

A Magyar Onkológusok Társasága Fiatal Onkológusok Szekciója 2022. évi konferenciájának összefoglalói

BRAF- és NRAS-mutáció primer melanómában

Baranyai Fanni, Czirbesz Kata, Kispál Mihály, Kenessey István, Balatoni Tímea, Liszky Gabriella
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A melanóma immunológiai és molekuláris patológiai sajátosságainak megismerése nemcsak a terápiát forradalmasította, de új prognosztikai paraméterek megjelenéséhez is vezetett. Tanulmányunkban a BRAF- és NRAS-pozitív, valamint a dupla-vad primer tumorok jellemzőit vizsgáltuk.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Adatbázisunkból 2011 és 2015 között az Országos Onkológiai Intézetben operált 159 primer melanóma esetén rögzítettük a betegek életkorát, nemét, a primer tumor lokalizációját, Breslow-vastagságát, exulceráció jelenlétét, szövettani altípusát, a mitózisszámot, limfovaskuláris és perineurális terjedést, a tumort infiltráló limfociták jelenlétét, regressziós jeleket, a primer tumor BRAF- és NRAS-mutációját. Összehasonlítottuk a BRAF-, NRAS-pozitív és a BRAF- és NRAS-mutáció szempontjából a dupla-vad tumorok paramétereit. A numerikus paraméterek vizsgálatánál Kruskal-Wallis-tesztet alkalmaztunk. A kategorikus változókat χ^2 -teszttel hasonlítottuk össze. A p-értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK: BRAF-mutáció 90 betegnél volt a primer tumorban (56,6%), NRAS 29 esetben (18,2%), dupla-vad 28 esetben (17,6%), nem értékelhető minta 12 betegnél (7,5%) volt. A BRAF-, az NRAS-mutáns és a dupla-vad primer tumorok esetében szignifikáns különbségeket találtunk az életkor és a primer daganat Breslow-vastagsága tekintetében ($p=0,001$ és $p=0,018$). A BRAF-mutációval rendelkező betegek fiatalabbak, az NRAS-mutánsok idősebbek voltak, mint a másik két csoportban. A törzsi lokalizáció gyakrabban fordult elő, az NRAS-mutánsok esetében 58,6%-ban, a BRAF-mutánsoknál 51,1%-ban, míg a dupla-vad primer tumorok esetén 31,1%-ban volt detektálható. Az NRAS-mutáns daganatok 24,1%-a noduláris típusú melanóma volt, míg a BRAF-mutánsok 16,7%-a, a dupla-vad típusú daganatok 17,9%-a tartozott ebbe a szövettani kategóriába.

MEGBESZÉLÉS: A primer tumorban a BRAF-, NRAS-mutációk aránya megegyezett az irodalmi adatokkal. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy az NRAS-mutáns betegek szignifikánsan idősebbek voltak, mint a BRAF-mutáns és a dupla-vad csoportnál. A primer tumor vastagságánál is szignifikáns eltérést találtunk. NRAS-mutáció esetén a daganat vastagabb volt, mint a másik két csoportban. Betegeinknél a primer tumor NRAS-mutációja rosszabb prognózisra utal.

Hormonreceptor-pozitív, HER2-negatív metasztatikus emlőtumor kezelése PIK3CA-gátló terápiával

Berta Evelin, Boér Katalin
Szent Margit Kórház, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A luminális típusú áttétes emlőrák kezelési stratégiája a CDK4/6 inhibitorok bevezetésével jelentősen megváltozott. Eszerint az ilyen típusú daganatok kezelésében egyre ritkábban alkalmazunk kemoterápiát, CDK4/6 inhibitor és endokrin terápia kombinációja a preferált első vonalas kezelés. A kemoterápia első vonalban viszcerális krízis esetén alkalmazható, illetve többedvonalban endokrin rezisztencia esetében. A premenopauzás betegeket ugyanúgy kell kezelni, mint

a posztmenopauzában lévőket, de az ő kezelésüket minden esetben LHRH-analóggal kell kiegészíteni. A luminális áttétes emlőrák célzott kezelési lehetőségei nemrég bővültek az első PIK3CA-gátló alpeliszib bevezetésével. Alpeliszibterápiával szerzett kezdeti tapasztalatainkról szeretnénk beszámolni esetismertetés kapcsán.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A 39 éves nőbeteg anamnézisében 2013-ban alsó végtagi felületen thrombophlebitis szerepel. 2015 márciusában a jobb emlőben tapintott csomó miatt került sor a kivizsgálására. cT1C (16 mm) cN0 luminális A-szerű emlőrák miatt csökkent radikalitású műtét és sentinelnyirokcsomó-biopszia, majd ez utóbbi pozitívítása végett axilláris blokkdisszekció történt.

Műtét utáni IIA stádium, pT1c (16 mm) pN1a (1/18), G1, Ki67 5% miatt a beteg adjuváns kemoterápiában (4EC és 12 heti paklitaxel), radioterápiában és hormonterápiában (LHRH-analóg plusz tamoxifen) részesült. 2016 novemberében a kontrollvizsgálatokon multiplex csontáttétek igazolódtak. Első vonalban zoledronsav- és kapecitabinkezelésben részesült 2017 márciusáig, ekkor progresszió miatt CDK4/6 inhibitor (palbociclib) és SERM (fulvesztránt) kombinációjára váltottunk. A zoledronsavat denoszumabra cseréltük. A másodvonalas kezeléssel 2019 júliusáig volt stabil a betegség. Ezután folyamatos LHRH-analóg mellett heti docetaxel-, majd exemesztán- plusz everolimusz-, majd heti gemcitabin-, illetve heti paklitaxelterápiát kapott a beteg. 2020 novemberében ismét progresszió mutatkozott. Ekkor lehetőség nyílt alpeliszibterápiára MAP (managed access program) keretén belül, így korábbi szövettani mintából (primer tumorból) molekuláris vizsgálatokat kértünk. A tumor MSS, PD-L1-negatív volt, viszont PIK3CA-mutációt igazoltak (PIK3CA-E545K patogén, aktiváló alteráció). Germline BRCA-vizsgálata negatív lett. Hetedik vonalban PIK3CA-gátló, alpeliszibkezelést kezdtünk fulvesztránttal kombinációban, denoszumab folytatása mellett.

EREDMÉNYEK: Ezzel a terápiával 14 hónapig tartó remissziót értünk el, ráadásul a kezdeti emelkedett májtranszferáz-enzimek normális tartományba kerültek. Az alpeliszib mellékhatásaként grade I-es vércukorszint-emelkedést mértünk, amely miatt metformint, majd intolerancia miatt gliklizidot alkalmaztunk. Ezek hatására a vércukorszint normalizálódott. Az alpeliszib egyéb mellékhatásait – bőrtünetek, vérképeltérések – nem észleltük. A beteg ECOG 0 státuszú volt a kezelés alatt. 2022 januárjában mind klinikailag, mind CT-vizsgálattal progressziót észleltünk, gyorsan emelkedő májenzimértékek mellett. A beteget hirtelen veszítettük el.

MEGBESZÉLÉS: Az alpeliszib egy új, molekulárisan célzott terápiás lehetőség a luminális emlőrák kezelésében. Fulvesztránttal történő kombinációjával hetedik vonalban 14 hónapig tartó remissziót sikerült elérni betegünkkel, ECOG 0 státusz mellett. A kezeléssel kezdeti tapasztalatokat szereztünk, mind osztályunkon, mind magyarországi szinten.

Gyermekkori központi idegrendszeri tumorok NGS-alapú célzott terápiájával szerzett tapasztalataink

Brückner Edit¹, Garami Miklós¹, Bödör Csaba², Bedics Gábor², Reiniger Lilla², Rajnai Hajnalka², Scheich Bálint²
Simmelweis Egyetem, ¹II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, ²Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A Simmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 2020. 01. 01. és 2022. 05. 31. között onkológiai kezelésben részesült gyermekek tumormintájának molekuláris genetikai vizsgálatát

követően a mutációs spektrum ismertetése, valamint az NGS-vizsgálat alapján indított célzott kezeléssel kapcsolatos tapasztalataink bemutatása.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán központi idegrendszeri tumor miatt kezelt betegeknél a tumorsejtek célzott génpanel (TS0500) szekvenálása történt. A vizsgálati eredmények alapján egyedi engedéllyel és finanszírozással a genetikai eltéréseken alapuló kóros jelátviteli útvonalat befolyásoló célzott terápiát indítottunk, illetve egészítettük ki a korábban megkezdett citosztatikus terápiát több, a megkezdett terápiára refrakternek bizonyult vagy kiújult daganat esetében.

EREDMÉNYEK: A tumorsejtek célzott génpanel-szekvenálásával 3 betegnél tudtunk a szakirodalomban eddig nem ismert gyermekkori központi idegrendszeri malignitás háttérben meghúzódó genetikai eltérést igazolni. Magyarországon elsőként alkalmaztunk központi idegrendszeri malignus tumorról diagnosztizált betegünkénél a betegség disszeminált kiújulását követően HER2-gátló kezelést. Többszörösen recidivált, inoperábilis craniopharyngeomás betegek PIK3CA-mutáció alapján célzott kezelést indítottunk. Agytörzsi magas grádusú gliómás betegek (DIPG) túlélési idejét 12 hónapra tudtuk eltolni.

MEGBESZÉLÉS: A gyermekkori központi idegrendszeri tumorról diagnosztizált betegek életkilátásai a multimodális onkológiai kezelés ellenére sem biztatóak, különös tekintettel a magas grádusú gliómák, valamint refrakter daganatok esetében. Az NGS-alapú célzott terápiával kiegészített citosztatikus kezeléssel elért eredményeink alapján lehetőség nyílik a túlélési idő megfelelő életminőség melletti meghosszabbítására.

Mutagénérzékenység és második primer rák kockázata fiatal laphámsejtes fej-nyaki rákos betegeknél: 15 éves eredmények

Bukovszky Botond, Fodor János, Székely Gábor, Kocsis Zsuzsa, Oberna Ferenc, Major Tibor, Takácsi-Nagy Zoltán, Jurányi Zsolt, Polgár Csaba
Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Tanszék, Semmelweis Egyetem, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Fej-nyaki rákos betegeknél nagy a kockázata második primer rák (MPR) kialakulásának. A megemelkedett kockázat kapcsolatos lehet a mutagénérzékenységgel. Az MPR kialakulása negatív prediktora a daganatspecifikus túlélésnek. Célunk a mutagénérzékenység hatásának vizsgálata a második primer rák kockázatára fej-nyaki laphámsejtes rákos betegeknél, az MPR gyakoriságának megbecsülése hosszú túlélés után és az MPR hatásának vizsgálata a túlélésre.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az MPR vizsgálatával kapcsolatban 124, laphámsejtes fej-nyaki rákban szenvedő fiatal (≤50 év) beteg klinikai adatait elemeztük, akiknél a daganatos betegségük kezelése előtt mutagénérzékenységi vizsgálat történt 1996 és 2006 között. A mutagénérzékenység mértékének megállapítása a perifériás vér limfociták *in vitro* bleomycinkezelése következtében kialakuló kromatid törések egy sejtre eső átlaga alapján (kromatid törés/sejt, t/s) történt. A betegeket két csoportba soroltuk: hiperszenzitív (>1 t/s) vagy nem hiperszenzitív (≤1 t/s).

