 168, 216 órával az állat feláldozása után a daganatokat szövetvizsgálathoz beágyaztuk. Minden időpontban három állatot, valamint összesen öt (duplatumoros) kezeletlen kontrollt használtunk. A kezeléseket az Oncotherm Kft. által kifejlesztett, LabEHY berendezéssel, egerekre optimalizált elektródrendszerrel végeztük, minden lényeges műszaki és biológiai paramétert rögzítve. A kísérleti állatok jobb combja feletti daganat egyszeri 30 perces kezelést kapott. A szövetmintákból teljes metszeteket, ill. szöveti multiblokkokat (TMA) készítettünk. Morfológiai és immunhisztokémiai vizsgálataink eredményeit digitális mikroszkópia segítségével elemeztük.

Eredmények: A modulált rádiófrekvenciás elektromágneses tér szelektív és progresszív tumorpusztítást eredményezett a da-

© Professional Publishing Hungary

ganat centrumában. A kezelés után 4-14 órával a tumor perifériás régiójában kaszpáz-3-pozitív gyulladásos- és tumorsejtek jelentek meg. A tumor centrális részében a sejtmagok zsugorodása, apoptotikus testek, valamint a DNS-fragmentációt jelző TUNEL-pozitivitás jelentkezett. 48 óra után szignifikánsan több TUNEL-pozitív sejtet mutattunk ki a kezelt oldalon, mint a kezeletlenen. 72 óra után masszívan mieloperoxidáz (MPO) pozitív leukociták (neutrofilek és monociták) jelentek meg az élő és a pusztuló daganat határán. Az leukocita-infiltrációs gyűrű ugyancsak kaszpáz-3- és TUNEL-pozitív apoptotikus jelleget mutatott. A MPO-pozitív gyűrűt kívülről határoló nekrotikus terület a leukociták szerepére utalhat mind a daganat károsításában, mind annak eltávolításában.

Megbeszélés: A fentiek alapján az elektrohipertermia a HT29 vastagbél-adenokarcinóma xenograft masszív elhalását okozza, melyért elsősorban a programozott sejthalál és a következményes akut gyulladás tehető felelőssé.

A PSMB7, mint biomarker az emlőrák terápiájában

[1]Mihály Zsuzsanna; [2]Munkácsy Gyöngyi; [3]Schäfer Reinhold; [4]Győrffy Balázs

[1]Semmelweis Egyetem, hallgató, [2]Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, [3]Charite Universitätsmedizine, Germany, [4]MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

Háttér: A doxorubicin és a paclitaxel az emlőrák kemoterápiájának kulcsfontosságú gyógyszerei, a velük szemben kialakuló kemorezisztencia a terápia hatékonyságának csökkenését eredményezi. A PSMB7 gén terméke a proteaszóma β alegységét alkotó fehérje, amelynek eddig szerepét sem a doxorubicinnal, sem a paclitaxellel szembeni rezisztenciában még nem vizsgálták. Doxorubicin-rezisztens MCF-7 emlőrák-sejtvonalakban a gén szignifikánsan magas expresszióját találtuk, ezért felvetődik az oki szerepének lehetősége a rezisztencia létrejöttében.

Célkitűzés: Kutatásunk célja volt megvizsgálni, vajon a PSMB7 gén RNS-interferenciával való csendesítésének van-e hatása doxorubicin-rezisztens sejtvonalak kemorezisztenciájára, valamint hogy klinikai minták esetében is igazolhatók-e az in vitro eredmények.

Módszerek: A vizsgálat során MCF-7 doxorubicin-rezisztens és -szenzitív emlőrákos sejtvonalakon dolgoztunk. A sejtvonalak rezisztenciáját MTT-teszttel mértük. A kísérlet során RNS-interferenciával elcsendesítettük a célgént, amelyhez saját tervezésű és készítésű siRNS oligókat, valamint siPORT NeoFX transzfekciós reagenst használtunk. A géncsendesítés validálásához az RNS-t RNeasy Mini kittel izoláltuk, majd a gén expresszióját PCR-rel mértük. Transzfekció után 24 órával történt a gyógyszeres kezelés. A leolvasás 72 órával később történt Casy automata sejtszámlálóval háromszori beméréssel. A kísérletet mind doxorubicinnal, mind paclitaxellel elvégeztük háromszori ismétléssel. A www.kmplot.com segítségével 1659 klinikai minta microarrey-s génexpressziós assay-n mért PSMB7 expressziója alapján a relapszusmentes túlélés függvényében készítettünk Kaplan-Meier analízist.

Eredmények: A doxorubicin-kezelés hatására a rezisztens sejtek 79,8%±13,3%-ban maradtak életben. A géncsendesített sejtvonal sejtjeinek 31,8%±6,4%-a élte túl, ami szignifikáns eltérést mutat ($p<0,001$) az siRNS-sel nem kezelt sejtektől. A doxorubicin-szenzitív sejtek 48,3±8,1%-a maradt életben a gyógyszeres kezelést követően. Mivel a doxorubicin-rezisztens sejtvonal paclitaxellel szemben keresztrezisztenciát mutatott, ezért a gén hatásának vizsgálatát ezzel a szerrel kezelt sejteken is elvégeztük. Paclitaxel-kezelés hatására a doxorubicin-rezisztens géncsendesített sejtvonalak 22,6±4%-ban éltek túl, ami szignifikáns eltérést mutat ($p=0,03$) az siRNS-sel nem kezelt sejtektől. A doxorubicin-szenzitív sejtek 43,8±6%-a maradt életben a gyógyszer hatására. Az in silico validálás alapján a PSMB7 lehetséges biomarkere a túlélésnek, mert a PSMB7-et felülexpresszáló és nem felülexpresszáló betegekből származó microarray mintákat összehasonlítva a relapszusmentes túlélésben szignifikáns különbség mutatkozik ($p<10-5$, HR=2,1(1,8-2,5))

Megbeszélés: Eredményeink alapján a PSMB7 gén magas expressziójának géncsendesítése a rezisztens sejtekben a rezisztenciát csökkenti, azaz a doxorubicin- és a paclitaxel-terápia hatékonyabbá válik. Az in silico analízis alapján a PSMB7 gén magas expressziója rosszabb prognózist jelez előre.

A FOXP3+ T-limfociták szerepe a melanomák progressziójában

[1]Mohos Anita; [2]Somlai Beáta; [3]Liszkay Gabriella; [3]Gilde Katalin; [3]Fejős Zsuzsanna; [3]Gaudi István; [4]Plótár Vanda; [4]Ladányi Andrea

Semmelweis Egyetem, [1]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]Bőr- és Nemikórtani Intézet, Budapest, Országos Onkológiai Intézet, [3]Onkodermatológiai Osztály, [4]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

Háttér: A CD4+CD25+FOXP3+ regulátor T-sejtek (Treg) jelentős szerepet játszanak a saját szövetek iránti immuntolerancia fenntartásában, az autoimmun folyamatok visszaszorításában, ugyanakkor gátolhatják a hatásos tumorellenes immunválasz kialakulását, ezáltal elősegíthetik a daganatok progresszióját. A humán szolid tumorok, mint például a melanomák gyakran infiltráltak számos immunsejttel, közöttük Treg-sejtekkel.

Célkitűzés és módszer: E sejtek lehetséges prognosztikai jelentőségét vizsgáltuk primer melanomákban és melanomás betegek sentinel nyirokcsomóiban (SLN). Összesen 97 beteg primer tumorát és 56 beteg 94 SLN-mintáját dolgoztuk fel. A primer melanomákban a FOXP3 elleni antitest alkalmazásával immunhisztokémiai módszerrel kimutatott Treg-sejtek mennyiségét klinikopatológiai jellemzők, illetve a betegség kimenetelének vonatkozásában elemeztük. A FOXP3+ limfociták sűrűségét összehasonlítottuk metasztázist hordozó és tumormentes SLN-ben, illetve kiszámítottuk minden betegre vonatkozóan az egyes nyirokcsomókban meghatározott értékek átlagát, s ezeket elemeztük a daganatprogresszió és a betegek túlélése függvényében.

Eredmény: A primer tumort infiltráló FOXP3+ sejtek mennyisége a vizsgált paraméterekkel nem mutatott összefüggést. Nem találtunk szignifikáns különbséget az áttétes és nem áttétes nyirokcsomók között, illetve a progrediáló és nem progrediáló betegek nyirokcsomói között sem a FOXP3+ sejtek denzitásában. Azoknak az SLN-pozitív betegeknek a nyirokcsomói azonban, akiknél az 5 éves követési idő során progresszió következett be, a többi csoporthoz viszonyítva jelentősen nagyobb Treg-denzitást mutattak. A progressziót mutató betegek között lényegesen nagyobb arányban fordultak elő olyan esetek, ahol az őrszemnyirokcsomókban a FOXP3+ limfociták átlagos mennyisége magas volt (82% vs. 47%).

Megbeszélés: Eredményeink arra utalnak, hogy szemben a primer melanomákkal, amelyek esetében a regulátor T-sejtek mennyiségének nincs prognosztikus jelentősége, jelenlétük az őrszemnyirokcsomókban hordozhat klinikai szempontból lényeges információt.

A munkát az OTKA 72836, az ETT 308/2003 és az NKFP1a-0024-05 grantok támogatták.

Szérum TARC- és IL-6-szintek meghatározása klasszikus Hodgkin-lymphomában

[1]Molnár Zsuzsanna; [1]Deák Beáta; [2]Kapuvári Bence; [2]Kovács Judit; [1]Rosta András; [1]Szaleczky Erika; [1]Varga Fatima; [2]Vincze Borbála

Országos Onkológiai Intézet, [1]A Belgyógyászati Onkológiai Osztály, [2]Biokémiai Osztály, Budapest

Háttér: A citokinek és a kemokinek, mint szérum-biomarkerek, egyre fontosabb szerepet játszanak a rosszindulatú daganatos betegségek diagnosztikájában és prognosztikájában. A klasszikus Hodgkin-lymphoma (kHL) jellemzője, hogy a daganatos sejtek – Hodgkin- (H) és Sternberg-Reed (SR) – citokintermelésük segítségével szoros kapcsolatot tartanak fenn mikrokörnyezetükkel. A többségében T-lymphocytákkal (CD4+TH2) körülvett H és SR sejtek részben citokineket (interleukin /IL/-5, -6, -7, -9, -10, -13), részben kemokineket („thymus and activation-regulated chemokine" /TARC/CCL17/) szekretálnak, melyek biztosítják a malignus sejtek proliferációját és túlélését. Irodalmi adatok szerint klasszikus Hodgkin-lymphomás aktív betegek szérumában magas TARC-koncentráció és esetenként emelkedett IL-6-érték észlelhető. A megfigyeléseket saját korábbi méréseink is alátámasztják.

Célkitűzés: Munkánk során vizsgáltuk kHL-s betegek szérum-TARC- és IL-6-koncentrációjának és a betegség státusának (remisszió vagy aktív betegség) kapcsolatát.

Módszer: A méréseket szilárd fázisú, nagy érzékenységű ELISA technikával, IL-6 Quantikine (érzékenység <0,7 pg/mL), valamint Human CCL17/TARC Quantikine (érzékenység <7,0 pg/mL) kitek alkalmazásával végeztük. Az adatok kiértékelésére MedCalc Orvosi Statisztikai programot használtunk. 74 aktív és 85 remisszióban lévő, szövettanilag igazolt, klasszikus Hodgkin-lymphomás beteg (81 nő és 78 férfi), és 20 egészséges kontroll vizsgálatát végeztük el, esetenként több alkalommal. A betegek klinikai állapotának meghatározása képalkotó diagnosztikai eljárásokkal, egyéb laborvizsgálatokkal és fizikális vizsgálattal történt.

Eredmények: A szérum-TARC-szintet 179 esetben (74 aktív betegségben, 85 remisszióban, 20 egészséges kontroll), a szérum-IL-6-koncentrációt 157 esetben (58 aktív betegségben, 79 remisszióban, 20 egészséges kontroll) határoztuk meg. Az aktív betegek (n=74) TARC-koncentrációjának medián értéke 3128 pg/mL (95% konfidencia intervallum (CI): 2508,29-3438,73 pg/mL). Remisszióban lévő betegek (n=85) esetében a medián érték 406 pg/mL (95% CI: 373,47-448,53 pg/mL). A kontrollok medián értéke 113,5 pg/mL. A két betegcsoport között a Mann-Whitney (nem parametrikus) teszt szignifikáns (p<0,0001) eltérést mutatott. A szérum TARC küszöbérték-koncentráció meghatározása (mérési szám: 386) ROC-görbe analízissel történt (küszöbérték-koncentráció: >797 pg/mL; szenzitivitás: 91,5% és specificitás: 87,3%). Aktív (n=58) betegek esetében a szérum-IL-6-szint medián értéke 5,62 pg/mL (95% CI: 4,42–7,44 pg/mL), míg remisszió esetén (n=79) 2,32 pg/mL (95% CI: 2,09-2,65 pg/mL). A betegcsoportok között szignifikáns (p<0,0001) eltérést tapasztaltunk. Eredményeink alapján (mérési szám: 316) a küszöbérték-koncentráció: >3,37 pg/mL, szenzitivitás: 74% és specificitás: 66,4%. A szérum-TARC- és az IL-6-szintek (mérési szám: 315) között szignifikáns (p<0,0001) összefüggést tapasztaltunk (Spearman's korrelációs koefficiens: 0,374; 95% CI: 0,275–0,465).

Megbeszélés: A szérum-TARC-szint ismerete saját tapasztalataink és irodalmi adatok alapján is jelentősen hozzájárulhat a kezelés hatékonyságának értékeléséhez, segíthet a relapsus korai felismerésében. A TARC-szint prognosztikai értékének és az IL-6-szint jelentőségének megítéléséhez még további vizsgálatok szükségesek.

Ezerarcú melanoma – differenciáldiagnosztikai buktatók

[1]Mónos Zsuzsa; [2]Fejős Zsuzsanna; [3]Plótár Vanda

[1]Magánrendelő, [2]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Bőrgyógyászati Osztály, [3]Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

Háttér: A rosszindulatú daganatok közül a melanoma malignum incidenciájának növekedése a legmagasabb napjainkban. Számos fejlett országban a prevenció jelentőségét felismerték és támogatott, széles körű alkalmazásával a mortalitás aránya lényegesen csökkent. Hazánkban a melanoma-szűrőprogramok megszervezése és lebonyolítása egyelőre csak társadalmi szervezetek kezdeményezésével valósul meg. A prevenció jelentősége abban rejlik, hogy a betegség korai felismerésével, az időben elvégzett sebészeti beavatkozással a melanoma gyógyítható lenne.

Célkitűzés, módszer: A szerzők közel 20 éves tapasztalataik alapján különböző típusú, diagnosztikai nehézséget jelentő melanomákat mutatnak be. Felhívják a figyelmet, hogy jellegzetes makroszkópos illetve dermatoszkópos struktúrabeli eltérések nem mindig láthatók, és még a gyakorlott szakembernek is problémát jelenthet a helyes diagnózis felállítása. Ehhez elengedhetetlen a beteg részletes kikérdezése, az érintett elváltozásra vonatkozó pontos anamnézis (változás az anyajegyben az utóbbi időben, viszketés, gyulladás, fájdalom, nedvedzés, leégés, szoláriumozás, stb.). Az esetek nagy részében a hisztológiai vizsgálat adta meg a helyes választ, azonban előfordult, hogy még a patológusnak is komoly kihívást jelentett a pontos diagnózis felállítása. A szerzők a bemutatott eseteken át részletezik a Spitz naevus – spitzoid melanoma, Reed naevus – in situ melanoma, regressziós melanoma, subungualis naevus – subungualis melanoma, – pyogen granuloma – exulcerált melanoma, vulva lentiginosis – vulva melanoma, keratosis seborrhoica, dermatofibroma – desmoplasticus melanoma, basocellularis-planocellularis carcinoma, ill. egyéb bőrfüggelék-daganatok felismerésének buktatóit és differenciáldiagnosztikai kihívásait, azokat az eseteket, melyekben a melanoma utánozza a fenti elváltozásokat, s melyeknek növekvő száma az utóbbi időben szintén nehezíti az egyébként is nagy szakértelmet igénylő felismerés lehetőségeit.

Eredmény, megbeszélés: A melanoma korai felismeréséhez gyakorlott dermato-onkológusoknak is fontos a makroszkópos, dermatoszkópos jelek felismerésén túl a beteg részletes kikérdezése, az anamnézis pontos felvétele, kitérve a beteg rizikófaktoraira, napozási szokásaira és a bőrelváltozás tulajdonságaira. A nagyság-, alak-, szél- és színváltozás mellett a leégés, szoláriumozás,

© Professional Publishing Hungary

gyulladás, sérülés, viszketés, nedvedzés, fájdalom mindig figyelmeztető jelek, és nem típusos kép esetén a sebészeti eltávolítás és szövettani vizsgálat a választandó lépés.

Tüdődaganat kemoterápiás kezelése mellett észlelt korai és késői hányinger-hányás gyakorisága különböző antiemetikus kezelések mellett

[1]Müller Veronika; [1]Tamási Lilla; [1]Szondy Klára; [1]Gálffy Gabriella

[1]Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A tüdőrák kezelésében alkalmazott kemoterápiák jelentős része nagyon emetogén, a rendelkezésre álló antiemetikus kezelések eredményességéről, ezáltal a betegek életminőségének javításáról azonban nem áll rendelkezésre pontos felmérés. A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 6 egymást követő héten alkalmazott, már legalább egy ciklus kemoterápiás kezelésben részesült páciensek (N=47, nő:férfi=23:24, átlagéletkor: 58,7 év) körében kérdőíves felmérést végeztünk citotoxikus kemoterápia okozta hányinger-hányás (CINV) előfordulásáról. A tünetek súlyosságát vizuális analóg skálával értékeltük (VAS 1-100). Rögzítettük az alkalmazott antiemetikus kezelést (ondansetron, granisetron, aprepitant). A páciensek 49%-a részesült cisplatin-, 28% carboplatin-alapú kezelésben, 23% platinamentes monoterápiában, leggyakrabban (81%) első vonalban. A kezelést követő első napon 57% (erősség átlaga VAS: 27), a 2-5. napon 53% (erősség átlaga VAS: 20) panaszolt CINV-t. A panaszokra az első napon 85%, a 2-5 napon 78% kapott kezelést. Carboplatin és monoterápia mellett is jelentős volt az első 5 napon a CINV (45-54%). A betegek 76%-a csak setron-, 21%-a aprepitant-terápiában is részesült. Az aprepitant-kezelés szignifikánsan csökkentette a 2-5. napon észlelt panaszokat. A tüdőrák kezelésében alkalmazott kemoterápiák mellett gyakori a kezelést követő első 5 napon a CINV, mely valamennyi alkalmazott citotoxikus kezelés mellett jelentősen rontja a betegek életminőségét. Cisplatin mellett kombinált antiemetikus (aprepitant és ondansetron) kezelésben részesülőknél jelentősen csökkent mind a korai, mind a késői hányinger és hányás. Eredményeink alapján valamennyi kezelés mellett gyakori a CINV, ezért nagyobb figyelmet kell fordítani a páciensek tüneteire és a megfelelő kezelésre.

Az arcüregi malignus tumorok nyaki metastasisainak kezelése

[1]Müller Zoltán; [1]Vityi Tamás

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Fül-Orr-Gége és Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

Háttér: A regionális metastasisok megjelenése meghatározó tényező a rosszindulatú daganatok, így a fej-nyaki tumorok és azon belül az arcüreg-neoplasmák prognózisában. Egyértelműen rontják a betegek életkilátását. Ezért a nyaki nyirokcsomó-régiók ellátása legalább olyan fontosnak tűnik, mint az elsődleges tumoré. Az arcüreg malignus daganata ritka, az összes fej-nyaki tumor mintegy 3%-át teszi ki. E daganat nyaki metastasisának megjelenési gyakorisága a primer kezelést követően 10–30%-ra tehető az irodalmi adatok alapján. Az arcüreg rosszindulatú daganatának elsődleges ellátása általában műtét és posztoperatív sugárkezelés (radio-kemoterápia). Az N0 nyaki régió elektív besugárzásával kapcsolatban az egységes álláspont még csak kialakulóban van.

Célkitűzés: Áttekintjük az arcüregi malignus daganatok nyaki metastasisainak kezelését saját anyagunk kapcsán.

Módszer: Osztályunkon 1989 és 2010 között a sinus maxillaris malignus tumora miatt 8 betegen végeztünk műtétet. Két betegnél észleltünk az elsődleges kezelés után kialakuló nyaki metastasist. A szövettanilag planocellularis carcinomának bizonyuló, nagy kiterjedésű daganatok maxillo-ethmoidalisan helyezkedtek el. Mindkét betegen külső feltárásból partialis maxillaresectiót és ethmoidalis tumorresectiót végeztünk. Egyik betegnél a tumor mérete szükségessé tett orbitalis exenteratiót és temporalis myofascialis reconstructiót. A betegek posztoperatív, lokális sugárkezelésben részesültek, az egyik esetben concomitans kemoterápiával kombinálva. Mindkét betegnél egy év múlva aspiratiós cytologiával igazolt nyaki metastasist találtunk. Módosított radicalis nyaki block-dissectiót végeztünk, majd posztoperatívan, az azonos oldali nyaki nyirokrégiók területére az egyik beteg egyedüli sugárkezelést, a másik radio-kemoterápiát kapott.

Eredmény: A betegek primer ellátását követően 8 betegből 2-nél alakult nyaki ki metastasis. Az orbitalis exenteratio kiegészítéssel operált beteg lokálisan és regionálisan tumormentes hat éve, távoli áttétet nem észleltünk. A másik beteg nyaki metastasisának a kezelése ebben az évben történt, így a tumormentes túlélés mértéke nem megítélhető.

Megbeszélés: Míg az arcüreg primer, malignus tumorainak a műtétje gyakran nagy kihívás elé állítja a sebészt, addig a nyaki áttétek operációja egy átlagos fül-orr-gégész számára általában nem jelent komoly problémát. Az arcüreg malignus daganatainál az irodalmi adatok nem egységesek az N0 státusú, nyaki nyirokrégiók elektív ellátásával kapcsolatban. Egyesek indikáltnak tarják az N0 nyak irradiációját helyileg előrehaladott laphámráknál, dedifferenciált carcinománál, recidívánál vagy ha a daganat olyan anatómiai struktúrákat (pl. nasopharynx) infiltrál, amelyek gazdag nyirokellátással rendelkeznek. Az N+ nyak dissectiója után a posztoperatív irradiatio irányelvei szerinti sugárkezelés, adott esetben radiokemoterápia jön szóba. A saját, kisszámú betegcsoport adatai meghatározó következtetések levonására nem alkalmasak, de jelzésértékű, hogy a kezdetben negatív nyakon a betegek egynegyedénél metastasis alakult ki, ami – legalábbis adott esetben – az N0 nyak elektív ellátása mellett szól.

A foglalkozás-egészségügyi ápoló feladata és szerepe a hepatitis B elleni oltások felvételében az Országos Onkológiai Intézetben

[1]Nagy Béláné

[1]Országos Onkológiai Intézet, Foglalkozás-egészségügyi Szolgálat, Budapest

Az egészségügy Magyarországon az egyik legnagyobb számban foglalkoztat munkavállalókat. Ebben a nemzetgazdasági ágazatban számtalan munkahelyi egészségi kockázat van jelen, ezért foglalkozás-egészségügyi szempontból „veszélyes üzemnek” tekintendő. A foglalkozás-egészségügyi egészségkárosító kockázatok közül jelentőségüknél fogva kiemelendők a biológiai kóroki tényezők: a hepatitis B, C, és a HIV vírus. Irodalmi adatok szerint, ha a magyarországi foglalkozási megbetegedéseket a munkavállalói létszámra standardizáljuk, akkor ennek a mutatónak az alapján az egészségügy a bányászat után a legveszélyesebb „iparág”. A magyarországi egészségügyben a foglalkozási megbetegedé-

sek incidenciája a 90-es években jóval alacsonyabb, mint a 80-as években volt, és a csökkenő trend megfigyelhető a 2000-es évek elején is. Ugyanakkor a hepatitiszek – amelyek sokszor letális kimenetelűek és szinte kizárólag egészségügyi dolgozók körében alakulnak ki – elfogadhatatlanul magas számban fordultak elő az új évezred első éveiben is. Az egészségügyben mindig jelen levő hepatitis B-fertőzés veszélye miatt a foglalkozás-egészségügyi szolgálat egyik elsődleges feladata a dolgozók védőoltása, amellyel kapcsolatos szervezési, adminisztratív feladatok ellátása komoly terhet jelent a szolgálat számára. Ebben a szakmai munkában az orvos kitűnő segítséget kap a foglalkozás-egészségügyi szakápolótól. Azonban a preventív munkaegészségügyi intézkedés – a védőoltások felvétele – csak akkor lesz eredményes, ha azt a személyi állomány teljes mértékben támogatja. Az oltások felvételének hatásossága akkor növelhető, ha az beilleszthető a rendes kórházi gyakorlatba és abban együttműködik a foglalkozás-egészségügyi szolgálattal a kórházhigiéné, a munkavédelem, a humánpolitikai osztály és a menedzsment. Az előadó egy, az Országos Onkológiai Intézetben működő jó gyakorlatot mutat be előadásában. A jelenlegi gyakorlat minden előzetes munkaköri alkalmassági vizsgálat során a hepatitis B és C vírus szerológiai vizsgálata. Aki nem védett (vagy elmondása szerint védőoltást soha nem kapott), annak az előzetes vizsgálat során megkezdődik az immunizálása. A jelenlegi oltottsági arány 99,2%. A munka sikeréhez hozzájárul, hogy személyes beszélgetés kapcsán tájékoztatást kapnak a munkavállalók a fertőzés veszélyéről, a megelőzés fontosságáról, a védőoltás jelentőségéről. Emellett csoportos oktatás is történik. A fentiek ellenére egy-egy alkalommal olyan munkavállalóknál is felmerült a fertőzés gyanúja, akik nem a közvetlen betegellátásban dolgoztak.

Doxorubicinnel való kemoterápiás kezelés hatására a vörösvértestekben kialakuló oxidatív stressz mérése és annak szerepe a gyógyszer hematológiai toxicitásában

[1]Nagy Péter; [1]Budai Barna; [1]Ballagó Krisztina; [1]Szűcs Judit; [1]Makácsné Polényi Csilla; [1]Nagy Attila; [2]Csuka Orsolya; [3]Ottó Szabolcs; [4]Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, [1]Molekuláris Immunológia és Toxikológia Osztály, [2]Patogenetikai Osztály, [3]Központi Laboratórium, [4]Fej-Nyaksebészeti Osztály, Budapest

Háttér: A doxorubicin antitumor aktivitása mellett komoly problémát jelentenek mellékhatásai, mint például a dózisfüggő kardiotoxicitás vagy anémia. E toxikus mellékhatások molekuláris mechanizmusai nem teljesen tisztázottak, de az irodalomban egyre több bizonyíték utal arra, hogy szabadgyökök és oxidálószerek generálása révén történik. A doxorubicin egy kinonszármazék, ami a vörösvértestekben (vvt) oxi-hemoglobinnal való reakció révén hidrogénperoxidot generálhat. Ez a hemoglobin oxidációján keresztül hozzájárulhat anémia kialakulásához. Megelőző kutatási eredményeink rámutattak arra, hogy a legtöbb sejten belül a H_2O_2 elsődleges targetje a peroxiredoxin (Prx) fehérjecsalád (Nagy et. al. JBC, 286, 18048). Ez nagy koncentrációjuk mellett a H_2O_2-dal szemben tanúsított kimagasló reaktivitásuknak köszönhető.

Célkitűzés: A vvt-kben lévő Prx2 redoxreakcióinak vizsgálata doxorubicin-kezelés hatására és esetleges szerepének tisztázása a tapasztalt toxicitás kialakulásában.

Módszer: Western-blot analízis segítségével specifikusan tudjuk detektálni a Prx-ok oxidációs állapotát a sejten belüli különböző kompartmentekben. Ezen túlmenően a sejt másik fő antioxidánsának, a redukált glutationnak (GSH) a redox állapotát is vizsgáltuk, alkilálást és HPLC-s elválasztást követő fluoreszcens detektálási módszerrel. A hemolitikus anémia kialakulásában szerepet játszó hemoglobin (Hb) oxidációt spektrofotometriásan követtük.

Eredmény: In vitro kísérleteket végeztünk a vvt-kben doxorubicin hatására bekövetkező sejten belül lejátszódó oxidációs reakciók detektálására. A kezelés következtében a Prx2 és a GSH dózisfüggő oxidációját tapasztaltuk. Vizsgáltuk a reakció időfüggését és a két antioxidáns regenerálásáért felelős biokémiai rendszerek hatékonyságát. Kísérleteink arra utalnak, hogy egészséges vvt-kben a gyógyszer jelentős mennyiségű H_2O_2-t generál, ami a Prx2-vel hatékonyan reagál. A GSH oxidációja a Prx2-vel egyidőben kezdődik, de Hb-oxidációt csak a Prx2 teljes oxidációja után detektáltunk. Ekkor még jelentős mennyiségű GSH volt jelen, ami arra utal, hogy a Prx2 elsődleges szerepet tölt be a vvt-k H_2O_2 okozta hemoglobin-oxidációjától való védelmében. Glükóz jelenlétében jelentős Prx2- vagy GSH-oxidációt nem tapasztaltunk, ami arra utal, hogy a glükóz-6-foszfát ciklus által termelt NADH (a tioredoxin és glutation-reduktáz rendszereken keresztül) effektíven regenerálja a Prx2 és a GSH redukált formáit. A doxorubicinnel kezelt betegek vvt-inek vizsgálatai folyamatban vannak.

