

# A Magyar Onkológusok Társasága Fiatal Onkológusok Szekciója 2024. évi konferenciájának összefoglalói

## Homológ rekombinációs deficiencia (HRD), mint célozható genetikai eltérés szolid tumorokban

Adamik Imola, Melegh Zsombor, Báthory-Fülöp László, Strausz Tamás, Kohánka Andrea, Csernák Erzsébet, Kúronya Zsófia, Soós Edina, Tóth Erika Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** A homológ rekombinációs deficiencia (HRD) egy átfogó genomikai analízissel meghatározható eltérés, amely a PARP-inhibitor-terápia iránti érzékenységet képes előre jelezni. A megfelelő betegkiválasztás különösen fontos, hogy azonosítsuk azon betegeket, akik a legtöbbet profitálnak a célzott terápiából.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Intézetünkben 232 új generációs szekvenálás (NGS) alapú Oncomine Comprehensive Assay Plus vizsgálatot végeztünk 2022. január és 2023. december között. A HRD-score meghatározására 2023. január után volt lehetőségünk. Előtte (98 beteg) a PARP-inhibitor iránti feltételezett érzékenység az LOH, LST és TAI érték alapján lett meghatározva; ezek a minták csak utólag lettek HRD-score-ral kiegészítve. 2023. január után a PARP-inhibitor-szenzitív betegek kiválasztása kizárólag a HRD-score alapján történt (134 beteg).

**EREDMÉNYEK:** A 2023. január előtti csoportban az LOH, LST és TAI értékek alapján 45 esetben feltételeztük a tumor PARP-inhibitor-szenzitivitását, közülük 16 beteg kapott olaparibot, melynek hatására a teljes túlélés (OS) 14,84 hónapra nőtt a kezelésben nem részesült csoporthoz képest (OS 12,61 hónap). A 2023. január utáni csoportban 13 tumor volt magas HRD-státuszú (HRD nagyobb mint 16). Közülük 6 beteg kapott olaparibot, melynek hatására az OS 12,07 hónapra nőtt 5,59 hónapról. Ha az utólag elvégzett HRD-score-meghatározást vesszük figyelembe, a teljes vizsgált időszakban a high-grade serosus ovariumcarcinomával rendelkező betegek közül rendelkeztek a legtöbbben magas HRD-score-ral (10 beteg), közülük 6 beteg kapott olaparibot, melynek hatására az OS 12,78 hónapra nőtt 10,35 hónapról. Összességében 9 egyéb hisztológiai típusba tartozó tumorról rendelkező betegnél azonosítottunk magas HRD-t, közülük hárman kaptak terápiát, a kezelés hatására az OS 10,61 hónapról 17,64 hónapra nőtt.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az általunk vizsgált esetekben PARP-inhibitor hatására az OS minden esetben nőtt, azonban a HRD-score alapján kiválasztott betegeknél ez az emelkedés jelentősebb volt, mint az LOH, LST és TAI értékek alapján kiválasztottaknál. Valamennyi hisztológiai típusnál (HGSOC és egyéb) hasonló mértékben figyeltük meg az OS emelkedését. Összességében azt találtuk, hogy magas HRD-score esetén a HGSOC mellett a többi tumortípusnál is profitálnak a betegek a PARP-inhibitor-terápiából, valamint a HRD-score mellett az LOH, LST és TAI is használható a terápiás válasz megítélésére.

## Magas mutációs terhelés (TMB), mint célozható genetikai eltérés szolid tumorokban

Adamik Imola, Melegh Zsombor, Báthory-Fülöp László, Strausz Tamás, Kohánka Andrea, Csernák Erzsébet, Kúronya Zsófia, Soós Erika, Tóth Erika Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** A tumormutációs terhelés (tumor mutation burden, TMB) egy olyan biomarker, ami az immunellenőrzőpont-gátló (immune checkpoint inhibitor, ICI) terápia iránti érzékenységet képes előre jelezni. Intézetünkben átfogó genomikai analízissel (nagy génpaneles új generációs szekvenálás, NGS) határoztuk meg a TMB-t számos tumortípusban, majd vizsgáltuk a túlélést a kezelt és a kezelésben nem részesült, magas TMB-t mutató tumoros betegeknél.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Intézetünkben 2022. január és 2023. december között 232 Oncomine Comprehensive Assay Plus NGS-panel-tesztet végeztünk Thermo Fisher Ion S5 platformon. A vizsgálathoz szükséges genomikai DNS-t és RNS-t formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetblokkokból izoláltuk. A magas TMB (több mint 10 mutáció/megabázis) meghatározása mellett vizsgáltuk annak mikroszatellita-instabilitással és POLE-mutációval való összefüggését is.