EREDMÉNYEK: Az átlagos követési idő az összes betegre nézve 68 hónap (tartomány: 5–288 hónap) és a 15 éves daganatspecifikus túlélés 15% volt. Húsz betegnél (16%) alakult ki második primer rák (15 éves becslési arány: 41%), a betegek fele volt hiperszenzitív. Az MPR nyers aránya hiperszenzitív (n=65) vagy nem hiperszenzitív (n=59) betegeknél 15% és 17% volt, azonos sorrendben (p=0,4272). Az MPR 15 éves becslési aránya hiperszenzitív vagy nem hiperszenzitív betegeknél 36% és 48% volt, azonos sorrendben (p=0,3743). A betegek neme, a UICC-stádium és a primer rák anatómiai helye nem volt szignifikáns hatással az MPR kialakulására. Az MPR-ek 45%-a 10 éves követés után alakult ki. MPR-rel a 3 éves daganatspecifikus túlélés 23% volt.

MEGBESZÉLÉS: Eredményeink alapján az emelkedett mutagénérzékenység nem jelentett fokozott kockázatot az MPR kialakulására fej-nyaki laphámsejtes betegeknél. A betegek élethosszig tartó kockázatnak vannak kitéve az MPR kialakulását tekintve. Az MPR nagyon rossz hatással van a túlélésre.

(Az eredmények megjelentek a Strahlentherapie und Onkologie folyóiratban: Bukovszky B, et al. Mutagen sensitivity and risk of second cancer in younger adults with head and neck squamous cell cancer: 15-year results. Strahlenther Onkol 2022. DOI: 10.1007/s00066-022-01917-2)

Preoperatív diagnosztikus pontosság szájúregi daganatok esetében: lokoregionális recidíva elektív és terápiás nyaki disszekció követően

Csizmazia Dániel, Szanyi Szilárd, Oberna Ferenc
Országos Onkológiai Intézet, Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A diagnosztikus pontosság meghatározása az általunk kezelt szájúregi daganatos betegek esetében a preoperatív radiológiai és klinikai staging és a posztoperatív szövettani staging összehasonlításával. Vizsgálni kívánjuk az NCCN-guideline alapján követett kezelési terápiás hatékonyságát a lokoregionális recidívák vonatkozásában.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az Országos Onkológiai Intézet Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központjában 2019. 01. 01. és 2022. 02. 01. között kezelt 142 primer szájúregi daganatos beteget soroltunk be prospektív kohorszvizsgálatunkba. A primer szájúregi daganattal besorolt betegek 38%-a (54/142) korai stádiumú, míg 62%-a (88/142) lokoregionálisan előrehaladott stádiumú beteg volt. Műtét előtti kivizsgálásuk során készült CT, MR, illetve FNAB/core-biopszia eredményei adták a preoperatív staginget. A posztoperatív szövettani eredmény alapján patológiai staging történt, melyet a klinikai TNM-mel hasonlítottunk össze. Az adjuváns terápiát a patológiai besorolást követően a guideline alapján kompletáltuk. A lokoregionális kontrollt medián 12 hónap után értékeltük.

EREDMÉNYEK: A preoperatív staging 59%-ban (84/142) volt pontos a primer tumor stádiumának meghatározásában, a diagnosztikus pontatlanság 43%-ban (25/58) vezetett preoperatív downstaginghez, 10%-ban preoperatív upstaginghez (6/58). A primer tumor kiterjedésének vonatkozásában a diagnosztikus pontatlanság 47%-ban nem változtatott a stádiumbesoroláson (27/58). Primer szájúregi daganatok esetében, cN0 nyaki staging esetén a preoperatív diagnosztikai megbízhatóság 70%-os (64/91) volt, a diagnosztikus pontatlanság 30%-ban vezetett upstaginghez (27/91). Primer szájúregi daganatok esetében, cN+ nyak esetén a diagnosztikus megbízhatóság 16% volt (8/51), a diagnosztikus pontatlanság 28%-ban (12/43) okozott preoperatív upstaginget, 46%-ban (20/43) preoperatív downstaginget. Az elektív nyaki disszekció és a pN alapján indikált adjuváns kezelés (RT/RKT) azonban a lokoregionális és regionális recidívák arányát alacsonyan tartotta: 3,5% (5/142), illetve 4,9% (7/142).

MEGBESZÉLÉS: A szájúregi daganatok kezelése során az N0-s nyak esetén a wait-and-see hozzáállás általánosságban elégtelen. A nemzetközi guideline-okkal összhangban elektív nyaki disszekció végzendő szájúregi daganatos betegeknél, mely gyakorlatot prospektív kohorszvizsgálatunk is megerősíti. A műtét előtti képalkotó vizsgálatok diagnosztikus megbízhatósága nem elegendő a gyakori okkult metastázisok kizárására. A nyak utókezelése is csak a pontos patológiai diagnózis alapján határozható meg, melyhez a guideline által javasolt számú nyirokcsomó eltávolítása szükséges (sND: 10 db, mRND/RND: 15 db). Vizsgálatunkban ezen arány 96,5% (137/142) volt.

Atípusos Lynch-szindróma

Grolmusz Vince Kornél^{1,2,3,4}, Butz Henriett^{1,2,3,4}, Bozsik Anikó^{1,2}, Papp János^{1,2}, Oláh Edit¹, Vereczkey Ildikó¹, Bagaméri Andrea¹, Patócs Attila^{1,2,3,4}
¹Országos Onkológiai Intézet, ²Eötvös Loránd Kutatási Hálózat – Semmelweis Egyetem Örökletes Daganatok Kutatócsoport, ³Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, ⁴Nemzeti Tumorbólógiai Laboratórium, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A Lynch-szindróma (LS) gyakori örökletes daganatos hajlam (incidencia 1:250–500), elsősorban rosszindulatú vastagbél- (CRC) és endometriumdaganatok (EC) kialakulására jelent fokozott rizikót. A LS háttérben a DNS-mismatch hibajavításáért felelős enzimrendszer tagjait kódoló gének (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) csírasejtes mutációi állnak. Csírasejtes MLH1- és MSH2-mutációk, ill. az EPCAM gén terminális deléciói ~50% élethossziglani CRC- és EC-rizikót okoznak, míg MSH6 és PMS2-mutációk esetén ez alacsonyabb (~20–30%, illetve ~10%). Az elégtelen mismatch-hibajavítás következtében kialakuló daganatok magas mutációs terheltséggel jellemezhetők, típusosan mikroszatellita-instabil daganatok képében manifesztálódnak. A genetikai konzultáció az egyéni

és családi onkológiai kórelőzmény feldolgozását követően a szakmai irányelvek alapján javasolja a csírasejtes genetikai hajlam irányában végzendő kivizsgálást.

ANYAG ÉS MÓDSZER: 55 éves nőbeteg esetében kezelőorvosa kérte genetikai vizsgálatát. Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy édesapjának 69 évesen rosszindulatú vastagbél-daganat, apai nagyanyja esetében 75 évesen rosszindulatú emlő-daganat igazolódott. Egyéni kórelőzményben 22 évesen rectumtumor miatt Dixon-műtét szerepel, a szövettani vizsgálat adenokarcinómát igazolt, molekuláris patológiai vizsgálat nem történt, adjuváns kezelésben nem részesült. 54 évesen rosszindulatú endometriumdaganat miatt történt műtét, a szövettani vizsgálat endometrium serosus karcinómát igazolt, molekuláris patológiai vizsgálat mikroszatellita-stabil tumort vélelményezett. Az endometriumdaganat mikroszatellita-stabil státusza alapján LS irányában genetikai vizsgálat nem volt indokolt, de a rendkívül fiatal korban, évtizedekkel ezelőtt manifesztálódott vastagbél-daganat miatt genetikai vizsgálat történt, melynek során csírasejtes MLH1-mutáció igazolódott, a LS diagnózisát alátámasztva.

EREDMÉNYEK: Esetünkben onkológus-patológus-genetikus együttműködés tette lehetővé a korrekt genetikai diagnózis felállítását. A beteg szempontjából a LS diagnózisa terápiás következménnyel is jár, a betegség prognózisát kedvezően befolyásolva. Az eredmény alapján indokolt a családtagok genetikai vizsgálata, a mutáció hordozása esetén a rendszeres szűrővizsgálatok.

MEGBESZÉLÉS: A legújabb hazai és nemzetközi ajánlások alapján minden 50 évnél fiatalabb életkorban manifesztálódó vastagbél- vagy endometriumdaganat esetében javasolt a genetikai konzultáció az örökletes daganatos hajlam megerősítésére vagy kizárására.

Quercetin hatásának vizsgálata metasztatikus uveális melanóma sejtvonalon

Fodor Petra, Király József, Szabó Zsuzsanna, Halmos Gábor, Zsebik Barbara

¹Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Biofarmácia Tanszék, Debrecen

CÉLKITŰZÉS: Az uveális melanóma (UM) a szem leggyakrabban diagnosztizált daganata felnőtteknél, amely az esetek 50%-ában áttétet képez. Mivel ez a típusú daganat kemorezisztens, így nincs kidolgozott terápiás protokoll a kezelésére. A sugárzás és egyéb komoly sebészi beavatkozás elkerülése végett nagy szükség van az újabb terápiás lehetőségek kidolgozására. A kemoterápiában leggyakrabban használt citosztatikumok nemcsak a tumoros, de a normális sejtek életképességét is csökkentik. Ugyanakkor irodalmi adatok igazolják, hogy a flavonoidok családjába tartozó quercetin is hatékonyan gátolja a tumorsejtek proliferációját, de a normális sejteket nem. Ezért célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a quercetin hatását metasztatikus uveális melanóma sejtvonalon, különös tekintettel a proliferációban és migrációs képességekben szerepet játszó markerek gén- és fehérjeszintű változásaira.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az előzetes kísérleteinkben primer UM sejtvonalon meghatározott, a sejtek életképességét legjobban befolyásoló, ugyanakkor féltázas dózisnak nem minősülő 1 µM quercetin mennyiségével kezeltük az MM28 UM metasztatikus sejtvonalt 72 órán keresztül. A kezelés időintervallumát a sejtek lassú osztódási ciklusa és a kezelés hatására kialakult fenotípusváltozás miatt állapítottuk meg. A daganatok, metasztatikus proliferációjában és migrációs képességében szerepet játszó biomarkerek kezelést követő expresszióbeli változásait mRNS-szinten RT-qPCR módszerrel, míg a fehérjeszintű eltéréseket Western blot technikával és Protein Profiler Human XL Oncology Array felhasználásával vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK: Az 1 µM quercetinnel történő 72 órás kezelés során a PI3K, AKT és PTEN mRNS-szinten downregulálódott a migrációt befolyásoló CXCR4- és N-cadherin-szintekhez hasonlóan. Az ECM degradálásában részt vevő MMP-2 és -9 az irodalomból is ismert egyensúlyi változást mutatva, azaz az MMP-2-szint csökkenésével az MMP-9 mennyisége felülszabályozódott. Western blot technikával sikeresen kimutattuk a kezelés hatására csökkenő pAkt mennyiségét, ezáltal igazolva a szer antiproliferatív hatását.