Megbeszélés: Kísérleti eredményeink alátámasztották, hogy doxorubicin hatására a vvt-kben szignifikáns redox terhelés figyelhető meg. A Prx2 H_2O_2-ra való nagy specificitása arra utal, hogy a sejt redox terhelése javarészt H_2O_2 képződésének tulajdonítható. Bár az egészséges sejtek hatékonyan közömbösítik a folyamatosan képződő H_2O_2-t, érdekes lehet, hogy ez miként befolyásolja a redox jelátviteli folyamatokat, amikben a Prx2-nek igazoltan meghatározó szerepe van. Kísérleteink arra is rávilágítanak, hogy a Prx2-nek még – az eddig elsődleges antioxidánsnak tekintett – GSH rendszernél is fontosabb szerepe van a hemoglobin oxidációjának védelmében. Ez magyarázatul szolgálhat arra, hogy míg a kataláz- és glutationperoxidáz-deficiens egerekben nem tapasztaltak hemolízist, a Prx2-hiányos egerek hemolitikus anémiában szenvednek.

Ritka örökletes daganatok

[1]Nagy Péter; [1]Lahm Erika; [1]Pápai Zsuzsanna

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Háttér: Az összes daganatos megbetegedés közel 5%-a örökletes, mely daganatsyndromaként, vagy genetikai betegség daganatos szövődményeként jelenhet meg.

Célkitűzés, módszer: Saját anyagunkból 7 beteg esetén keresztül mutatjuk be e ritka daganatok megjelenését és onkológiai kihívását.

Eredmény: 2004. 02. hó és 2011. 08. hó között öt Recklinghausen-syndromás (autoszomális domináns) beteget kezeltünk daganatos betegség miatt. E syndromára leginkább a sarcoma kialakulása jellemző. Két beteg a syndromában leggyakrabban előforduló malignus perifériás ideghüvelytumor (MPNST) miatt kapott kezelést (4 seria monoEPI + 5x4 Gy palliativ irrad. + 2 seria VIP illetve 5 seria monoEPI + 3 seria VIP). Az első beteg, akinek kórelőzményében már szerepelt pheochromocytoma, az MPNST diagnózisát követően 15 hónappal, a második beteg 14 hónappal

© Professional Publishing Hungary

exitált a betegség progressziója következtében. A Recklinghausen-syndromás paciensek között ritkaságnak számít a 39 hónappal ezelőtt felfedezett duplex emlőtumoros (high-grade comedo DCIS + apocrin DCIS) betegünk. Műtétet követően adjuvánsan 6 seria FEC, 6 Tax + CBP, 3 MMM-t kapott, majd jelenleg vinorelbin-terápiában részesül. Betegsége lassú progresszióban van. Synovialis sarcomás betegünk 7 seria EPI protokoll szerinti kezelésben, 15x3 Gy irradiatióban, 6 seria VIP- és 1 DTIC-kezelésben részesült, a diagnózistól számított 22 hónapos volt a túlélése. Még ritkább sarcomatípust diagnosztizáltak 2004. 02. hóban azon férfi betegünknél, akinél lágyrésztumor-eltávolítás történt: a hisztológia extraossealis osteosarcomát igazolt. Postoperativ irradiatiót követően 2004. 04. hóban localis recidiva miatt reoperatio vált szükségessé, amit ismételt sugárkezelés, valamint 2 seria COSS protokoll szerinti kemoterápia követett. A beteg jelenleg is komplett remisszióban van (CR) (a remisszió időtartama: 86 hónap). Autoszomális domináns öröklődésű betegség a Li-Fraumeni-syndroma, melyben egyik osteosarcomás betegünk szenved. A 2010. 11. hóban felfedezett sarcoma műtéti eltávolítása után COSS protokoll szerinti kemoterápiát kapott 2011. 07. hóig. Jelenleg recidiva miatt reoperatióra készül. A Rothmund-Thomson-syndroma (poikiloderma congenitale – autoszomális recesszív) is a rendkívül ritka betegségek közé tartozik. Fiatal betegünknél már gyermekkorban bal oldali alsóvégtagi osteosarcomát diagnosztizáltak (2001. 06.). Műtét és COSS protokoll szerinti kezelés után komplett remisszióba került. 2009. 03. hóban második primer tumorként a jobb alszáron jelentkezett osteosarcoma. Ennek műtéti eltávolítása után módosított COSS protokollt alkalmaztunk, amely után jelenleg komplett remisszióban van (122/29 hónap).

Megbeszélés: Eseteink felhívják a figyelmet arra, hogy a genetikai betegségekhez gyakrabban társulnak daganatok, akár többszörös daganatok is. Kezelésük a prediszpozíció nélküli tumoros betegek kezelésével megegyezik, a terápiák eredményei pedig gondos vezetés mellett nem maradnak el a genetikai alapbetegségben nem szenvedők eredményeitől.

Eredményes kombinált biológiai-kemoterápiás kezelés IV. stádiumú gyomorrákos betegünknél – Esetbemutatás

[1]Nagy Tünde; [2]Gődény Mária; [3]Tóth László

Országos Onkológiai Intézet, [1]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, [2]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [3]Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Esetismertetés: Az 54 éves nőbeteg időszakos epigastrialis panaszai hátterében a kivizsgálás 2009 őszén a gyomor corpus-antrum határon exulcerált daganatos elváltozást igazolt. 2010. aug. 11-én az Országos Onkológiai Intézet Sebészeti Osztályán exploráció történt, melynek során a lokálisan előrehaladott folyamat műtétjétől eltekintettek (a gyomor antrum corpusának megfelelően mind a kis-, mind a nagygörbületi oldalon a zsírszövetbe terjedő tumoros folyamatot igazoltak, az arteria gastrica sinistra mentén megnagyobbodott nyirokcsomókat, 1 nyirokcsomó eltávolítva, fagyasztás során metastasist igazolt). Neoadjuváns kemoirradiációs kezelést követően second look műtét során 2010. dec. 7-én gastrectomia + oesophagectomia + jejunostoma történt. Hisztológia: Grade III adenoca., ypT3 ypN(0/8), vascularis invázió R0. A high-risk adenoca. miatt adjuváns céllal MTC-CIFU kemoterápiás kezelést kapott a beteg 2011. ápr. 13-ig. Kontroll képlakotó vizsgálatok ekkor multiplex hepatikus disszeminációt igazoltak. HER2-pozitivitás alapján Herceptin-ciszplatin-capecitabin kezelést kedtük. Gastrointestinalis mellékhatások miatt a második ciklustól a Herceptint ciszplatin-CIFU kezeléssel kombináltuk. 3 ciklus kezelést követően pulmonalis góca teljes mértékben, hepatikus disszeminációja jelentős regessziót mutat.

Következtetés: Az előrehaladott stádiumú HER2-pozitív gyomordaganatos betegek kombinált biológiai-kemoterápiás kezelése a betegek számára túlélési előnyt biztosít, ezért lehetőség szerinti alkalmazásuk javasolt.

Radiológiai komplett remissziót eredményező kombinált kezelés NSCLC-ben – Esetismertetés

[1]Nagy Tünde; [2]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, [2]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest

Esetismertetés: Nehézlégzést okozó, punkcióra szoruló bal oldali pleurális folyadékgyülem miatt végezett kivizsgálás a korábban soha nem dohányzó fiatal, 35 éves férfibetegnél bal oldali tüdőtumort igazolt. Megelőző staging, PET/CT-vizsgálatot követően 2010. 09. 06-án az Országos Onkológiai Intézet Általános és Mellkassebészeti Osztályán thoracotomia során a tumor atípusos reszekcióját végezték el pleurabiopsziával kiegészítve. R2 reszekció történt. Szövettani eredmény: rosszul differenciált adenoca., pT2(3,3cm), pNx. Az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok alapján a kiterjedten necroticus daganatszövet p63-ra, CK7-re és TTF-1-re negatív eredményt adott, CK8-18 erős és specifikus pozitivitást mutatott. K-RAS gén vad típusú. 2010. szept.-2011. jan. között 6 széria bevacizumab-paclitaxel-carboplatin kezelésben részesült, melynek következtében alapbetegsége radiológiailag komplett remisszióba került. Jelenleg 3 hetente történő monoAvastin kezelése folyamatos.

Következtetés: Az előrehaladott stádiumú NSCLC-s betegek 5 éves várható túlélése kevesebb, mint 15%, ezért további terápiás lehetőségek vizsgálata feltétlenül szükséges.

Tapasztalataink a fej-nyaki tumoros betegek radiokemoterápiás kezelése során alkalmazott glutaminpótlással

[1]Nagy Zsuzsanna

[1]Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Célkitűzés: A fej-nyaki tumoros betegek radiokemoterápiás kezelése során kialakuló mucositis a kezelés alatti és utáni életminőséget, a kezelés tolerálhatóságát is jelentősen meghatározza, esetenként a súlyos lokális mellékhatások miatt terápiás szünetet is kell tartani. Új nyálkahártya-protektív lehetőségként, a szokásos szupportáció mellett glutaminpótlást is alkalmaztunk a mucositis csökkentése céljából. Ezzel kapcsolatos első eredményeinkről szeretnénk beszámolni.

Eseteink: Ezidáig 3 definitív radiokemoterápiás kezelésben részesülő fej-nyaki tumoros beteg kezelése kapcsán alkalmaztunk speciális enterális tápszer fogyasztásával glutaminpótlást. A kezelés megkezdése előtt 5 nappal kezdtük a glutamin adását napi 3-szor 20 g bevitelével, amit kezelés teljes tartama alatt, valamint a kezelés befejezése után is további 5 napig folytattunk. A tápszer fogyasztá-

sa panaszt, mellékhatást nem okozott. A gyakorlatunkban bevált localis, tüneti terápia mellett (susp. Anaesthetica, inj. Calcimus, stb.) egyéb, systemas tüneti ellátás nem vált szükségessé. 2 napos terápiás szünetet csak 1 betegnél kellett tartani, de nem mucositis miatt. A kezelés alatt a betegek per os táplálása kielégítő volt, érdemi súlycsökkenés sem következett be. Mucositis talaján infectio nem alakult ki.

Konklúzió: Tapasztalataink szerint, az irodalmi adatoknak megfelelően a fej-nyaki tumoros betegek komoly mucositissel járó radiokemoterápiás kezelése során megfelelő glutaminpótlással a helyi mellékhatások súlyossága csökkenthető, így segítve a kezelés tolerálhatóságát, életminőségük romlásának lehetőség szerinti csökkentését. Természetesen további klinikai tapasztalatok gyűjtése szükséges.

Mellékhatás? – vagy terápiás hatás?

[1]*Nagy Zsuzsanna*

[1]Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Célkitűzés: Metasztatikus világossejtes vesecarcinomás betegünk esetének elemzése során szeretnék felhívni a figyelmet a mellékhatásoknak, mint a terápiás hatás „indikátorainak" fontosságára.

Beteg és módszer: 68 éves, számos súlyos belgyógyászati alapbetegségben szenvedő beteg 2007-ben bal oldali nephrectomián esett át. Vitális paramétereket fenyegető posztoperatív szövődmények kialakulása, veleszületett jobb oldali vese-hypoplasia miatt krónikusan HD-kezelésre szorult. Első vonalbeli IF-IL-kezelését intolerancia miatt, majd a Sutent-kezelést súlyos hematológiai toxicitás miatt hagyták abba. Máj- és pulmonalis metasztázisok progressziója miatt 2009. jan.-ban Nexavar-kezelés indult. A kezelés megkezdése óta végzett restaging vizsgálatok ezidáig regressziót, ill. SD-t igazoltak. Az első restaging vizsgálatok a target laesio méretbeli növekedését észlelte, azonban radiológiai vélemény a viabilis tumormassza tekintetében egyértelmű regressziót véleményezett, ezért a kezelést folytattuk. Gasztrointesztinális-, bőrtünetek, valamit jelentős vérnyomáskiugrások miatt a Nexavar dózisát többször redukálni kellett. Jelenleg mindössze napi 1 tbl.-t szed (az eredeti dózis 25%-át).

Konklúzió: A többszörös kísérőbetegségben szenvedő, krónikusan HD-kezelt beteg másodvonalbeli Nexavar-kezelését 2,5 éve kezdtük. A terápiás effektus nyomonkövetése során a radiológiai képalkotó vizsgálatok értékelése különös figyelmet, ill. speciális szempontok figyelembevételét tette szükségessé. A mellékhatások kezelése nem mindig illeszthető a szokásos rutin betegellátás kereteibe. A többször észlelt extrém vérnyomáskiugrások (220/160 Hgmm), mint biológiai markerek jól jelezték az anti-VEGF-kezelés hatásosságát esetünkben is. A beteg a kezelés időszaka alatt, a többször is előforduló nem várt események, intercurrens állapotok ellenére, HD-kezelés mellett is jó életminőségben viselte a kezelést.

Csontáttétek innovatív kezelése: RANKL-gátlás

[1]*Nagykálnai Tamás*

[1]Budapest, XV. kerületi Szakrendelő, Onkológia, Budapest

A csontokra célzott terápiák kutatása 3 fő területen folyik: osteoporosisban, az emlőrák és a prosztatarák endokrin blokádja mellé társuló csontvesztésben, és természetesen a különféle daganatok csontáttéteiben. A RANKL/RANK rendszer alapvető az osteoclastok érése, működése és élettartama szempontjából. A RANKL a tumor necrosis factor (TNF) család tagja, melynek receptorát (a RANK-ot) az osteoclastok és számos más sejt is expresszálja. A RANKL hatását az osteoprotegerin (OPG) gátolja azáltal, hogy hamis receptorként a RANKL és a RANK közé lép, megakadályozza a RANKL-nak a RANK-hoz való csatlakozását, és ezzel annak aktiválását. (Az OPG szintén a TNF-család tagja.) Ilyen módon az osteoclast-aktivitás a RANKL és az OPG relatív egyensúlyától függ – legalábbis nagyrészt. A daganatsejtek a RANKL expressziójának megnövekedését indukálják, ugyanakkor csökkentik az OPG-expressziót, emiatt növekszik a csontfelszívódás, és különböző növekedési faktorok kibocsájtása miatt növekszik a tumorproliferáció is. A daganatos csontáttét ilyen módon szinte önmagát gerjeszti. A denosumab egy teljesen humán RANKL-ellenes antitest, egy egyedülálló újdonság: az osteoclastok képződéséért, működéséért és túléléséért felelős nukleáris faktor kappa B ligand (RANKL) rendszert célozza meg. Állati modellekben a RANKL gátlása jelentősen csökkenti a csontfelszívódást, növeli a kortikális és trabekuláris csontállományt, a csontok denzitását és szilárdságát. Preklinikai adatok szerint a RANKL/RANK jelátviteli út gátlása kedvezően befolyásolja a kísérleti állatok túlélését is. Különféle emberi daganatok csontáttéteiben lényegesen csökkenti a csontreszorpciós markerek mennyiségét, és a csontrendszeri események (törések) kockázatát. Prosztatarák androgénblokádot kapó, valamint hormonérzékeny emlőrák aromatázgátlót kapó nem áttétes betegeiben emelkedik a BMD és jelentősen csökken a törések aránya a placebót kapókhoz képest. Prosztatarák és emlőrák igazolt csontáttétes eseteiben, valamint myelomában a zoledronsavnál jobban akadályozza és késlelteti a csontrendszeri események (SRE-k) keletkezését. A denosumab alkalmazása igen egyszerűen subcutan injekciós formában történik, biztonságossága kiváló, mellékhatásai minimálisak, az állcsonti osteonecrosis (ONJ) aránya jóval 2% alatt marad.

A máj- és eperendszer legújabb stádiummeghatározó stratégiája – képalkotó vizsgáló módszerekkel

[1]*Naszádos György;* [1]*Simon Péter;* [2]*Péter Ilona;* [3]*Láng István;* [3]*Rubovszky Gábor;* [1]*Gődény Mária*

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

A máj legújabb, 7. TNM szerinti klasszifikációja a továbbiakban csak a primer hepatocellularis carcinoma (HCC) stádiummeghatározását tartalmazza, az intrahepaticus epeúti tumorok kikerültek, és önálló kategóriát alkotnak, mely független mind a HCC-, mind az extrahepaticus epeutak stagingjétől. A HCC prognózisa alapvetően három faktoron alapul: tumorgócszám, érinvázió, direkt extrahepaticus terjedés. Az N kategória a regionális nyirokcsomó-metasztázis meglétén, vagy hiányán alapul. Az extrahepaticus epeutak besorolása proximalis (perihilaris) és distalis csoportra lett szétválasztva. Az epeúti klasszifikáció további, a prognózis szempontjából meghatározó faktorok figyelembevételével egészült ki: intrahepaticus epeutak esetén a szérum-CA 19-9, extrahepaticus epeutak esetén a szérum-CA 19-9 és -CEA szintjének előzetes, műtét vagy kezelés előtti meghatározásával. Az epehólyag vonatkozásában a staging csoportok

© Professional Publishing Hungary

megváltoztak, annak érdekében, hogy korreláljanak a sebészi reszekáhatósággal, életkilátással. A továbbiakban az N besorolás a hilaris nyirokcsomó-metasztázist elkülöníti a többi regionális nyirokcsomó-metasztázistól. Máj-, epeutak-, epehólyag daganatainál az ultrahangvizsgálat (UH) az első, tájékozódó módszer. A komputertomográfia (CT), mágneses rezonancia (MR), valamint napjainkban már a PET/CT is stádiumot meghatározó alapmódszerekké váltak, közülük az utóbbi két módszer pontossága kiemelkedő.

Colorectalis carcinoma májmetasztázisainak sikeres reszekciója bevacizumab (Avastin) tartalmú szisztémás gyógyszeres kezelést követően

[1]Németh Zsuzsanna; [1]Boér Katalin

[1]Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Onkológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: A metasztatikus colorectalis carcinoma elsővonalbeli kezelésében osztályunkon hat éve alkalmazunk bevacizumab–FOLFIRI kombinációs kezelést. Ismert tény, hogy ezzel a kezeléssel szignifikánsan javítható a betegek progressziómentes- és teljes túlélése, illetve a terápia során jelentős klinikai válaszolási arány érhető el. A colorectalis carcinoma kezelésében az utóbbi időben egyre inkább előtérbe kerül a májmetasztázisok reszekciójának kérdése.

Cél: A szerzők colorectalis carcinoma okozta májáttétek miatt alkalmazott bevacizumab–FOLFIRI kombinációs kezelés hatására kialakult jelentős tumorregresszióról számolnak be, melynek hatására négy esetben lehetővé vált a májmetasztázisok reszekciója.

Beteganyag és módszer: 2005 novembere óta 39 esetben alkalmaztunk elsővonalbeli Avastin–FOLFIRI kombinációs kezelést. A betegek átlagéletkora 53 év volt, általános állapotukat az ECOG 0-1 státusz jellemezte. A mérhető áttétek a májban, a tüdőben, illetve a retroperitoneumban helyezkedtek el. A kemoterápia ideje alatt a betegeket szorosan monitoroztuk a lehetséges mellékhatások szempontjából, mint pl. hypertonia, proteinuria. Kezdetben naponta háromszor ellenőriztük a vérnyomást, vizeletvizsgálatot végeztünk a kezelés megkezdése előtt és annak folyamán az esetlegesen kialakuló proteinuria kiszűrésére. Kontroll staging CT-vizsgálatokat és tumormarkermeghatározásokat 8–12 hetente végeztünk, míg laboratóriumi kontrollokat havi rendszerességgel kértünk. A betegek a kezeléseket jól tolerálták, a terápia megszakítását indokló mellékhatás 2 esetben alakult ki. Ezeknél a betegeknél hypertoniás krízis, illetve proteinuria indokolta a kezelés felfüggesztését. Egyéb mellékhatások tekintetében elsősorban a felületes, lokális vénagyulladás okozta a fő panaszt, mely az 5-fluorouracil mellékhatásának volt betudható.

Eredmény: Saját beteganyagunkban négy beteg esetében sikerült elérni olyan fokú tumorregressziót, hogy májreszekcióra kerülhetett sor. Minden esetben az áttétek csak a májra lokalizálódtak. A legfiatalabb betegnél egy nagy (6,5 cm) metasztázis, míg a többi esetben többszörös májáttétek reszekciójára kerülhetett sor. Két esetben R0 reszekció történt, míg 2 esetben R1 reszekció. Műtét után az R0 eseteiben FOLFOX kombinációs kezeléssel, míg az R1 eseteiben bevacizumab-FOLFIRI terápiával folytattuk a kezelést.

Következtetés: Biológiai terápiás (bevacizumab-tartalmú) kombinációval – az irodalmi adatokkal egybehangzóan – saját beteganyagunk négy esetében is sikerült olyan fokú tumorremissziót elérni, mely lehetővé tette a májáttétek reszekcióját.

Genetikailag meghatározott daganatok molekuláris (genetikai és genomikai) elemzése

[1]Oláh Edit; [1]Papp János; [1]Vaszkó Tibor; [1]Bozsik Anikó; [2]Szabó Éva; [3]Ottó Szabolcs; [3]Orosz Enikő; [4]Tóth László; [5]Antoniou Antonis

Országos Onkológiai Intézet, [1]Molekuláris Genetikai Osztály, [2]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [3]Klinikai Központi Laboratórium, [4]Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest, [5]Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, CIMBA, UK

Háttér: Az örökletes daganatok legjellemzőbb tulajdonságai (1) pozitív családtörténet és (2) fiatal életkor a megbetegedés idején. Diagnózisuk komplex klinikai, patológiai és – az utóbbi két évtizedben – genetikai jellemzőik alapján történik. Genetikai tesztek révén azonosíthatók a legnagyobb genetikai rákkockázattal élők. Nagy kockázatot örökítő tumorszuppresszor gének és DNS-hibajavító gének felelősek az örökletes női- és férfi emlőrák, petefészekrák (BRCA1, BRCA2) és a colorectalis daganatok (MLH1, MSH2, MSH6) túlnyomó többségéért (>90%). A populáció szintjén ritka génvariánsokkal kapcsolatos kockázat meghatározását nagy nemzetközi konzorciumok végzik.

Célkitűzés: Az OOI Molekuláris Genetikai Osztályának 25 éve történt megalapítása óta célkitűzése (1) a felnőttkori daganatok hátterében álló molekuláris (genetikai és genomikai) változások kutatása és (2) a nagy genetikai kockázattal élők kiszűrése (genetikai tesztek biztosítása), ezáltal részükre a személyre szabott orvosi ellátás biztosításának elősegítése (a betegség prevenciója, korai felismerése és hatékonyabb kezelése).

Betegek, családok és módszerek: Az OOI-ből és az ország 33 szakrendelőjéből 1992–2011 között 8000 feletti daganatos beteget, illetve családtagot utaltak be, elsősorban emlőrák/petefészekrák (BRCA1/2), Lynch-szindróma (MLH1, MSH2) és polyposis gének (APC) mutációinak elemzésére, amit a nemzetközi ajánlások indikációs kritériumai szerint és a hatályos törvényi előírásoknak megfelelően biztosítottunk. A genetikai tanácsadáson megjelent személyektől vett vérmintákból DNS-t, RNS-t izoláltunk, majd a fenti gének teljes kódoló régióját kombinált mutációvizsgálatnak vetettük alá. A variánsokat direkt szekvenálással azonosítottuk. Az új hajlamosító/módosító géneket genomvizsgálattal (GWAS) tártuk fel.

Eredmény: Családfa-, ill. szindróma-elemzést végezve mintegy 1100 emlőrák (petefészekrák) szindrómának megfelelő családot azonosítottunk, amelyek 35-60%-ában sikerült kimutatni a BRCA1, vagy a BRCA2 gének patogén mutációit. A nemszindromatikus emlőrák eseteknek mintegy 5%-a lehet BRCA-mutáció következménye. A bizonytalan hatású genetikai variánsok és további potenciális „emlőrák-gének" kockázatmódosító hatásának felmérése folyamatban van. Az örökletes colorectalis (és más) daganat kialakulásával jellemezhető daganatszindrómának megfelelő Lynch-szindrómás családok közel felében, a polyposis-szindrómák 50-100%-ában sikerült a betegségre hajlamosító génmutációt azonosítani. A Lynch-szindróma MLH1, MSH2 és MSH6 génekre negatív teszteredménnyel zárult eseteinek közel 20%-ában egy új hajlamosító gén (EPCAM, régebbi nevén TACSTD1) szerepét írtuk le (Kovács és mtsai, 2009).

Megbeszélés: Munkacsoportunk közel 20 év alatt összesen 11-féle daganatszindrómára (emlőrákra, vastagbélrákra és egyéb ritkább daganat kialakulására) hajlamosító gén részletes gén/genomvizsgálatát végezte el. Igazoltuk, hogy BRCA1/2 és az EPCAM gének kóroki mutációinak helye, típusa és molekuláris patológiai altípusa befolyásolja a kialakuló daganat fenotípusát. A klinikai-patológiai és genetikai adatok együttes feldolgozásával javítottuk a kockázatbecslés pontosságát.

A Norvég Finanszírozási Mechanizmus HU-0115/NA/2008-3/ÖP-9 és a KTIA-OTKA CK-80745 pályázat támogatásával.

A PTEN gén inaktivációjának mechanizmusa és terápiás következményei emlődaganatokban

[1]Olasz Judit; [1]Dunai Zsuzsanna; [1]Pazsitka András; [1]Csuka Orsolya
[1]Országos Onkológiai Intézet, Patogenetikai Osztály, Budapest

Háttér: A daganatok célzott terápiájának fő területe a daganatos proliferációt előidéző, tirozinkinázok által közvetített szignálutak gátlása. A PI3K (foszfatidilinozitol 3-kináz)/Akt szignálút gyakran mutat fokozott aktivitást emlő- és más daganatokban. A PTEN (proteinfoszfatáz és tenzin homológ) a PIP3 (foszfatidilinozitol-3,4,5-trifoszfát) defoszforilálása révén gátolja a PI3K/Akt szignálutat, ezáltal a sejtosztódást és a túlélést. A jelátviteli út magas aktivitása részben lehet a PTEN-inaktiválódás, vagy a PI3K-aktiváció következménye. A PTEN funkcióvesztése rezisztencia kialakulásához vezet különböző terápiás szerekkel (tamoxifen, trastuzumab, lapatinib, doxorubicin) szemben.

Célkitűzés: Célul tűztük ki a PTEN gént inaktiváló mechanizmusok meghatározását, valamint az ebből következő terápiás érzékenység előrejelzését különböző receptorstátuszú emlődaganatokban.

Anyag és módszer: A PTEN gén inaktivációjának jellemzéséhez 24 hormonreceptor-pozitív (ER+/PR+/HER2-), 20 HER2+ (ER-/PR-/HER2+) és 25 tripla-negatív (ER-/PR-/HER2-) emlődaganatban határoztuk meg a promotermetilációs szintet, a mutációs mintázatot, illetve az allélvesztési státuszt. A PTEN mRNS-szintet real-time PCR-ral, a mutációt szekvenálással, az allélvesztést mikroszatellita-fragmentanalízissel, a hipermetilációt MethyLight technikával detektáltuk. Az expressziós és metilációs szinteket páros t-teszttel, t-teszttel és Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze a mintacsoportok között.

Eredmények: Megállapítottuk, hogy a tripla-negatív és HER2+ daganatokban a PTEN-expresszió lényegesen alacsonyabb volt, mint az ER+ tumorokban ($p<0{,}0001$; $p=0{,}067$). Az allélvesztés és a mutáció egymástól függetlenül negatívan korrelált az mRNS-szinttel ($p=0{,}01$; $p=0{,}05$). A hipermetiláció csak a mutáns és allélvesztett mintáktól eltekintve mutatott szignifikáns korrelációt a PTEN mRNS-szinttel ($p=0{,}03$). A PTEN gén inaktivációjának valamely formája leggyakrabban a tripla-negatív (68%) és a HER2+ (40%) mintákban volt jelen, míg az ER+ minták kisebb hányadában (20,8%) fordult elő. Kettős inaktiváció a minták kis részét érintette (5,8%). A tripla-negatív és ER+ daganatokban az allélvesztés, a HER2+ tumorokban a metiláció bizonyult a leggyakoribb inaktivációs tényezőnek.

Megbeszélés: Eredményeink arra utalnak, hogy a PTEN gén funkcióvesztése elsősorban a tripla-negatív és HER2+ tumorokra jellemző. Az alacsony PTEN-expresszió kialakulásában az allélvesztés meghatározó szerepet játszik. Minthogy a PTEN csökkent működése rezisztenciát eredményez bizonyos terápiás szerekkel (trastuzumab, tamoxifen) szemben, a PTEN gén inaktiválódásának meghatározásával hozzájárulhatunk az emlődaganatok optimális terápiás tervének kialakításához.

Egy új daunomicin-peptid konjugátum in vitro citosztatikus hatása, sejtbejutása és a proteinexpressziós profilra kifejtett hatása

[1]Orbán Erika; [1]Bősze Szilvia; [2]Manea Marilena; [2]Marquardt Andreas; [1]Hudecz Ferenc
[1]ELTE-MTA Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest, [2]University of Konstanz, Germany

Háttér: A daunomicin az antraciklinek családjába tartozó, tumorellenes hatású antibiotikum. Egyike a leghatékonyabb kemoterápiás szereknek, azonban a szelektivitás hiánya miatt számos mellékhatása van (pl. kardiotoxikus hatás). Irodalmi adatok igazolják, hogy a szer hatékonysága növelhető a hatóanyag célbajuttató peptidhordozóhoz történő kapcsolásával. Az ErbB-2 (HER2) tirozinkináz receptor számos tumorsejten magasabb szinten expresszálódik, mint egészséges sejteken. Az általunk kiválasztott hordozó peptid feltehetően ehhez a receptorhoz kötődik, ezért nagyobb valószínűséggel kerülhet be az előállított konjugátum a tumorsejtekbe, mint az egészségesekbe.

Célkitűzés: Célunk volt olyan daunomicin-konjugátum előállítása, amelyben a hatóanyag oxim-kötéssel kapcsolódik az ErbB-2 receptort célzó peptidhez. A konjugátum sejtbejutását és in vitro citosztatikus hatását is jellemezni kívántuk. Célunk volt továbbá a konjugátummal kezelt tumorsejtek proteinexpressziós profiljának meghatározása és összehasonlítása a kezeletlen, illetve a szabad daunomicinnel kezelt tumorsejtekével.