**EREDMÉNYEK:** Az összes vizsgált eset közül 27 beteg tumora rendelkezett magas TMB-vel (11,6%). Ezen betegek életkora 20 és 77 év között változott, átlagosan 59 év volt. 8 magas TMB-vel rendelkező tumoros beteg kapott ICI-terápiát, közülük 7 pembrolizumabot, 1 atezolizumabot. ICI-terápia hatására a teljes túlélés (OS) 5,4 hónapról 14,01 hónapra emelkedett, az átlagos progressziómentes túlélés (PFS) ICI-kezelés mellett 13,5 hónap volt. A terápiát leggyakrabban progresszió miatt kellett leállítani. A magas TMB melletti genetikai eltérések tekintetében 3 tumor volt mikroszatellita-instabil és 2 betegnél azonosítottunk patogén POLE-mutációt.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az átfogó genomikai analízissel meghatározott TMB egy hatékony módszer az immunterápiára érzékeny betegek kiválasztására. A PFS és az OS egyaránt jelentősen emelkedett a kezelés hatására. Tapasztalataink alapján úgy gondoljuk, hogy a TMB-státusz, a mikroszatellita-instabilitás és a POLE-mutációs státusz mellett, egy olyan prediktív biomarker, amely hatékonyan képes előre jelezni az ICI-terápiás választ számos tumortípus esetén.

## KRAS- és BRAF-mutáció egyidejű fennállása colontumoros beteg esetében

Antal Lili, Tóth Judit, Virga József

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

**BEVEZETÉS:** Molekuláris patológiai vizsgálatok alapján colorectalis daganatok esetében a két legkiemelkedőbb szerepű onkogén a KRAS és a BRAF. Mutációik együttes előfordulását korábban kölcsönösen kizárónak tekintették, de irodalmi adatok alapján ritkán mégis előfordulhatnak egymást átfedve is. E tekintetben kevés olyan beszámoló van, ami ezen csoportba tartozó betegek terápiás választ és kimenetelét vizsgálta.

**ESETISMERTETÉS:** Esetbemutatusunk alanya egy 70 éves férfibeteg, akinek kivizsgálása jobb alhasi fájdalom miatt indult. Colonoscopy során a flexura lienalis szintjében duplex, tumorosan infiltrált területet láttak. Sztenotizáló tumor veszélye miatt vitális indikációval sürgető műtét történt. A posztoperatív szövettan alapján G2, G3, pT4, pN1a, KRAS-mutáns colon-adenocarcinoma igazolódott. Műtétet követő staging CT-vizsgálatokon multiplex tüdőáttét és szoliter májlézió került leírásra. Metasztatikussal első vonalban FOLFIRI+bevacizumab kezelés indult. 21 ciklus után folyamatos regresszió és RECIST szerinti SD státusz miatt fenntartó kezelés indult DeGramont+bevacizumab protokoll szerint. 56 ciklus követően a májmetasztázis 20%-os méretbeli progressziója mutatkozott. Onkoteamdöntés alapján metasztatikussal másodvonalon FOLFOX+bevacizumab kezelést indítottunk, amiből 12 ciklust kapott a beteg. Kontroll CT-vizsgálaton a májeltérés kisfokú méretbeli progressziója mellett dorsalis novum góc jelent meg. A primer folya-

matból MS-státusz-meghatározás történt, ami MSS fenotípust igazolt. Metasztatikussá harmadvonalon 4 ciklus trifluridin+tipiracil kezelés után további progresszió miatt, következő vonalban regorafenibkezelés indult. 4 ciklust követően a májmetasztázisok méret- és számbeli növekedése igazolódott. Liquid biopszia történt, ami során KRAS- és BRAF-mutáció igazolódott. Ultrahangvezérelt biopsziát végeztünk, amely malignitást nem igazolt. Újabb mintavételezésbe a beteg nem egyezett bele. 2024 elején metasztatikussá ötödvonalon XELIRI-kezelés indult. 5 ciklus után a májgócok regressziója mutatkozott, a kezdetben emelkedett májenzimek normalizálódtak, a beteg általános állapota jelentősen javult. Kezelése jelenleg is a megkezdett metasztatikussá ötödvonalon szerint zajlik.