MEGBESZÉLÉS: A quercetin – az MM28 metasztatikus sejtvonalt proliferációjára és migrációs képességére kifejtett hatásának, valamint

az irodalomból is jól ismert transzportergátló funkciójának köszönhetően – hatékony kiegészítője lehet a kemorezisztencia kialakulásáért felelős ágensekkel történő terápiának, ellenőrzött körülmények között. Kutatási támogatás: GINOP-2.3.2-15-2016-00043, TKP2020-IKA-04

Multimodális terápia indikációjának korlátai, egy szokatlan viselkedésű, lokálisan előrehaladott szájüregi daganat esetében

Huszák Márk, Herczeg Adrienn, Klárik Zoltán, Gődény Mária, Takácsi-Nagy Zoltán, Oberna Ferenc

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Célunk egy olyan, szájüregi daganattal kezelt beteg esetének bemutatása, melyben a jelenlegi szakmai elveknek megfelelően történt kezelés ellenére a rapidan növekvő recidíva szokatlan helyen jelentkezett.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az Országos Onkológiai Intézet Fejnyaki Daganatok Multidiszciplináris Központjában, 2020 januárjában egy 47 éves férfi betegnél cT3N0M0 nyelvtesti laphámkarzinóma miatt radikális műtétet, mindkét oldali SND (level I–V) és primer szabad alkarlebenyes szövetpótlást végeztünk. Patológiai TNM felállításhoz szükséges elegendő nyirokcsomót tartalmazó szövettani eredmény (R0pT3N0/94) alapján, onkoteamunk a primer tumorágy irradiációját indokálta. Két hónappal a radioterápia befejeztével, az evidenciák alapján nem szokványos területen, a blokkrecidíva a II/b régióban jelent meg, második primer tumor jelenléte nélkül. A 6 cm-es metasztázist második radikális műtét során távolítottuk el, lokális szövetpótlással. A szövettan eredménye közeli ép szövetet jelzett. Két hónappal később irrezekabilis recidíva jelentkezett, amely a korszerű immunterápiának köszönhetően folyamatos regressziót mutatott, így a páciensünk másfél éve tumormentes.

EREDMÉNYEK: Eredményként elmondhatjuk, hogy az előrehaladott, szokatlan területre áttétet adó szájüregi daganat nem szokványos területen, az igen rossz prognózis ellenére, a több alkalommal történt sebészi, majd adjuváns terápiának köszönhetően a mai napig tumormentes állapotban van.

MEGBESZÉLÉS: A szájüregi daganatok a jelenlegi nemzetközi szakmai irányelveknek megfelelő sebészi és adjuváns kezelés ellenére kiújulhatnak vagy szokatlan helyre is adhatnak áttétet. A nem sebészi kezelésben a daganatos terápiában korszerű immunterápia azonban megfelelő kezelési effektussal a betegek tartós daganatmentességét eredményezheti.

Angiogenesismarkerek és miRNS-ek kapcsolatának vizsgálata humán vese-karcinómában

Király József¹, Fodor Petra¹, Szenthe Kálmán⁴, Szabó Erzsébet¹, Flaskó Tibor², Szegedi Krisztián², Zsebik Barbara¹, Szász Csaba³, Halmos Gábor¹, Szabó Zsuzsanna¹

Debreceni Egyetem, ¹Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmácia Tanszék, ²Klinikai Központ, Urológiai Klinika, ³Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Debrecen, ⁴RT-Europe Kutató Központ Nonprofit Kft., Mosonmagyaróvár

CÉLKITŰZÉS: A vese-karcinóma diagnosztizálása és terápiája egyre nagyobb kihívást jelent. Gyakran a tumoros állapot felismerésére csak későn kerül sor, ezért az újabb diagnosztikus biomarkerek azonosítása nagy jelentőségű. A miRNS-ek megismerésével az invazív beavatkozások elkerülhetőek lennének, elősegítve a pontosabb diagnózis felállítását. Célunk volt humán tumoros és ép vese szövetmintáiban miRNS-ek expressziójának vizsgálata, illetve a vizsgált miR-ekre specifikus target-fehérjék elemzése és ezek közötti kapcsolatok feltárása.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Vizsgálatainkhoz vesetumoros betegekből származó 20 db tumoros/ép szövetmintát használtunk. A Macheray-Nagel kit segítségével izolált teljes RNS-t (6 ép/tu.) a Nanostring nCounter[®] microRNS platformmal végzett miRNS-profilozáshoz használtuk. A Nanostring-elemzéssel kapott eredmények alapján néhány miRNS expresszióját TaqMan assay alapú qRT-PCR-rel validáltuk. A vizsgált tumoros/ép szövetminták egy részével (8 ép/tu.) a Proteome Profiler Human Angiogenesis Array segítségével néhány, a vesetumorok kialakulásában szereplő angiogenezis-út vonal targetfehérjéinek azonosítását is elvégeztük. A miRNS-ek és vizsgált gének közötti kapcsolat kimuta-

tását *in silico* adatbázisok (miRDB, TargetScan, Tarbase) összehasonlító elemzése követte.

EREDMÉNYEK: A NanoString-elemzés alapján különbségek mutatkoztak a tumoros és ép minták miR-profiljában. A TaqMan assay alapú qPCR-rel kapott eredmények szerint az említett miRNS-ek a tumoros mintákban jelentősen ($p < 0,05$) downreguláltak voltak az ép mintákban mutatott miR-expresszióhoz képest. Az array-k értékelését követően a vizsgált tumoros minták estében egyes angiogén fehérjék (pl. serpin E1, angiogenin, VEGF) expressziójában emelkedés mutatkozott, míg az MMP-9 és TIMP-1 targetfehérjék expressziójában inkább csökkenés volt megfigyelhető. Az *in silico* adatbázisok elemzése során a targetek között több átfedést is találtunk, ami az adott miRNS-re mutatott specifikusságát, valamint a vesetumorkok kialakulását szabályozó jelátviteli útvonalban betöltött szerepét jelzi.

MEGBESZÉLÉS: Eredményeink alapján az általunk vizsgált miR-ek onkogén, illetve tumorszuppresszor szerepére lehet következtetni, melynek segítségével a daganatkiújulás, -terjedés és áttétképződés tendenciái is jóslhatók, egyesek közülük akár a rutin klinikai gyakorlat és terápia értékes prognosztikai markerei is lehetnek.

A munkát támogatta: GINOP-2.3.2.-15-2016-00043, TKP2020-IKA-04

Elektrokemoterápiás kezelés metasztatikus melanómában

Kispál Mihály, Baranyai Fanni, Czirbesz Kata, Balatoni Tímea, Liskay Gabriella

Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Metasztatikus melanómában az új, innovatív terápiák mellett szükség lehet kiegészítő terápiás modalitások alkalmazására. Ezek közé tartozik a bőrre is áttétet adó daganatok esetén az elektrokemoterápia. Az elektrokemoterápiás kezelés (ECT) egy úgynevezett „nem termális tumorablációs modalitás”. A módszer szelektív tumorsejthalálhoz vezet, megkímélve a környező nem tumoros sejteket is.

ANYAG ÉS MÓDSZER: 2013 és 2022 között 23, bőrre áttétet adó melanómában szenvedő betegnél multidiszciplináris onkoteam döntése alapján alkalmaztuk a beavatkozást, a medián életkor 74,5 év volt (tartomány: 33–90). 10 betegnél (43%) első vonalban, 13 beteg esetében (57%) pedig gyógyszeres terápia mellett végeztük a beavatkozást. 13 betegnél (57%) alsó végtagon, 5 betegnél (22%) fej-nyaki régióban, 4 betegnél (17%) a felső végtagon, 1 esetben (4%) pedig az emlőn kialakult kután áttétekre alkalmaztuk az elektrokemoterápiát.

EREDMÉNYEK: 23 betegünk közül 10 esetben (43%) parciális, 5 esetben (22%) komplett remissziót értünk el, 2 esetben (9%) stabil betegséget észleltünk, 6 esetben (26%) a kezelt góccal progrediáltak. A lokális medián PFS 9 hónap volt. Mellékhatásokat 8 beteg (35%) esetében észleltünk. 3 betegnél (13%) jelentkezett Grade 1 súlyosságú fájdalom a kezelt területen, 2 alkalommal (9%) észleltünk Grade 1 súlyosságú erythemat, 2 alkalommal (9%) a kezelt terület bakteriális felülfertőződését, nekrozisát, és 1 alkalommal (4%) Grade 3 súlyosságú ödémát.

MEGBESZÉLÉS: Eredményeink megegyeznek a nemzetközi szakirodalomban leírtakkal, amelyek alapján az elektrokemoterápiás kezelés hatékony a bőrre áttétet adó melanómás betegek kután és szubkután metasztatizálásának ellátásában.

Anti-PD-1 terápia – mellékhatás és hatékonyság

Kozéki Zsófia, Kispál Mihály Tamás, Balatoni Tímea, Czirbesz Kata, Liskay Gabriella

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A PD-1-gátló kezelés szignifikánsan meghosszabbítja a túlélést melanómában, de Grade 3-4-es fokozatú autoimmun mellékhatások a betegek mintegy 20%-ánál jelentkeznek.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Ötvenéves férfi betegünk hátáról 2017-ben melanóma excíziója (Breslow 2,2 mm, Clark IV), SLNB-pozitivitást követően blokkdisszekció történt, ezt követően fél évig interferonterápiában részesült, amit szubkután és inguinális progresszió miatt felfüggesztettünk. Anti-PD-1 kezelést terveztünk a BRAF-negatív betegnél, azonban Grade 4-es fokozatú CPK-emelkedés miatt a terápiát csak további vizsgálatokat követően, kontraindikáció hiányában 2018 novemberében tudtuk elke-

zeni. A kezelés folyamán a CPK-szint bár csökkenő tendenciát mutatott, az emelkedettebb érték mindvégig fennállt, aminek okára nem derült fény. A beteg távolabbi anamnézisében egyéb megbetegedés, autoimmun kórkép, dermatomyositis nem szerepelt.

EREDMÉNYEK: Képzővizsgálatokon csaknem fél évvel a kezelés elkezdését követően komplett regresszió igazolódott. A kezeléseket során a beteg panaszmentes volt egészen 2019 augusztusáig, amikor Grade 3-as, pembrolizumab által indukált polyarthritiss miatt hospitalizációra és közepes dózisú szteroidterápiára került sor. A súlyos autoimmun mellékhatásra tekintettel az immunterápiás kezelést felfüggesztettük. A beteg a csaknem három év obszervációs időszak alatt végig komplett remisszióban volt.

MEGBESZÉLÉS: Betegünknel a Grade 3-as fokozatú polyarthritiss fellépte mellett komplett remisszió alakult ki, ami harmonizál a szakirodalomban is közölt adatokkal, melyek szerint a hatékonyság és az autoimmun mellékhatások között összefüggés lehet.