Módszerek: A peptidet, illetve annak aminooxi-származékát szilárdfázisú peptidszintésissel Fmoc/tBu stratégiával állítottuk elő Rink-Amid MBHA gyantán. A peptidszármazékot és a daunomicint oxim-kötés kialakításával kapcsoltuk össze oldat fázisban. A konjugátum kémiai jellemzése ESI-MS, RP-HPLC és aminosav-analízis módszerekkel történt. A sejtbejutást áramlási citometriával, az in vitro citosztatikus hatást pedig MTT-teszt segítségével határoztuk meg több tumorsejtvonalon. A sejtek proteinexpressziós profiljának meghatározásához gél alapú proteomikai módszereket alkalmaztunk.

Eredmények: A konjugátum hatékonyan bejutott több típusú tumorsejtbe is, azonban az egyes sejtvonalakon eltérő mértékű sejtbejutást tapasztaltunk. A vegyület in vitro citosztatikus hatása és sejtbejutása is HL-60 sejteken volt a legjelentősebb, ezért végeztük el a proteomikai vizsgálatokat is ezen a sejtvonalon. A proteomikai eredmények szerint a konjugátummal történő kezelés hatására elsősorban sejtvázfehérjék, chaperonok, illetve anyagcsere-folyamatokban résztvevő fehérjék mennyisége változott meg.

Megbeszélés: Előállítottunk egy új, irodalomban nem szereplő daunomicin-konjugátumot, amely hatékonyan képes bejutni a tumorsejtekbe és jelentős in vitro citosztatikus hatással rendelkezik. Az előállított konjugátum szelektívnek tekinthető, mivel nem minden tumorsejtvonalon tapasztaltunk azonos mértékű sejtbejutást és in vitro citosztatikus hatást. A konjugátummal történő kezelés hatására több fehérje expressziós profilja is meg-

© Professional Publishing Hungary

változott: elsősorban sejtvázfehérjék, chaperonok és anyagcsere-folyamatokban résztvevő fehérjék szintjének változása volt megfigyelhető.

A mozgásterápia szerepe a nőgyógyászati osztályon

[1]*Orosz Krisztina*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Rehabilitációs Osztály, Budapest

Háttér és célkitűzés: Posztoperatív ellátás során (nagy hasi-, vulvaműtétek, különös figyelmet fordítva a Wertheim-műtöttekre) szem előtt tartott irányelvek és alkalmazott kezelési technikák bemutatása.. A posztoperatív fizioterápia célja a gyorsabb, szövődménymentesebb gyógyulás elősegítése és a korai mobilizáció elkezdése.

Módszer: A posztoperatív időszak kezelési terve a mobilizációs lépcső alapján állítható fel, mely segít a fokozatosság elvét szem előtt tartva a fizioterápiás módszerek kiválasztásában. Nőgyógyászati betegek ellátásában alkalmazott fizioterápiás módszerek: keringésjavító fizioterápia, mobilizáció, légzőtorna. Műtét után felmerülő, a gyógytornász kompetenciája alá tartozó szövődmények felismerése és kezelése: izom- és idegsérülés, nyiroködéma. Nőgyógyászati osztályunkon a mozgásterápia utolsó lépcsőjének tekinthető a gátizomtorna és az ezzel egybekötött relaxációs gyakorlatok.

Eredmény: Visszaállítjuk a beteg posztoperatív időszak előtti fizioterápiás állapotát. Újból megéreztetjük a beteggel a mindennapi élethez szükséges fiziológiás mozgásokat.

Megbeszélés: Az előadásom a gyógytornász munkáját kívánja bemutatni a nőgyógyászati osztályon, és felhívja a figyelmet, hogy a mozgásterápia fontos helyet foglal el a nőgyógyászati onko-team munkájában. Jelentős szerepet tölt be a beteg életminőségének javításában is.

Rehabilitációs program az onkológiai osztályon

[1]*Pálfiné Kegye Adrienne;* [1]*Pádi Éva;* [1]*Kis Sándor;* [2]*Dombi Péter*

[1]Vaszary Kolos Kórház, Hospice/Rehabilitációs Osztály, Esztergom,

[2]Szent Borbála Kórház, Hemato-Onkológiai Osztály, Tatabánya

Háttér: Az onkológiai kezelésben részesült betegeknél azt tapasztaljuk, hogy gyakran életmód-változtatásba kezdenek már a betegség kezdetén, de leggyakrabban a kezelések befejezésekor, a rehabilitáció időszakában. Ennek ritmusa általában hasonló. Leggyakrabban első lépésként a diétaváltoztatás, majd a mozgás, torna kerül beépítésre a mindennapokba. Az irodalmi és gyakorlati adatok azt mutatják, hogy azok a páciensek, akik ezt szakmai tanácsadás alapján, lélektani támogatás és vezetés mellett, képzett terapeuták (dietetikus, mozgásterapeuta, pszichoterapeuta, onkológus) vezetésével, csoportban végzik, a változtatásokat hatékonyabban és maradandóbban tudják beépíteni saját és családjuk életébe. A fenti adatok adták az indíttatást egy komplex rehabilitációs program kidolgozásához.

Célkitűzés: A program az aktív coping mechanizmusok kialakításában, és az egyes elemek együttes alkalmazásának jótékony, egymást potencírozó hatásának átélésében szeretné segíteni a résztvevőket.

Módszer: A rehabilitációs programban rosszindulatú daganatos betegséggel kezelt betegek vesznek részt, az aktív kezelések után vagy a betegség palliatív időszakában. A pszichoedukációs program alkotóelemei pszichoterápia, gyógytorna, onkológiai konzultáció, diétás tanácsadás, kreatív foglalkoztatás, egyéni séta. Formája lassú nyílt csoport.

Eredmény: Az újonnan bevezetett rehabilitációs program pozitív visszhangra talált mind a résztvevő páciensek, mind a személyzet körében. Részletes eredményeinket előadásunk keretében ismertetjük.

Megbeszélés: A rehabilitációs programban azt a közös célt szeretnénk megvalósítani, hogy a leghatékonyabb pszichoszociális támogatást nyújthassuk a betegeink számára, az onkológiai team tagjai erőforrásainak leghatékonyabb beosztása mellett.

Az aspiratiós cytologia szerepe a bőrtumoros betegek progresszív ellátásában

[1]*Pánczél Gitta;* [2]*Hidvégi Judit;* [2]*Bak Mihály;* [1]*Hunyadi János;* [1]*Liszkay Gabriella*

Országos Onkológiai Intézet, [1]Onkodermatológiai Osztály,

[2]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Háttér: A bőr cytologiai vizsgálata nem invazív diagnosztikai eljárás, mely sok esetben lehetővé teszi a definitív diagnózis megállapítását. A metastasisok kimutatására egyszerű, gyors, olcsó, kevés szövődménnyel járó módszer.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja a melanoma malignum cytologiai diagnózisának minőségbiztosítása volt.

Anyag és módszer: A vizsgálat az Országos Onkológiai Intézet Onkodermatológiai Osztálya által 2009. január 1. és december 31. között 146 melanoma malignum miatt kezelt beteg cutan-, subcutan- és nyirokcsomó-áttéteire suspect képleteiből történt. 70 nő (47,95%) és 76 férfi (52,05%) került be a vizsgálatba, akiknek átlagéletkora 66,07 év volt. 4 beteg (5 minta) esetében az utánkövetés nem valósult meg, így őket kizártuk a vizsgálatból. 142 betegnél összesen 199 cytologiai mintavétel történt, ebből 5 vizsgálatot UH-vezérelten végeztünk. 63 esetben (31,66%) követte a mintavételt hisztológiai vizsgálat. Azokban az esetekben, ahol nem történt szövettani vizsgálat, az eredményt a klinikummal vetettük össze (3 hónapos utánkövetés, képalkotó- és fizikális vizsgálat). 64 (32,99%) cutan, subcutan képletet és 56 (28,87%) nyirokcsomót vizsgáltunk. A cutan képletek közül 5 (7,81%) primer melanomára suspect volt, 59 eset (92,19%) pedig metastasisra (localis recidiva, in transit vagy távoli metastasis).

Eredmények: 64 cutan képletből a cytologiai vizsgálat malignitást véleményezett. 59 esetben igazoltunk cutan ill. subcutan metastasist, 3 esetben (4,69%) ez fals pozitív, 1 esetben (1,56%) fals negatív eredménynek bizonyult. Az 56 metastasisra suspect nyirokcsomóból 27 (48,21%) valódi pozitív eredményt találtunk. A 29 daganatmentesnek tartott nyirokcsomó közül 6 (10,71%) bizonyult álnegatív eredménynek. Az összes vizsgált mintában 87 (44,85%) valódi pozitív, 92 (47,42%) valódi negatív, 3 (1,55%) álpozitív és 12 (6,19%) álnegatív eredményt véleményeztünk. Ennek alapján az aspiratiós cytologia szenzitivitása vizsgálati anyagunkban 87,88%, specificitása 96,84%, diagnosztikus pontossága 93,72%.

Megbeszélés: A statisztikai feldolgozás során azt találtuk, hogy az aspiratiós cytologiai vizsgálat specificitása csaknem 100%-os, szenzitivitása majdnem 90%-os. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy az aspiratiós cytologiai vizsgálat magasan szenzitív és specifikus módszer a melanoma diagnosztikájában.

Gestatiós throphoblasttumor – az onkológia „kakukktojása”

[1]Pápai Zsuzsanna; [1]Kókai Tünde; [1]Vachaja József; [1]Lahm Erika; [1]Uhlyarik Andrea; [2]Szigetvári István; [2]Fülöp Vilmos

Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, [1]Onkológia, [2]Nőgyógyászat, Budapest

Bevezetés: A gestatiós throphoblasttumorok (GTN) több szempontból is egyedülállóak a daganatos betegségek körében: a magzati, a gazdaszervezettől genetikailag különböző szövetekből fejlődnek, valamint ellentétben a többi daganattal, a malignus throphoblast-megbetegedések korszerű kezelését elsősorban nem a morfológiai jellemzők, hanem a klinikai kép és a biokémiai paraméterek határozzák meg. A diagnózis felállításában a szokásos diagnosztikus módszerek mellett legnagyobb jelentősége a béta-HCG érték meghatározásának és monitorozásának van. Normális lefolyás esetén a HCG-béta alegység RIA a molaterhesség kiürítését követően a 14. héten válik negatívvá. A hetente végzett vérvételek során folyamatosan csökkenő béta-HCG-szint benignus lefolyásra utal, a stagnáló vagy emelkedő érték invazív folyamatra és a kezelés megkezdésének szükségességére hívja fel a figyelmet. A New England Trophoblastic Disease Center több rizikófaktor figyelembevételét javasolta, melyet a hagyományos FIGO stádiumbeosztással együtt használva, a betegeket „low-risk” és „high-risk” csoportokba soroljuk. A sebészeti kezelés (hysterectomia), tekintettel a betegek többnyire fiatal korára, a hatékony kemoterápia birtokában háttérbe szorult.

Beteganyag és módszer: 2007. 07. 01.–2011. 04. 01. között osztályunkon 20 beteget kezeltünk GTN diagnózissal. Életkor: 18–61 (átlag 38,8) év. 20 betegünk közül 15 a magas rizikójú csoportba tartozott, egy betegnél a korábbi egyéb tumor (hólyag npl.), egy beteg esetében pedig a recidív molaterhesség volt a magas rizikó oka. A 20 beteg közül 5 esetben észleltünk tüdőmetastasist. 5 betegnél methotrexat-monoterápiát, 12 beteg esetében MAC protokollt, két esetben EMA-CO sémát ill. egy betegnél (akinél hólyagtumor szerepelt az anamnézisben) MVAC sémát alkalmaztunk. Az alkalmazott kemoterápiás ciklusok száma 2-6, az átlagos ciklusszám 3,75 volt. Betegeink közül eddig tizen vannak túl az egyéves követési perióduson, mind a tíz beteg (köztük az egyik metasztatikus eset) gyógyult, további 5 beteg több mint három hónapja komplett remisszióban van, 4 betegünk kezelése jelenleg is folyik, egy beteg meghalt.

Összefoglalás: A methotrexat alkalmazása (1956) előtt a betegség méhre lokalizálódó eseteiben az ötéves túlélés 30% alatt volt, a metasztatikus esetek csaknem kivétel nélkül rövid időn belül meghaltak. Napjainkban ebben a döntően fiatal nőket érintő betegségben kis rizikójú lokális és metasztatikus esetekben 100%-os, míg a nagy rizikójú áttétes esetekben is 80%-os gyógyulási arányt lehet elérni. Reményeink szerint saját eredményeink, melyek osztályunk négy éves fennállása miatt még csak részlegesnek tekinthetőek, az irodalmi eredményekkel megegyezőnek bizonyulnak.

Családi halmozódású kolorektális polipózis szindrómák genetikai háttere Magyarországon

[1]Papp János; [2]Orosz Enikő; [2]Ottó Szabolcs; [3]Mátrai Zoltán; [1]Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet, [1]Molekuláris Genetikai Osztály, [2]Klinikai Laboratóriumi Osztály, [3]Általános- és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Háttér: A kolorektális polipózis talaján kialakuló daganatok egyik legfontosabb kockázati tényezője a pozitív családtörténet. A családi daganathalmozódással járó tünetcsoportok közé tartozik a familiáris adenomatózus polipózis (FAP), az MYH-asszociált polipózis (MAP), a Peutz-Jeghers- (PJS), valamint a juvenilis polipózis szindróma (JPS).

Célkitűzés: Vizsgálataink arra irányultak, hogy hazai családokban meghatározzuk a fenti szindrómák hajlamosító génjeinek (APC, MYH, STK11, SMAD4) magyarországi mutációs spektrumát, valamint értékeljük a genotípus és fenotípus esetleges összefüggéseit.

Módszer: A vizsgálatba bevont és a genetikai tanácsadáson megjelent mintegy 100 család tagjaitól vett vérmintákból DNS-t izoláltunk, majd a fenti gének teljes kódoló régióját kombinált mutációvizsgálatnak vetettük alá. A variánsokat direkt szekvenálással azonosítottuk.

Eredmény: A vizsgált családok több mint háromnegyede esetében mutattuk ki valamely gén inaktiváló, a daganatos fenotípushoz egyértelműen kapcsolható mutációját. Az APC gén 63, a MYH 3, az STK11 13 és a SMAD4 gén 2 esetben hordozott patogén mutációt. A kimutatott szekvenciavariánsok jelentős része visszatérő jellegű volt, és a nagy genomi deléciók mind az APC, mind pedig az STK11 esetében az inaktiváció gyakori mechanizmusának bizonyultak. A mutációs spektrum és a betegségnek az adott tünetegyüttesen belüli fenotípusa egyetlen szindróma esetében sem mutatott szignifikáns összefüggést.

Megbeszélés: A patogén mutációk géneken belüli elszórt elhelyezkedése, valamint a csak gyenge genotípus-fenotípus összefüggés arra mutat, hogy – a daganatszindrómába való klinikai-patológiai besorolást követően – az adott hajlamosító gén vizsgálatában már nem állítható fel specifikus szűrési protokoll: minden esetben a gén teljes kódoló szekvenciájának szekvenálása ajánlott, kiegészítve a nagy genomi aberrációk kimutatását is lehetővé tevő vizsgálati módszerek alkalmazásával.

A kutatásokat az KTIA-OTKA CK-80745 pályázat támogatásával végeztük.

Öt tirozinkináz-inhibitorral szembeni rezisztenciafaktorok azonosítása 45 sejtvonalon

[1]Pénzváltó Zsófia; [1]Tegze Bálint; [1]Sztupinszki Zsófia; [2]Szász A. Marcell; [3]Likó István; [4]Szendrői Attila; [1]Győrffy Balázs

Semmelweis Egyetem, [1]I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, [2]II. sz. Patológiai Intézet, [3]Richter Gedeon Rt., [4]Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest

Háttér: A célzott terápiás szerekre adott alacsony (10-47%) teljes válaszadási ráták indokolttá teszik predikciós biomarkerek keresését.

Célkitűzés: Célunk volt ilyen potenciális biomarkerek azonosítása öt, a klinikumban használt tirozinkináz-inhibitorral szemben, sejtvonalmodellek és génexpressziós adatok alapján.

Módszer: 45 sejtvonalon végeztünk sunitinib-, sorafenib-, gefitinib-, lapatinib-, erlotinib-szenzitivitási vizsgálatot, MTT-teszt segítségével. Rezisztenciaindexet állapítottunk meg, mely alapján minden sejtvonalat kategorizáltunk. Gyógyszerenként a rezisztens és a szenzitív sejtvonalak génexpressziós profilját hasonlítottuk össze. Az expressziós adatok a caArray adatbázisból származnak. A szignifikáns expressziókülönbségű géneket significance analysis of microarray és rank products statisztikával kerestük. Az így azonosított géneket qRT-PCR-rel validáltuk a sejtvonalakon. A predikciós hatékonyságot négy, sunitinib-

© Professional Publishing Hungary

rezisztenciában érintett gén esetén immunhisztokémiával klinikai mintákon is vizsgáltuk.

Eredmény: Egy 63 génes rezisztencia-asszociált génlistát kaptunk, a 63 jelölt génből 45-öt validáltak a sejtvonalakon a qRT-PCR eredmények, egy irodalmi adatok alapján összeállított 32 génes rezisztencia-asszociált génlistából pedig hetet. A 63 gén klasszifikációs hatékonyságát prediction analysis of microarray leave-on-out keresztvalidációjával vizsgáltuk, és az 92,8%-nak bizonyult. 48 sunitinib-kezelést kapott beteg metasztatikus vesesejtes karcinómájából származó szövetminta immunhisztokémiai vizsgálata alapján korreláció áll fönn a RAB17-, LGALS8-festődés intenzitása, az EPCAM-festődés frekvenciája és a teljes túlélés között.

Megbeszélés: Az in vitro modellünkben azonosított potenciális prediktív biomarkerek további vizsgálatok alapjait képezhetik, a sunitinib esetén a RAB17, EPCAM és LGALS8 gének kis elemszámú mintán alkalmasak voltak a betegek prognózisának előrejelzésére.

Molekuláris célpont-irányított terápiatervezés és az ehhez szükséges diagnosztika lehetőségei

[1,2]*Peták István*

[1]KPS Diagnosztikai Központ, [2]MTA-SE Patobiokémiai Munkacsoport, Budapest

Egyre több olyan daganatellenes gyógyszer áll rendelkezésünkre, amely azon túl, hogy „célzott", azaz ismert célpontra tervezett, már az alkalmazása is „célpont-irányított", azaz molekuláris diagnosztikai teszthez kötött. Új példák erre az EGFR tirozinkináz-gátlók (gefitinib, erlotinib) alkalmazása EGFR-mutáns nem-kissejtes tüdőrákban, a BRAF-gátló (vemurafenib) alkalmazása BRAF-mutáns melanomában, ALK-gátló (crizotinib) alkalmazása ALK-transzlokációt tartalmazó nem-kissejtes tüdőrákban. Mivel ma már egy daganattípusban több célpont egyidejű kimutatására is szükség van, ez jelentős technológiai kihívást jelent a molekuláris diagnosztika számára. Olyan módszerekre van szükség, amelyek alkalmasak kis méretű biopsziás és citológiai minták esetében is multiplex diagnosztikai vizsgálatokra. A másik klinikai kérdés, hogy az új célpont-irányított gyógyszerek esetében a célpont kimutatatása vagy a szövettani típus a fontosabb. Egyelőre ezek a gyógyszerek még egy adott szövettani típusra vannak törzskönyvezve, azonban számos bizonyíték van arra, hogy a célpont a meghatározóbb fontosságú egy célpont-irányított kezelés esetében. A trastuzumab esetében már a HER2-pozitív emlődaganatok után a HER2-pozitív gyomordaganatok esetében is megtörtént a törzskönyvezés. Azonban fázis II klinikai vizsgálati adat van arra, hogy az 5%-ban előforduló HER2-pozitív vastagbéldaganatok is jól reagálnak trastuzumab-kezelésre. Kérdés az, hogy lesz-e erre a betegcsoportra fázis III vizsgálat szervezve és a kezelés törzskönyvezve, vagy ha ez már a gyártónak nem érdeke, akkor ez azt jelenti-e, hogy ez a betegcsoport nem jut célpont-irányított kezeléshez. Különösen jelentős ez a probléma annak ismeretében, hogy a HER2-amplifikáció negatív prediktív markere az EGFR-gátló kezelésnek. Hasonló a helyzet az EGFR-mutációk esetében, ahol nem csak nem-kissejtes tüdőrákban, hanem vesedaganatban és ováriumkarcinómában is leírtak EGFR-mutáció esetén sikeres EGFR-gátló kezelést. A kissejtes tüdőrákokban, ahol az EGFR-gátlók nincsenek törzskönyvezve, 5% az EGFR-mutációk aránya és klinikai adat is van az eredményességre. Ez nagyobb gyakoriság, mint a laphámrákok 1-2%-a, ahol törzskönyv szerint is adható EGFR-gátló. Az ALK-gátló crizotinibet a nem-kissejtes tüdőrákok 4-7%-ában előforduló ALK/EML4 transzlokáció esetén lehet jelenleg alkalmazni, de folyik olyan klinikai vizsgálat, ahol már szövettani típustól függetlenül bármilyen ALK aktiváló mutációval rendelkező beteget bevonnak. Amennyiben a jövőben minden „célpont-irányított" kezelést így vezetnek be, akkor megoldódnak ezek a kérdések. Kérdés azonban, hogy azoknál a gyógyszereknél, amelyek már forgalomban vannak, megtörténnek-e ezek a célpont-alapú törzskönyvezési vizsgálatok. Például kérdés, hogy a BRAF-mutáns vastagbéldaganatok és tüdődaganatok illetve a KIT-mutáns melanoma esetek hogyan jutnak majd célpont-alapú kezeléshez. A sokat hangoztatott személyre szabott gyógyászat gyakorlati alkalmazásához jelentős szemléletváltásra lesz szükség. Az Egyesült Államokban már több tízezer beteg célpont-irányított kezelési eredményéről számoltak be az idei konferenciákon. A „célpont-irányított" kezelések molekuláris diagnosztikai háttere technológiailag Magyarországon is biztosítható, azonban ehhez a paradigmaváltáshoz jelentős multidiszciplináris összefogásra van szükség.

Új vérzéscsillapítási eljárás nőgyógyászati daganatos betegek sebészi ellátása során

[1]*Pete Imre*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

Háttér: Az elmúlt évek technikai fejlődése lehetővé tette, hogy különféle „energia-alapú" vágó készülékek kerüljenek alkalmazásra a sebészeti gyakorlatban. Az ilyen eszközök széles körben elterjedtek, hazánkban is számtalan sebészeti és nőgyógyászati osztályon alkalmazzák őket, elektrokoagulálásra. Azonban olyan készülékek, melyek elektromos energiát felhasználva vágásra, koagulálásra, erek „forrasztására", szövetek „ragasztására" alkalmasak, csak kevés helyen elérhetők. Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán ilyen készülék a nőgyógyászati daganatok sebészetében május óta áll rendelkezésre.

Célkitűzés: A LigaSure sebészeti vágó/koaguláló eszköz bemutatása, a kezdeti tapasztalatok értékelése.

Eredmények: 2011. május óta az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán 36 alkalommal került sor a LigaSure sebészi alkalmazására. Elsősorban radikális vulvectomiák sebészi megoldása valamint daganatos és nem daganatos hasi műtétek során alkalmaztuk a készüléket. A műszernek köszönhetően csökkent a felhasznált eszközök (varróanyagok) mennyisége, jelentősen csökkent a műtéti idő, az alkalmazott vértranszfúziók száma, és ami a legfontosabb, a vulvectomiás betegek között jobb sebgyógyulást és rövidebb ápolási időt regisztráltunk, mint a hagyományos módon operált korábbi betegeinkben.

Megbeszélés: Az új sebészi eljárás előnyeit az alábbiakban foglalhatjuk össze: Az új eljárással 7 mm átmérőig vagyunk képesek ereket biztonságosan összeforrasztani. Az eszköz egyedülálló módon képes a szöveti nyomást és az eszközön áthatoló elektromos energiát a megbízható vérzéscsillapítás létrehozására egyesíteni. A nyomás és elektromos energia hatására az erek falában levő kollagén és elasztin elfolyósodik, és új szerkezeti átalakulás útján tartós, megbízható érelzáródást, vérzéscsillapítást produkál. A ké-

szülék „feadback” vezérelt, ami biztosítja a szövetek optimális és tartós összetapadását, kiküszöbölve, hogy a sebésznek meg kelljen saccolni, hogy mikor elegendő a koaguláció. A készülék hanghatással jelzi, ha a koaguláció kész és megbízható. A készülék oldalirányú hőhatása kicsi. Ez az oldalsó hőterjedés az alkalmazott eszköztől függően 1-2 mm között van. A kontrollált „energia-output” miatt nincs szöveti összeragadás, vagy szenesedés. Az ereken létrehozott forrasztás a normális szisztolés nyomás 3-szorosát képes elviselni. A nyitott sebészeti beavatkozásokhoz használt eszköz a megszokott sebészeti eszközökhöz hasonló, ezért gyorsan és könnyen megszokható. A hőhatás által létrehozott szöveti forrasztás semmilyen jelet nem mutat képalkotókon, nem zavarja a diagnózist. Az érobliteráció nem idegen anyag, hanem az erek falában levő kollagén és elasztin szerkezeti átalakulása révén alakul ki, vagyis allergiás hatás nincs. A készülés alkalmazásával műtéti idő takarítható meg. Csökken a sebészi vérveszteség. A szöveti koaguláció szemmel is jól látszik, ami a sebész biztonságérzetét is javítja a műszer alkalmazása során.

Struma ovarii. Új szempontok a daganat klinikopatológiai szemléletében

[1]Péter Ilona; [2]Sárosi Zsuzsa; [1]Tóth Erika; [2]Lehoczky Ottó; [2]Pete Imre
Országos Onkológiai Intézet, [1]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [2]Nőgyógyászati Osztály, Budapest

Háttér: A struma ovarii a petefészek ritka daganatai közé tartozik, többnyire monodermalis teratoma. Az orvosi szakirodalomban 2010-ig 150 struma ovarii esetet ismertettek. A daganat fenotípusának és hormontermelő képességének kimutatására két újonnan kifejlesztett specifikus immunhisztokémiai reagens áll rendelkezésre, célpontjuk a thyroid transcriptiós factor (TTF-1), ami a daganat thyreoidealis eredetét támasztja alá, és a thyroid peroxidase (TPO), ami a pajzsmirigy-hormonképzés fontos eleme. Immunhisztokémiai kimutatásuk a daganatok differenciáldiagnosztikájában és funkcionális állapotának vizsgálatában nyújt segítséget.

Célkitűzés: Kutatásaink célja volt, hogy beteganyagunk vizsgálata alapján megtudjuk, a TTF-1 és a TPO párhuzamos vizsgálata segít-e azon betegek kiválasztásában, akiknél a daganat eltávolítását követően a pajzsmirigyhormon-háztartás szoros kontrollálására van szükség.

Módszer: Modellként az Országos Onkológiai Intézetben 1994 és 2010 között 1675, petefészek-daganat miatt operált beteg közül 11 beteget (12 daganat) választottunk ki, akiknél a szövettani diagnózis struma ovarii volt. A betegek átlagéletkora 49,5 év, a legfiatalabb beteg 31 éves, a legidősebb 77 éves volt. A daganat átmérője 29-130 mm volt. A műtéti preparátumok szokásos szövettani feldogozását immunhisztokémiai módszerrel kiegészítve vizsgáltuk a TTF-1, a thyreoglobulin és a TPO expresszióját, a detektáláshoz a peroxidázzal jelölt EnVision detektálót (Dako a/s) alkalmaztuk.

Eredmény: A struma ovarii szövettani besorolásakor 10 esetben a daganat egyoldali volt, egy esetben mindkét oldali petefészekben kialakult. 9 daganat monodermalis teratomának bizonyult, míg a további három daganat dermoid cystával társult. A struma ovarii felépítése négy esetben cysticus, részben hyperplasticus megjelenést mutatott, a maradék nyolc esetben kevert cysticus és microfollicularis, részben solid növekedést találtunk. A TTF-1, a thyreoglobulin és a TPO mind a 12 vizsgált struma ovarii daganatban kimutatható volt. A macrofollicularis típusú hyperplasticus struma ovarii-ben, a pajzsmirigy-elváltozásokhoz hasonlóan, a thyreoglobulin és a TPO pozitív festődés intenzitása gyenge volt, szemben a microfollicularis és papillaris mintázatú daganatokéval, amelyekben erős pozitív festődést találtunk.

Megbeszélés: A struma ovarii a ritkán előforduló jóindulatú petefészek-daganatok közé tartozik. Thyreoidealis differenciálódást mutató daganat, ami gyakran részt vesz a pajzsmirigyhormonháztartásban. A TPO és a thyreoglobulin immunhisztokémiai kimutatása felhívhatja a figyelmet a fokozott hormontermelésre. A daganat műtéti eltávolítását követően hypothyreosis alakulhat ki, ami miatt ajánlatos a pajzsmirigyhormonok klinikai laboratóriumi kontrollálása.