**AZ ESET TANULSÁGA:** Esetünk alapján akár gyakorló klinikusban is felmerülhet a kétség, hogy ritkán ugyan, de előfordulhat a KRAS- és BRAF-mutáció egyidejű fennállása, mely a terápiás sikertelenség oka lehet. Ezen esetekben fontos a molekuláris státusz tisztázása, hogy akár célzott terápiában részesíthessük a beteget.

### Mire alkalmas a rebiopszia? – Esetismertetés

Bartalis Eszter<sup>1</sup>, Pap Mária<sup>1</sup>, Rojkó Livia<sup>1</sup>, Fillingner János<sup>1</sup>, Tóth Erika<sup>2</sup>, Moldvay Judit<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest, <sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szeged

**ELŐZMÉNYEK:** Az 53 éves, sohasem dohányzott, belgyógyászati kórelőzménnyel nem rendelkező, tanárként dolgozó férfibetegnél mélyvénás trombózist követően indult el a kivizsgálás.

**ESETISMERTETÉS:** 2020-ban csontáttétet adó, ALK+ tüdő-adenocarcinoma igazolódott (T2bN2M1b, stádium: IVB). Az onkológiai bizottság alektinibkezelés, biszfoszfonát és palliatív csontirradiáció mellett döntött. 9 hónap alektinibterápiát követően már csaknem teljes regressziót igazoltunk, azonban 2022 márciusában a mellkas-CT jelentős progressziót mutatott. Az újabb bronchoscopos mintavétel ALK-negatív, de BRAF-mutáns adenocarcinómát igazolt. Tafinlar+Mekinist terápia indult, de a 3 hónappal későbbi klinikai és radiológiai progresszió miatt rebiopszia történt. A molekuláris patológiai lelet szerint ALK-transzlokált daganatról volt szó, melyben a terápia hatására ALK-rezisztencia alakult ki. A molekuláris patológiai leletnek megfelelően ceritinibkezelésre váltottunk. Radiológiaiilag parciális regresszió volt látható 2024. januárig, amikor epileptiform tünetek miatti koponya-MR-vizsgálattal multiplex agyi áttétek igazolódtak. Ismételt bronchoscopos mintavétel történt, majd ezt követően lorlatinibterápiát kezdtünk. Már 1 hónappal a terápia megkezdése után mérséklődtek a beteg neurológiai panasza (járásbizonytalanság, beszédzavar), 3 hónappal később pedig normalizálódott a beszéde és megszűnt a járásbizonytalansága. Kontroll MR-en a multiplex agyi metasztázisok egyértelmű regressziója volt megfigyelhető, és újra el tudta látni tanári munkáját.

**AZ ESET TANULSÁGA:** A többszörös rebiopszia révén, az ALK-eltérés altípusának pontos meghatározásával és az azon alapuló terápiaaváltással jelentősen növeltük a beteg élethosszát és nagymértékben tudtuk javítani az életminőségét.

### Az átfogó genomikai vizsgálat hasznosságának retrospektív értékelése a szolid tumorok célzott terápiás lehetőségeinek azonosítása szempontjából