Tripla-negatív, áttétes stádiumú emlőrák kezelése immunterápia és kemoterápia kombinációjával

Lini Blanka, Boér Katalin

Szent Margit Kórház, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Az áttétes stádiumú tripla-negatív emlőrák kezelését hosszú ideig egyedül a kemoterápia jelentette, azonban az elmúlt években lényeges előrelépés történt részben az immunterápiák, részben a célzott terápiák bevezetésével. Előadásunkban az immunterápia szerepét szeretnénk bemutatni esetismertetés kapcsán.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A 78 éves beteg anamnézisében érdemi belgyógyászati megbetegedés nem szerepel. 2019 őszén fordult orvoshoz, amikor jobb emlőjében csomót tapintott. Mammográfiát és az emlő-nyirokcsomó régiók ultrahangos vizsgálatát követően az onkoteam javaslata alapján, pontos staging felállításának céljából PET-CT vizsgálat történt, mely a jobb oldali emlőben kétfókú malignus folyamatot, a jobb axilla területén és infraclavicularisan nyirokcsomóáttéteket írt le. A core-biopszia hormonreceptor-negatív, HER2-negatív, magas proliferációt mutató emlőkarcinómát írt le. A BRCA 1-2 gének vizsgálata germinális mutáció fennállását nem igazolta. III-as stádiumú TNBC miatt neoadjuváns céllal 6 ciklus TAX+CBP protokoll szerinti kemoterápia alkalmazására került sor. Életkora ellenére a terápiát teljes dózisban kaphatta, mellékhatás nem jelentkezett. A kontroll képalkotó vizsgálatok nagyfokú regressziót írtak le, így 2020 áprilisában sectorexcisio és sentinelnyirokcsomó-biopszia történt. A végleges szövettani lelet ypT1bypN0(sn) stádiumot igazolt. 2020 júniusában adjuváns sugárterápiában részesült a jobb emlő, axilla, supraclavium és parasternalis régió területére és a reziduális daganatra tekintettel adjuváns capecitabinkezelést kapott 8 szériában. 2021 májusában negatív kontrollvizsgálatok mellett a tumor-markerek emelkedő tendenciát mutattak, így újabb PET-CT vizsgálat készült, melyen a jobb ülőcsontban és jobb 4-es bordán csontáttét gyanúja merült fel. Ortopédiai konzílium véleménye szerint szövettani mintavételhez a terület nem volt hozzáférhető, kontrollt javasoltak, mivel a beteg panaszmentes volt. 2021 szeptemberében készült CT-vizsgálaton multiplex összeállítás disszemináció, illetve a jobb axillában növekvő nyirokcsomók ábrázolódtak. Az onkoteam első vonalban atezolizumab- és nab-paclitaxel-kezelést javasolt egyedi méltányossággal, valamint SRE megelőzésére denoszumabterápiát. A PD-L1 SP142 Ventana módszerrel 1%-os volt. Mellékhatásként L-thyroxin-pótlást igénylő hypothyreosis kialakulását észleltük. 2021. októbertől 2022. januárig a beteg ezen terápiában részesült, majd kontroll képalkotó vizsgálatokon progresszió igazolódott. Ezután az onkoteam sacituzumab-govitecan kezelést javasolt egyedi méltányossággal. Az engedélyt megérkezéig carboplatin rechallengere indult, majd heti epirubicinterápiára váltottunk. A beteg 2022 júniusában a sacituzumab-govitecan engedélyt megkapta, jelenleg ezen terápia megkezdése zajlik.

MEGBESZÉLÉS: TNBC esetén is bővülnek a terápiás lehetőségek, kezdetben az immunterápiák és a PARP-inhibitorok bevezetésével, majd megjelent az első antitest-drug konjugátum is a kezelési palettán. Ebben az esetben az immunterápia és a kemoterápia kombinációja 6 hónapos remissziót eredményezett, a beteg jól tolerálta, mellékhatások miatt a terápiát nem kellett megszakítani. Kiemelendő, hogy a hypothyreosis

az immunterápia alkalmazása után alakult ki, így a betegeket az immunterápia okozta mellékhatásokra a terápia befejezését követően is ellenőrizni kell.

PD-1-gátló immunterápia reindukciójával elért komplett remisszió bemutatása

Nádudvari Nóra, Kispál Mihály, Balatoni Tímea, Czirbesz Kata, Liskay Gabriella
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Előrehaladott melanomás betegeknél a PD-1-gátló immunterápiával hosszan tartó terápiás válasz érhető el. A reindukciós kezelés eredményessége kérdéses.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az esetbemutatásunkban szereplő 90 éves férfi betegünknel 2012-ben a parietalis régióból lentigo maligna melanoma (Clark III, Breslow 0,8 mm) eltávolítását végezték. Negatív re-excisio után betegünket obszerváltuk. 2018-ban a fejtetőről közepes kockázatú (Clark IV, Breslow 2,14 mm) melanoma excisioja történt. A re-excisóban tumorresiduum nem volt jelen. Öt hónap obszervációt követően a beteg jobb nyakfelén és a fejtetőn két metastasis suspect nodus jelent meg, az UH-vezérelt aspirációs citológias mintavétel melanoma metastasisát megerősítette. Jobb oldali nyaki blokkdisszekció, illetve a két szubkután metastasis reszekciója történt. A műtéteket követő staging PET/CT vizsgálat a jobb nyakfelén áttétes nyirokcsomót, bal occipitalisan szubkután, a tüdőben mpx. metastasisát véleményezett. A BRAF-negatív betegnél az onkoteam javaslata alapján PD-1-gátló immunterápiát kezdtünk. Betegünk már az első kontroll CT-képe alapján, vagyis 12 héttel a terápia kezdetét követően komplett remisszióba került. Egy év aktív terápiás időszakot követően az onkoteam – a komplett remisszióra és a koronavírus-járványra tekintettel – a PD-1-gátló immunterápia felfüggesztése mellett döntött, figyelembe véve a beteg kérését. A továbbiakban betegünket rendszeresen kontrolláltuk. 13 hónap terápia- és progressziómentes időszakot követően kontroll CT-vizsgálaton a bal nyaki régióban novum metastasis suspect képlet jelent meg. UH-vezérelt aspirációs citológia megerősítette a melanomaáttétet. Az onkoteam javaslataira a PD-1-gátló immunterápiát ismételtlen megkezdtük.

EREDMÉNYEK: Három hónappal az immunterápia újrakezdését követően a beteg ismét komplett remisszió állapotába került, CT-vizsgálaton a nyaki bal oldali kóros nyirokcsomó helyén már csak residuum volt látható.

MEGBESZÉLÉS: Disszeminált melanomás betegünk a PD-1-gátló terápiára első vonalbeli kezelésként, majd reindukció során is jól reagált. Jelenleg aktív immunterápiában részesül, 12 hónappal a terápia reindukcióját követően stabil komplett remisszióban van.

A mélybelégzésben történő sugárkezelés hatékonysága bal oldali emlőtumoros betegeknél, továbbá befolyásolja-e a célterület nagysága a legfontosabb rizikószervek dózisterhelését?

Nagy Bettina, Lócsei Zoltán, Sebestyén Zsolt, Musch Zoltán, Kotrusz Barnabás, Bellyei Szabolcs, Sebestyén Klára, Boronkai Árpád, Szabó Imre, Pécsi Balázs, Mangel László
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Onkoterápiás Intézet, Pécs

CÉLKITŰZÉS: A bal emlő sugárkezelését követően hosszú távon megnőhet a valószínűsége a különböző szív-ér rendszeri betegségek kialakulásának. Jelen vizsgálatunkban szeretnénk bemutatni, mennyiben változtatja meg a mélybelégzésben történő kezelés a rizikószervek dózisterhelését, illetve van-e kapcsolat a besugárzott célterület nagysága és a szív struktúrájának dózisterhelése között.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Retrospektív vizsgálatunkban 503, bal oldali emlőtumor miatt sugárkezelésen átesett beteg dozimetriai paramétereit hasonlítottuk össze az alapján, hogy a kezelést mélybelégzésben (DIBH – deep inspiration breath hold) vagy anélkül kapták. Továbbá létrehoztunk 3-3 csoportot a célterület (PTV) nagysága alapján, ahol az 500 cm³-nél kisebb célterületet kis emlőtérfogatnak, az 1000 cm³-nél nagyobb célterületet nagy, a kettő közti értékeket pedig közepes emlőtérfogatnak számítottuk.

EREDMÉNYEK: A normál frakcionálással kezelt betegeknél a mélybelégzésben vs. anélkül a tüdő Dmean: 9,3 Gy vs. 9,96 Gy (p=0,029), bal

kamra Dmean: 3,52 Gy vs. 7,56 Gy (p=2,69E-27), szív Dmean: 2,78 vs. 5,31 (p=1,11E-24), LAD Dmean 12,17 vs. 25,91 Gy (p=4,63E-24). A hipofrakcionált csoportban DIBH vs. anélkül: tüdő Dmean: 7,43 Gy vs. 8,08 Gy (p=0,17), bal kamra Dmean: 3,48 Gy vs. 6,4 Gy (p=2,64E-10), szív Dmean: 2,64 vs. 4,62 (p=2,96E-08), LAD Dmean 11,46 vs. 18,35 Gy (p=3,37E-06). A normofrakcionált csoportban az egyes struktúrák átlagos dózisterhelései a nagy emlőmérettel rendelkező hölgyeknél csökkentek a legnagyobb mértékben a mélybelégzésben történő kezelés hatására. A célterület nagysága szerinti lebontásnál általánosságban elmondható, hogy az emlőméret növekedésével együtt növekednek a bal kamra, a szív és a LAD értékei, ezzel együtt pedig csökkennek a tüdőre vonatkozó értékek, de szignifikáns különbségét csak néhány paraméter esetében tudtunk kimutatni.

MEGBESZÉLÉS: A bal emlő mélybelégzésben történő sugárkezelése szignifikánsan csökkenti a legfontosabb rizikószervek sugárterhelését a nem mélybelégzésben történt kezeléshez viszonyítva, miközben a célterület ellátottsága nem változik, és eredményeink alapján ez az előny leginkább a nagy emlőméretű betegeknél mutatkozik meg.

Metasztatikus heredaganat multidiszciplináris kezelése – esetismertetés

Soós Edina, Küronya Zsófia, Géczai Lajos

Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A heredaganat a leggyakoribb szolid tumor a 15–35 év közötti fiatal férfiak körében. Előrehaladott, metastatikus esetekben is igen jól reagál a kemoterápiás kezelésre. Ezen betegek körében a teljes gyógyulás akár elérheti a 95%-ot is. Ez a jó gyógyulási eredmény azonban nem mindenhol egyformán észlelhető. A heredaganatos betegeket Európa-szerte centrumokban kezelik. Thibault és munkatársai vizsgálataik során megállapították, hogy az ajánlások betartása a túlélés egyik legfontosabb prediktív faktorának tekinthető.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A 20 éves beteg 2019 decemberében jelentkezett területi kórházban bal oldali fejbiccentő izom mellett elhelyezkedő, kb. 11×10×5 cm-es terime miatt. Kivizsgálása során rossz prognózisú, multiplex pulmonális, retroperitoneális nyirokcsomó-metastatizist adó heredaganatot diagnosztizáltak, extrém magas tumormarkerekkel. A beteget intézetünkbe irányították. Összesen 4 széria BEP-kezelésben részesült. A kezelés során, bár a páciens markerei normalizálódtak, a nyaki terime és a primer heretumor mérete érdemben nem változott, ami teratomakomponens alapos gyanúját vetette fel. 2020 áprilisában szemikasztrációra került sor, a szövettani vizsgálat a teratoma tényét megerősítette. 2020. 05. 19-én megtörtént a bal oldali nyaki terime eltávolítása, majd 2020 szeptemberében a retroperitoneumban progrediáló hatalmas méretű tumort is eltávolították bal oldali hemicolectomiával és bal oldali nephrectomiával kombinálva. 2021 áprilisában thoracotomiából metastasectomia és a mediastinalis tumor extirpációja történt.

EREDMÉNYEK: Esetünk kapcsán szeretnénk bemutatni, hogy a heredaganatos betegek kezelése esetén milyen szakmai nehézségek merülhetnek fel. Betegünknel kemoterápiát követően, urológus, fej-nyak, mellkas- és hasi sebész bevonásával az összes áttét eltávolításra került. A beteg követése során recidíva nem igazolódott.