Magyarországi NET Regiszter

[1]Petrányi Ágota Eszter; [2]Igaz Péter; [2]Rácz Károly; [1]Bodoky György
[1]Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, [2]Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Háttér: A neuroendokrin daganatok az összes rosszindulatú daganat mintegy 5%-át teszik ki, incidenciájúk folyamatosan növekszik. A neuroendokrin tumorok (NET-ek) a daganatok igen heterogén csoportját alkotják, melyek a test különböző területein elhelyezkedő neuroendokrin rendszerből indulnak ki. A daganatok lehetnek funkcionálók, sokféle mediátort termelhetnek, nagyobb részük azonban a nem funkcionáló csoportba tartozik. A neuroendokrin tumorok szinte minden szervben előfordulhatnak, a mellkasi (tüdő, mediastinum), és endokrin (hypophysis, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, mellékvese) szervek tumorai mellett a legnagyobb jelentősséggel a gastrointestinalis traktus daganatai bírnak. Ebből adódik egyrészt, hogy bár összességében nem számítanak ritka daganatoknak, az egyes alcsoportok közötti incidencia igen különböző, másrészt a betegeket kezelő orvosok szakterülete nagyon változatos (pl. endokrinológus, tüdőgyógyász, klinikai onkológus, sebész, izotópos vagy sugárterápiás szakorvos). Részben a NET-ek heterogenitása magyarázza azt is, hogy ma még keveset tudunk e daganatok kialakulásának sejtbiológiai hátteréről, a szabályozó mechanizmusokról. Az utóbbi években azonban új kezelési lehetőségek jelentek meg, melyek a betegség prognózisát jelentősen javították. A kezelési stratégiák azonban, ahogy a világ más területein is jellemző, a magyarországi centrumokban jelentős eltérést mutatnak.

Célkitűzés: A magyar NET regiszter célja egyegységes adatbázis létrehozása révén a mindennapi orvosi gyakorlat hatékonyabbá tétele, valamint az eredmények tudományos feldolgozásának elősegítése. Minden szövettannal igazolt NET esetén szisztematikus és prospektív adatgyűjtés mellett a korábban diagnosztizált betegek adatát is szeretnénk az adatbázisban gyűjteni, és retrospektív kiértékeléshez információkat nyújtani.

Módszer: A regiszterbe Magyarország teljes területéről, számos szakterület közreműködésével tervezzük a NET miatt kezelt betegek bevonását. A regiszter az adatvédelem szempontjainak megfelel és minden, a NET kezelésében érintett kolléga számára elérhető (www.neta.hu). A demográfiai és a klinikai adatok mellett rögzítésre kerülnek demográfiai adatok, klinikai anamnézis, tünetek mellett a részletes patológiai leletek, az egyes viziteken elvégzett laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményei. A regiszter részletesen kitér a kezelés különböző szintjeire, a terápiás

© Professional Publishing Hungary

döntések magyarázatára, a kezelés hatékonyságának értékelésére és a mellékhatásokra. Mindezek alapján a kezelés eredményességét felmérő fontosabb mutatók egyszerűen számíthatók, az eredmények statisztikailag könnyen értékelhetők.

Eredmény: A betegek epidemiológiai adatait, tüneteit, az alkalmazott diagnosztikus és kezelési módszereket egységesen értékelő számítógépes rendszer jelentős segítséget nyújthat a hatékonyabb betegellátásban és a betegséggel kapcsolatos ismeretek bővítésében.

Megbeszélés: A NET Regiszter lehetőséget teremt arra, hogy az egyébként igen heterogén betegséggel kapcsolatos adatok egységesen hozzáférhetővé váljanak a betegek ellátásában részt vevő orvosok számára. A rendszer hatékony segítséget nyújthat a mindennapi betegellátásban, a társszakmák jobb együttműködésében, valamint az eredmények tudományos célú értékelésében. A regiszterben rögzített adatok az Európai Neuroendokrin Tumor Regiszterben kívánt adatok mindegyikét tartalmazzák, így a későbbiekben a nemzetközi adatbázissal való együttműködés is lehetséges lenne.

Képalkotók prognosztikai szerepe prosztataráknál

[1]Petri Klára; [2]Sándor Zsuzsa; [3]Ágoston Péter; [4]Géczi Lajos; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]Sugárterápiás Osztály, [4]C Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

A prosztatarák az egyik leggyakoribb daganatféleség, a férfiak daganatos halálozásában a 4. helyen áll. A folyamat 80-90%-ban a perifériás zóna mirigysejtjeiből indul ki, az esetek több mint 50%-ában multifokális, szövettanilag túlnyomóan adenocarcinoma. A 2010. január 1-jén életbe lépett 7. TNM beosztás a prosztatarák T stádiumát illetően a korábbihoz képest lényeges változást nem tartalmaz. Változás van azonban az anatómiai TNM I. és II. stádiumához tartozó T csoportokban. Lényeges újdonság, hogy prognosztikus csoportokat alakítottak ki, melyekben az anatómiai stádium mellett a PSA-érték és a Gleason-score is szerepel. A prosztatarák klinikai klasszifikációjában döntő része van a képalkotó vizsgálatoknak, melyek közül a mágneses rezonancia vizsgálat (MR) meghatározó. Jelenleg MR-rel lehetséges legpontosabban a T2 és T3 kategóriák, azaz a lokalizált és a tokon túl terjedő folyamatok elkülönítése, ami alapvetően befolyásolja a választandó kezelési módot. Előadásunkban példák segítségével mutatjuk be a prosztata vizsgálatára kialakított, magas felbontást nyújtó MR-protokollunkat és tárgyaljuk a natív-, valamint a dinamikus MR-vizsgálat lehetőségeit a prosztatarák pontos stádiumának felmérésében.

Új generációs MSI-vizsgálat a HNPCC kimutatására és az adjuváns kemoterápia hatékonyságának predikciójára

[1]Pintér Ferenc; [1]Kövesdi Andrea; [1]Várkondi Edit; [1]Szabó Edit; [1]Schwab Richard; [2]Járay Balázs; [3]Kopper László; [1]Peták István

[1]KPS Orvosi Biotechnológiai és Egészségügyi Szolgáltató Kft., [2]Medserv Kft., [3]Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Célkitűzések: Az autoszomális domináns öröklődésű HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) legmegbízhatóbb szűrővizsgálata a BRAF-mutációs státusz és mikroszatellita-instabilitás (MSI) együttes vizsgálata, mivel a genetikai tanácsadáson a HNPCC esetek 27%-a, amelyek még családi halmozódást nem mutatnak, nem kerül felismerésre. A korábbi dinukleotid mikroszatellitát is vizsgáló paneleknél sokkal megbízhatóbbak a csak mononukleotid markereket vizsgáló módszerek. Az új vizsgálati módszer további előnye, hogy nincs szükség csak ép szövetet tartalmazó DNS kontroll párhuzamos vizsgálatára, így a daganatszövet molekuláris patológiai vizsgálatába illeszthető az MSI-státusz meghatározása.

Módszer: DNS-izolálást követően az 5 mononukleotid markert (BAT25, BAT26, NR21, NR22 és NR24) pentaplex PCR-rel amplifikáljuk és 3 fluoreszcens festékkel jelöljük, majd a markerek hosszát ABI 3130 kapilláriselektroforézis készülékkel mérjük. 2 vagy több marker hosszváltozásakor magas MSI (MSI-H), 1 instabil marker esetében alacsony MSI (MSI-L), ha pedig egyik marker esetében sincs hosszúságváltozás, mikroszatellita-stabilitás (MSS) a diagnózis. HNPCC csak MSI-H státuszú és vad típusú BRAF-ot (melynek vizsgálatát szintén rutinszerűen alkalmazzuk) tartalmazó daganatok esetében fordulhat elő.

Eredmények: A módszer hatékonyságát mikroszatellita-stabil (SW480) és -instabil (HCT116) sejtkultúrákból izolált DNS-mintán ellenőriztük, majd 6 beteg formalin-fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) mintáján végeztünk sikeres vizsgálatot. 5 beteg esetében mind az 5 mikroszatellita stabilnak bizonyult, 1 esetben azonban 2 mikroszatellita mérete különbözött a tumorban és az ép szövetben, azaz a daganat MSI-H státuszú volt.

Következtetés: Mivel a mikroszatellita-instabilitás csökkent metasztatizáló hajlamot és fokozott kemoterápia-rezisztenciát okoz, ezért a laboratóriumunkban immár rutinszerűen végzett MSI-vizsgálat az egyénre szabott kezelésben is nagy segítséget nyújthat a veszélyeztetett családok kiszűrésén túl.

Májreszekció és komplex onkológiai kezelés colorectalis rákban - győri eredmények

[1]Pintér Tamás, [1]Herodek Gabriella, [1]Laszip Ilona, [1]Mák Mária, [2]Belágyi Tibor, [2]Issekutz Ákos, [1]Kocsis Károly, [1]Kofi Agyemang Prempeh, [1]Sipőcz István, [2]Oláh Attila

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, [1]Onkoradiológia, [2]Sebészet, Győr

Távoli áttétes vastagbélrákban gyógyulás, hosszú túlélés a sebészi és gyógyszeres kezelés lehetőségeinek optimális alkalmazásától remélhető. Előadásunkban ismertetjük a Győrben méjreszekción is átesett vastagbélrákos betegek komplex onkológiai kezelésének eredményeit. A Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Sebészeti Osztályán 2000-2010 között 292 májreszekciót végeztek. Colorectalis carcinoma májmetasztázisa miatt 113 betegnél történt májreszekció. 96 esetben olyan betegnél történt a műtét, aki a győri Onkoradiológiai Osztályon részesült komplex onkológiai ellátásban, gondozásban, így túlélési adatuk pontosan ismert. Az esetek 42%-ában a májáttét a vastagbélrák diagnózisának felállításakor már ismert volt (szinkron metasztázis), míg 58%-ban metakron áttét miatt került sor műtétre. A betegek életkora a vastagbélrák diagnózisakor medián 60 (30-80) év volt. A metasztazektómia előtt a betegek 48%-a neoadjuváns kezelésben részesült (10 esetben FOLFIRI-Avastin, 13 FOLFIRI, 13 FOLFOX, 6 De Gramont, 3 Xeloda, 2 Mayo protocol szerint). Az áttét diagnózisától a májreszekcióig eltelt idő medián 6 hónap (2–32), a neoadjuváns kemoterápia

ciklusszáma 6 (3–21) volt. 28 esetben később megjelent újabb áttétek miatt ismét metasztazektómiára került sor – 8 esetben máj-, 3 tüdő-, 3 esetben többszörös metasztázis eltávolítása, 2 colonreszekció történt, 11 esetben radiofrekvenciás ablációra, 1 esetben az áttét alkoholos roncsolására került sor. A betegek nagy része a sebészi kezelés mellett hosszútávú onkológiai kezelést kapott. A májreszekciós műtét után 67 esetben (69%) posztmetasztazektómiás kemoterápiára is sor került. Az esetek döntő többségében korszerű kombinált kemoterápiát végeztünk (41% FOLFIRI 4 esetben Avastinnal, 23% FOLFOX, 16% De Gramont, 20% egyéb). Inoperábilis recidiva, áttétek esetében második, harmadik, negyedik vonalú kezelést is végeztünk, egyes esetekben, mióta erre lehetőség volt, cetuximab illetve panitumumab alkalmazására is sor került. Az 5 éves túlélés valószínűsége a májreszekción is átesett vastagbélrákban szenvedő betegeinknél 23%. 51 beteg hunyt el, a vastagbélrák diagnózisától számítva medián 41 hónappal (14–107), a májreszekció időpontjától számítva medián 27 hónappal (1–99). 45 beteg életben van a diagnózistól számítva medián 43 hónapja (14–182), a májreszekció időpontjától számítva medián 38 hónapja (3–148). Adataink bizonyítják a sebészet, radiológia és onkológia szoros együttműködésének szükségességét, sikerét. A legkorszerűbb kemoterápiák alkalmazásával sem érhető el 36 hónapon túli medián túlélés. A metasztazektómiára alkalmas esetekben törekedni kell a sebészeti megoldásra, mert így remélhető a betegek leghosszabb túlélése, esetenként gyógyulása.

Etnikai különbségek felmérése az interferon-alfa terápiára adott válaszban - egy genomi léptékű analízis

[1]Pós Zoltán; [2]Selleri Silvia; [3]Spivey Tara L; [4]Wang Jeanne K; [3]Liu Hui; [1]Falus András; [3]Wang Ena; [3]Alter Harvey J; [3]Marincola Francesco M

[1]Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest, [2]San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Scientific Institute H. S. Raffaele, Italy; [3]Infectious Disease and Immunogenetics Section, Department of Transfusion Medicine, CC, NIH, US; [4]Division of Medical Imaging and Hematology Products, Office of Oncology Drug Products, CDER, FDA, US

Háttér: Az interferon-alfa (IFNα) terápiára adott klinikai válaszadó képesség egyénileg nagyban változó, és számos egyéb faktor mellett jelentős mértékben a páciens etnikumától függő klinikai paraméter. Ennek jó példája a krónikus hepatitisz C vírus-fertőzés, ahol az afrikai (AA) és európai amerikai (EA) páciensek példáján jól ismert, hogy a feketék IFNα-válaszadási készsége szociális és egyéb faktorok kizárása mellett is kritikus mértékben elmarad a fehér pácienseké től. Mindez felveti annak lehetőségét, hogy a daganatterápiában alkalmazott IFNα-kezelések hatékonysága között szintén lehetnek rasszbeli, illetve egyéb etnikai különbségek.

Célkitűzés: A jelen kutatási programban azt a kérdést vizsgáltuk, hogy a fenti két etnikumba tartozó egészséges amerikai véradók vizsgálatával azonosíthatóak-e olyan jelátviteli kulcspontok, génexpressziós markerek, avagy genetikai polimorfizmusok, amik felelőssé tehetőek ezért a különbségért, és így betegség-független, megbízható markerei lehetnek az IFNα-ra adott klinikai válaszadási kategóriáknak.

Módszer: A kérdés eldöntése érdekében 78 egészséges véradó 96 vérmintáját analizáltuk áramlási citometriás jelátviteli analízist alkalmazva az IFNα által tipikusan aktivált STAT1, STAT2, STAT3, STAT4 és STAT5 jelátvitel utak elemzésére, illetve teljes genomi génexpressziós analízist végeztünk, végül közel egymillió egynukleotidos polimorfizmust (SNP-t) teszteltünk a fenotípussal való lehetséges asszociáció tekintetében.

Eredmény: Megállapítottuk, hogy rendkívül meglepő módon, szemben a krónikus HCV-fertőzöttekkel, egészséges személyekben nincs jelen szignifikáns különbség az IFNα által indukált szignáltranszdukciós útvonalak aktivitásában a két etnikum között. Emellett génexpressziós szinten míg az IFNα-kezelés több száz gén expresszióját befolyásolja, egészséges személyekben az etnikum hatása a válasz jellegére genomi léptékben is elhanyagolható volt, amennyiben egyetlen gént (NUDT3) érintett, ez a gén azonban sem az IFNα-kezelésre nem reagál, sem az IFNα-szingáltranszdukcióval, krónikus vírusfertőzésekkel vagy daganatos megbetegedésekkel nem áll funkcionális kapcsolatban, így valószínűtlen, hogy a kérdésfeltevés szempontjából releváns lenne.

Megbeszélés: Összegezve megállapítottuk, hogy az irodalomban elterjedt nézettel szemben, mely szerint alapvető etnikai különbségek lehetnek az IFNα szignáltranszdukciójában, megállapítható, hogy ez a jelenség nem egy per se meglévő rasszbeli különbség, hanem valószínűleg csak egyes kórképek vonatkozásában, kondicionáltan jelentkező fenotípus. Mindez arra utal, hogy HCV-fertőzésben is a vírusfertőzésre adott etnikailag eltérő válasz, illetve a kórkép eltérő lefolyása vezet a terápiás IFNα-válaszkészségben tapasztalt eltérésekhez, és nem fordítva, illetve, hogy ez az entikai különbség nem általánosítható minden további nélkül egyéb, például IFNα-val kezelt malignus kórképekre.

Tudjuk-e, mivel dolgozunk? (Saját felmérésünk eredményei zoledronsav-kezelés kapcsán)

[1]Puskás Gabriella; [1]Fehérné Kósa Irén

[1]Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Budapest

Kérdésfelvetés: Osztályunkon havi rendszerességgel 50-60 zoledronsav-kezelést végzünk. A kezelésben részesülő betegek és a kezelést végző szakápolók ismeretei nem mindig kielégítők a terápia hatásossága, mellékhatásai illetve a legújabb kutatási eredmények tekintetében.

Cél: Felmérni és kiküszöbölni azokat az információhiányosságokat, melyek zoledronsav-kezelés során felmerülnek a betegek és a velük foglalkozó szakápolók között.

Módszer: Az osztályon biszfoszfonát-kezelésben részesülő betegek anonim kérdőívet töltöttek ki. A terápia hatásosságára, mellékhatásaira és az információszerzésre vonatkozó kérdéseket összesen 78 beteg válaszolta meg, közülük 51-en részesültek zoledronsav-kezelésben. Felmérést készítettünk a velük közvetlenül dolgozó szakápolók körében is, melynek kapcsán a fenti kérdéseken kívül a zoledronsavval kapcsolatos, új kutatási eredmények – mint például csontokon kívül is megfigyelhető daganatgátló hatásuk – tekintetében is szerepeltek kérdések.

Eredmény: Zoledronsavval világszerte 3,5 millió beteget kezelnek. A biszfoszfonát-kezelések egyre szélesebb körben történő alkalmazása során elengedhetetlen, hogy a kezelt betegek és a közvetlenül velük dolgozó szakápolók naprakész információval rendelkezzenek a terápiás hatások és a legújabb eredmények tekintetében.

© Professional Publishing Hungary

Lokálisan előrehaladott mellkasi tumorok reszekciója extrakorporális membránoxigenátor támogatással

[1]*Rényi-Vámos Ferenc;* [2]*Lang György;* [2]*Taghavi Shahrokh;* [2]*Aigner Clemens;* [3]*Kásler Miklós;* [2]*Klepetko Walter*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest, [2]Department of Surgery, Medical University of Vienna, Austria; [3]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Célkitűzés: Csekély nemzetközi tapasztalattal bírunk a lokálisan előrehaladott tumorok ECMO támogatással végzett extirpációja terén. Kiértékeltük eredményeinket, hogy bemutassuk az eljárás előnyeit és veszélyeit.

Módszer: Retrospektív analízisnek vetettük alá 2001 és 2010 között ECMO támogatással végzett mellkasi tumorexstirpáció műtétek eredményeit.

Eredmény: 9 betegnél (21 év-71 év, átlag 54,8+/-7,5 év) végeztünk komplex tracheo-bronchialis reszekciót (n=6), vagy mellkasi nagyér-reszekciót (n=3) veno-arteriális ECMO támogatással. A szövettani vizsgálat 7 esetben nem-kissejtes tüdőrákot, 1 esetben carcinoid tumort, 1 esetben pedig synovialis sarcomát mutatott. Az extrakorporális támogatás indikációja komplex tracheobronchialis reszekció (n=5), az aorta descendens reszekciója (n=2), illetve a vena cava inferior reszekciója (n=1) volt. Az ECMO kanülálás centrális (n=4), perifériás (n=4), illetve kombinált (n=1) volt. Az átlagos extrakorporális keringési idő 110+/-19 (45-135 perc) volt. 8 betegnél (89%) értünk el R0 reszekciót. Egy beteget májnekrózis miatt elveszítettünk a posztoperatív 2. napon. 8 beteg a műtét utáni 7-42 (átlag 10) napon elhagyta a kórházat. Az intenzív osztályon átlag 1 (0-36) napot töltöttek a betegek. Az ECMO használatából adódó egyetlen szövődmény egy lágyéki nyirokfisztula volt. Az átlagos követési idő 38+/-42 (9-111) hónap volt. A 3 hónapos átlagos túlélés 88,9%, az 1-, 3-, 5 éves átlagos túlélés 76,7% volt.

Következtetés: Fenti eredményeink alapján a cardiopulmonalis bypass biztonságos alternatívájaként veno-arteriális ECMO támogatást javasolunk kiterjesztett mellkasi műtéteknél.

A gyógyszeres kezelés pszichoszociális vonatkozásai

[1]*Riskó Ágnes*

[1]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A gyógyszeres terápia hatásainak része a pszichológiai effektus is, ugyanis az orvosságok hatása/mellékhatása nem kizárólag kémiai és gyógyszertani. A betegek egy része nem követi a gyógyszerszedési előírásokat; együttműködésük rövidtávon kb. 60%-ra, hosszabb távon 50–55%-ra tehető. A gyógyszerek be nem szedésének összeadódó következményei lehetnek: a tünetek nem enyhülnek, nem gyógyulnak, a szakemberek figyelmének, idejének pazarlása történik, egyéb beavatkozások válhatnak szükségessé, kialakul, vagy erősödik a beteg-orvos kapcsolat őszintétlensége a páciens részéről, és felesleges kiadás/ok terheli/k meg az egészségügyet.

Milyen pszichoszociális hatások játszhatnak szerepet ebben a folyamatban? 1. az orvos-beteg kapcsolat; 2. a beteg szükségletei és elvárásai; 3. az orvostól kapott szuggesztiók (sugallatok, ösztönzések) és információk; 4. a beteg és az orvos személyisége, aktuális lelkiállapota; 5. a gyógyítással összefüggő körülmények (a beteg iskolázottsága, életkörülményei, az együttműködés „kultúrája" a családban, stb.); 6. a gyógyszer érzékelhető jellemzői. Jelentős problémáról van szó, mert a felsorolt tényezők szoros kölcsönhatásban működnek, és az egyes összetevők nehezen vizsgálhatók.

Az orvos-beteg kapcsolatban az orvos személyisége, magatartása meghatározó tényező. Bálint Mihály az orvost egyenesen „gyógyszer"-ként említette. Tehát az orvos személyisége szinte gyógyító tényező, de a hatékony gyógyítás akadályává is válhat. Ugyanis e „gyógyszert", az orvost megfelelő adagban célszerű „adagolni", és neki is lehetnek pozitív és negatív „mellékhatásai" is. Bálint Mihály a gyógyszernek és a személyes kommunikációnak, az orvos-beteg közötti kapcsolatnak lényegi azonosságára is felhívja a figyelmet.

A beteg személyisége, lelkiállapota is befolyásolja a pirulák bevételével és az előírások betartásával kapcsolatos magatartását. Depresszió és/vagy szorongás jelenléte, fogékonyság a testi tünetképzésre, a tünetek felerősítésének akaratlan hajlama, a női nemhez való tartozás az akaratlan, lelki eredetű mellékhatások rizikófaktorai.

Lényeges tényező a gyógyszerek érzékszervi tulajdonságainak minősége a gyógyszeres terápia sikerességében, vagy elutasításában. Igazolták, hogy ha egy orvosság külső jellemzői által kiváltott elvárások összhangban állnak annak sajátos hatásával, a betegek hosszabb időn át, betartva az utasításokat, rendszeresebben szedik. A gyógyszerek színét vizsgálták hazai kutatók. Pozitív érzelemfelkeltő színek használatát (pl. rózsaszín a gyermekkor, vagy a boldogság szimbóluma) javasolják, míg a mérgekhez kapcsolódó színek kerülendők (kék, zöld) mert negatív hatást válthatnak ki az emberekből. A fehér színű tabletta megnyugtató, a sárga és a vörös serkentő. A pirulák méreteire vonatkozó vizsgálat igazolta, hogy minél nagyobb a méret, annál hatásosabbnak tűnik beteg számára a tabletta. Ha sikerül feltérképezni, ismertté tenni a páciensek tablettákkal kapcsolatos hiedelmeit és elvárásait, akkor jobban képesek leszünk a mellékhatások számának és/vagy súlyosságának csökkentésére és a terápiahűség fenntartására. Az onkológus számára segítséget nyújthat a gyógyszerszedés pszichológiai és kapcsolati hátterének alaposabb megismerése, ezt a célt kívánja szolgálni ez az előadás is.

Immunmodulátorok az onkológiában és onkohematológiában

[1]*Rosta András*

[1]Országos Onkológiai Intézet, A Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest

Az immunrendszer közismerten fontos szerepet játszik a daganatsejtek eliminálásában. A daganatsejt azonban aktívan befolyásolja az immunvédekezést, csökkenti annak hatásosságát. A daganatsejt és mikrokörnyezetének immunsejtjei közötti interakciók a daganatsejt számára túlélési előnyt nyújtanak, védik a daganatsejtet az immunrendszer hatásos „támadásától". A daganatsejt immunszuppresszív hatású citokinek termelése, az antigénprezentáló sejtek módosítása, a kostimulátor és inhibitor molekulák expressziójának módosítása, valamint a regulátor és effektor T-sejtek arányának megváltoztatása révén képes az ellene irányuló immunhatásokat mérsékelni vagy elkerülni, biztosítva a daganatsejt-klón túlélését.

Az elmúlt évtizedekben a daganatsejt és a mikrokörnyezet kapcsolatának jobb megértése felértékelte és felvetette a mikro-

környezet terápiás célú változtatásának igényét, oly módon, hogy erősítse ill. helyreállítsa a daganatsejt ellen irányuló immunválaszt, mérsékelje a daganatsejt védettségét. A mikrokörnyezet befolyásolásának lehetőségét nyújtják az ún. immunmodulátor gyógyszerek (ImID-ek). Hatásukat a mikrokörnyezet módosítása, az immunreakciókban résztvevő sejtek aktivitásának fokozása révén fejtik ki. Az utóbbi időben az immunmodulátor hatású gyógyszerek egyre nagyobb jelentőségre tettek szert, különösen az onkohematológiában, de bizonyos szolid daganatok terápiájában is. Bizonyos daganattípusokban igazolt hatásuk vezetett oda, hogy mind az FDA, mind az EMEA alkalmazásukat engedélyezte. Az előadás az immunmodulátorok onkohematológiai és onkológiai alkalmazását foglalja össze.

Metasztatikus világossejtes veserák sunitinib-kezelése a komplett remisszió szemszögéből: saját tapasztalatok

[1]Rumszauer Ágnes; [1]Boér Katalin

[1]Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Onkológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: A veseparenchymából kiinduló daganatok 90%-a vesesejtes carcinoma, és ezek 75%-a világossejtes rák, melyek több mint 20%-a már a felfedezéskor áttétet ad. Áttétes világossejtes vesedaganatos betegek kezelésére 2006 óta alkalmazunk sunitinib (Sutent) terápiát, mely jelentős előrelépést jelent az átlagos túlélés vonatkozásában.

Cél: A szerzők a sunitinib-terápia eredményeit vizsgálják saját beteganyagukon, különös tekintettel a komplett remissziók eseteire.

Beteganyag és módszer: 2006. október és 2011. április között 12 metasztatikus vesedaganatos betegnél alkalmaztunk sunitinib-kezelést, 5 esetben másodvonalban, 7 esetben elsővonalban. Az átlagéletkor 63 év (40–76 év) volt, a nemek közti megoszlás: 7 férfi, 5 nő. Az áttétek lokalizációját tekintve metasztázisok a tüdőben, a pleurán, a mediasztinális, retroperitoneális és inguinális nyirokcsomókban, a májban illetve a mellékvesében voltak kimutathatóak. A sunitinib-terápiát 6 hetes ismétlődő ciklusokban (4 hétig per os 50 mg sunitinib-kezelés után 2 hét szünet) progresszióig alkalmaztuk. A kezelési eredmények analízisei elsősorban a komplett remisszió eseteire terjedtek ki.

Eredmény: Az átlagos kezelési idő 15,5 hónap (2–36 hónap). Komplett remissziót 4 esetben, parciális remissziót 3 esetben és a betegség stabilizációját 3 betegnél észleltük. Három beteg jelenleg is komplett remisszióban van. Dóziscsökkentést 6 esetben alkalmaztunk (37,5 mg-ra csökkentettük, illetve ezzel a dózissal folytattuk a kezelést), 2 esetben újabb lépésben az adagot 25 mg-ra csökkentettük. Leggyakrabban észlelt mellékhatások a magasvérnyomás, bőrtünetek, hajdepigmentáció, gyengeség, fáradtság, hypothyreosis, hasmenés, ízérzészavar, illetve hematológiai mellékhatások voltak.

Következtetések: A sunitinib-terápia során kialakult komplett remisszió eseteiben az irodalmi adatoknak megfelelően folytattuk a kezelést. A kezelés előnye, hogy orálisan adagolható és a kedvező mellékhatásprofilnak köszönhetően a terápia jó életminőséget biztosít, illetve hosszútávon folytatható a terápia. A komplett remissziót elért, hosszan túlélő betegek további kezelési stratégiáinak kérdéseire kerestük a választ az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján.

Sugárterápiás osztályokon végzett fizioterápia

[1]Ruszkai Katalin

[1]Országos Onkológiai Intézet, Rehabilitációs Osztály, Budapest

Háttér: A Sugárterápiás Osztályokon a mozgásterápia párhuzamosan zajlik a sugárkezeléssel. A terápia ideje alatt a betegek állapota és tünetei változhatnak, melyek meghatározzák a mozgásterápia jellegét, erősségét, gyakoriságát és az alkalmazott terápiás módszereket.

Célkitűzés: Speciális mozgásterápiát a következő állapotok, tünetek és következmények indokolnak: 1. Mozgásszervi – lokális illetve generalizált tünetek: műtét utáni állapotok (pl. emlőműtét utáni gyógytorna); ízületi mozgásbeszűkülések, ízületi fájdalom. 2. Központi idegrendszeri tünetek: paresisek (hemi-, tetra-, para-, facialis paresis); plegiák. 3. Keringési tünetek: inaktivitás, gyengeség; alsó- illetve felső végtagi lymphoedema. A kezelési cél a károsodott funkciók helyreállítása, a tünetek csökkentése, az inaktivitás megelőzése és a kedélyállapot javítása.

Módszer: A fizioterapeuta által alkalmazott módszerek: passzív átmozgatás, aktív torna, izomerősítés, járógyakorlatok, egyensúly- és koordinációs gyakorlatok.

Eredmény: A mozgásterápia hatására optimális esetben a hospitalizmus oldódik, a hangulat javul és az önellátás fejlődik.

Megbeszélés: A Sugárterápiás Osztályokon végzett mozgásterápia bemutatása esettanulmányokon keresztül, mely hűen tükrözi a gyógytornász munkáját az onkológiai teamben.

Utánkövetés 18F-FDG PET/CT-vel axilláris besugárzást kapott de komplettáló axilláris blockdissectio nélkül kezelt sentinel-pozitív korai emlőrákos betegeknél

[1]Sávolt Ákos; [2]Péley Gábor; [1]Tóth László; [1]Mátrai Zoltán; [3]Polgár Csaba; [3]Horváth Zsolt; [3]Szabó Éva; [3]Borbély Katalin

[1]Országos Onkológiai Intézet, Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest, [2]Norfolk and Norwich University Hospital, UK; [3]Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Célkitűzés: Az Országos Onkológiai Intézetben nemrég fejeztük be az „OTOASOR" (Optimal Treatment of the Axilla – Surgery or Radiotherapy; az axilla optimális kezelése – műtét vagy sugárterápia) randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatot. A vizsgálat a komplett axilláris nyirokcsomó-dissectiót (completion axillary lymph node dissection, ALND) hasonlítja össze az axilláris nyirokcsomó-besugárzással (axillary lymph node irradiation, ANI) olyan korai emlőrákos betegekben, akiknél az őrszemnyirokcsomó-biopszia eredménye pozitív találattal zárult. A vizsgálatban a kutatási karra került betegek műtét után 50 Gy besugárzásban részesültek az axilláris nyirokcsomókra, axilláris blockdissectio elvégzése nélkül. E betegeknél ténylegesen csak az őrszemnyirokcsomó státusáról (sentinel lymph node, SLN) szerzünk adatot, de a többi nyirokcsomó érintettségéről nincs pontos információnk. A cukoranyagcsere pozitronemissziós tomográfia computertomográfiával kombinálva (18F-FDG PET/CT) egyre több figyelmet kap az utóbbi időkben az emlőrákos betegek restaging vizsgálataiban ill. utánkövetésében. Jelen vizsgálatunk során retrospektive vizsgáltuk a PET/CT klinikai értékét az axilláris nyirokcsomó-besugárzás (ANI) terápiás hatása és az esetleges korai kiújulások vagy reziduális tumorok detektálásában.

© Professional Publishing Hungary

Betegek és módszerek: 2009-ben 45 T1-2 SLNB-pozitív beteget választottak ki az OTOASOR vizsgálat kutatási karjából. Minden betegnél emlőműtét (emlőmegtartó vagy mastectomia) és SLNB történt. Az őrszemnyirokcsomó minden betegnél pozitív volt. Ezek a betegek lokoregionális kezelésként 50 Gy dózisú ANI-t kaptak komplett ALND nélkül. Hat hónappal a sugárterápia befejezése után restaging kivizsgálás keretében a betegeinknél 18F-FDG PET/CT, mammográfia és emlő+hónalji ultrahang- vagy MRI-vizsgálat történt egymáshoz közeli időben. Minden betegünknél elvégeztük a PET/CT-, mammográfia- és/vagy MRI-vizsgálati leletek összehasonlítását.

Eredmények: A 45 vizsgált betegből csupán 5 beteg mammográfiás és emlő+hónalji ultrahangos lelete mutatott gyanús eltéréseket. Csak egyetlen betegnél igazolt a 18F-FDG PET/CT lokoregionális reziduális tumort az emlőben, melyet az elvégzett core biopsia és a műtét utáni szövettan igazolt, de az axilla tumormentes volt. A többi négy betegnél sem a PET/CT, sem a biopsia nem mutatott malignitást, az eltérések posztoperatív elváltozásoknak bizonyultak.

Következtetés: A vizsgálat bemutatja a 18F-FDG PET/CT jó alkalmazhatóságát és megbízhatóságát restaging vizsgálatként olyan emlőrákos betegek követésében, akik pozitív őrszemnyirokcsomóval rendelkeztek és nem estek át komplett axilláris nyirokcsomó-eltávolításon, hanem műtét utáni axilláris nyirokcsomóbesugárzást kaptak.

A fizioterápia jelentősége a daganatos gyermekek rehabilitatiójában

[1]Schlittné Csernók Ágnes; [2]Szűcs Rozália

[1]Tölösi Péter Alapítvány, Rehabilitációs Központ, [2]Egyesített Egészségügyi Intézmények, Gyermekonkológiai Gondozó, Pécs

1. Fizioterápia irányelvei posztoperatív szakban 2. Mozgásterápia szerepe, célja a daganatos gyermekbetegségek rehabilitációs területein 3. Szakmai elveken alapuló kezelési tervek 4. Függesztőrács használata a gyermekonkológiában (video 1-2-p.)

Életminőség megőrzése glutamin alkalmazásával

[1]Schneider Attiláné

[1]Kaposi Mór Megyei Kórház, Onkológiai Centrum, Kaposvár

Háttér: Glutamin hatékonysága.

Célkitűzés: Kemo- és irradiációs kezelésben részesülő betegek fizikális állapotuk megőrzése, mucositis kialakulásának megelőzése ill. a per os táplálás időtartamának hosszabbítása, ezáltal az életminőség megőrzése, javítása.

Módszer: Esettanulmány. Összehasonlítás 2 betegcsoportnál: colorectalis- illetve fej-nyaki tumoros betegeket hasonlítunk össze a kezelés alatt. Mindkét betegcsoportnál 2 karú a vizsgálat. Glutamin adása mellett illetve glutamin nélkül történik a kezelés, melyet összehasonlítunk.

Eredmény: A glutamint kapott betegek a kezelést jobban tolerálják. Testsúlyukat tartják. Mucositis csak a fej-nyaki tumoros betegnél jelentkezett, de per os táplálkozását nem befolyásolta. Ezáltal a betegek életminőségének megtartása sikerült, a kemo- és irradiációs kezelést jól tolerálták. Más mellékhatások nem jelentkeztek.

mTOR inhibitor érzékenység vizsgálatok lymphomákban és gyerekkori leukémiákban

[1]Sebestyén Anna; [1]Márk Ágnes; [1]Nemes Karolina; [2]Váradi Zsófia; [1]Nagy Noémi; [1]Sticz Tamás; [2]Csóka Mónika; [1]Kopper László

Semmelweis Egyetem, [1]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés, célkitűzés: A jelátviteli folyamatok szabályozási zavarai kulcsszereplők a daganatok kialakulásában, progressziójában, így a lymphomagenesisben. A különböző mTOR komplexek központi elemei lehetnek annak a jelátviteli hálózatnak, amelyek felelősek a sejtproliferáció, a túlélés, a fehérjeszintézis szabályozásáért. A hemato-onkológiai kutatások egyre nagyobb figyelmet fordítanak az mTOR jelátviteli útvonal szerepének, terápiás felhasználásának megismerésére. Mégis a köpenysejtes lymphomákon kívül kevés adat áll rendelkezésünkre a különböző lymphomák és gyermekkori leukémiák mTOR-aktivitásáról, rapamycin-érzékenységéről.

Módszerek: mTOR komplexek elemeinek és az mTOR aktivitásfüggő fehérjéinek (mTOR, p-mTOR, Rictor, Raptor, p-p70S6K, p-S6, p-4EBP1) expresszióját vizsgáltuk különböző betegek diagnosztikai mintáiban (lymphomabiopsiákban, leukémiás betegek perifériás és csontvelői sejtjeiben) immunhisztokémiával, ELISA-val és flowcytometerrel. Az expressziós, klinikai adatokat statisztikai módszerekkel dolgoztuk fel. Primer leukémia sejtekben és lymphomasejtvonalakban a rapamycin-kezelés apoptotikus és egyéb fehérjeexpressziós hatásait is vizsgáltuk.

Eredmények: Immunhisztokémiai vizsgálataink többféle nem köpenysejtes lymphoma esetében is kimutattak jelentős mTOR-aktivitást, például különböző Hodgkin-, Burkitt-, anaplasztikus- és bizonyos diffúz nagy B-sejtes (DLBCL) lymphomákban. A klinikai adatok az mTOR-aktivitás szempontjából negatív DLBCL esetek szignifikánsan jobb prognózisát, hosszabb túlélését mutatták. Különböző sejtvonalak esetében ezeket az eredményeket alátámasztó ELISA méréseink a normális lymphoid sejtekhez viszonyított fokozott pS6- (2,4-8X) és p4EBP-1 (62,5-72,5X) expressziót mutattak. 80 gyermekkori ALL eset csontvelői lymphocytáiban hasonlóan magas mTOR-aktivitást mértünk (p4EBP1-expresszió 20-58X). A kemoterápia alatt ez az expressziós szint lecsökkent és a terápiát követően a normális szintre esett vissza, relapsus esetén azonban az újból megemelkedett mTOR-aktivitás értékek meghaladták a kiindulási értékeket is. A rossz prognózisú ALL-es betegek diagnosztikai mintáiban az mTOR-aktivitást jellemző ELISA értékek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak.

Megbeszélés: Eredményeink szerint nagyobb mértékű mTOR-aktivitás a jelenlegi kezelések mellett rosszabb prognózist jelent, mind gyermekkori ALL-es betegek, mind DLBCL-es betegek esetében. Ezek alapján az mTOR-gátlók a jelenlegi kezelés hasznos kiegészítőivé válhatnak.

A vastagbélrákok célzott terápiáját elősegítő molekuláris patológiai vizsgálatok rutin szövettani mintákon

[1]Serester Orsolya Katalin; [1]Gallai Mónika; [1]Csernák Erzsébet; [1]Szentirmay Zoltán; [1]Tóth Erika

[1]Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

Bevezetés: A colorectalis adenocarcinoma (CrC) döntő többsége mai ismereteink szerint két, egymástól alapvetően

eltérő genetikai útvonalon keresztül alakul ki. A daganatok egyik csoportja (több mint kétharmada) jellemzően kromoszomális instabilitást, a wnt szignálút károsodását és ún. polyp-cancer szekvenciát mutat, jellemző a KRAS-mutáció gyakorisága, míg a BRAF mutációi ritkák ebben a csoportban. A másik csoportra a kromoszomális stabilitás, valamint az ún. microsatellita-instabilitás jellemző, a KRAS mutációi ritkábban fordulnak elő az előző csoporthoz képest, míg a BRAF mutációja gyakoribb.

Célkitűzés: Előadásom célja, hogy bemutassuk az általunk vizsgált colorectalis adenocarcinomák KRAS-, BRAF génmutációinak, az MS státuszának összefüggéseit a daganatok lokalizációjával, a prognózisával és a túléléssel. További célunk bemutatni a mutációtípusok megoszlását, a mikrosatellita-státus, a terápia és a lokalizáció összefüggését, valamint a morfológiai jellegzetességeket.

Anyag és módszer: Az Országos Onkológiai Intézet Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrumában 2008. január 1. és 2011. június 21. között 604 formalinban fixált, paraffinba ágyazott colorectalis tumort analizáltunk. A herediter nem-polyposis CrC esteket a feldolgozásból kizártuk. Minden tumorszövetből szövettani vizsgálat és DNS-izolálás történt, majd vizsgáltuk a daganatokban a KRAS gén 2. exonjának, a BRAF 15. exonjának mutációit, továbbá a tumorok microsatellita-státusát. A mutációk vizsgálata az érintett DNS-szekvenciákat lefedő fluoreszcens festékkel jelzett hibridizációs próbák segítségével, valósidejű PCR-t követő olvadáspont-analízissel történt. 210 esetben bidirekcionális szekvenciaanalízissel a mutációk típusát is meghatároztuk.

Eredmények és diszkusszió: A 604 válogatott esetből 260 jobb oldali és 344 bal oldali coloncarcinomát vizsgáltunk. A KRAS-mutációs státus mind a 604 esetben meghatározásra került, ebből 342 beteg tumora a KRAS gén 2. exonjában funkciónyerő mutációt hordozott, 262 tumor vad típusú volt. Ez 56,6% mutációs gyakoriságot jelent. A KRAS-mutáns tumorok gyakrabban a bal colonfélben fordultak elő (199 versus 143). Az összesen 210 szekvenálással azonosított KRAS-mutációk típusa az alábbi megoszlást mutatta: G12D 31,9%, G12V 30%, G13D 14,3%, G12C 9%, G12A 7,1%, G12S 5,2%, egyéb mutáns+SNP 2,4%. A BRAF gén 15. exonjának mutációanalízise 339 esetnél történt meg és 43 esetben találtunk BRAF-mutációt, 296 eset BRAF exon 15 vad típusnak bizonyult. A BRAF-mutáns tumorok döntően a jobb colonfélben fordultak elő (38 versus 5). A vastagbélrákok microsatellita-státusa is eltérő a jobb és bal colonfélben. Az összesen 53 MSI-H tumorból 52 a jobb colonfélben fordult elő, ezek mindegyike időskori sporadikus CIMP-pozitív daganat volt. Ezekben a tumorokban a BRAF-mutáció 41,5%-ban, a KRAS-mutáció 35,8%-ban fordult elő. A KRAS és BRAF egymást kizáró mutáció, mégis egy tumorban KRAS és BRAF kettős mutáció is előfordult. Az összesen 532 microsatellita-stabil vastagbélrák közül 329 a bal colonfélben, 203 a jobb colonfélben alakult ki. A bal colonfélre lokalizált, főleg KRAS-mutáns MSS vastagbélrákok általában rosszabb prognózisúak a jobb colonfél tumorainál. A BRAF-mutáció is rosszabb prognózis jele. A microsatellita-instabilitás meghatározása a terápia megválasztásában is fontos, mert az ilyen tumorok az 5-FU-alapú kezelésre rezisztensek.

Előrehaladott stádiumú colorectalis carcinomás betegek első vonalas bevacizumab FOLFIRI kezelésével elért eredményeink

[1]Sikter Márta; [1]Kiss Edina; [1]Lahm Erika; [1]Nagy Péter; [1]Uhlyarik Andrea; [1]Vachaja József; [1]Pápai Zsuzsanna

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Podmaniczky utcai telephely, Onkológia, Budapest

Célkitűzések: Klinikai vizsgálatok bizonyították a bevacizumab plusz FOLFIRI terápia hatékonyságát metastaticus colorectalis carcinomában. Osztályunkon kezelt mCRC-s betegek anyagát dolgoztuk fel, akik bevacizumab FOLFIRI kezelésben részesültek 2007. 07. 01. és 2010. 12. 31. között.

Módszerek: 2007. 07. 01. és 2010. 12. 31. között 201 új beteget kezeltünk osztályunkon mCRC miatt első vonalas bevacizumab FOLFIRI protokoll szerint. Alkalmazott terápia: klaszszikus FOLFIRI protokoll és 5 mg/kg bevacizumab 2 hetente. Férfi:nő=108:93. Átlagéletkor: 61,01(31–78 év). ECOG: 0-1. Primer tumor: colon: 154, rectum: 47. Metastasis: máj: 128, tüdő: 33, máj+tüdő: 23, máj+cseplesz: 11, máj+mellékvese: 1, máj+petefészek: 3, máj+vese: 1. Tumorkontroll a 6. és 12. kezelést után végzett hasi, kismedencei és mellkasi CT-vizsgálatokkal történtek. A fenti időpontokban történt vizsgálatok eredményeit összegeztük.

Eredmények: CR: 6, PR: 65, SD: 43, PD: 67. Parciális remissziót mutató 65 betegünk közül 16 esetben volt mód metastasectomiára. 1 esetben pulmonalis, a többi esetben hepaticus metastasis műtétje történt. Progresszió esetén EGFR-pozitív esteben Erbitux FOLFIRI, EGFR-negatív esetben FOLFOX kezelésre váltottunk. A kezelés mellékhatásai enyhék voltak. Thromboemboliás szövődményt, gastrointestinalis vérzést, perforatiót nem észleltünk. Enyhe szivárgó orrnyálkahártya-vérzést észleltünk 19 esetben, 8 esetben hypertoniás anamnaesissel nem rendelkező betegnél antihypertensiv kezelést vezettünk be, 16 esetben a korábban beállított kezelésen módosítani kellett. Onkológiai kezelés módosítása 1 esetben vált szükségessé ismételt neutropenia miatt. Egyéb mellékhatások nem különböztek a FOLFIRI kezelés korábban ismert és uralható mellékhatásaitól.

Következtetés: Az irodalmi adatokkal összhangban bebizonyosodott, hogy a bevacizumab FOLFIRI kezelés saját betegeink számára is jól tolerálható, hatékony kezelési protokoll metastaticus colorectalis carcinoma első vonalas kezelésében.

Komplex lymphoedema-kezelés

[1]Szabados Márta

[1]Országos Onkológiai Intézet, Rehabilitációs Osztály, Budapest

Háttér: A daganatos betegek esetében a műtéti beavatkozás, utókezelés vagy akár maga a betegség többnyire a nyirokrendszer direkt vagy indirekt érintettségét is jelenti, így e betegek potenciális lymphoedemásnak tekinthetők.

Célkitűzés: A fizioterapeuta (gyógytornász-nyirokterapeuta) feladata: prevenció; korai, majd a későbbi követéses mozgásterápia; oktatás, tanácsadás.

Módszer: Lymphoedema-terápia. Típusos tünetek megjelenése a lymphoedemás állapot kialakulását jelzi, mely tünet a daganatos betegség folyamatában (diagnózisközléskor már, műtét ill. utókezelés után rövid időn belül vagy akár 45 év múlva) bármikor megjelenhetnek. A gyógytornász-lymphterapeuta – a kezelőorvos ja-

© Professional Publishing Hungary

vaslatára – a hozzá irányított lymphoedemás páciens fizioterápiás vizsgálata során állítja fel a beteg kezelési tervét, mely során az alábbiakat veszi figyelembe: a beteg általános állapota, közérzete, szociális háttere; társbetegségek (mozgásszervi, belszervi, pszichés); a beteg onkológiai anamnézise és státusza. Kezelési formák: speciális gyógytorna; kompressziós kötés (bandázs); manuális nyirokdrenázs (nem masszázs); mechanikus nyirokdrenázs (gépi nyomás"hullám"); kompressziós kar-, lábharisnya (standard, méretes); oktatás, tanácsadás, hozzátartozó betanítása; lelki támogatás (együttműködéshez nélkülözhetetlen); rendszeres állapotfelmérés (kontroll).

Eredmény: A kezelési cél a lymphoedemás terület – általában végtagduzzanat – csökkentése, kiürítése és az állapotromlás megelőzése, melynek eredményeképpen pozitív szomatikus és pszichés hatás érhető el.

Megbeszélés: A komplex lymphoedema-kezelés alkalmazásával a páciens számára az élhetőbb hétköznapokat biztosítjuk.

Emlődaganatok új prognosztikai szempontjai, képalkotókkal vizsgálva

[1]Szabó Éva; [1]Bidlek Mária; [1]Nagy Tímea; [1]Fehér Krisztina; [2]Udvarhelyi Nóra; [3]Sinkovics István; [4]Polgár Csaba; [5]Horváth Zsolt; [6]Mátrai Zoltán; [1]Gődény Mária

Országos Onkológiai Intézet, [1]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [2]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, [3]Izotóp Osztály, [4]Sugárterápiás Osztály, [5]B Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, [6]Általános és Mellkassebészeti Osztály, Budapest

Az emlődaganatok TNM stádiumbesorolása jól jelzi a betegség kimenetelét, meghatározza a terápiás stratégiát. A UICC és AJCC ajánlása szerint meghatározott TNM rendszer a legújabb tapasztalatok alapján a 2010. január 1-től némileg változott, segítve ezzel a pontosabb prognózis és terápiás terv felállítását. A TNM besorolás egyik eleme a tumor lokális mérete. A mikrometasztázis – jelentősége miatt – a patológiai besorolás szerint T1-hez tartozó alcsoportban jelenik meg. A lokálisan előrehaladott emlődaganatnál külön csoportot képez a bőrt és az emlőbimbót érintő folyamat, valamint a valódi mastitis carcinomatosa. A nyirokcsomóstatus a másik fő tényező a stádiummeghatározásnál. A sentinelnyirokcsomó-biopszia gyors elterjedése, valamint a hagyományos patológiai szövettani vizsgálat mellett az immunhisztokémiai és molekuláris patológiai módszerek alkalmazásának lehetősége pontosítja a diagnózist, izolált tumorsejt és mikrometasztázis kimutatására alkalmasak. Az új rendszer szerint a supraclavicularis, azonos oldali nyirokcsomó-érintettség alacsonyabb besorolást kapott, már nem számít távoli áttétnek. A neoadjuváns terápia alkalmazása új kérdéseket vet fel a TNM besorolásban, ezért külön jelölést kapott. A reziduális és recidív folyamatok is megkülönböztető jelzést kaptak. Számos kérdés maradt nyitva, a választ további kutatások, és a tapasztalatok tudományos feldolgozása adja meg a jövőben. Az emlődaganatok megítélésére első képalkotó vizsgálat a röntgen-mammográfia, melyet szükség szerint UH-val egészítünk ki. A mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) jelentősége, prognosztikai szerepe és alkalmazásának gyakorisága egyre növekszik. Számos esetben változik a daganatos betegség stádiuma az MRI által nyújtott többletinformációk alapján. A őrszemnyirokcsomót leggyakrabban izotóppal jelöljük meg.

Új, hatóanyagot tartalmazó GnRH-II-származékok szintézise és in vitro citosztatikus hatásának és sejtbejutási képességének meghatározása

[1]Szabó Ildikó; [1]Orbán Erika; [1]Bősze Szilvia; [1]Mező Gábor

[1]MTA-ELTE Kémiai Intézet, Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest

Az emberi szervezetben a gonadotropin-releasing hormon két izoformája termelődik, a GnRH-I és GnRH-II. A GnRH-I szabályozza a gonadotropinok (LH, FSH) termelődését, ezzel szemben a GnRH-II pontos feladata még nem tisztázott. Számos tumorsejt termeli és kifejezi a GnRH hormonok receptorát, így ezek a hormonok direkt tumorellenes hatással is rendelkeznek. A GnRH-II, valamint analógjai fokozottabb antiproliferatív hatást mutanak humán emlő-, endometrium- és ovárium-sejtvonalakon, mint a GnRH-I-agonista triptorelin. A GnRH-I-analógokkal ellentétben a GnRH-II-agonista és -antagonista származékok apoptózist indukálnak számos sejttípusban.

Az irodalmi analógiák alapján új, hatóanyagot tartalmazó GnRH-II-konjugátumok előállítását terveztük. A származékokhoz szükséges lineáris, valamint elágazó láncú [D-Lys6]GnRH-II analógot szilárdfázisú peptidszintézissel állítottuk elő, Fmoc/tBu stratégia alkalmazásával. A hatóanyagot (daunomicin) közvetlenül, illetve enzimlabilis távtartó közbeiktatásával kapcsoltuk oxim-kötés felhasználásával a GnRH-II-analóghoz. A hatóanyagot tartalmazó konjugátumok in vitro citosztatikus hatását, valamint sejtbejutási képességét MCF-7, SK-BR-3, T-47D humán emlő-, valamint HT-29 humán vastagbél-adenokarcinóma sejtvonalakon vizsgáltuk.

A hatóanyagot tartalmazó GnRH-II konjugátumok mindegyike hatásosnak bizonyult in vitro körülmények között. A sejtek képesek voltak felvenni a konjugátumokat. A vizsgált sejtek mindegyikénél koncentrációfüggő sejtbejutást tapasztaltunk.

A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a hatóanyagot tartalmazó konjugátumok in vitro citosztatikus hatásuk révén potenciális vegyületei lehetnek az irányított, sejtspecifikus tumorterápiának.

A kutatásokat az OTKA (NK 77485) támogatta.

A daganatos betegségben szenvedő nőbetegek rehabilitációjában a mozgásterápia jelentősége

[1]Szalai Márta; [2]Németh Katalin; [3]Szirmai Anna; [1]Vajda Réka; [1]Kriszbacher Ildikó

[1]Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs és Országos Onkológiai Intézet, Budapest, [2]Pécsi Tudományegyetem, PhD hallgató, Pécs, [3]ELTE Magatartáspszichológiai Doktori Program, Budapest

Bevezetés: Magyarországon évente egy kisvárosnyi, mintegy 35 ezer embert veszítünk el rosszindulatú daganatos betegség következtében. A daganatos betegek kezelésének főbb jellemzői a multidiszciplináris és a komplex szemlélet. Vizsgálatunk célja volt felmérni a malignus daganatos betegségben szenvedő nőbetegek táncrehabilitációs csoportjának hatékonyságát, és a vizsgált személyek életminőségének és társas támogatottságának változásait.

Betegek és módszerek: Vizsgálatunk leíró jellegű, prospektív, kvantitatív kutatás. A mintába malignus daganatos megbetegedésben szenvedő női páciensek kerültek véletlenszerű mintavételi technikával. Longitudinális vizsgálatunkban az első mintavétel ideje az esetcsoportban és kontrollcsoportban egyaránt 2005-2009 között

zajlott. Az utánkövetést az első vizsgálat után egy évvel folytattuk mindkét csoportnál. Az adatgyűjtés standardizált (F-SoZu, EORTC-QLQ-C30, Campbell), és saját szerkesztésű kérdőívek segítségével történt. A vizsgálatban 175 beteg adatait dolgoztuk fel. A Százszorszép Hastáncklubba járók átlagéletkora 48,87 év (SD: 8,87), a kontrollcsoporté 51,13 év (SD: 11,06) volt. A statisztikai feldolgozás SPSS 17-es statisztikai programcsomaggal történt. Leíró statisztikát, függetlenmintás t-próbát, chi-négyzet próbát és varianciaanalízist számoltunk. A szignifikanciaszintet $p<0,05$ szinten határoztuk meg.

Eredmények: Társas támogatottság: Mindkét méréskor különkülön is a hastáncolók esetében magasabb a szociális támogatottság mértéke. A Százszorszép Hastáncklubba járók értéke az első méréskor 65,22, a második méréskor 67,55. A kontrollcsoport első mérésekor az érték 57,41, második méréskor 53,88. A két csoport szignifikánsan eltér ($p<0,01$) egymástól annak függvényében, hogy mennyit változott társas támogatottságuk mértéke a két mérés között. A két mérés között a Százszorszép csoporton és a nem hastáncoló csoporton belül beállt változás is szignifikáns ($p<0,01$). Az Életminőség alakulása: A Hastáncklubba járóknak már az első méréskor kevesebb testi és lelki tünetük volt, mint a kontrollcsoport tagjainak, és ez a különbség fennmaradt a második méréskor is. Mindkét méréskor szignifikáns az eltérés a csoportok között. A Campbell-féle élettel való elégedettség vizsgálatban a hastánccsoport pontszáma mindkét méréskor magasabb, mint a nem táncolók pontszáma. Mindkét méréskor szignifikáns az eltérés a csoportok között. A két csoport a változás mértékében eltér: a Százszorszépek szignifikánsan nagyobbat változtak – pozitív irányban – az élettel való elégedettség terén (a másik csoporthoz képest). A két mérés között a Százszorszép csoporton belül beállt változás nem szignifikáns, míg a nem hastáncolók csoportján belül beállt változás kifejezetten az ($p<0,01$).

Következtetés: A tánc mint rehabilitációs módszer egyrészt nem igényel jelentős befektetést az állam részéről, másrészt nem terhelné a jelenleg is szűkös keretek között működő Társadalombiztosítási Alapot, és ezek az érvek a jelenlegi gazdasági helyzetben nem elhanyagolhatók. Az ellátó rendszer egy olyan rehabilitációhoz jutna, melynek segítségével a társadalomba hamarabb visszatérhetnek a nők, és a munkaképességüket visszanyerve aktív részesei lennének a társadalomnak.

Terápiás döntést befolyásoló microsatellita-instabilitás colorectalis carcinomában

[1]Szenes Mária; [1]Völgyi Zoltán; [2]Ruzsa Ágnes; [3]Nagy Gyöngyi; [4]Bali Ottília; [5]Vattay Péter; [1]Gasztonyi Beáta

Zala Megyei Kórház, [1]Belgyógyászat, [2]Onkológia, [3]Radiológia, [4]Patológia, [5]Sebészet, Zalaegerszeg

Háttér: A szerzők a colorectalis carcinoma esetén végzett, onkológiai team koordinálta tevékenységükből rutinszerűen alkalmazott patológiai módszerüket (microsatellita-status meghatározása) ismertetik és elemzik, a terápiás döntés szempontjából.

Célkitűzés: A Zala Megyei Kórházban egyénre szabott gyógykezelést célozva kerültek bevezetésre 2006-ban a colorectalis carcinoma microsatellita-stabil (MSS) és a magasan microsatellita-instabil (MSI-H) voltát meghatározó immunhisztokémai eljárások MSH2, MSH6 és MLH1 fehérjékkel vizsgálva.

Módszer: A szerzők az elmúlt négy évben 43 MSI-H colorectalis carcinomában szenvedő beteget észleltek (15 férfi, 28 nő, átlagéletkor: 71,2 év).

Eredmények: Az MSI-H tumorok közel 70%-a a jobb colonfélben fordult elő, az esetek fele Dukes B2 stádiumban került felfedezésre.

Megbeszélés: A szerzők a terápiás döntésben az onkológiai team szerepére hívják fel a figyelmet, kiemelve a microsatellita-status egyszerű módon való meghatározásának elérhetőségét, az MSI-H prognosztikai faktorként való használhatóságát.

Procont hatóanyag in vivo vizsgálata onkogének és microRNS-ek változásainak vonatkozásában

[1]Szirmai Mónika

[1]Bermedpharm Kft., kutatás, fejlesztés

Háttér: Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy kémiai karcinogén hatásra jellegzetesen reagáló onko- és szuppresszorgének (Ha-ras, K-ras, c-myc, P53, bcl-2) dimetilbenz(a)antracén-expozíció hatására kísérletes állatmodellben a vitális szervekben fokozott kifejeződést mutatnak. Ezekhez a kulcsonkogénekhez funkcionálisan kapcsolhatók az onkogének transzlációját szabályozó microRNS-ek (let-7a, miR-21, miR-146a).

Célkitűzés: Procont hatóanyag mRNS- és microRNS-expresszióra gyakorolt hatása állatmodellben.

Módszerek: 5 hetes beltenyésztett CBA/CA H2k haplotípusú egerek bioassay vizsgálatát végeztük Procont nevű, a karcinogenezis folyamatát több lépésben gátló hatóanyaggal, melyet normális laboratóriumi diétán tartott kontroll állatcsoporttal vetettünk össze. A Procont hatóanyagot DMBA karcinogénexpozíció (20 mg/ttkg) mellett is vizsgáltuk. Az mRNS és microRNS kvantitatív meghatározását LightCycler 2.0 PCR rendszerben végeztük SYBR Green fluoreszcens detekcióval. A génexpressziót GAPDH, HPRT és RNU44 belső kontrollhoz viszonyítva határoztuk meg. Kétszeres expresszióváltozást fogadtunk el szignifikánsnak. A különböző kezelésben részesülő csoportok expressziós adatait SPSS19.0 software felhasználásával kétszélű kétmintás t-próbával határoztuk meg.