MEGBESZÉLÉS: Svédországban, Kanadában, Nagy-Britanniában és Norvégiában a heredaganatok kezelését részben centralizálták, részben speciális licenchez kötik. Esetünk bemutatásával szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy a sikeres kezelés záloga lehet, ha a beteget centrumban kezelik, és ha szükséges, az ellátás multidiszciplinárisan történjen.

Egy lépéssel közelebb: selumetinib – új célzott terápiás készítmény neurofibromatosisban

Brückner Edit, Garami Miklós

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 2021. április 1. és 2022. június 30. között szelektív MEK 1/2 inhibitor (selumetinib) terápiába vont, neurofibromatosisban diagnosztizált gyermekek kezelésével kapcsolatos tapasztalataink bemutatása.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Neurofibromatosishoz társuló, optikus rendszert érintő, progressziót mutató szövetszaporulat, illetve panaszt okozó plexiform neurofibroma miatt indikált szelektív MEK 1/2 inhibitor (selumetinib) terápia bemutatása és a klinikai alkalmazhatóságra vonatkozó tapasztalataink összefoglalása.

EREDMÉNYEK: 2021. április óta selumetinibterápiában részesülő 20 betegünkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatunk alapján a kezelés jól tolerálható, súlyos, illetve életet veszélyeztető mellékhatást nem észleltünk. A kezelésbe vont betegeinknél megfelelő betegségkontrollt értünk el: további progressziót egy betegnél sem észleltünk (0/20 beteg), az alapfolyamat regressziója 4/20 betegnél egyértelmű bizonyítást nyert a nyomonkövetési vizsgálatok alapján.

MEGBESZÉLÉS: Neurofibromatosishoz társuló, optikus rendszert érintő szövetszaporulat, illetve kiterjedt plexiform neurofibroma esetén alkalmazott selumetinibterápia új célzott kezelési lehetőséget jelent, megfelelő tolerálhatóság mellett.

A PSMA PET/CT szerepe a prosztaták diagnosztikájában

Szalontai János¹, Jánosa Cintia², Györke Tamás², Szűcs Miklós¹, Nyirády Péter¹

Semmelweis Egyetem, ¹Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrum, ²Nukleáris Medicina Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A PSMA, vagyis prosztataspecifikus membránantigén egy glikoprotein, egy membránkötött metallo-peptidáz, mely kifejeződik a prosztata mellett a vesékben és a nyálmirigyekben is. Szubsztrátja a folát és a NAAG (N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate), a prosztatarákos sejtek 90%-án expresszálódik. A PSMA képes hidrolizálni az elhalt tumorsejtekben származó folátokat, melyeket az életképes ráksejtek felvesznek, így elősegítve a daganat növekedését az AKT, PI3K útvonalakon. A prosztataspecifikus membránantigén kifejeződését befolyásolja az aneuploidia és a biokémiai rekurrencia. Magasabb szintje rosszabb prognózist jelent, mennyisége a kasztrációrezisztens fenotípusok szaporodásával is emelkedik. A PSMA PET/CT egyik fő indikációja a prosztata daganatos betegek restaging vizsgálata olyanoknál, akiknél definitív veseelégtelenség követően biokémiai kiújulás áll fenn. Ilyenkor a radikális prostatectomia vagy radioterápia után észlelt emelkedő PSA-szint miatt az áttétképződés kimutatása céljából készül a vizsgálat. Másik fontos indikációja a primer staging részeként a sebészeti beavatkozás, illetve a besugárzás tervezése előtt magas kockázatú betegség esetén a metasztázisok kimutatása.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A Nukleáris Medicina Intézettel együttműködve végeztük el ezen vizsgálatokat a fenti indikációk szerint. Az előadás kitér az eredmények részletes ismertetésére és azok hagyományos képalkotó vizsgálatokkal történő összehasonlítására.

MEGBESZÉLÉS: A PSMA PET/CT igen érzékeny, nagy specifitású képalkotó eljárás a prosztatarákos betegek diagnosztikájában. A vizsgálat egyre szélesebb körben elterjedt és hozzáférhető.

A daganatos és normális szövetek között megőrzött génextpressziós korrelációk az extracelluláris mátrix fontosságára utalnak hasnyálmirigy-karcinómában

Bartha Áron^{1,2,3}, Menyhárt Otília^{1,2}, Györffy Balázs^{1,3}

Semmelweis Egyetem, ¹Bioinformatika Tanszék, ²II. Sz. Gyermekeklinika, ³Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Onkológiai Biomarker Kutatócsoport, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A génextpressziós mintázatban fellelhető korrelációk gyakran közös irányítás alatt álló és/vagy hasonló szerepet betöltő géneknek köszönhetőek. Feltételezésünk szerint a tumoros és normális szövetben egyaránt megőrzött génextpressziós korrelációk létfontosságúak lehetnek a sejtek életben maradásához, ezért ezek feltárása újabb célpontot szolgáltathat személyre szabott terápiák fejlesztésére. A hasnyálmirigy-karcinóma rossz prognózissal társuló, limitált terápiás lehetőségekkel rendelkező daganatos megbetegedés, ahol nagy szükség van új, hatékonyabb biomarkerek azonosítására. Célnk ezért a konzervált génextpressziós korrelációk feltárása volt tumoros és normális hasnyálmirigy-szövetminták összehasonlítása révén.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A génextpressziós adatok az NCBI GEO és a TCGA adatbázisokból származnak. A microarray-adatszettből kinyert 248 tumoros és 108 normális minta összességében 12 210 gén expressziós mintázatának vizsgálatát tette lehetővé. RNS-szekvenálási adat 177 tumoros és 4 ép szövetből állt rendelkezésre, amelyhez további 248 ép szöveti minta génextpressziós mintázata járult (GTEx), összességében 21 479 gén expressziós adatát tartalmazva. Mann-Whitney U-teszt segítségével határoztuk meg a génextpressziós eltéréseket ($p < 0,01$), majd Pearson-korrelációval határoztuk meg a tumorokban és normális szövetben egyaránt előforduló korrelációs mintázatokat.

EREDMÉNYEK: Összességében 371 közös, mind tumorban, mind ép szövetben előforduló génextpressziós korrelációt sikerült azonosítanunk, melyek mind a microarray, mind az RNS-szekvenáláson alapuló adatokban egyaránt fellelhetők voltak. A korrelációban szereplő gének jelentős része az extracelluláris mátrix szerkezetének kialakításában játszik szerepet, amelyek közül hét gén (SPARC, COL6A3, MMP2, HTRA1, FN1, PALLD és COL3A1) jelentősen felülreprezentált a közös korrelációkban. 28 gén esetében a magas expresszió rossz kimenetel társult ($FDR < 10\%$). Kiemelt figyelmet kapott az FN1 gén, amelynek magas kifejeződése rövidebb túléléssel társult ($p = 0,00097$, $FDR < 5\%$); valamint a MYL12A és MYL12B gének, melyek expressziós szintje szignifikánsan emelkedett a normális, tumoros és metasztatikus szövetminták között.

MEGBESZÉLÉS: A konzervált korrelációkban szereplő extracelluláris mátrix-komponensek és a köztük fellépő kölcsönhatások új kombinációs terápiák lehetőségét teremtik meg. Fontos hangsúlyozni, hogy két különböző platformról származó adatok esetében sikerült azonosítanunk a megőrzött korrelációkat, ami az eredmények valódiságára utal.

Familiáris daganatos családok gondozása a PTE KK Onkoterápiás Intézetben, 12 év tapasztalata alapján

Mátyus Emese¹, Bércesi Éva¹, Hadzsiev Kinga², Maász Anita²

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, ¹Onkoterápiás Intézet, ²Orvosi Genetikai Intézet, Pécs

CÉLKITŰZÉS: Az összes daganatos megbetegedés 5–10%-áért felelősek örökletes tényezők. Ezért rendkívül fontosnak tartjuk a daganatos megbetegedésre magas rizikóval bíró emberek onkogenetikai gondozását, szűrését. Nemzetközi és magyar szinten is sokat változtatott az emberek egészséghez, rákbetegséghez való viszonyán az úgynevezett Angelina Jolie-effektus, amely hatott a civil szféra gondolkodására. Pécssett még a Baranya Megyei Kórházban 2002 körül kezdődött az ilyen irányú munka, majd 2010-től az OOI Molekuláris Genetikai Osztályával, 2017 óta a PTE KK Orvosi Genetikai Intézettel alakult ki közreműködés a betegek onkogenetikai tanácsadásában, gondozásában.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A beteggel és a családtagokkal való kapcsolatfelvétel, konzultáció után az Orvosi Genetikai Intézetben az EDTA-val alvadástól mentesített vérből DNS-izolálás történt. Onkogenetikai vizsgálat során 26. daganatokkal leggyakrabban összefüggésbe hozható gén exonikus és az exonokhoz közeli régióját vizsgálták NGS módszerrel. Azoknál az emlő- és petefészek-daganatban szenvedő betegeknél, akiknek a mintájában az említett vizsgálat után sem tudták a betegség hátterében álló genetikai eltérést kimutatni, az elődaganattal szoros összefüggést mutató BRCA1, 2 és CHEK2 gének deléció-duplikáció analízisét is elvégezték multiplex ligációfüggő próba módszerrel. Az új generációs szekvenálás során azonosított variánsok konfirmálását és a családtagok célzott mutációanalízisét Sanger-szekvenálással végezték, az amplifikáció az általuk tervezett oligonukleotid primerpárok segítségével történt.

EREDMÉNYEK: Gondozásunkban 455 beteg és családja áll jelenleg, követett betegeink elsősorban BRCA-, HNPCC-mutáció gyanús/hordozó páciensek, de ritkább szindrómák követését is megkezdjük. A szűréseket az NCCN-guideline és osztályunkon használt gondozási protokoll alapján végeztük. Az Orvosi Genetikai Intézetben eddigi együttműködésünk során 248 esetet vizsgáltunk meg, ebből 63 lett pozitív és 185 lett negatív. A 455 betegből 380 nő volt, itt 296 BRCA-szűrés történt és ebből 68 lett pozitív, míg 74 férfi betegből 20 lett szűrve BRCA-gyanúval és ebből 10 eset lett pozitív. Munkánk során a 455 családból 22 daganatos esetet szűrtünk ki zömében korai stádiummal, tünetmentesen, gyógyítható állapotban.

MEGBESZÉLÉS: Nem elég egy genetikai eredményről szóló lapot a betegnek átadni, a magas kockázatú betegeket gondozni kell akár egész életükben, edukációval, a biztonságérzet növelésével, multidiszciplináris szemlélettel és hitelességgel. A fenti adatok is alátámasztják a regionális gondozó egységek létrejöttének fontosságát más városokban is.