Eredmény: DMBA hatására mind a három microRNS szignifikánsan fokozott kifejeződést mutatott a vitális szervekben (tüdő, vese, lép és máj). A Procont elsősorban a let-7a microRNS expresszióját befolyásolta, illetve állította helyre a DMBA-kezeléshez képest elsősorban a májban, vesében és a tüdőben. A vizsgált onkogének közül a K-ras szintje radikálisan csökkent, aminek a kémiai karcinogenezis iniciációs lépésében van szerepe.

Megbeszélés: A Procont-tal kezelt állatokban microRNS-szinten és mRNS-szinten is jól mérhető, illetve szignifikáns változások vannak, amelyek a kémiai karcinogének változásainak korrekciójára irányulnak és a Procont korábban feltételezett proapoptotikus mechanizmusát igazolják. A továbbiakban a vizsgálatokat kiterjesztjük az apoptotikus hatásmechanizmus bizonyítására NFkappaB és P53 jelátviteli rendszer tekintetében.

A radiodermatitis prediktív spektrofotometriája

[1]Szluha Kornélia; [1]Opauszki Adrienn; [1]Szabó Imre

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápia Tanszék, Debrecen

Háttér: A külső sugárkezelés gyakori cutan szövődménye az acut radiodermatitis, amely gyakran kialakul emlődaganatok kezelése során. A bőrgyulladás patogenezisében a bőrfelület su-

© Professional Publishing Hungary

gárterhelése játszik szerepet, amely a konvencionális kezelés során elérheti, vagy meg is haladhatja a frakciódózist. A bőrtünetek az enyhe erythemától a súlyos hámhiányig széles skálán változnak. A társuló szubjektív panaszok miatt a betegkomfort számos esetben romlik, ami magával vonhatja a betegek életminőségének romlását is.

Célkitűzés: A radiodermatitis korai diagnosztikája és a folyamat pontos követése a klinikai gyakorlatban használt score rendszerek alapján nem megoldott. Szükségessé vált olyan szenzitív és specifikus mérési technika, amely segítségével az acut radiodermatitis már korai stádiumban detektálható és elég érzékeny a progresszió-regresszió követésére.

Módszer: A DEOEC Sugárterápia Tanszéken 2011 eleje óta lehetőség van a radiodermatitis műszeres detektálásra. A folyamat dinamikáját leginkább jellemző erythema változását a bőr spektrofotometriás mérésével követjük. A Konica Minolta CM-600d hordozható spektrofotométer a bőr színét egy 3D-s színskálának megfelelően L (fehér-fekete), a (piros-zöld), és b (sárga-kék) számértékekkel adja meg. A bőrszín változását egy megfelelően kiválasztott kontroll bőrterülethez viszonyítjuk, így a bőr pigmenttartalma vagy vaszkularizáltsága nem befolyásolja a kapott értékeket. A színskála 3 paraméterének változásából számított ΔEab értékkel jól követhető a radiodermatitis időbeli változása.

Eredmény: A radiodermatitis spektrofotometriás vizsgálata, egyoldali emlőcarcinoma miatt 50,4/1,8 Gy + 10-16/2 Gy boost LINAC kezelésben részesített betegek bevonásával történt. A mérési eredmények azt mutatták, hogy a ΔEab értékkel jelölt színváltozás az erythema fokozódásával párhuzamosan növekedett a sugárkezelés során. A változás kinetikus elemzése prediktív értékűnek bizonyult. A kezelés kezdetén mért értékek változásából megjósolható volt a radiodermatitis klinikai kimenetele.

Megbeszélés: A bevezetett noninvazív spektrofotometriás vizsgálat érzékenynek bizonyult a radiodermatitis korai diagnosztikájában és segítségével jól követhető a szövődmény lezajlása. Prediktív jellege folytán lehetővé válik a radiodermatitis korai kezelése, a megfelelő terápia kiválasztása, valamint a betegek életminőségének megőrzése.

A daganatos betegség okozta személyiségbeli pozitív változások

[1]Tanyi Zsuzsanna; [1]Bugán Antal; [2]Szluha Kornélia

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, [1]Magatartástudományi Intézet, [2]Sugárterápia Tanszék, Debrecen

Pszichológiai traumát/krízist számos életesemény előidézhet az egyéneknél: balesetek, haláleset, erőszakos cselekedetek, valamint nem utolsó sorban egy olyan életet fenyegető betegség, mint a rák is. Több olyan tanulmány is napvilágot látott, amely szerint a rákbetegség hatására jelentős személyiségfejlődést tapasztalnak a betegek. A poszttraumás növekedés (PTN) a „komoly kihívást jelentő életkrízisekkel való küzdelem eredményeként bekövetkező pozitív változás tapasztalata" (Tedeschi és Calhoun, 2004, 37. o.). Ez a fejlődés több területen is megjelenhet: az élet fokozottabb megbecsülésében, a prioritások megváltozásában, a személyes erő megnövekedett érzésében, spirituális fejlődésben, stb. (Tedeschi és Calhoun, 2004). Azonban a traumát átéltek között észlelhetünk különbségeket a poszttraumás növekedés mértéke szempontjából.

Kutatásunk fő célja, hogy felderítsük, hogy az életminőség, az érzelmi kötődés, a demográfiai és a betegségre vonatkozó tényezők hogyan befolyásolják ezt a személyiségfejlődést. Célcsoportunkat olyan daganatos betegek képezik, akik emlő- vagy prosztatadaganatban szenvednek, 18-80 évesek és nem rendelkeznek távoli áttéttel. A pszichológiai kérdőívek felvétele 3 alkalommal történik: a sugárterápiás kezelés előtt, alatt (1,5 hónappal később) és a kezelés után (3 hónappal később). A kutatás jelenleg elővizsgálati szakasznál tart.

A jelenlegi eredmények arra utalnak, hogy találhatunk némi különbséget a trauma okozta személyiségfejlődés terén az emlő- és prosztatadaganatosok között. Továbbá a partnerhez való kötődés minősége nem befolyásolja jelentősen e fejlődés mértékét. Az életminőség tekintetében a legfontosabb tényező a társas jóllét: a nagyobb társas támogatottság érzését nagyobb mértékű személyiségfejlődés kíséri. Kutatásunk segítségével elkülöníthetők azok a pszichológiai tényezők, amelyek serkenthetik/csökkenthetik a pszichológiai trauma által okozott személyiségfejlődés lehetőségét.

Record & Verify rendszer bevezetése a DEOEC Sugárterápia Tanszéken

[1]Tar Anna; [1]Géhlné Kaulák Ágota; [1]Pintye Éva

[1]Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápia Tanszék, Debrecen

Háttér: A betegek megbízható kezelése érdekében az adatok rögzítése és ellenőrzése szükséges. A gyorsítók ma már mindegyike rendelkezik valamilyen fokú ellenőrzési rendszerrel.

Célkitűzés: Minél több paraméter rögzítése és ellenőrzése, betegségcsoportonként statisztikák és elszámolás készítése a célunk.

Módszer: Tanszékünkön a közelmúltban került telepítésre a Mosaiq R&V rendszer, amely teljes körű adatnyilvántartásra alkalmas. A betegek személyi adatai mellett a diagnózis, szövettan, stádiumbeosztás, stb. részletesen rögzíthető. A Mosaiq rendszer hálózaton keresztül kapcsolatban van a tervezőrendszerrel és a gyorsítókkal, így a kezelési adatok beállítása automatikusan lehetséges, és a beállított és előírt paraméterek ellenőrzését követően elvégezhető a kezelés. Ez eddig is így volt, hiszen az Elekta gyorsítók Vericord2 R&V rendszere ezt lehetővé tette. A Mosaiq ennél jóval több ellenőrzést biztosít. Beírt és elfogadott diagnózis, dózis, mező, stb. nélkül nem végezhető kezelés.

Eredmény: A sokágú (MOSAIQ) software számos lehetőséget nyújt felhasználóinak: nyilvántart, ellenőriz, statisztikát készít, időbeosztást ad, elszámolási kódokat rögzít, belső levelezést tesz lehetővé, megjegyzések beírására ad lehetőséget, stb. Egyelőre hiánynak érezzük, hogy a DEOEC-n működő MedSolution rendszerrel nincs kapcsolata. A neve: Mosaiq utal a rész egységekből történő felépítésére, így reméljük, egy újabb egység majd lehetővé teszi ezt a kapcsolatot is.

Megbeszélés: Csak az adminisztrátorok, orvosok, asszisztensek és a fizikusok összehangolt munkáját követően végezhető el a kezelés. Bármelyik „láncszem" hiánya lehetetlenné teszi a sugárterápia kivitelezését.

Párhuzamosan létrehozott rezisztens emlőrák sejtvonalakban több rezisztenciamechanizmus jelentkezése mellett is ritka a multidrug-rezisztencia kialakulása

[1]*Tegze Bálint*

[1]Semmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, MTA-SE Kutatólabor, Budapest

Háttér: Rezisztens sejtvonalak kialakításával prediktív biomarkerek-jelöltek azonosíthatók. Annak érdekében, hogy csökkentsük az álpozitív eredményeket, egy sejtvonalból több rezisztens sejtvonalat hoztunk létre, és e sejtvonalakon vizsgáltuk a rezisztencia kialakulását.

Módszerek: MDA-MB-231 és MCF7 sejtvonalat kezeltünk 18 hónapig paklitaxellel és doxorubicinnal. Meghatároztuk a sejtvonalak IC50 értékét négy kemoterápiás szerrel (doxorubicin, paklitaxel, 5-fluorouracil, ciszplatin) szemben. Konvencionális citogenetikai módszerekkel határoztuk meg a kariotípusváltozásokat. Huszonöt, irodalmi adatok alapján kiválasztott, rezisztenciában potenciálisan szerepet játszó gént vizsgáltunk meg TaqMan RT-PCR segítségével. A rodamin 123-effluxot FACS segítségével mérve állapítottuk meg a sejtvonalak Pgp-aktivitását. Fluoreszcens mikroszkóppal figyeltük a doxorubicin intracelluláris elhelyezkedését.

Eredmények: Összesen 29 sejtvonal vált rezisztenssé a kezelés során, 16 doxorubicinnal kezelt, 13 paklitaxellel kezelt, melyek 2–46 illetve 3–28-szoros rezisztenciát mutattak az eredeti sejtvonalakhoz viszonyítva. Az RT-PCR számos, korábban kimutatott rezisztenciamechanizmust igazolt. Citogenetikai vizsgálataink nagyfokú heterogenitást mutattak ki a rezisztens sejtvonalakban. A rezisztens sejtvonalak rodamin 123-akkumulációjának vizsgálata nagyfokú különbséget mutatott ki a rezisztens sejtvonalak Pgp-aktivitásában.

Konklúzió: Párhuzamosan több rezisztens sejtvonalat hoztunk létre két emlőrák-sejtvonalból, ezeken számos korábban leírt rezisztenciamechanizmust azonosítottunk. Azonban multidrug-rezisztencia kialakulása ebben a modellben csak ritkán fordult elő. A heterogenitás elősegítheti több különböző rezisztenciamechanizmussal rendelkező daganatsejt-populáció létrejöttét.

Fraktálok és onkológia

[1]*Telekes András*

[1]Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Onkológia, Budapest

Ma úgy tűnik, hogy a természet nyelve a fraktál. A fraktálgeometria képes leírni a természet bonyolult formáit. Ilyenek például a növények szerkezete, a geológiai aktivitás, a folyadékok áramlása, az időjárás, állatcsoportok viselkedése, az emberi test ritmusos folyamatai, stb. A fraktál modellezni képes komplex fizikai folyamatokat és dinamikus élő rendszereket, azaz fraktálgeometriával a természetet alkotó jellegzetes struktúrák előállíthatók. A fraktáldimenzió képes számszerűsíteni a legkülönfélébb természeti jelenségek strukturális komplexitását a tengerpartoktól a hegyeken át a viharfelhőkig. A fraktáldimenzió úgy méri a komplexitás mértékét, hogy a mért érték milyen gyorsan változik azáltal, hogy az alkalmazott skála kisebb, vagy nagyobb. A fraktálok jellemző tulajdonsága az önazonosság, ön-hasonlóság. Egy objektum akkor önazonos vagy ön-hasonló, ha az objektumot apró darabjaira törve/bontva a darabok azonosak az egész struktúrával, vagy nagymértékben hasonlítanak arra. Teljes önazonosság a matematikai fraktálok esetén elérhető, a természetes objektumok ön-hasonlóak. A fraktálok rendkívül komplex struktúrák, annak ellenére, hogy a generálásukra alkalmazott folyamat rendkívül egyszerű. Nevezetesen, egy vonal vagy háromszög megfelelő matematikai szabályokat követő iterálása (ismétlése). Ez a tulajdonságuk kapcsolja a fraktálokat a káosz-teóriához, ahol kis változás nagy eltéréseket okozhat a rendszerben.

Az emberi szervezet is tartalmaz fraktálgeometriai elemeket, elég csak az érhálózatra vagy a légutakra gondolni. A fraktálgeometria azáltal, hogy képes szabálytalan alakzatokat jellemezni, alkalmazhatóvá vált a tumorpatológiában, a daganatok vaszkularizációjának leírására, illetve a daganatok korai kimutatására a képalkotó diagnosztikában. Az előadás ismerteti a fraktálok alapjait, illetve bemutatja az onkológiai alkalmazásuk egyes lehetőségeit.

Az FDG-PET/CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései

[1]*Tőkés Tímea;* [1]*Somlai Krisztián;* [2]*Székely Borbála;* [2]*Kulka Janina;* [1]*Szentmártoni Gyöngyvér;* [3]*Galgóczy Hajna;* [4]*Lengyel Zsolt;* [3]*Györke Tamás;* [1]*Dank Magdolna*

Semmelweis Egyetem, [1]Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, [2]II. sz. Patológiai Intézet, [3]Scanomed Kft., [4]Pozitron Diagnosztika Kft., Budapest

Háttér: A metabolikus képalkotás szerepe egyre nagyobb hangsúlyt kap a korai terápiás válasz lemérésében daganatos betegek kezelésekor. Vizsgálatunkban magas rizikójú emlőrák primer szisztémás kemoterápiájának (PST) hatását lemérő patológiai és képalkotó diagnosztika összefüggéseit kerestük. A terápia megválasztásához rendelkezésünkre állt a daganat kiterjedését, valamint távoli áttét meglétét eldöntő FDG-PET/CT-vizsgálat, továbbá a tumor biológiai viselkedéséről tájékoztató core-biopszia eredménye.

Célkitűzés: Összevetettük a metabolikus és morfológiai választ, és vizsgáltuk e válaszok összefüggését a tumor proliferációját jellemző Ki-67-expresszió változásával.

Módszer: Klinikánkon kezelt 30 olyan beteg adatait ismertetjük (29 nő, 1 férfi), akiknél 2008-2011 között a PST kezelés megkezdése, illetve a sebészi beavatkozás előtt is történt FDG-PET/CT. Kizártuk azokat, akiknél a tervezett műtét előtti PET/CT távoli áttétet igazolt, illetve akik elzárkóztak a műtéttől (szövettani minta hiánya). A PET-felvételeken mértük a Standard Uptake Value (SUV) változását a primer tumor (PT) (n=30) és az axilláris nyirokcsomó (AL) régió (n=17) területén. A számított ΔSUV értékeket összevetettük a natív, low-dose CT-n megállapított méretbeli változásokkal, továbbá a biopsziás- és műtéti anyagokban immunhisztokémiai módszerrel meghatározott Ki-67-expresszió (Ki67), mint proliferációs marker változásának alakulásával. A változások elemzésére kétmintás t-próbát és Spearman-féle rangkorrelációs analízist alkalmaztunk.

Eredményeink: A Ki67 mértékének csökkenése szignifikánsnak bizonyult (49,57% vs. 12,13%, p<0,001). A PT-k SUV-ja (12,15 vs. 2,52, p<0,001), illetve az AL-k SUV-ja (11,34 vs. 2,71, p<0,001) esetében is szignifikáns csökkenés adódott. A PT szignifikáns méretcsökkenése (32,43 mm vs. 13,86 mm, p<0,001) mellett az AL esetében is kimutatható volt a szignifikáns csökkenés (20,06 mm vs. 12,47 mm, p=0,04). Szignifikáns összefüggést találtunk

© Professional Publishing Hungary

a PST-t megelőző Ki67- és SUV értékek a között a PT-okban (korrelációs koefficiens: +0,49, p=0,006), valamint a kezdeti Ki67 és a SUV-változás között (korrelációs koefficiens: +0,41, p=0,025), illetve a Ki67-változás és a SUV-változás között (korrelációs koefficiens: +0,57, p=0,001) is.

Következtetéseink: Megállapítható, hogy a metabolikus változások jól közelítik a proliferációs marker jelezte regressziót, illetve jobban korrelálnak a patológiai tumorválasszal, mint a morfológiai regresszió, különösen a hónalji nyirokcsomók esetén. A PST indikálásakor, illetve a terápiás válasz értékelésekor alapvető jelentőséggel bírhat a core-biopsziás lelet Ki-67-expressziós értéke mellett az FDG-PET/CT eredménye is, melynek szerepe különösen nagy lehet a korai terápiás válasz megítélésében.

Neoadjuváns kezelést követő downstaging és a teljes regresszió hatása a betegségmentes túlélésre végbélrákos betegeinknél

[1]Tóth László; [1]Dubóczky Zsolt; [1]Mátrai Zoltán; [2]Lövey József; [3]Jederán Éva; [4]Szentirmay Zoltán

Országos Onkológiai Intézet, [1]Általános és Mellkassebészeti Osztály, [2]Sugárterápiás Osztály, [3]Radiológiai Diagnosztikai Osztály, [4]Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, Budapest

Háttér: A preoperatív kemoirradiáció széles körben használt eljárás a végbélrákos betegeknél. Retrospektív módon vizsgáltuk a neoadjuváns kezelésre adott válasz hatását az onkológiai kimenetelre lokálisan előrehaladott rectumtumorok esetében.

Módszer: Összesen 114 neoadjuváns radio- vagy radiokemoterápián átesett, biopsziával igazolt középső- és alsó harmadi rectumtumoros beteget vontunk be a vizsgálatba. A sebészi ellátás Dixon szerinti anterior resectio, Lloyd-Davis szerinti abdominoperinealis rectumexstirpatio és Hartmann-műtét volt. Minden esetben elvégeztük a totalis mesorectum-exstirpatiót is.

Eredmények: A szövettani anyagokat kiválasztott patológusok vizsgálták, és egy módosított patológiai besoroló rendszert, a tumor regression grade-et (TRG) használták. Szignifikáns tumorregressziót 74 betegnél észleltünk (65%). Tizenkét betegnél (10,5%) teljes patológiai regresszió következett be. Az átlagosan 60 hónapos utánkövetés végeztével a betegek 80 százaléka volt életben. A teljes kiújulási ráta 7 százalék volt. Azoknál a betegeknél, akiknél downstaginget illetve teljes patológiai regressziót észleltünk, a túlélés valamint a betegségmentes túlélés szignifikánsan jobb volt.

Következtetés: A preoperatív kezelés hatására kialakuló szignifikáns tumorregresszió és komplett patológiai regresszió, valamint az ezt követő megfelelő sebészi ellátás javítja a betegségmentes- és teljes túlélést végbélrákos betegeknél. A neoadjuváns kezelésre reagáló előrehaladott rectumtumorok biológiai viselkedése kedvezőbb.

Ápolói attitűdök és a rákgyógyítás

[1]Toth Tomas; [1]Jánoki Márta

[1]Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológia, Győr

Az onkológia, mint tudomány az elmúlt évtizedek egyik legdinamikusabban fejlődő ága az egészségügynek. Viszonylag rövid időn belül nagy változások történtek mind a terápiás eljárások, mind pedig a diagnosztika terén. Azonban hiába a dinamikus fejlődés, ha még a mai napig egy olyan ágat képvisel, melyről nem csak a közembernek, de az ellátó személyzetnek is az első gondolata a halál. Szinte minden egészségügyben dolgozó másképp viszonyul és más ismerettel rendelkezik e betegséggel kapcsolatban.

Vizsgálatot végeztünk az ápolók onkológiai ellátással kapcsolatos attitűdjeiről illetve ismereteiről. Vizsgáltuk: A szakdolgozók kor szerinti megoszlását, szakképzettségét. Az Onkológiai ellátás kórházi hierarchiában elfoglalt helyét. Az ápolók szerint melyek azok a tulajdonságok, amelyek feltétlenül kellenek ahhoz, hogy minőségi ápolást tudjanak nyújtani a daganatos megbetegedésben szenvedők számára. A szakdolgozóknak milyen ismeretük van a legújabb kezelési módokról az onkológiai szakterületen belül, valamint ezek fejlődésével kapcsolatban. Ezen ismeretekhez milyen módon jutnak. Az ápolók szűrővizsgálatokkal kapcsolatos ismereteit, valamint a szakdolgozók rendszeres szűrővizsgálatokon való részvételét. Felmérni a szakdolgozók ismereteit a daganatos betegségek kialakulását elősegítő kockázati tényezőkről. Az onkológiai területen dolgozók pszichés megterheltségének szintjét.

A kutatást kérdőíves módszerrel végeztük, mely zárt kérdést és nyílt kérdést is tartalmazott. A kérdőíveket a Petz Aladár Megyei Oktatókórház osztályain osztottuk ki. Összesen 147 db kérdőív lett kiosztva a kórházban dolgozó ápolószemélyzet között. A kiadott kérdőívből 123 db-ot, azaz 83,67%-ot töltöttek ki a szakdolgozók, az értékelhetőek kérdőívek száma pedig 117 db, vagyis 79,59%. Az eredmények feldolgozásánál a vizsgált mintát 3 csoportra osztottuk. Az első csoportot az Onkoradiológián dolgozó ápolók adták. A második és harmadik csoport a rájuk jellemző betegellátási formák alapján történt és annak értelmében, hogy milyen mértékben foglalkoznak onkológiai jellegű terápiákkal és betegellátással. Az előadásban a szerzők a kutatás eredményeit, az eredmények alapján levont következtetéseket illetve javaslataikat ismertetik.

Kezdeti tapasztalataink hormonérzékeny emlőrákos betegek Xeloda-kezelésével

[1]Uhercsák Gabriella; [1]Valicsek Erzsébet; [1]Maráz Anikó; [1]Torday László; [1]Hideghéty Katalin; [1]Kelemen Gyöngyi; [1]Kahán Zsuzsanna

[1]Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

A Xeloda (capecitabine, Roche) egy orális fluoro-pirimidinkarbamát, ami igen magas hatékonysággal bír előrehaladott emlőtumoros betegek kezelésében. Monoterápiaként általában sikertelen antraciklin- és taxántartalmú kemoterápia után vagy olyan esetekben alkalmazhatjuk, amikor e szerek adásának valamilyen kontraindikációja áll fenn. Klinikánkon 2005 és 2011 között Xeloda-monoterápiával kezelt, hormonérzékeny emlőtumoros betegek retrospektív feldolgozását végeztük. Azok az esetek kerültek be elemzésünkbe, akik a Xeloda-terápia előtt hormonterápiában és/vagy adjuvánsan vagy palliatívan legfeljebb egy vonal kemoterápiás kezelésben részesültek. A Xeloda-kezelést 1-14 napig végeztük, általában napi 2500 mg/m^2 dózisban. Összesen 32 esetet dolgoztunk fel. Betegeink átlag- (±SD) életkora 64,4 (±10,0) év volt. A Xeloda-terápia előtt a betegek 1-4. vonalbeli hormonterápiát kaptak – tamoxifen, letrozol, anastrozol, exemestan, fulvestrant, toremifen hatóanyaggal. A Xeloda bevezetése előtt 17 betegnél alkalmaztunk kemoterápiát (CAF, CEF, CMF, ATC /ADM-paclitaxel-cyclophosphamid/, TXT-epirubicin, TXT-Xeloda, paclitaxel-Herceptin). A szövettani típus 27 esetben

IDC, 6 esetben ILC volt. ER-pozitivitás 25 betegnél, PR-pozitivitás 23 betegnél fordult elő. 4 tumor mutatott HER2-pozitivitást. A tumor grade 1 esetben I, 17 esetben II, 10 esetben III, 4 esetben ismeretlen volt. Átlagban 9,48 (1-31) Xeloda-ciklust alkalmaztunk, a progresszióig eltelt átlag±SD idő 348,5±290,3 (41-900) nap volt. A kezelést 21 esetben progresszió, 7 esetben egyéb okok miatt fejeztük be. 5 betegnél a kezelés jelenleg is zajlik. A Xeloda átlag (±SD) dózisa 3854(±867,9) mg volt. Dózisredukcióra 15 esetben volt szükség. A kezelés hatására 22 betegnél SD, 5 betegnél PR, 5 esetben PD és 1 esetben CR alakult ki. Kéz-láb-szindróma 16, gasztrointesztinális tünetek 17 betegnél jelentkeztek. A Xeloda-kezelés hormonérzékeny emlőtumoros betegeknél hatékonyan alkalmazható, az esetek többségében kevés, jól tolerálható mellékhatással jár.

Neuroendokrin tumorok kezelésével szerzett tapasztalataink

[1]Uhlyarik Andrea; [1]Vachaja József; [1]Lahm Erika; [1]Sikter Márta; [1]Nagy Péter; [1]Kiss Edina; [1]Kiss Nóra; [1]Pápai Zsuzsanna

[1]Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, Podmaniczky utcai telephely, Onkológia, Budapest

Háttér: A neuroendokrin tumorok (NET) incidenciája az elmúlt 30 év folyamán ötszörösére nőtt. A NET csoportjába igen heterogén viselkedésű daganatok tartoznak. Jelenleg besorolásuk a WHO 2010-es osztályozása alapján, a szövettani Grade-nek megfelelően történik. A terápia megtervezéséhez elengedhetetlen a daganat differenciáltsági fokának ismerete, illetve a Ki67 proliferációs index meghatározása.

Célkitűzés: 54 beteg kezelése során szerzett tapasztalatainkat összegezzük.

Módszer: Az eredményeket a betegek adatainak retrospektív feldolgozásával nyertük.

Eredmény: A Grade 1-2 differenciáltságú csoportba 33 beteg tartozott. Ebben a csoportban 12 esetben az elvégzett műtét során lokalizált betegség igazolódott, 6-ban nyirokcsomó-metasztázisokat találtak. 15 beteget távoli áttétek miatt kezelünk. A metasztatikus betegek közül 7 tartozik a Grade 1 (Ki67 2% alatt), 8 a Grade 2 (Ki67 2-20% között) csoportba. A daganatok kiindulási helyük alapján a következő megoszlást mutatták: 1 gyomor, 2 colon, 1 ovarium, 1 tüdő, 3 hasnyálmirigy, 4 vékonybél. 3 esetben a májmetasztázisok hátterében nem sikerült primer tumort azonosítani. A G1-2, 15 metasztatikus beteg közül 4-nél jelentkeztek carcinoid-szindróma tünetei. Octreoscan 10 esetben történt, 9 pozitív, 1 negatív eredménnyel. MIBG szcintigráfiára 6 betegnél került sor, minden esetben pozitív eredményt kaptunk. A 15 beteg mindegyike részesül tartós szomatosztatinanalóg-kezelésben. 5 esetben történt MIBG terápia , 4 betegnél a terápiás válasz stabil betegség, egynél részleges remisszió volt. 3-an részesültek DOTATOC kezelésben. 1 komplett remissziót, egy részleges választ, egy esetben a kezelés után gyors progressziót észleltünk. Kemoterápiában 9 beteg részesült. Két beteg kapott 4 vonal, három beteg 3 vonal kemoterápiát. Két másik beteg 2, három beteg pedig 1-1 vonal kezelést kapott. Komplett remissziót 4 esetben észleltünk, 1 beteg két alkalommal is komplett remisszióba került. Sunitinib-terápiát jelenleg egy beteg kap. 3 beteg exitált, a metasztázis diagnózisától az exitusig eltelt idő 40, 17 illetve 5 hónap volt. Mindhárom beteg a Grade 2 csoportba tartozott. Grade 3 (Ki67 20% felett) rosszul differenciált tumor miatt 21 beteg részesült ellátásban. A rosszul differenciált csoportba tartozó betegeknél a primer tumor 2 esetben colon-, 1 vékonybél-, 3 rectum-, 2 máj-, 2 prostata-eredetű volt. 2 beteget kezelünk Merkel-sejtes carcinomával, 9 beteget tüdő-eredetű daganattal. Kezelésük alapja kemoterápia, kissejtes protokollnak megfelelően.

Megbeszélés: A metasztatikus NET kezelése a közelmúltban sokat fejlődött, új célzott terápiás lehetőségek is megjelentek. A kezelés megválasztása során azonban nehézséget jelent a daganatok heterogenitása, biológiai viselkedésük a patológiai lelet alapján nem minden esetben megítélhető. Főleg a Grade 2 csoportba tartozó daganatok esetében tapasztaltunk nagymértékben eltérő kórlefolyást. A WHO 2010-es beosztása segítséget nyújt e daganatok kezeléséhez, azonban a G2 csoportba tartozó esetekben a beteg szoros obszervációja, a kezelésre adott válasz korai monitorozása segíthet a helyes terápiás modalitás megválasztásában.