Az EGFR-TKI szekvenciális kezelés buktatói

Gerencsér Bianka¹, Kajtár Béla², Smuk Gábor², Tóth Erika⁴, Lócsei Zoltán³, Sárosi Veronika¹

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, ¹I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pulmonológiai Tanszék, ²Patológiai Intézet, ³Onkoterápiás Intézet, Pécs, ⁴Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A tüdődaganatok Magyarországon évek óta a vezető daganatos megbetegedések, amelyek felfedezésére az esetek nagy részében késői stádiumban kerül sor. A leggyakoribb szövettani típus az úgynevezett NSCLC forma. Az adenokarcinómák esetében a molekuláris vizsgálatok alapján az európai populációban az EGFR-mutáció a 2. leggyakoribb genetikai alteráció.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Esetismertetésünk során egy metasztatikus stádiumú, EGFR-mutáns adenokarcinómás beteg 9 éves kórtörténetét ismertetjük. Az 50 éves, nem dohányzó férfi I.B patológiai stádiumú adenokarcinóma primer sebészi megoldását követően, 6 év múlva recidivált. Metasztatikus betegségére a szövettani mintából igazolt EGFR 19 deléció esetén a leghosszabb OS-előnyt nyújtó afatinibkezelést indítottuk. Nem tolerálható mellékhatások miatt a kezelést a beteg elhagyta. Progresszió metasztatikus betegsége kapcsán egy év múlva vérből sikerült igazolni az EGFR T-790M rezisztenciamutációt. Az osimertinibkezelés életminőségbeli javulás mellett gyors radiológiai regressziót eredményezett. 14 hónap múlva bekövetkező szisztémás progresszió kapcsán ismét vérből történt NGS, mely az eredeti EGFR 19 deléció mellett C797 mutációt igazolt. A betegnél rendhagyó módon első generációs EGFR-TKI-kezelésre váltottunk.

EREDMÉNYEK: A kezelés mellett lokális kontrollt értünk el, de agyi és leptomeningeális karcinózis alakult ki, melynek sugárkezelése eredménytelen volt. A beteg 9 év onkológiai gondozás után exitált.

MEGBESZÉLÉS: Kazuisztikánk kapcsán arra kerestük a választ, vajon a beteg emelt dózisú osimertinibkezelése vagy első és harmadik generációs EGFR-TKI kombinálása eredményesebb lett volna?

Disszeminált melanómás beteg immunterápiát követő súlyos Covid-19-fertőzése

Hunyadi Karen, Nádudvari Nóra, Kispál Mihály, Balatoni Tímea, Madurka Ildikó, Liszky Gabriella
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A Covid-19-pandémia jelentős akadályok elé állította a rendszeres kórházi ellátást igénylő daganatos betegek kezelését, mivel körükben a koronavírus-fertőzés szignifikánsan megnöveli a súlyos, akár halálos kimenetelű szövődmények kialakulásának esélyét.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az esetbemutásunkban szereplő középkorú, disszeminált melanómás betegünknek több mint egy év pembrolizumabkezelést követően, immunmediált pankreatitisz alakult ki, ezért a terápiát felfüggesztettük. Röviddel utána a betegnél koronavírus-fertőzést diagnosztizáltak, ami közel egy hónapos kórházi kezeléssel és rehabilitációval járt, felfüggesztve így az aktív onkoterápiás kezelést.

EREDMÉNYEK: A szakszerű egészségügyi ellátásnak köszönhető, hogy a fertőzés okozta súlyos Covid-19-pneumóniából a betegünk sikeresen felgyógyult koronavírus elleni védőoltás hiányában is. A felépülést követően két Pfizer-BioNTech-oltásban részesült 2021. augusztusban és szeptemberben, a kontroll CT-vizsgálaton csaknem komplett remisszió igazolódott. Tekintettel a beteg panaszmentességére és a két reziduális tüdőgócra kívüli tumormentességére, a továbbiakban obszerváltuk.

MEGBESZÉLÉS: A koronavírus-fertőzést megelőzően immunterápiában részesülő betegek körében nagyobb lehet az esélye a Covid-19 súlyos szövődeményeinek, tekintettel a betegek immunszupprimált állapotára. Disszeminált melanóma miatt immunterápiában részesülő betegünk

a koronavírus-fertőzés okozta súlyos Covid-19-pneumónia miatt összességében több mint egy hónapig igényelt kórházi gondozást, amiből felgyógyulva jelenleg is komplett remisszióban van.

Pajzsmirigyműtétek után kialakuló nervus laryngeus recurrens bénulások előfordulása intézetünkben

Kiss Alexandra, Mészáros Krisztina, Oberna Ferenc
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A pajzsmirigy benignus és malignus betegségei miatt végzett műtétek során az egyik leggyakoribb és a betegek életminőségét legjelentősebben érintő szövődmény a nervus laryngeus recurrens sérülésének következtében kialakuló hangszalagbénulás. Ez lehet átmeneti, illetve végleges, melyről akkor beszélünk, ha a parézis egy éven túl is fennáll. Egyoldali érintettség esetén megváltozott hangszín, rekedtség, nyelési panaszok, kétoldali bénulás kialakulásakor azonnali beavatkozást szükségessé tévő fulladás is bekövetkezhet. Jelen retrospektív vizsgálatunkban az osztályunkon előforduló hangszalagbénulások incidenciájának meghatározását és az érintett esetek részletes vizsgálatával a parézisek kockázati tényezőinek feltárását tűztük ki célul.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Intézetünkben a 2017. január 1. és 2021. december 31. között végzett pajzsmirigyműtétek után előforduló átmeneti és végleges paréziseket dokumentáltuk. Ezen időszakban 2028, benignus vagy malignus betegség miatt végzett pajzsmirigyműtét történt osztályunkon. Az egyes eseteknél vizsgáltuk a műtét típusát, a hangszalagbénulás oldalosságát, típusát, átmeneti parézis esetén a gyógyulás időtartamát, a kórszövettani lelet alapján a dignitást, illetve a lebenyek méretét.

EREDMÉNYEK: A vizsgált időszakban 2028 műtét után (1217 lobectomia, 811 teljes pajzsmirigy-eltávolítás) összesen 80 hangszalagbénulás fordult elő. 49/2028 esetben (2,42%) figyeltünk meg átmeneti, 31 esetben (1,53%) végleges parézist. Az átmeneti bénulások átlagosan 3,3 hónap (1-12 hó) után rendeződtek az alkalmazott foniátriai kezelés hatására. 26/80 esetben (32,5%) észleltünk jobb oldali, 49 esetben (61,3%) bal oldali, 5 esetben (6,2%) pedig kétoldali bénulást. 34 betegnél benignus, 46 betegnél malignus szövettan igazolódott. A malignus betegség miatt végzett műtétek közül 31/46 esetben (67,4%) történt centrális disszekció, illetve 6 esetben (13%) intraoperatív idegfeláldozás az ideg tumoros infiltrációja miatt. A benignus betegség miatti műtétek közül 12/34 betegnél (35,3%) jelentősen megnagyobbodott, substernalisan terjedő pajzsmirigy eltávolítása történt, 6 esetben (17,6%) más intézményben végzett műtét utáni reoperációt végeztünk.

MEGBESZÉLÉS: A nervus laryngeus recurrens bénulás a pajzsmirigyműtétek súlyos szövődménye, amely jelentős életminőség-romlást okoz. Intézetünkben a hangszalagbénulások incidenciája megfelel a nemzetközi irodalomban leírt adatoknak. Beteganyagunk alapján előfordulásának főbb rizikótényezői a bal oldali lebenyen végzett műtét, a malignus daganat, azon belül a centrális disszekció elvégzése, illetve a jelentősen megnagyobbodott, substernalis lebenyek miatt végzett műtét.

Másodvonalban alkalmazott pembrolizumab-monoterápia metasztatikus, MSI-H, BRAF V600E mutáns kolorektális karcinóma kezelésében

Radovics Tibor, Boér Katalin
Szent Margit Kórház, Onkológia, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A BRAF V600E mutáció a metasztatikus kolorektális daganatokban körülbelül 8-10%-ban fordul elő, az MSI-H állapot pedig körülbelül 5%-os gyakoriságot mutat. Mindkét esetben megfigyelhető a rosszabb túlélés és a kemoterápiára adott korlátozott terápiás válasz. A szakirodalmi adatok alapján az MSI-H + BRAFV600E-mutáns metasztatikus kolorektális karcinóma előfordulása a teljes populációban körülbelül 1-2%-ra tehető. Az MSI státusz és a BRAFV600E-mutáció együttes jelenléte a kolorektális daganatok CMS1 molekuláris altípusát jelenti. A kolorektális daganat ritka altípusa új kezelési lehetőségének és a terápiával elért eredménynek az ismertetése fontos a mindennapi klinikai rutin számára.

ANYAG ÉS MÓDSZER: 74 éves betegünk anamnézisében 2004 óta ismert és kezelt hipertónia, 2004-ben cholecystectomy, 2010-ben

rendellenes vérzés miatti frakcionált curettage szerepel. Diffúz hasi panaszok miatt 2019 májusában háziiorvosnál, majd később belgyógyászaton történt kivizsgálás. Az elvégzett vizsgálatok (gasztrosztopia, kolonoszkópia, biopszia-szövetten, mellkas-, has-, kismedence-CT, laboratóriumi vizsgálatok) sztenotizáló colon transversum tumort igazoltak távoli áttétképződés nélkül. A tervezett opust megelőzően komplett mechanikus ileus, perforáció alakult ki, így a műtétre akutan került sor. A műtét során faeculens peritonitist, a hasban kiterjedt tályogrendszer-képződést észlelték, Hartmann szerinti reszekció történt. A reszekátum szövettani vizsgálata és az elvégzett képzővizsgálatok alapján a betegség stádiuma ekkor Dukes B3 (pT4pN0(0/6), G1, mucinózus karcinóma). A műtétet követően – a peritonitis kezelése miatt – a beteg összesen 36 napot töltött kórházunk intenzív terápiás, majd belgyógyászati osztályán. Az onkológiai vizsgálat során ECOG 3 performance státusz volt megállapítható. Műtét utáni rehabilitáció során ECOG-státusza annyira javult, hogy 12 ciklus deGramont protokoll szerinti kezelést alkalmaztunk. A beteg a kezeléseket jól tolerálta, mellékhatást nem észleltünk.

EREDMÉNYEK: Három hónappal az adjuváns kezelést követően a kontroll CT-vizsgálaton peritoneális karcinózis igazolódott. NRAS-, KRAS-, BRAF-, MSI-státusz meghatározásával párhuzamosan első vonalbeli capecitabinkezelést kezdtünk az beteg akkori ECOG-státusza alapján, mivel intenzifikált kezelést nem lehetett alkalmazni. Az első kontroll képzővizsgálat során alapbetegségének progresszióját észleltük, mely miatt – a már ismert molekuláris státuszt is figyelembe véve (MSI-H, BRAFV600E mutáció, KRAS, NRAS vad) – 2020. 09. 29-től pembrolizumab-monoterápiát alkalmaztunk másodvonalon. Az alkalmazott kezelés mellett radiológiailag parciális remissziót észleltünk 16 héttel a kezelés megkezdését követően. A kezelés során visszatérő gr. II viszketó maculo-papulosus bőrelváltozások alakultak ki, mely orális anti-hisztamin, intermittálóan alkalmazott alacsony dózisu szteroid és lokális szteroidtartamú kenőcs alkalmazása mellett kontrollált volt mindvégig.

MEGBESZÉLÉS: A BRAF V600E mutáció és a MSI-H státusz együttes jelenléte metasztatikus kolorektális daganatokban 1-2%-os előfordulást mutat. Az esetnek több tanulsága van. Megfelelő szupportációval és rehabilitációval a beteg ECOG-státusza javítható lehet és lehetőség nyílik a megfelelő onkoterápiára. A másodvonalon alkalmazott pembrolizumab-monoterápiával tartós betegségkontrollt lehetett elérni jó életminőség mellett. A kezelés jól tolerálható, esetünkben gr. II dermatológiai mellékhatás jelentkezett, amely jól kezelhetőnek bizonyult.