Osztályunkon 48 hónap alatt kezelt melanomás betegek áttekintése

[1]Vachaja József; [2]Vajda Adrienn; [1]Uhlyarik Andrea; [1]Sikter Márta; [1]Lahm Erika; [1]Kiss Edina; [1]Nagy Péter; [1]Pápai Zsuzsanna

Állami Egészségügyi Központ – Honvédkórház, [1]Klinikai Onkológia, [2]Bőrgyógyászat, Budapest

A melanoma pigmenttermelő melanocytákból származó daganat, mely normális körülmények közt az epidermis basalis rétegében helyezkedik el. A bőr, a nyálkahártyák, a szem és ritkán az egyéb szövetekben jelenlevő festéksejtekből kiinduló rosszindulatú daganat, a fehér lakosságot érintve növekvő gyakorisággal fordul elő. Mortalitása kifejezett emelkedést mutat. Az ózonpusztulás következtében a további emelkedés lehetősége áll fenn. A leggyakoribb Ausztráliában, incidenciája minden országban 10 évente duplázódik. Magyarországon a halálesetek száma 10 év alatt 2,8%-ra nőtt, előfordulása az életkorral emelkedik, átlagéletkor: 50 év, nemi különbség nem észlelhető.

Az osztályunkon kezelt betegek adatai: férfiak 63 beteg – 28 és 87 év között. Az átlagéletkor 53,28 év. Komplett remisszió: 33 beteg, 52%, stabil állapot 18 beteg, 28%, partialis remisszió 12 beteg, 20%. Clark: 1-4b között, Breslow 0,5-6 mm között. Nők: 48 beteg, 29 és 83 év között. Átlagéletkor 54,12 év. Komplett remisszió 27 beteg, 56%, stabil állapot 9 beteg, 18%, partialis remisszió 12 beteg, 26%. Clark: 1-4b között, Breslow 0,6-5,1 mm között. Fellépő metasztázisok: tüdő 18 betegnél, máj 121 betegnél, csont 9 betegnél, agy 12 betegnél, bőr 10 betegnél. Mellékhatások: Gr III-as hematológiai 21 betegnél, hányinger 48 betegnél. Kezelés: Interferon: betegek 86%-a, DTIC-monoterápia: 83%, CBP-DTIC: 16% (OGYI engedély), BOLD: 21% (OGYI engedély), regionális kezelés (májperfusio 6%, végtagperfusio 4%).

Összefoglalás: elmondható, hogy a melanoma malignum kezelésében több évtizeden át új kezelési eljárások nem kerültek látótérbe. I-es stádiumú esetben mély kimetszés, 2 cm-es biztonsági zónával elégséges, mélyebbre hatoló elváltozások esetén 3 cm tűnik biztonságosnak. Szükséges a nyirokrégió részletes vizsgálata, sentinel-meghatározás, gyanú esetén blockdissectio elvégzése. A regionális máj- és végtagperfusio több hónapos, éves remissziókat is képes elérni. Mivel a betegek jó része a mai napig is előrehaladott állapotban kerül felismerésre, a kezelés eredményének javítása érdekében továbbra is egyre fontosabb a melanomáról való felvilágosító, oktató programok bevezetése, hangsúlyozva a korai felismerés jó terapiás lehetőségeit, ugyanakkor hangsúlyozva a megelőzés fontosságát,

© Professional Publishing Hungary

MEGFELELŐ TERÁPIÁS STRATÉGIA A MEGFELELŐ BETEGNEK

NEM-LAPHÁMSEJTES TÍPUSÚ NEM-KISSEJTES TÜDŐRÁK MALIGNUS PLEURÁLIS MESOTHELIOMA

ALIMTA Rövidített Alkalmazási Előírás:

A gyógyszer megnevezése: ALIMTA 100 mg és 500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Minőségi és mennyiségi összetétel: 100 mg és 500 mg pemetrexed (pemetrexed dinátrium formájában) injekciós üvegenként.

100 mg-os kiszerelés esetében az injekciós üveg tartalmát 4,2 ml az 500 mg-os kiszerelés esetében pedig 20 ml 9 mg/ml (0,9%) tartósítószermentes nátrium klorid oldatos injekcióval kell feloldani, mely 25 mg/ml oldatot eredményez. A kívánt adagnak megfelelő mennyiséget kell felszívni az injekciós üvegből és 9 mg/ml (0,9%) nátrium klorid oldatos injekcióval tovább hígítani 100 ml-re.

Terápiás javallatok: Malignus pleurális mesothelioma:

Az ALIMTA ciszplatinnal kombinációban a nem rezekálható malignus pleurális mesotheliomában szenvedő, előzetes kemoterápiában nem részesült betegek kezelésére javallt.

Nem-kissejtes tüdőcarcinoma:

Az ALIMTA ciszplatinnal kombinációban lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.

Az ALIMTA monoterápiában, fenntartó kezelésként olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére javallt (a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével), akiknél a betegség nem progrediált közvetlenül a platina alapú kemoterápiát követően. Az első vonalbeli kezelés gemcitabinnal, paklitaxellel vagy docetaxellel kombinált kettős platina kombináció kell legyen.

Az ALIMTA monoterápiában a lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek második vonalbeli kezelésére javallt, a szövettanilag döntően laphámsejtes carcinomában szenvedő betegek kivételével.

Adagolás: ALIMTA ciszplatinnal kombinációban 500 mg/m² testfelszín (BSA) intravénás infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján. A ciszplatin javasolt adagja 75 mg/m² testfelszín, két óra alatt, kb. 30 perccel a pemetrexed infúzió befejezését követően minden 21 napos ciklus első napján. A betegeket megfelelő antiemetikus kezelésben kell részesíteni és a szükséges folyadékbevitelről gondoskodni kell a ciszplatin adása előtt és/vagy után (lásd a ciszplatin alkalmazási előírását).

ALIMTA monoterápiában: a nem-kissejtes tüdőcarcinoma miatt, előzetes kemoterápiát követően kezelt betegeknél az ALIMTA javasolt adagja 500 mg/m² BSA, iv infúzióban 10 perc alatt, minden 21 napos ciklus első napján.

Premedikáció: kortikoszteroidot kell adni a pemetrexed adása előtti, alatti és utáni napon ekvivalens mennyiségű adagban a naponta kétszer, szájon át adott 4 mg dexamethasone-nal.

Ellenjavallatok: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, szoptatás, egyidejű sárgaláz vakcináció.

Különleges figyelmeztetések: A pemetrexed kezeléssel összefüggő 3.-4. fokú hematológiai és nem-hematológiai toxicitás (neutropenia, lázas neutropenia és 3.-4. fokú neutropeniával járó fertőzések) csökkentése érdekében a pemetrexeddel kezelt valamennyi betegnek profilaktikus intézkedésként folsavat és B_{12}-vitamint kell kapnia. A pemetrexed kezeléssel kapcsolatban jelentettek akut veseelégtelenséget, gastrointestinális toxicitás következtében kialakult súlyos dehidrációt, ritkán előforduló súlyos cardiovascularis eseményeket (myocardialis infarctus, stroke). Irradiációs pneumonitis eseteket jelentettek olyan betegeknél, akik a pemetrexed-kezelést megelőzően, azzal egyidejűleg vagy azt követően részesültek sugárkezelésben. „Radiation recall" esetekről (a korábbi irradiáció által okozott bőrreakcióról) számoltak be olyan betegeknél, akik hetekkel vagy évekkel korábban sugárkezelést kaptak.

A pemetrexed-kezelés irreverzibilis infertilitást okozhat, ezért férfiak a kezelés elkezdése előtt kérjenek spermatárolásra vonatkozó tanácsadást. A pemetrexed lehetséges genetikai károsító hatása miatt férfiaknak a kezelés alatt és azt követően további 6 hónapig fogamzásgátló módszerek alkalmazása vagy önmegtartóztatás javasolt. Az egyéb anti-metabolitokhoz hasonlóan a pemetrexed valószínűleg súlyos születési rendellenességeket okoz, ha terhesség alatt alkalmazzák. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a pemetrexed-kezelés alatt.

Mellékhatások: neutropenia, trombocytopenia, anaemia (vagy pancytopenia), leukopenia, anorexia, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés, stomatitis, pharyngitis, mucositis, csökkent kreatinin clearance, emelkedett kreatinin, bőrkiütés/hámlás, hajhullás, akut veseelégtelenség, vesetoxicitás, a transzamináz értékek emelkedése, alopecia, fáradtság, dehidráció, kiütés, infekció/szepszis, neuropathia, ízérzés zavara, conjunctivitis, A ritkán látott események közé tartozik a Stevens-Johnson szindróma és a toxicus epidermális necrolysis.

ALIMTA (bruttó) fogyasztói ára:

100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz 1 x 70 288 Ft.

500 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátum 1 x 347 872 Ft.

A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/04/290/001; EU/1/04/290/002

Kérjük a gyógyszer alkalmazása előtt olvassa el a teljes alkalmazási előírást, amely az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található, ill. kérésére rendelkezésére bocsátjuk!

Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách Imre u. 13-14. Tel.: +36-1-3285100

Az alkalmazási előírás lezárásának dátuma: 2011.05.23.

A hirdetés lezárásának dátuma: 2011. 05. 30.

HUALM00020

Lilly

különös tekintettel a nagy kockázatnak kitett egyének számára. Az utóbbi években trial keretében több új szer került kipróbálásra, melyek kecsegtető eredményeket villantottak felénk, azonban ezek hatásának lemérése csak több éves további kutatás, megfigyelés és statisztikai feldolgozás után ítélhető meg. Nem elhanyagolható gazdasági szempontból a diagnózis felállításának ideje sem, mivel az utókezelést nem igénylő, jó prognózisú, korai daganatok esetén a sebészi kezelés költsége töredéke annak, amit az előrehaladott daganatok esetén a sokszor kevés eredménnyel kecsegtető és rendkívül drága kemo- vagy immunterápiára költünk.

Ismeretek a humán papillomavírus és a méhnyakrák témakörében

[1]Vajda Réka; [1]Bogner Barna; [1]Szalai Márta; [1]Fusch Nikolett; [1]Radnai Zoltán; [1]Kornya László; [1]Kriszbacher Ildikó

[1]Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

Háttér: A humán papillomavírus által okozott infekció ma a leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőzés világszerte, a populáció több mint 80%-át érinti. A vírus egyértelmű oki tényezője a méhnyakrák kialakulásának, mely miatt Európában évente 12 800 nő hal meg. A megbetegedés egyszerű szűréssel felismerhető, a nők részvételi aránya azonban mindössze 25-30%.

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja megvizsgálni, hogy a populáció egy adott mintája milyen ismeretekkel rendelkezik a méhnyakrákszűrésről és a humán papillomavírusról, és felmérni, hogy mely forrásokból fogadnának szívesen információkat a témával kapcsolatban.

Módszer: Kvantitatív keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk Nagyatád város és környékének 15-55 év közötti diákjai, egészségügyi szakképzettséggel rendelkező, és egyéb munkakörben dolgozó nők és férfiak körében. A mintaválasztás egyszerű, nem véletlenszerű mintavétellel történt. A vizsgálat elemszáma 200 fő volt. Saját szerkesztésű kérdőívet használtunk. Az alkalmazott statisztikai módszer khi-négyzet próba volt, az adatelemzés Microsoft Excel és az SPSS 19.0 programokkal történt.

Eredmény: Szignifikánsan több (p=0,001) nő, 72,7% tudta, hogy a magas rizikójú humán papillomavírus-törzsek okozzák a méhnyakrákot, mint a férfiak (48%), és más hazai kutatásban résztvevő nők (56%). Arról, hogy összefüggés van a HPV és a méhnyakrák között, a nők 82%-a, míg a férfiak 68%-a rendelkezett ismeretekkel. Ez a minta egészének 78,5%-a.

Megbeszélés: A szexuálisan átvihető fertőzések számában világszerte növekedés figyelhető meg, aminek nem kedvez az egészséges szexuális életre való nevelés hiánya. Ezt a feladatot pedig, a szocializáció különböző színterein hatékonyan, és még idejében kellene elvégezni széleskörű felvilágosító és ismeretterjesztő programok segítségével.

Mi így végezzük, avagy a daganatos betegek parenterális táplálása

[1]Varga Edit; [1]Vincze Anita; [1]Jánoki Márta

[1]Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológia, Győr

Szervezetünk működéséhez tápanyagokra és az ebből származó energiára van szükségünk. Az alapanyagcseréhez testtömeg-kilogrammonként 20–25 kilokalória (kcal) szükséges. A daganatos betegek (kemoterápia, sugárkezelés) energiaszükséglete jelentősen nő, ezt csak fokozza, hogy a rákos sejtek a gazdaszervezetből veszik el a saját szaporodásukhoz szükséges anyagokat. Ennek következtében a beteg fizikai állapota tovább romlik és kóros soványság (cachexia) lép fel, ami miatt az anyagcsere még inkább fokozódik: a cukorraktárak kiürülnek, a zsírraktárak lebomlanak és a fehérjét cukorrá alakítja a szervezet. Az alultápláltság következményeként az életminőség csökken, a gyengeség fokozódik, a kezelés sikere illetve kivitelezhetősége veszélybe kerül. A betegség kimenetele rosszabb lesz.

Osztályunkon az ESPEN Guidelines 2009 figyelembevételével történik a tumoros betegek táplálása. Parenterális táplálásra kerül sor kritikusan súlyos állapotú betegeknél, rossz tápláltsági állapotban, ha szövődmények fenyegetnek, ha az enterális táplálás nem megoldható vagy nem kellő mennyiségű. Esetismertetésünkben bemutatjuk a legújabb perifériás táplálási lehetőséget, mely segítségével teljes körű, modern és a beteg életminőségét is szem előtt tartó daganatellenes terápia valósítható meg a gyakorlatunkban.

A testkép problematikája sztómával élő betegeknél

[1]Varga Eszter

[1]Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Onkológia, Budapest

Az onkopszichológiai szakirodalomban a testképpel kapcsolatos kutatások aránya alacsony. Ezen belül is igen kevés kutatás fókuszál a sztómával élő betegek testképének alakulására, holott a mindennapi gyakorlatban orvosok és pszichológusok egyaránt találkoznak azzal a jelenséggel, hogy a sztóma felhelyezését követően a betegek a megváltozott testképhez sok esetben csak igen nehezen tudnak alkalmazkodni. Az onkopszichológiai kutatások területéről ismeretes, hogy a testkép negatív irányú változása együtt jár depresszió illetve szorongás megjelenésével, valamint negatív változásokat eredményezhet a szexualitás terén is – mely utóbbira különös hangsúlyt kell fektetni sztómával élő betegek esetén. Ebben a teoretikus összefoglalóban tudományos áttekintését adjuk a sztómával élő daganatos betegek testképével összefüggő, jelentős életminőséget befolyásoló, pszichés konstruktumok kutatásának. Ismertetjük a mindennapi munkába átültethető, gyakorlatban felhasználható kutatási eredményeket, hogy minél jobban tudjuk elősegíteni a sztómával élő betegek testükhöz való viszonyának javítását, a megváltozott test elfogadását, és az új testkép integrálását az ellátás során.

Előrehaladott (St I/B2-IV/B) méhnyakrák definitív radiokemoterápiája – a lokoregionális daganatkontroll és a túlélés prognosztikai faktorai

[1]Varga Szilvia; [2]Krascsenits Géza; [1]Fröchlich Georgina; [1]Major Tibor; [1]Vízkeleti Júlia; [2]Pete Imre; [1]Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, [1]Sugárterápiás Osztály, [2]Nőgyógyászati Osztály, Budapest

Célkitűzés: Előrehaladott méhnyakrák definitív radiokemoterápiájával (RKT) elért eredményeink bemutatása, valamint a lokoregionális tumorkontroll (LRTK) és teljes túlélés (TT) prognosztikai faktorainak elemzése.

Anyag és módszer: 2000 és 2008 között 120 beteget kezeltünk szimultán RKT-val. A betegek stádium szerinti megoszlása:

© Professional Publishing Hungary

I/B2 (n=1; 1%), II/A (n=1; 1%), II/B (n=35; 30%), III/A (n=6; 5%), III/B (n=55; 46%), IV/A (n=16; 13%) és IV/B (n=5; 4%). A betegek sugárkezelését konformális technikával végeztük, a tele- ill. brachyterápia átlagos dózisa 48,2 Gy, ill. 21,9 Gy volt. A szimultán kemoterápiát (KT) a betegek heti 40mg/m^2 cisplatin (n=102; 85%) vagy 100 mg/m^2 cisplatin + 1000 mg/m2 5-FU kombináció formájában kapták a kezelés 1. és 5. hetében (n=14; 12%), további 4 beteg (3%) carboplatin-tartalmú KT-ban részesült. A túlélő betegek átlagos követési ideje 46,5 hónap volt. Az LRTK és TT valószínűségét Kaplan és Meier módszerével számítottuk. Az LRTK és TT lehetséges prognosztikai faktorait egyváltozós Cox-regressziós modellben elemeztük. A relatív kockázatot (RR) és a 95%-os konfidencia intervallumot (CI 95%) a regressziós koefficiensből számítottuk.

Eredmények: A kezelések hatására 76 betegnél (63,9%) komplett, 26 betegnél (21,8%) parciális remisszió alakult ki. Az 5 éves LRTK, ill. TT 57,8%, ill. 44,9% volt, azonos sorrendben. A stádiumok szerinti 5 éves LRTK: St I/B2-II/A – 100%; St II/B – 64,6%; St III/A – 66,7%; St III/B – 52,4%; St IV/A – 56,3%; St IV/B – 40%. A stádiumok szerinti 5 éves TT: St I/B2-II/A – 100%; St II/B – 63,1%; St III/A – 83,3%; St III/B – 34,4%; St IV/A – 42,2%; St IV/B – 0%. Az LRTK szignifikáns prognosztikai faktorának egyedül a KT denzitása (cisplatin-dózisdenzitás <25 mg/m^2/hét vs. ≥25 mg/m^2/hét; p=0,0472; RR=1,78; CI 95%: 1,01-3,14) bizonyult. A TT szempontjából szignifikáns prognosztikai faktornak bizonyult a stádium (St III-IV vs. I-II; p=0,0437; RR=1,39; CI 95%: 1,01-1,91), a nyirokcsomóstátusz (N+ vs. N0; p=0,0316; RR=1,89; CI 95%: 1,06-3,38), a betegek ECOG státusza (ECOG 1-2 vs. 0; p=0,0172; RR=1,88; CI 95%: 1,12-3,17) és Hgb-szintje (<12 g/dl vs. ≥12 g/dl; p=0,0039; RR=2,14; CI 95%: 1,28-3,59), a KT ciklusainak száma (<5 vs. ≥5; p=0,0116; RR=1,95; CI 95%: 1,16-3,27) és denzitása (cisplatin-dózisdenzitás <25 mg/m^2/hét vs. ≥25 mg/m^2/hét; p=0,0024; RR=2,25; CI 95%: 1,33-3,78).

Következtetések: A lokálisan előrehaladott méhnyakrák kezelésében szimultán RKT-val elért eredményeink összemérhetőek a nemzetközi prospektív, randomizált vizsgálatok eredményeivel. A kezeléssel összefüggő legfontosabb prognosztikai faktor – mind a lokoregionális tumorkontroll, mind a teljes túlélés vonatkozásában – a KT denzitása, ezért szimultán RKT esetén a cisplatin dózisának denzitását 25 mg/m2/hét felett kell tartani.

Géncsaládtagok dózisának vizsgálata az Y kromoszóma AZFc régióját érintő nagy genomi átrendeződések altípusainak elkülönítése céljából

[1]Vaszkó Tibor; [1]Papp János; [2]Géczi Lajos; [2]Bodrogi István; [3]Krausz Csilla; [1]Oláh Edit

Országos Onkológiai Intézet, [1]Molekuláris Genetikai Osztály, [2]C Belgyógyászati-Onkológiai Osztály, Budapest, [3]Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Italy

Háttér: Az Y kromoszóma AZFc régiójának bizonyos átrendeződései (deléciók, duplikációk) hajlamosíthatnak férfi emlőrák, valamint csírasejt-eredetű heredaganatok kialakulására. A régió bővelkedik ismétlődő szekvenciákban, amelyek nyolc géncsalád tagjait tartalmazzák. A repetitív szerkezet következtében a régiót többféle átrendeződés érintheti, amelyek következményüket tekintve különbözhetnek attól függően, hogy mely géncsaládtagok eltűnését vagy megduplázódását okozzák. Az AZFc átrendeződéseit vizsgáló jelenlegi módszerek meg tudják állapítani deléciók és duplikációk jelenlétét, de nem képesek azok altípusainak elkülönítésére. Így az átrendeződések és az egyes daganattípusok közötti asszociáció kimutatását célzó vizsgálatok következtetéseit a talált átrendeződések potenciális heterogenitása erősen befolyásolhatja.

Célkitűzés: Célul tűztük ki egy olyan módszer kifejlesztését, amely különbséget tud tenni az AZFc régiót érintő átrendeződések altípusai között. Minden potenciálisan funkcionális jelentőséggel bíró átrendeződés megkülönböztethetővé válik azáltal, ha közvetlenül meg tudjuk határozni a régióban fellelhető összes géncsalád minden egyes tagjának a dózisát. A dózismeghatározás megvalósíthatóságát a négy tagot magában foglaló DAZ (deleted in azoospermia) géncsalád tagjainak vizsgálata révén bizonyítjuk.

Módszerek: A családtagok dózisának vizsgálata során családtag-specifikus és nem specifikus genetikai variánsok arányát határozzuk meg több pozícióban. Az egy mintában nyert variánsarányok sorozatából bizonyos szabályok alapján, amelyek figyelembe veszik a génkonverzió által okozott, a családtag-specifikus variánsok jelenlétében, illetve hiányában tapasztalható egyének közötti variabilitást, a családtagok dózisa kalkulálható. Az említett szabályok minden géncsaládtagot egy és csak egy kópiában tartalmazó kontroll minták vizsgálata révén alkothatók meg.

Eredmények: Ötvenkét válogatott mintában vizsgáltuk a DAZ géncsalád tagjainak dózisát. Nyolc deléciós és öt duplikációs mintát tudtunk azonosítani. Az eredményeket egy, a régió vizsgálatára általánosan elfogadott módszer segítségével validáltuk. Az egyes családtagok dózisa alapján a deléciós és a duplikációs minták között egyaránt három altípust tudtunk megkülönböztetni.

Megbeszélés: A módszer kiterjeszthető az AZFc régió többi géncsaládjának vizsgálatára is. Az eredmények alapján meghatározható, mely dóziskombinációk azok, amelyek hajlamosító tényezőként szerepelnek bizonyos daganatos megbetegedésekben.

A kutatásokat az OTKA T-046570 pályázat támogatta.

Magyarországi HCC-regiszter

[1]Végh Éva; [1]Demeter Gyula; [1]Petrányi Ágota; [1]Lakatos Gábor; [1]Bodoky György

[1]Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

Háttér: Az elsődleges hepatocellularis carcinoma (HCC) a világon az ötödik, hazánkban a tizedik leggyakoribb rosszindulatú betegség. A betegség előfordulási gyakorisága, epidemiológiája szorosan összefügg a háttérben álló betegségek földrajzi előfordulásával. A HCC leggyakrabban krónikus májbetegség talaján alakul ki, leginkább cirrhosisos májban keletkezik. A betegség fő rizikófaktora a hepatitis B és C vírusok által előidézett krónikus májgyulladás. A betegek jelentős részénél előrehaladott stádiumban kerül sor a betegség diagnosztizálására, s ilyenkor a kuratív kezelések alkalmazhatósága korlátozott. Amennyiben a betegség mégis korai stádiumban kerül felfedezésre, a kuratív terápiás lehetőségek közé tartozik a sebészi reszekció, a perkután etanolinfiltráció, a radiofrekvenciás abláció valamint válogatott esetekben a májtranszplantáció. A palliatív kezelési lehetőségek közé tartozik a kemoembolizáció és a célzott terápiák, mely utób-

biak jelentős előrelépést jelentettek a HCC kezelésében. A fentiek alapján a primer HCC kezelése multidiszciplináris megközelítést igényel.

Célkitűzés: A magyarországi HCC-regiszter célja egy országos, egységes szemléletű adatbázis létrehozása, amely segítséget nyújthat részben a betegágy mellett végzett mindennapi orvosi gyakorlat hatékonyabbá tételében, részben a HCC-vel kapcsolatos ismeretek, kezelési eredmények tudományos feldolgozásában. A regiszter elsődleges célja a tudományos adatgyűjtés, amely lehetőséget ad részletes elemzési lehetőségre, illetve prospektív kutatási programok indítására is.

Módszer: Az elsődleges májsejtes rákban szereplő betegek adatainak bevitelére az egész ország területéről van lehetőség, s az internetes alapú regiszter adatainak tudományos célú felhasználását a széleskörű, multidiszciplináris adatgyűjtés nagyban elősegíti. A regiszter a www.hccregiszter.hu honlapon érhető el. A regiszter kidolgozott adatlapjain lehetőség van a demográfiai adatok és az etiológiai tényezők (cirrhosis, infekció, alkoholizmus, stb.), valamint a kísérőbetegségek rögzítése mellett a laboratóriumi adatok, képalkotó vizsgálati eredmények regisztrálására is. A terápiás beavatkozásoknál adatgyűjtés történik a sebészeti ellátásra, az ablatív/lokoregionális kezeléssel, illetve az alkalmazott kezelésekkel kapcsolatos mellékhatásokra.

Eredmény: A fenn részletezett összegyűjtött adatok a regiszter programjának segítségével összegezhetők, a különféle kezelések kimenetelét és eredményességét értékelő paraméterek statisztikailag feldolgozhatóak, az eredmények ábrázolhatóak.

Megbeszélés: A HCC-regiszter lehetőséget nyújt a primer májrákos betegek ellátásában szerepet vállaló orvosoknak a diagnosztikus, sebészi, intervenciós radiológiai és szisztémás kezeléssel kapcsolatos elvekkel kapcsolatos tájékozódásra, s ily módon gyakorlati segítséget nyújthat a betegellátásban.

Áttétes vastagbéldaganat kezelésének bemutatása, egy esetismertetés kapcsán

[1]Vincze Anita; [1]Jánoki Márta; [1]Bakodiné Géber Judit

[1]Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Onkoradiológia, Budapest

A colorectalis daganatok gyakorisága Magyarországon a férfiaknál 29/100 000, a nőknél 18/100 000 a korhoz igazított incidencia, amellyel a világirodalmi adatok szerint a szomorú második helyen állunk. A kolorektális rákok gyakran képeznek áttéteket, átterjednek a nyirokrendszerre, tumoros szövetek jelenhetnek meg a májban, a tüdőben, az agyban, a csontokban. A vastagbélrák esetében az áttétek többsége a májban keletkezik. Ennek oka, hogy a vastagbélből és a bél legnagyobb részéből a vér a májba kerül, mielőtt továbbáramlana a szervezet egyéb részei felé. Minden ötödik-tizedik betegnél a májáttét eltávolítható, s ez javíthatja a betegek túlélését. Egy áttétes kolorektális rák műthetőségét befolyásolja: 1. Bármely korábbi kezelés, melyet a beteg vastagbélrákja vagy végbélrákja miatt kapott, illetve az, hogy a rákot most diagnosztizálták első alkalommal, vagy már kiújult. 2. A rákos elváltozás a vastagbélből vagy a végbélből indult ki. 3. A metasztázis(ok) helye. 4. Eltávolítható-e sebészi úton az összes áttét a szervezetből az érintett szervek funkciójának megtartásával. 5. A beteg általános állapota. Előadásunkban egy 2005-ben diagnosztizált szigmadaganat komplex sebészi és onkológia kezelését ismertetjük.

Tirozinkináz receptorok kifejeződése gyermekkori agydaganatokban

[1]Virág József; [2]Tímár József; [2]Hegedűs Balázs; [1]Garami Miklós

Semmelweis Egyetem, [1]II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, [2]II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: A leggyakoribb gyermekkori szolid tumorok az agydaganatok, elsősorban medulloblastoma, astrocytoma és ependymoma. Bár néhány tirozinkináz receptor expresszióját vizsgálták egyes daganattípusokban, a PDGFRα, PDGFRβ és c-Kit receptorok átfogó vizsgálata eddig nem történt meg. Mivel más felnőttkori daganatokban (GIST, nem-kissejtes tüdőrák) felmerült e növekedésifaktor-receptorok gátlásának terápiás alkalmazása, így a gyermekkori agydaganatokban is fontos a receptorok kifejeződésének vizsgálata.

Módszerek: Az Országos Idegtudományi Intézetben operált 42 gyermekkori agydaganat (15 ependymoma, 13 astrocytoma, 14 medulloblastoma) retrospektív vizsgálatára került sor. Paraffinba ágyazott, formalinban fixált metszeteken immunhisztokémiai módszerekkel vizsgáltuk a PDGFRα, PDGFRβ, és c-Kit receptorok jelenlétét.

Eredmények: A PDGFRα gyakran erős expressziót mutatott mindhárom tumortípusnál, bár mindegyik csoportban előfordultak PDGFRα-negatív daganatok is. A c-Kit receptor az astrocytoma és ependymoma tumorok esetében – szemben a medulloblastomákkal – gyakran megjelent a daganat érhálózatát alkotó endotélsejteken. Érdekes módon a medulloblastomák egy jelentős részében találtunk néhány c-Kit-pozitív daganatsejtet. A PDGFRβ fehérje jelenléte csak néhány daganatban volt gyengén megfigyelhető, és az is az érhálózatra korlátozódott.

Megbeszélés: Előzetes eredményeink arra utalnak, hogy a PDGFRα és c-Kit gátlására képes inhibitorok potenciális célzott terápiás szerek lehetnek egyes gyermekkori agydaganatok esetében is.

Szervmegtartás a gégére terjedő hypopharynxtumorok kezelésében – 1. supracricoid hemipharyngo-laryngectomia, 2. radio-, ill. radiokemoterápia

[1]Vityi Tamás; [1]Müller Zoltán; [2]Takácsi Nagy László; [1]Kótai Zsuzsanna

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, [1]Fül-orr-gége és Fej-nyak-sebészeti Osztály, [2]Onkoradiológiai Központ, Budapest

Háttér: 1. Összevetve a gégetumorok sebészi megoldásaival a szervmegtartás később terjedt el a hypopharynxdaganatok műtéteinél. Elsősorban T1 és T2-es tumoroknál az utóbbi években a supracricoid hemipharyngo-laryngectomia a hazai gyakorlatban is bevezetésre került. 2. Radio-, ill. radiokemoterápiával, főleg T3 és T4-es hypoharynxtumoroknál, a gégeeltávolítás elkerülésére primer, kuratív célú kezelésként is találkozhatunk.