Primer és metasztatikus tumorok antiangiogén tirozinkináz-inhibitor-etoszlásának összehasonlítása *in vivo* állatmodelleken

S-Tisza Anna^{1,2}, Török Szilvia¹, Gellért Áron¹, Sugihara Yutaka³, Bugyik Edina¹, Kovács Ildikó¹, Bárány Nándor¹, Tóvári József¹, Dezső Katalin², Paku Sándor², Markó-Varga György², Döme Balázs¹, Rezel Melinda³, László Viktória¹

¹Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, ²Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutatás Intézet, Budapest, ³Klinikai Proteomikai Tudományok és Képzővizsgáló, Orvosbiológiai Mérnöki Osztály, Lund Egyetem, Lund, Svédország, ⁴Országos Onkológiai Intézet, Kísérletes Farmakológiai Osztály, Budapest

CÉLKITÜZÉS: Bár jelentősen nő az új generációs gyógyszerek száma, még mindig fontos szerepet töltenek be a konvencionális szerek, amelyek esetében bevett gyakorlat a primer tumorra beállított gyógyszerdózis, metasztázisok jelenléténél is. Ám a gyakorlat széles körű alkalmazásának ellenére nem ismertek olyan vizsgálatok, amelyek a primer tumorra beállított gyógyszerdózis metasztázisban való hatékony megjelenését vizsgálják. A tanulmány kísérletet tesz egy antiangiogén szer hatékonyságának javítására metasztatikus emlő-, vastagbél-, tüdő- és vesesejtes daganatok *in vivo* állatmodelljeiben. A primer *in vivo* kísérleti modellben hatékonyan bizonyult kezelést (sunitinib-malát hatóanyag) a metasztatikus modelleken alkalmazva vizsgáljuk a terápiás hatékonyságot, illetve, hogy a primer tumorra beállított gyógyszer mennyiség megjelenik-e a metasztázisban terápiás dózisként.

ANYAG ÉS MÓDSZER: *In vivo* kísérleteket végeztünk öt sejtvonal esetében a primer daganatok növekedésének és metasztatikus potenciáljának vizsgálatára; mellrák: 4T1 (egér), MDAMB231 (humán);

vastagbélrák: C26 (egér); veserák: RENCA (egér); tüdőrák: KLN-205 (egér). Összehasonlítottuk egy antiangiogén receptor-tirozinkináz-gátló (sunitinib-malát) daganatellenes, szövettani és antivaszkuláris tulajdonságait a mátrixasszisztált lézeres deszorpciós ionizációs tömegspektrometriás képzővizsgálattal (MALDI-MSI) kapott intratumorális eloszlási adataival. 2D képzővizsgálattal megvizsgáltuk a daganatszövet hisztológiai heterogenitását a gyógyszereloszlással összefüggésben. Vizsgáltuk a mikroerek denzitását (MVD), a proliferáló sejtek, az apoptotikus sejtek és a hipoxiás területek arányát is.

EREDMÉNYEK: A 4T1, MDAMB231, KLN-205, RENCA és C26 sejtvonalak esetében a primer tumorok tömege (4T1: p=0,007; MDAMB231: p=0,001; KLN-205: p=0,014; C26: p=0,035; RENCA: p=0,0039) és térfogata (4T1: p=0,0011; MDAMB231: p=0,0029; KLN-205: p=0,0022; C26: p=0,014) szignifikánsan eltért a sunitinibbel kezelt tumorok esetében a primer modelleken. Ezzel szemben ugyanazt a kezelési protokollt alkalmazva a metasztatikus modelleknél nem volt szignifikancia tapasztalható a tüdő daganat arányában (további eredmények bemutatására a konferencián kerül sor).

MEGBESZÉLÉS: Kimutattuk, hogy a sunitinib hatékonyan gátolja a tumor növekedését különböző daganattípusokban. A gyógyszer eloszlásának elemzése egy innovatív technika (MALDI-MSI) segítségével heterogén sunitinibszinteket tárt fel a különböző szolid tumorokban. A magasabb gyógyszer szignál összefüggést mutatott az élő, proliferáló daganatos területekkel.

CDK4/6-gátló kezelés hatékonyságának vizsgálata saját beteganyagon

Virga Ákos¹, Tóth Judit¹, Török Miklós², Juhász Péter², Árkosy Péter¹, Virga József¹

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, ¹Nagyerdei Campus, Onkológiai Klinika, ²Kenézy Campus, Patológiai Osztály, Debrecen

CÉLKITÜZÉS: A nőkben előforduló leggyakoribb daganat az emlőrák, amely a leggyakoribb, halálhoz vezető ráktípus. Magyarországon igen gyakran előrehaladott vagy metasztatikus stádiumban kerül sor a felismerésre. A CDK4/6-gátlók megjelenésével megváltozott a hormonreceptor-pozitív metasztatikus emlőrák kezelése. A Debreceni Egyetem KK Onkológiai Klinikáján 2017–2021 között metasztatikus emlődaganat miatt CDK4/6-gátló kezelésben részesülő betegek közül eddig 80, palbociclibterápiában részesülő nőbeteg teljes dokumentációját dolgoztuk fel. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 54,91 év volt, a betegeket alcsoportokba soroltuk a terápiás válasz alapján. Kutatásunk célja volt megvizsgálni a CDK4/6-gátló kezelés hatásosságát és a terápiás válasz mértékét a hormonreceptor-expresszió és Mib-1-expresszió függvényében.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A betegek CDK4/6-gátló kezelésüket aromatazinhinhibitorral (48 fő) – menopauzális státusztól függően GnRH-analóg kiegészítéssel (23 fő) – vagy fulvestranttal kombinációban (32 fő) kapták. A hormonreceptor-expresszió vizsgálata során három alcsoportba különítettük el a betegeket: 50 százalék alatti, 50 és 80 százalék közötti és 80 százalék feletti ösztrogénreceptor-expresszió alapján. A Mib-1-expresszió tekintetében két alcsoportra osztottuk, ahol 20 százalékot cut-off értéket alkalmaztunk. A betegek 36,5 százaléka kapta kezelését *de novo* kialakult metasztatikus betegségre.

EREDMÉNYEK: Eredményeink alapján az ösztrogénreceptor-expresszió mértéke nem mutatott szignifikáns összefüggést a progressziómentes túléléssel egyik csoportban sem. A Mib-1 expressziójának vizsgálata során sem adódott szignifikáns különbség egyik alcsoport esetén sem. A teljes túlélési adatok sem mutattak összefüggést az ösztrogénreceptor-expresszió mértékével vagy a Mib-1-festődési indexszel. A terápiás válasz mértéke sem mutatott egyértelmű kapcsolatot az ösztrogénreceptor-expresszió mértékével és a Mib-1-értékkel.

MEGBESZÉLÉS: Összességében elmondhatjuk, hogy az ösztrogénreceptor és a Mib-1 expressziójától függetlenül, azonos hatékonysággal volt alkalmazható a CDK4/6-gátló kezelés. Nem mutatkozott szignifikáns különbség progressziómentes túlélés és teljes túlélés esetében sem, így alacsony ösztrogénreceptor-expresszió vagy magas Mib1-érték esetén is eredményes terápiás lehetőség a CDK4/6-gátlók alkalmazása hazai betegpopulációban.

Emelkedett troponin I-szint emlőrák adjuváns kezelése mellett

Székely Borbála, Madaras Balázs, Rubovszky Gábor

Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Előadásunkban egy 58 éves, lobuláris emlőrákban szenvedő páciens esetét mutatjuk be.

ANYAG ÉS MÓDSZER: A betegnél masztektómia és axilláris blokk-disszekció során pT3 pN3 stádium igazolódott, jó kardiális státusz mellett és távoli áttétek hiányában adjuváns kemoterápiát kezdünk. Az első antraciklinalapú kezelést követően laborvizsgálattal magas troponin I-szint igazolódott. Ekkor akut koronáriszindróma (ACS) és onkológiai kezeléssel összefüggő kardiális diszfunkció (CTRCD) lehetősége merült fel, azonban EKG-eltérést nem detektáltunk, illetve a beteg is panaszmentes volt, így az ACS-t kizártuk. Béta-blokkoló és ACE-gátló kezelést indítottunk, szívultrahang végzését követően a páciens kezelését taxánalapú kemoterápiával folytattuk. Eközben részletes kardiológiai kivizsgálás történt; a szív-MRI-vel kielégítő pumpafunkció igazolódott, a miokardiumban ödéma vagy kóreljáró eltérés nem mutatkozott, koronarográfiával eltérést nem azonosítottak, a CTRCD is kizárásra került.

EREDMÉNYEK: Ismételt laborvizsgálatokban izolált, stagnáló troponin I-szint-emelkedést találtunk. A taxánterápia befejeztével szoros kardiológiai kontroll mellett az antraciklinalapú kezelést visszaadtuk a betegnek, amelyet kiválóan tolerált. Ezt követően sugárkezelés történt, jelenleg endokrin terápiaiban részesül a páciens.

MEGBESZÉLÉS: A kemoterápia mellett jelentkező kardiális panaszok, labor-, illetve EKG-eltérések kiemelt figyelmet érdemelnek, különösen kifejezettebben kardiotoxikus hatóanyagok használata mellett. A CTRCD több hatásmechanizmussal is létrejöhethet, leginkább az antraciklinek, a HER2-céltett terápia, a proteaszómainhibitorok és az immunellenőrzőpont-gátlók állnak a háttérben, melyek a reverzibilitásban és a szövettani jellemzőkben is különböznek. A tünetek, illetve eltérések jelentkezése esetén fontos a korai válasz, kivizsgálás megkezdése, illetve a kardioprotektív szerek preventív alkalmazása.

Antikoaguláns kezelés lehetőségei daganatos betegek esetében

Hegyi Barbara, Pintér Tamás, Rubovszky Gábor

Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasüregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A daganatos alapbetegség és a legtöbb aktív onkológiai kezelés önálló rizikófaktorának tekinthető a vénás thromboembóliás események szempontjából. Ezen események nagymértékben fokozzák az alapbetegséggel összefüggő mortalitást és morbiditást. Az elmúlt két évtizedben jelentősen kiszélesedett az antikoaguláns hatóanyagok palettája. A klinikai vizsgálatok a különböző gyógyszerceportokkal folyamatosan zajlanak; több kutatásba daganatos pácienseket is bevontak. Ezen betegcsoport esetén az antikoaguláns kezelés eldöntése mindig individuális, mivel több malignus megbetegedés nem csupán a thromboembóliás, hanem a haemorrhagiás eseményekre is fokozott rizikót jelent, emellett az onkológiai gyógyszerekkel való kölcsönhatások is lényegesek.

Az előadásban röviden bemutatjuk a különböző gyógyszerceportok tulajdonságait, valamint összefoglaljuk a jelenleg érvényes ajánlásokat.

Az AI szerepe a sugárterápiábanKarancsi Borbála^{1,2}, Ruskó László², Lövey József³¹Semmelweis Egyetem, Patológiai Tudományok Doktori Iskola, ²GE Healthcare, ³Országos Onkológiai Intézet, Budapest

CÉLKITŰZÉS: Kutatásunk célja, hogy központi idegrendszeri daganatos betegek MR-felvételeit dolgozzuk fel, kontúrozva a képeken a beteg védendő szerveit (OAR) és a céltér fogatot, és azokból adatbankot létrehozva automata és/vagy félautomata kontúrozómodelleket fejlesztünk. Célunk továbbá, hogy az adatbankon az AI segítségével azonosított különböző prognosztikus és prediktív faktorokat is vizsgáljunk. Kiújult gliómás betegek gyógyszeres kezelése során az MR-en azonosított

jellegzetes elváltozásokat elemezzük annak érdekében, hogy azokból prognosztikus vagy prediktív információt nyerjünk.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Besugárzástervezéshez használt MR-vizsgálatok képeit dolgozzuk fel, képi adatbázist hozva létre, amely nagyszámú és különböző szekenciával készült felvételeket tartalmaz. Ezen az adatbázison manuálisan kontúrozásra kerülnek a védendő szervek, illetve a céltér fogat. Az adatbázison tanul az automata vagy félautomata szegmentálómódel. A kiújult gliómás betegek MR-képein azonosított jellegzetes megjelenésű elváltozásokat kötjük össze a kezelésre adott válasszal. A képi adatokat AI segítségével elemezzük.