Célkitűzés: 1. Saját anyagunk kapcsán beszámolunk supracricoid hemipharyngo-laryngectomiával szerzett eredményeikről. 2. Azon előrehaladott hypopharynxtumoros betegeknél, akiknél sebészi kezelésként a gégemegtartás nem jöhetett volna szóba, alternatív kezelésként választott radio- és radiokemoterápia eredményeit tárgyaljuk.

Módszer: 1. Osztályunkon 1997–2009 között döntően T2-es hypopharynxtumoroknál 50 betegnél (férfi:nő 42:8, átlagéletkor

© Professional Publishing Hungary

53 év) végeztünk supracricoid hemipharyngo-laryngectomiát. A szöveti defektust többnyire lokális reconstructióval zártuk, de 3 esetben m. pectoralis maior myocutan szigetlebeny vált szükségessé. A betegek irradiatióban is részesültek. 2. 2003-2009 között a Fővárosi Onkoradiológiai Központban 32 (férfi:nő 22:10, átlagéletkor: 56 év) főleg T3-as hypopharynxtumoros beteget kezeltek kuratív célú radio- ill. radiokemoterápiával, mindez a gégeeltávolítással járó műtét alternatívájaként történt.

Eredmény: 1. Túlélést tekintve 12 beteg él tumormentesen, 2 beteg második primer tumor miatt további onkológiai kezelésben részesül. 36 beteg exitált: 5 localis-, 6 regionalis-, 1 locoregionalis tumorkiújulásban, 3 távoli áttétben. 12 beteg később jelentkező második primer tumorban halt meg, 6 beteg pontos halálóka számunkra nem ismert. 3 beteg intercurrens betegségben hunyt el. 2. 17 beteg exitált: 1 localis, 1 regionalis, 3 locoregionalis residualis tumor miatt, 2 localis, 4 regionalis, 2 locoregionalis tumorkiújulás miatt, ill. 4 távoli (pulmonalis) áttét miatt. 5 betegnél residualis tumor miatt salvage műtétként laryngectomiára kényszerültünk, 4 betegnél suffocatio miatt tracheotomia történt. 15 él tumormentesen, ebből 14 gégével, 1 betegnél történt salvage laryngectomia, 1 betegnél átmenetileg tracheotomia vált szükségessé.

Megbeszélés: 1. Mind a funkcionális, mind az onkológiai eredményeket tekintve a T1 ill. T2-es sinus piriformis daganatok kezelésében jó alternatívának tartjuk a supracricoid hemipharyngo-laryngectomiát. Eredményeink a nemzetközi közleményekével összevethetők. 2. Előrehaladott, gégét is infiltráló hypopharynxtumoroknál a radiokemoterápia képezheti a szervmegtartás kezelési alternatíváját.

A Ewing-sarcoma gyógytornász szemmel

[1]*Wágner Ida*

[1]Tölösi Péter Alapítvány, Onkológia, Pécs

Az előadás egy Ewing-sarcomás kislány esetét mutatja be a gyógytornász szemszögéből, különös tekintettel a fizioterápiára. A gyógytornász csak orvosi indikációval, de önállóan végzi a munkáját. A fizioterápia a diagnózis felállítása és közlése után azonnal elkezdődik. 2005-ben a kislánynál Ewing-sarcoma igazolódott. EuroEwing 99 protokoll szerint a pécsi Gyermekklinika onkológiai osztályán kemoterápiában, valamint sugárterápiában részesült. A kezelésekkel egy időben megkezdődött a gyógytorna is. A kórházban a gyerekek élet- és mozgástere beszűkül. Feladatunk, hogy ebben a beszűkült élethelyzetben alternatívákat, tevékenységi formákat biztosítsunk a gyermekek számára. Ezek során jól érezhetik magukat, sikereket érhetnek el. Nem szabad elfelejtenünk, hogy a gyermekek alapvető tevékenysége a játék, az alkotás és a tanulás. Éppen ezért kisgyermekkorban a gyógytorna során is nagy hangsúlyt fektetünk a játékra. A kezelések közben alkalmazott mozgásterápiával célunk az, hogy kimozdítsuk a gyerekeket az ágyból, megszüntessük a folyamatos fekvést, ezáltal kivédve, hogy izmaik elgyengüljenek, ízületeik mozgása beszűküljön. Ebben a környezetben és élethelyzetben mindenkinek nagyon fontos a motiváció, ezért minél változatosabb gyakorlatokat végeztetünk, sokféle eszköz felhasználásával. A kislány kétszeri kemoterápián, transzplantáción, és műtétek sorozatán esett át. A műtétek után rehabilitációra van szükség. A rehabilitáció keretein belül gerinctornát, tartásjavítást, izomerősítést, lapockamobilizációt, kimozgatást és nyirokdrenázst alkalmaztunk. Az alkalmazott módszerek eredményeként a kislánynak sokat javult a tartása, hátizmai erősödtek, a nyirokterápia hatására az arc felduzzadása megszűnt. A rehabilitáció továbbra is zajlik.

A sporadikus colorectalis adenomák strukturális, molekuláris és immunhisztokémiai jellegzetességei és ezek összefüggései a daganatos progresszióval

[1]*Yadamsuren Enkh-Amar,* [1]*Hegedűs Ivett,* [2]*Cifra János,* [1]*Pajor László,* [1]*Bogner Barna*

[1]Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Pécs, [2]Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Szekszárd

Célkitűzés: A colorectalis tumorok genezisének és progressziójának hátterében levő molekuláris mechanizmusok megértése fontos a daganatok megelőzése, kezelése és a betegkövetési stratégiák kidolgozása szempontjából. Ismert, hogy az adenomák malignus transzformációjának kockázata azok morfológiai jellegeivel (méret, neoplasia foka, villosus szerkezet) összefüggést mutat. A hagyományos strukturális tulajdonságok, immunhisztokémiai és molekuláris jellegzetességeik együttes vizsgálata a malignus transzformáció kockázatának objektívebb módszerét jelentheti. Pilot tanulmányunkban azokat az együttes szöveti-molekuláris jellemzőket kívántuk meghatározni, melyek átfedést mutatnak a korai carcinomákkal, így ezek segítségével pontosabban körülhatárolható a nem előrehaladott és előrehaladott adenomával bíró betegek azon alcsoportja, akik intenzívebb utánkövetést igényelnek.

Anyagok és módszerek: 167 sporadikus colorectalis adenoma (54 nem előrehaladott, 113 előrehaladott), 40 adenoma talaján kialakult korai invazív carcinoma szöveti mintájának PCR-RFLP módszerrel történő Kras-génmutációs státusz meghatározását, továbbá p53, Ki67, AMACR, MLH1, MSH2 markerekkel szöveti multiblokk (TMA) segítségével immunohisztokémiai vizsgálatot végeztünk el. A kiválasztott markerek a patológiai rutin gyakorlatban gyakran használt, kellően tanulmányozott, könnyen hozzáférhető markerek, melyek a feltételezésünk szerint összefüggésben lehetnek az adenomák strukturális tulajdonságaival és progressziójával.

Eredmények: Az adenomák mérete összefüggést mutat a villozitással és a high-grade dysplasia meglétével. Az általunk vizsgált nem előrehaladott adenomák (<10 mm) 39%-a high-grade, 45%-a villosus, tubulovillosus elváltozást mutatott szemben az előrehaladott adenomákkal (≥10 mm), melyek 71%-a high-grade, 91%-a villosus, tubulovillosus szerkezettel rendelkezett. Kras-mutáció az előrehaladott adenomáknál és a korai invazív carcinomáknál (pT1) közel azonos gyakorisággal fordult elő (58%, 62,5%), mint a nem előrehaladott adenomáknál (33,3%). A villosus mintázatú adenomák 76,2%-a Kras-mutációt hordozott (vs. tubuláris adenomák 21%-a), low-grade és high-grade adenomáknál a mutáció előfordulási gyakorisága közel azonos (49,2% vs. 51%) volt. A p53-overexpresszió a korai invazív carcinomák 57,5%-ában, előrehaladott adenomák 32,7%-ában, nem előrehaladott adenomák 11%-ában fordult elő; a villosus mintázatú (36%) vagy high-grade (38%) adenomáknál gyakrabban expresszálódott, mint a tubuláris (11%) vagy low-grade (6%) adenomáknál. A Ki67 proliferációs marker a korai invazív tu-

moroknál gyakrabban és intenzívebben prezentálódott (72,5%), azonban a nem előrehaladott és az előrehaladott adenomák között jelentős különbséget nem észleltünk. A Ki67-expresszió a villosus struktúra és a dysplasia fokának növekedésével enyhe emelkedést mutatott. Az AMACR intenzív festődést mutatott a korai invazív carcinomák 45%-ában, előrehaladott adenomák 28%-ában, nemelőrehaladott adenomák 15%-ában és immunpozitivitása enyhe összefüggést mutatott a dysplasiafokkal és villosus mintázattal. MLH1 és MSH2 markerekkel valamennyi adenománál pozitív, de változó intenzitású magfestődést találtuk, a hólyagos magvú sejtek esetében a halvány magfestődés miatt megítélése különösen nehéz volt. Ezzel szemben a korai invazív carcinomák 15%-ában (6/40) észleltük az MLH1 és 2/40 esetben az MLH1, MSH2 magfestődés együttes hiányát.

Következtetések: Azok a magas villosus komponensű, high-grade dysplasiaval rendelkező adenomák, amelyek p53- vagy AMACR intenzív pozitivitást mutatnak, továbbá Kras-mutációt hordoznak, malignus transzformáció szempontjából fokozott kockázatot jelentenek. Az ilyen adenomák mérettől függetlenül szoros utánkövetést igényelnek.

A SPECT/CT képalkotás jelentősége a specifikus nukleáris onkológiai vizsgálatokban

[1]Zámbó Katalin; [2]Mezősi Emese; [1]Szabó Zsuzsanna; [1]Szekeres Sarolta; [3]Dérczy Katalin; [3]Weninger Csaba; [1]Schmidt Erzsébet

Pécsi Tudományegyetem, [1]Nukleáris Medicina Intézet, [2]I. sz. Belgyógyászati Klinika, [3]Radiológiai Klinika, Pécs

Háttér: A nukleáris medicinában több olyan módszer ismert, amely a különböző daganatoknak a tumorsejteken expresszálódó specifikus receptorait mutatja ki. A SPECT-tel (single photon emission computer tomograph) kombinált specifikus tumorszcintigráfia érzékenyen jelzi a radiofarmakon-dúsulást a tumoros szövetben, amelynek hátterében a sejtek funkcionális változásai állnak. Ezeknél a módszereknél nagyon kevés egyéb struktúra ábrázolódik, így nehéz a lokalizálás és nem kapunk adatokat a morfológiai változásokról sem.

Célkitűzés: A fúziós képalkotás diagnosztikus jelentőségének vizsgálata ezekben a módszerekben. Kapunk-e több vagy pontosabb információt a SPECT/CT hibrid készülék alkalmazásával?

Beteganyag és módszerek: Szomatosztatinreceptor-szcintigráfiát (99mTc-depreotid, 111In-pentetreotid) 32 tüdő- és GEP-tumoros betegben, adrenerg receptor-szcintigráfiát (123I-MIBG, 131I-MIBG) pedig 10 NET betegben végeztünk az első magyar hibrid SPECT/CT (DHV SPECT+16 szeletes CT, Mediso Kft, Budapest) készülék alkalmazásával. A radiofarmakon beadása után két időpontban statikus, SPECT- és SPECT/CT-felvételek készültek.

Eredmények: A szomatosztatinreceptor-vizsgálatoknál 62,5%-ban találtunk egyezést a különböző modalitások között. A SPECT/CT fúziós felvétel eredménye a betegek 34,3%-ánál változtatta meg a csak izotópos eredményt. Az adrenerg receptor-szcintigráfia során 60%-ban találtunk egyezést és 20%-ban változott a vizsgálat megítélése a fúziós felvétel alapján. A SPECT/CT diagnosztikus pontosságát 88%-osnak találtuk ezekben a betecsoportokban.

Megbeszélés: A SPECT/CT hibrid készülék alkalmazása jelentősen javítja a funkcionális képalkotással kimutatott elváltozások lokalizálását, ezzel az alkalmazott terápia eredményességét. Fontos szerepe van a daganatok differenciáldiagnosztikájában, a stádium megítélésében, ezzel egyértelműen növeli a nukleáris medicina módszereinek specificitását.

Connexin-izotípusok kifejeződésének kapcsolata az emlőrák-progresszióval

[1]Zsákovics Ivett; [2]Szász A. Marcell; [1]Balla Péter; [2]Kulka Janina; [1]Krenács Tibor

Semmelweis Egyetem, [1]I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, [2]II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Háttér: A szolid szövetekben nagy számban előforduló connexin (Cx) „gap junction" membráncsatornákon (rés-junkció) keresztül a szomszédos sejtek direkt kommunikációra képesek. A rés-junkciók fontos szerepet játszanak az akciós potenciál terjedésében, a sejtproliferáció kontrolljában, a differenciáció és apoptózis szabályozásában. Emberben 21-féle szelektív permeabilitású connexint klónoztak, szerepük a karcinogenezisben is fontos, de többrétű. Aktivitásuk a daganatpromóciót általában gátolja, csökkent kifejeződésük elősegíti a daganatprogressziót, de az áttétek kialakulásában is részt vehetnek. Módszertani hiányosságok miatt a normális, ill. daganatos emlőhám connexin-kifejeződését vizsgáló szisztémás tanulmányok nem születtek.

Célkitűzés: Munkánk célja a Cx-ek emlőrák kialakulásában és progressziójában betöltött szerepének vizsgálata, melyre egy nemzetközileg is egyedülálló módszert fejlesztettünk ki.

Anyag és módszer: A szöveti multiblokk (TMA) módszer kombinálása többcsatornás és többrétű digitális fluoreszcens mikroszkópiával megengedi nagyszámú szövetmintában az 1 µm-nél kisebb permanens fluoreszcens jelek azonosítását szimpla és többes immunjelölés után. A metszeteket hazai fejlesztésű műszerrel (Pannoramic Scan, 3DHISTECH, Budapest) digitalizáltuk, számítógépes program (TMA Module) segítségével értékeltük ki, és összehasonlítottuk az emlőrákok korszerű, molekuláris alapú fenotípusaival. Klinikailag követett, egyenként 86 mintából álló grade 1-2, ill. 3-as primer emlődaganatokat vizsgáltunk, az eredményeket statisztikailag értékeltük.

Eredmény: Normális emlőhámban az irodalomban már leírt Cx43 és Cx26-on kívül igazoltuk Cx30, 30.2 és Cx32 megjelenését is. Cx43 főleg grade I-es, luminális A típusú daganatokban fordult elő, tripla-negatív (ER/PgR/HER2-) ill. HER2-pozitív esetekben alig. A Cx43-expresszió fordítottan változott a Ki67 által jelzett proliferációs aktivitással. Ezzel szemben a Cx26, Cx30 és Cx32 gyakran megjelent grade III-as, rossz prognózisú daganatokban. „High-grade", proliferáló daganatokban találtunk normális emlőhámra nem jellemző Cx-eket is: Cx23-at, Cx31-et, Cx37-et, Cx46-ot, Cx50-et és Cx62-t. Normálisan Cx23 és Cx46 az avaszkuláris szemlencsében fordul elő, emlőrákban segítheti a daganat hypoxiatűrését.

Megbeszélés: A Cx-ek grade I-es daganatokban tumorszuppresszív szerepet tölthetnek be, grade III-as rákokban támogathatják a tumoradaptációt és -túlélést. Cx-ek megjelenésének igazolása „high-grade" daganatokban klinikailag releváns alcsoportok elkülönítését és a személyre szabott prognózis és terápia kialakítását segítheti.

© Professional Publishing Hungary

BOEHRINGER INGELHEIM SZIMPÓZIUM

Daganatok célzott terápiája, Paradigmaváltás az onkológiában

Epidermal growth factor in NSCLC – emerging treatment strategies

[1]*Robert Pirker*

[1]Medical University of Vienna, Austria

Objectives:

• To understand the status of EGFR-related biomarkers for investigating recent treatment strategies for NSCLC patients (EGFR mutations, gene amplification, immunohistochemistry, EGFR biomarkers in relation to other biomarkers such as KRAS or HER2)

• To understand findings from phase III studies related to EGFR biomarkers, treatment strategies and clinical outcome (EURTAC, SATURN, IPASS, FLEX, Lux Lung 1)

• To understand afatinib profile according to recent studies

• How did these findings affect recent NSCLC treatment guidelines

Points for discussion:

• Is biomarker testing available for doctors and patients in the CE region?

• How are these findings effecting treatment decision in the CE region?

• How are EGFR mutation patients managed overall?

Célzott terápiák a patológus szemszögéből

[1]*Tímár József*

[1]Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

A tüdőrákok patológiai felosztása az elmúlt 10 évben alapvetően megváltozott, és a klinikailag egyszerű kissejtes, nem-kissejtes kategóriákat egy 4 tagból álló felosztás helyettesíti mára, aminek terápiás konzekvenciái vannak. Mindeközben azonban a tüdőrákok ún. genetikai alapú felosztása (megismerése) is megtörtént, ami egy, a patológiainál sokkal többarcú felosztáshoz vezetett, mely egyre finomodik. A két daganatbeosztás nem egymástól függetlenül él, és óriási veszélyeket rejt az, ha ezeket egymástól függetlenül kezeljük. Azonban mindkét beosztás használatát illetve alkalmazását folyamatosan veszélyezteti a tüdőrákok mintavételi technikája, ami nem tartott lépést a patológia és molekuláris genetika rohamos fejlődésével. Mára az egyetlen gyakoribb emberi rosszindulatú daganat a tüdőrák, melynek patológiai diagnosztikája dominálóan a citológiai vizsgálat maradt a maga limitált eszköztárával. Amennyiben nem sikerül paradigmaváltást elérni a mintavételi eljárások terén, a legkorszerűbb terápiás elveket nem lehet alkalmazni a mindennapi klinikai rutinban, mert a differenciáldiagnosztika illetve molekuláris diagnosztika számára nem tud elegendő daganatszövetet biztosítani.

Célzott terápiák – új lehetőségek az onkopulmonológiában

[1]*Ostoros Gyula*

[1]Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi évtizedben a kissejtes tüdőrák kezelésében lényegi előrelépés nem mutatkozik. A nem-kissejtes tüdőrák (NSCLC) tekintetében az utóbbi néhány évben forradalmi újdonságok figyelhetők meg mind a diagnosztika, mind pedig a terápia vonatkozásában. A NSCLC mint önálló entitás nem állja meg a helyét. A terápiás döntéshozatal szempontjából már alapvetően fontos a NSCLC patológiai altípusainak elkülönítése. Az adenocarcinoma (ADC) új patológiai klasszifikációjának alkalmazása, a KRAS-, EGFR-mutáció meghatározása, az ALK-pozitivitás ismerete már a jelen illetőleg a közeljövő alapvető igénye. A bevacizumab folyamatos fenntartó kezelésben bizonyított hatékonyságú, újabb adatok ebben az indikációban a pemetrexed hatékonyságát is mutatják. A gefitinib és az erlotinib, EGFR aktiváló mutáció esetén, törzskönyvezett indikáció minden vonalban. Az erlotinib a magyarországi MOTIVATE vizsgálat szerint KRAS vad típus esetén jó általános állapotú (PS 0-1) ADC-ban szenvedő betegeknél igen hatékony másodvonalban, emellett hatékony váltott fenntartó kezelés esetén is, főként az első vonalbeli kezelésre kialakult betegségstabilizációkor. Az afatinib ígéretes szer többek között az első generációs EGFR tirozinkináz-terápia során létrejött rezisztencia áttörésére. A crizotinib ALK-pozitivitás esetén kiemelkedően hatékony, mely az USA-ban már törzskönyvezett indikáció. A NSCLC esetén már a jelen igénye a személyre szabott orvoslás megvalósítása a napi klinikai gyakorlatban.

A többi gyógyszergyári szimpózium összefoglalója lapzártánkig (2011. november 2-áig) nem érkezett meg.

Magyar Onkológia

Főszerkesztő: Dr. Tímár József, tel./fax: (06-1) 215-6921, mobil: (06-20) 825-9685, email: jtimar@gmail.com
Kéziratok küldése: ani.csordas@gmail.com
Szerkesztőség: mara@korb2.sote.hu, Semmelweis Egyetem 2. sz. Pathologiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93. Tel./fax: 215-6921
Nyomás és kötés: EPC Nyomda. 2040 Budaörs, Baross u. 77. Nyomda ügyvezetője: Szigeti Attila
Index: 25551. ISSN 0025-0244.
Előfizethető a kiadónál: Professional Publishing Hungary Kft., (1037 Budapest, Montevideo u. 3/b)
Éves előfizetési díj: (2011): 12 800 Ft + áfa, MOT-tagoknak ingyenes
Nagy Eszter, e-mail: e.nagy@medical-tribune.hu. Telefon: (361) 430-4502, fax: 430-4539.
Kiadja: Professional Publishing Hungary Kft., Medical Scientific Divíziója, divízió igazgató: dr. Nagy Judit
(1037 Budapest, Montevideo u. 3/b) évi négy füzetben
Felelős kiadó: Vándor Ágnes, a Professional Publishing Hungary Kft. ügyvezetője.
Terjeszti a Feibra Kft. (1139 Budapest, Váci út 95.) és a Professional Publishing Hungary Kft.
© Professional Publishing Hungary Kft. 2011.
Lapterv: Lévai András. Nyomdai előkészítés: Professional Publishing Hungary Kft.
MOnkol 55 (2011) 2

napról napra erősebben

Kiemelt, indikációhoz kötött támogatással rendelheti (EÜ 100 százalékos támogatási kategória): 8/p Malignus folyamatokhoz (BNO: C00-97) társuló anorexia-cachexia syndromában (BNO: R63, R64) szenvedő beteg részére

- cytostatikus illetve sugaras kezelés alatt vagy ennek előkészítése céljából, **vagy**
- ha a beteg eredeti testtömegének 10%-át 3 hónap alatt elvesztette, **vagy**
- ha a beteg más szerekkel 3 hónapig végzett kezelése nem eredményezte a testtömeg szükséges növekedését a klinikai onkológus, sugárterápiás vagy haematológus szakorvos

www.oep.hu (Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegségcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre, 2009.12.01. 63. oldal)

Megace belsőleges szuszpenzió			
bruttó fogyasztói ár	kiemelt eü. támogatás mértéke (%)	kiemelt eü. támogatás összege	beteg által térítendő
22 722 Ft	100%	22 422 Ft	**300 Ft**

Alkalmazási előirat: Megace belsőleges szuszpenzió
Hatóanyag: 40 mg megesztrol-acetát 1 ml szuszpenzióban.
Javallatok: Tumort vagy szerzett immunhiányos szindrómát kísérő anorexia és cachexia kezelése. Előrehaladott emlőkarcinóma palliatív kezelése.
Adagolás: Anorexia vagy cachexia esetén 400–800 mg/nap egyszerre. Emlőkarcinóma esetén 160 mg/nap, egyszerre vagy osztott adagokban. A kezelést minden indikációban legalább 2 hónapig kell folyamatosan alkalmazni. Bevétel előtt a szuszpenziót alaposan fel kell rázni.
Ellenjavallatok: Hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység, ismeretlen eredetű hüvelyi vérzés esetén. Terhességi diagnosztikumként nem alkalmazható. **Különleges figyelmeztetések:** A terhesség első négy hónapjában nem ajánlott. Nem alkalmazható terhességi diagnosztikumként vagy fenyegető és habituális abortusz megelőzésére. Gyermekek esetében biztonságos alkalmazására és hatékonyságára vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában, glükóz-galaktóz malabszorbcióban vagy szacharázizomaltáz hiányban a készítmény nem szedhető. Az újszülötteken kifejtett esetleges nemkívánatos hatás miatt a szoptatást meg kell szakítani a Megace szuszpenzióval történő kezelés alatt. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hányinger, hányás, hasmenés, flatulencia, kiütés, méhvérzés, impotencia, asthenia, fájdalom, ödéma. Tumor flare, mellékvese elégtelenség, Cushingoid- arc, Cushing szindróma, diabétesz, glükóz tolerancia csökkenése, hyperglykaemia, fokozott étvágy, hangulatváltozások, Carpal-tunnel szindróma, letargia, szívelégtelenség, thrombophlebitis, tüdőembólia (néhány esetben fatális kimenetellel), hipertenzió, hőhullámok, dyspnoe, székrekedés, alopecia, gyakori vizelés. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Jelenleg nem ismertek. **Felhasználhatósági időtartam:** 3 év. A szuszpenzió felbontás után 1 hónapig alkalmazható. **Tárolása:** Legfeljebb 25°C-on, hőtől védve az eredeti csomagolásban tárolandó. **Osztályozás:** II./2 csoport. Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosi kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz).
A tájékoztató orvosok számára készült! A mindenkori aktuális árakról kérjük tájékozódjon a www.oep.hu oldalán! Bővebb információért kérjük olvassa el a 19619/55/2008 számú részletes alkalmazási előiratot. Az alkalmazási előirat megújításának dátuma: 2009.06.24. Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bristol-Myers Squibb Kft., 1024 Budapest, Lövőház u. 39. Forgalmazó: Valeant Pharma Magyarország Kft. 1025 Budapest, Csatárka út 82–84. A gyógyszer alkalmazásával kapcsolatosan további információért forduljon: Bristol-Myers Squibb Kft., 1024 Budapest, Lövőház u. 39. Tel: +36 1 301 9702.
Ref.Szám: MEG-HU201109-01; Lezárás dátuma: 2011.09.05.

Megace®
belsőleges szuszpenzió

VALEANT
Pharma Magyarország Kft.
1025 Bp., Csatárka út 82–84.
telefonszám: +36 1 345-5900

KABI®
glutamine

Sugár-, és kemoterápia mellékhatásainak megelőzésére, kezelésére

A **KABI®Glutamine** speciális – gyógyászati célra szánt tápszer, mely klinikailag igazoltan csökkenti a sugár-, illetve a kemoterápia mellékhatásaként kialakuló mukozitisz[1,2], hasmenés[3], illetve neuropátia[4] előfordulási gyakoriságát, időtartamát és súlyosságát.

Adagolás:
Daganatos betegségek esetén a **KABI® Glutamine** alkalmazását 3–5 nappal a kemo-, vagy sugárterápia előtt kell elkezdeni, a terápia alatt és befejezése után legalább 5 napig folytatni.

- felnőttek részére napi 2–3 tasak fogyasztása javasolt
- 1 doboz KABI® Glutamine 30 tasakot tartalmaz
- a KABI® Glutamine receptre, 55%–os normatív támogatással rendelhető
- további termékinformációt lásd a csomagoláson

„Kezünkben a megelőzés lehetősége!”

RECEPTRE, NORMATÍV 55% TÁMOGATÁSSAL

Irodalom: *1)* Glutamin as indispensable nutrient in oncology:experimental and clinical evidence K.Kuhn and al.Eur J Nutr DOI10.107/s00394-009-0082-2 Published online: 21 November 2009 *2)* The effect of oral glutamine on 5-FU/LV induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability K.Choi and al. Clinical Nutrition (2007) 26, 57-62 *3)* Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity B Daniele and al. Gut 2001;48:28-33 *4)* Oral Glutamine is Effective in Preventing for Oxaliplatin-induced Neuropathy in Colorectal Cancer Patients W-S.Wang and al.The Oncologist November 1. 2007; 12 (11):1372-1373

Alkalmazási előírás: Speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer. Enterális glutamin pótlás (instant por).
Magas glutamin szükséglettel rendelkező betegek táplálására, pl.: kemo- és radioterápia következtében kialakult mucositis • trauma, égés, vagy sebészeti beavatkozás • bélrendszeri megbetegedések (pl. Crohn beteg-ség, fekélyes vastagbélgyulladás, rövidbél szindróma) esetén. **Adagolás:** Kiegészítő táplálás céljára javasolt. Adagolás felnőttek számára: napi 2-3 tasak, ≥ 5 napig. Daganatos betegek esetében alkalmazását 3-5 nappal a kemo- vagy radioterápia előtt kell elkezdeni és terápia befejezése után legalább 5 napig, vagy a panaszok megszűnéséig kell folytatni. Elsősorban orális táplálásra. **Fontos figyelmeztetések:** Kizárólag orvosi felügyelet mellett használható. Kizárólagos táplálásra nem alkalmas. Parenterálisan nem alkalmazható. Csecsemőknek 1 éves kor alatt nem adható. **Ellenjavallatok:** bélatonia, ileus • súlyos máj-, vagy veseelégtelenség • malasszimiláció • összetevőkkel szembeni veleszületett túlérzékenység **Termék jellemzők:** Energia: 75 kcal/zacskó (1 zacskó + 200 ml víz). • Energiaeloszlás: Fehérje: 53.6 energia % • Zsír: 0 energia % • Szénhidrát: 42.9 energia % • Rost: 3.5 energia % • Íz: semleges **Összetevők:** L-glutamin (10 g/zacskó), keményítő, maltodextrin, stabilizálószer (E 414). **Laktóz- és gluténmentes. Tárolás:** Száraz helyen, szobahőmérsékleten. **Rendelhetőség:** Receptre, normatív 55%-os támogatással rendelhető. **Bruttó fogyasztói ár:** 11 918Ft. **Beteg által fizetendő térítési díj:** 5 363 Ft. **Forrás:** OEP lakossági tájékoztató. Letöltés: 2011.09.29.

FRESENIUS KABI
Óvjuk az életét

www.fresenius-kabi.hu
egy fontos honlap!

Fresenius Kabi Hungary Kft.,
1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250 8371, Fax: 250 8372
Rendelésfelvétel: 250 8350
Honlap: www.fresenius-kabi.hu
E-mail: info@fresenius-kabi.hu

FK-GLU4-201109