EREDMÉNYEK: Az agyi áttétek miatt kezelt betegek MR-felvételeiből létrehoztuk az AI-tanuló adatbázist. Száz kiújult gliómás beteg képi és klinikai adatai alapján azonosítottuk azokat a potenciális képi információkat, amelyek az AI-assisztált prediktív módel létrehozásához szükségesek.

MEGBESZÉLÉS: A sugárterápiában egyre nagyobb szerepe játszanak az AI által vezérelt folyamatok. Munkánk eredményeként szeretnénk csökkenteni a besugárzástervezésben a manuális kontúrozásra felhasznált idő mennyiségét a folyamat automatizálásával, mellyel időt, humán erőforrást lehet megtakarítani. A manuális kontúrozás automatizálása ezenkívül csökkentené az interobszerver variabilitást a kontúrok között, amely pontosabb besugárzástervezéshez, pontosabb dózisztervhez és egységesebb, konzisztensebb adatiértékeléshez vezetne. A képi adatokban rejlő prognosztikus és prediktív információ AI-alapú elemzése a klinikai döntéshozatalt segítheti elő.

Áttétes prosztata tumoros beteg 8 éve tartó kezelésének praktikái

Papdán Tímea, Varga Linda, Maráz Anikó

Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Onkoterápiás Klinika, Szeged

CÉLKITŰZÉS: Az esetismertetésben áttétes prosztata tumoros beteg hosszú távú kezelését mutatjuk be, 11C kolin-PET/CT és 99m Tc-PSMA-SPECT/CT, PET/CT vizsgálatok integrálásával.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Az 58 éves férfi betegnél 2012-ben emelkedett PSA-érték háttérében biopsziával Gleason-score (GS) 6 adenokarcinóma igazolódott. Radikális prosztatektómia történt, majd a pT4, GS 9, R1 szövettani eredmény miatt posztoperatív androgénpriváció terápia (ADT) és kismencedencei-tumorágy besugárzás zajlott, amely mellett a PSA nadírba került. A beteg kérésére az ADT egy év után felfüggesztésre került. Biokémiai progressziókor (PSA 2,5 ng/ml) 2014 októberében konvencionális képalkotók negatívítása mellett az ADT újraindult, valamint kolin-PET/CT történt, mely a bal supraclaviumban 10 mm-es halmozó lágyrészképletet mutatott 2015. júniusban. Ultrahangvezérelt biopszia igazolta a prosztatarák (PC) áttétét, ezért 2015 őszén az akkori irányelveknek megfelelően, áttétes hormonérzékeny PC miatt CHARTED protokoll szerint korai 6 ciklus docetaxel-kemoterápia (KT) történt, melyre a PSA ismét nadírba került. Az LHRH-analóg folytatódott, de a PSA-szint újra emelkedni kezdett. 2016. júniusban ismételt kolin-PET/CT készült, mely csak a bal supraclavicularis nyirokcsomók izotóphalmozását igazolta, ezért a beteg kérését figyelembe véve bal nyaki blokkdisszekció történt, de a posztoperatív PSA nem esett nadír értékre, a kontroll dinamikus emelkedést mutatott ADT ellenére (7,76 ng/ml). Képpalkotó vizsgálatok az ellenoldali supraclaviumban igazoltak kóros méretű nyirokcsomókat kasztrációs tesztoszteronszint mellett, mely kasztrációrezisztens stádiumot jelent, emiatt 2016 októberében az akkor EMK-ban elérhető abirateronkezelés indult, biokémiai és képalkotó komplett remisszió eredménnyel. 2018 júniusában a PSA-szint emelkedni kezdett, a konvencionális képalkotók negatívak voltak. Szegeden PSMA-SPECT/CT történt, az izotóphalmozást mutató nyaki és paraaortikus nyirokcsomók besugárzásával, valamint az abirateron folytatásával. A 2022 februárjában tünetmentes betegnél a PSA-emelkedés miatt készített kontroll PSMA-PET/CT kisagyi metasztázis gyanúját vetette fel, amelyet koponya-MRI alátámasztott, ezért agyi metasztazektómia történt 2022. 04. 26-án, majd posztoperatív agyi tumorágy-besugárzás. Abirateron melletti csak agyi progresszió miatt a friss agyi áttét szövettani mintáiból 500 génes multigén vizsgálatok történtek, targetálható eltérés nélkülült eredménnyel.

EREDMÉNYEK: Szisztémás progresszióig az abirateronkezelés folytatódik. A beteg csaknem panaszmentes, aktív életet él.

MEGBESZÉLÉS: A kolin, valamint a 99m Tc-PSMA-SPECT/CT és PET/CT felhasználása a prosztatarákok diagnosztikájában előremutató

lehetőség, szenzitívebbek és specifikusabbak a konvencionális vizsgálatoknál. Pontos helyük a terápiában még nem tisztázott, de a recidívák vagy metasztázisok korai felfedezésével segíthetik a kezelés módosítását, melynek optimális megválasztásával az áttétes prosztatacarcinóma is hosszú évekre krónikussá szelídíthető.

A TP53 gén vizsgálata fiatal emlőrákos betegekben

Szőcs Erika¹, Papp János¹, Bozsik Anikó¹, Grolmusz Vince^{1,2}, Patócs Attila^{1,2,3}, Butz Henriett^{1,2,3}

¹Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetika Osztály és Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, ²Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Örökletes Daganatok Kutatócsoport, ³Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetika és Endokrinológia Laboratórium, Budapest

CÉLKITŰZÉS: A kiterjesztett génpanelvizsgálatok ma már elérhetőek olyan betegek számára, ahol az emlőrák családi halmozódása felveti az örökletesség szerepét. A TP53 gén öröklött variánsai bár ritkák, de még a BRCA1/2 géneknél is nagyobb rizikót (85%) jelentenek az emlőrák és különösképpen a fiatalkori emlőrák kialakulása szempontjából, emellett felelősek lehetnek az örökletes Li-Fraumeni-spektrum kialakulásáért. A 31 év előtt megjelenő emlőrák önmagában, családi daganatos anamnézis hiányában is indikációja a TP53 genetikai vizsgálatának, azonban a TP53 patogén variánsát (PV) hordozók között az emlőrák megjelenésének

medián életkora 34 év. Célkitűzésünk volt ezért vizsgálni a TP53 PV-ok előfordulási arányát a 34 évnél fiatalabb emlőrákos betegek esetében; valamint analizálni a TP53 PV összefüggését a következő klinikopatológiai paraméterekkel: daganatszövet ER-, PR-, Her2-pozitivitása, Ki-67% és egyéni, valamint a családban előforduló daganatos megbetegedések jelenléte.

ANYAG ÉS MÓDSZER: Összesen 262 fiatal (18–33 év) emlőrákos nőbeteg csírvonalas DNS-ét felhasználva vizsgáltuk a TP53 gén szekvencia- és kópiaszám-variánsait új generációs és Sanger-szekvenálással, valamint multiplex ligációfüggő próba amplifikáció (MLPA) alkalmazásával (ETT-TUKEB 53720-4/2019/EÜIG).

EREDMÉNYEK: A 262 betegből összesen 6 esetben (2,3%) azonosítottunk betegségkódot TP53 PV-t. A detekciós ráta fordítottan volt arányos az életkorral, a 31 év alatti korcsoportban már 3,6%, a 29 év alatti csoportban pedig meghaladta az 5%-ot. A TP53 PV-hordozók emlődaganata gyakrabban volt Her2-amplifikált ($p=0,0308$) és családtagjaik körében is gyakrabban fordult elő 40 év előtt jelentkező (premenopauzális) emlőrák ($p=0,0458$).

MEGBESZÉLÉS: A magyar populációban előforduló fiatalkori emlőrák esetében a nemzetközi irodalomnak megfelelő arányban azonosítottunk betegségkódot eltéréseket a TP53 génben. Bár előfordulásuk ritka, a TP53 PV csírvonalas jelenléte egy betegben a kiemelten magas daganatrizikó miatt indokolja a speciális kezelést, úgymint kiterjesztett műtét, adjuváns radioterápia kerülése, opcionális preventív masztectómia, LFS-szűrővizsgálatok és családsszűrés.

PÁLYÁZATI EREDMÉNYHIRDETÉS

A Magyar Onkológusok Társasága® (MOT®) – az elnökség útján – díjat tűzött ki a hivatalos lapjában, a **Magyar Onkológia folyóiratban 2021-ben megjelenő tudományos közlemények szerzőinek jutalmazására.** A pályázat elbírálása a kiírásnak megfelelően megtörtént.

A díjazott közlemények:

1. kategória

A legjobb eredeti közlemény

A humán H1975 tüdő- és MDA-MB-231 emlőadenokarcinóma-sejtes modellek egységtömegcitometriás összehasonlító elemzése
Neuperger Patrícia, Puskás László G., Szebeni Gábor János (Magyar Onkológia, 2021/2.)

2. kategória

A legjobb áttekintő közlemény

A szénsavhidráz IX szerepe a malignus daganatok progressziójában – lehetséges terápiás célpont?

Matolay Orsolya, Bádon Emese Sarolta, Balázs Lídia, Juhász Péter, Csonka Tamás, Méhes Gábor (Magyar Onkológia, 2021/2.)

3. kategória

Közönségdíjas közlemény

Hasnyálmirigy-daganatok hagyományos képkeltása napjainkban, az UH, a CT és az MR jelentősége – Tények és lehetőségek
Jederán Éva (Magyar Onkológia, 2021/3.)

A díjazás összege mindhárom kategóriában 300 000 forint.

Az elbírálás az 1. és 2. kategóriában a Magyar Onkológia szerkesztőbizottsága által, a 3. kategória esetében a közlemények internetes letöltéseinek száma (látogatottság) alapján a Magyar Onkológusok Társasága® elnöksége által történt.

A díjak ünnepélyes átadása a kategóriák győztesei részére a MOT® Fialat Onkológusok Szekciójának és Gyógyszerterápiás Szekciójának konferenciája idején tartandó közgyűlésén – Balatonfűrészen, 2022. szeptember 23. – történik.

Az eredményt a MOT® a Magyar Onkológia 2022. évi 3. számában a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozza, továbbá a nyerteseket külön, írásban is értesíti.

Az eredményeket a MOT® honlapján is közzétesszük.

A nyerteseknek szívből gratulálunk, további eredményes munkát kívánunk!

Kollegiális üdvözléssel:

Prof. Dr. Polgár Csaba sk., a MOT® elnöke, Prof. Dr. Patócs Attila sk., a MOT® főtítkára

Dr. Vincze Borbála sk., a MOT® kincstárnoka,

Prof. Dr. Tímár József sk., a Magyar Onkológia főszerkesztője

Budapest, 2022. szeptember 19.