Csepregi Anna, Melegh Zsombor, Kohánka Andrea, Fülöp László, Strausz Tamás, Küronya Zsófia, Soós Edina, Tóth Erika  
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** Az átfogó genomikai vizsgálat (CGA) egyre inkább elérhetővé válik a szolid tumorok klinikai kezelésében. Célunk egy kiterjesztett molekuláris genetikai panel hasznosságának felmérése volt előrehaladott szolid tumorok célzott terápiás lehetőségeinek meghatározásában. A vizsgálat során monogénes biomarkerek jelentőségét vizsgáltuk szolid tumorokban.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Az átfogó vizsgálatot az Oncomine Comprehensive Assay Plus NGS-panel segítségével 232 különböző szolid tumoron végeztük el, és két év (2022–2023) eredményeit vizsgáltuk. Ezen

eljárás során több mint 500 gén vizsgálata történt, mellyel monogénes, valamint multigénes biomarkerek is meghatározhatók, azonban a jelen vizsgálat során a monogénes elváltozások jelentőségét vizsgáltuk. A vizsgálathoz szükséges DNS, valamint RNS kinyerése formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetmintákból történik. Az új generációs szekvenálást Thermo Fisher Ion S5 platformon végeztük.

**EREDMÉNYEK:** A 232 vizsgált szolid tumor közül 19-ben (8,2%) találtunk célozható monogénes biomarkert. Hat betegnél on-label terápiára alkalmas mutációkat azonosítottunk, míg további 13 betegnél off-label terápiára alkalmas mutációkat találtunk. Eredményeink alapján egy betegnél on-label terápiát, 3 betegnél pedig off-label terápiát kezdtek. Az on-label terápiában részesülő beteg (tüdő-adenocarcinoma, MET-gátló terápia) elhunyt. Két beteg, aki off-label terápiában részesült (extrahepatikus cholangiocarcinoma, HER2-gátló terápia; dedifferenciált liposarcoma, CDK4/6 gátló terápia), ma is életben van, a harmadik beteg (embrionális herecarcinoma, MET-gátló terápia), belehalt a betegségbe.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az átfogó, 500 gént vizsgáló panel hasznosságát a szolid tumorok célozható monogénes biomarkereinek meghatározásában. A betegek 8,2%-ánál mutattunk ki célozható mutációkat. Azonban a vizsgálatunkban kimutatott összes mutáció szerepel, és így kimutatható a kisebb, 50 vagy 160 gént tartalmazó panelek által, mint például az Oncomine Comprehensive Assay v3. Ezért úgy véljük, hogy egy átfogó, nagyobb panelek kevés előnye lehet a kisebb panelekkel szemben, ha kizárólag a célozható mutációk kimutatására való képességüket vesszük figyelembe. Ezen átfogó vizsgálatnak elsősorban a mutációs mintázat meghatározásában van kiemelt jelentősége.

### Az átfogó genomikai profilozás jelentősége a mesenchymalis tumorok diagnózisában és kezelésében

Csepregi Anna, Melegh Zsombor, Kohánka Andrea, Küronya Zsófia, Soós Edina, Tóth Erika  
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** Az átfogó genomikai profilozás (CGP) napjainkban egyre fontosabb szerepet tölt be a különböző tumorok kezelésében. Az átfogó molekuláris vizsgálat segítheti a pontos patológiai diagnózis felállítását, valamint terápiás szempontból is lényeges mutációk kimutatására is alkalmas. Jelen vizsgálatunkban intézményünkben két év alatt végzett 500 génes vizsgálatok mesenchymalis tumorokra vonatkozó eredményeit összegeztük.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** 2022. január és 2023. december között összesen 63 mesenchymalis tumor átfogó genomikai vizsgálatát végeztük el intézetünkben Oncomine Comprehensive Assay Plus (OCAplus) NGS (új generációs szekvenálás) analízis segítségével. Ezen eljárás során több mint 500 gén vizsgálata történt, mellyel monogénes, valamint multigénes biomarkerek is meghatározhatók, beleértve a homolog rekombinációs deficienciát (HRD), illetve a tumormutációs terhet (TMB). A vizsgálathoz szükséges DNS, valamint RNS kinyerése formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetmintákból történt.

**EREDMÉNYEK:** A vizsgált 63 esetből 15-ben találtunk potenciálisan terápiás jelentőségű mutációt: 9 esetben specifikus célozható terápiára alkalmas genetikai eltérést, 2 esetben magas TMB-t (>10), valamint további 4 esetben magas HRD-score-t (>15) azonosítottunk. Összesen 3 páciens részesül terápiában: egy CDK4-amplifikált tumoros beteg (dedifferenciált liposarcoma) CDK4-inhibitor kapott (specifikus célozható terápia), egy magas TMB-vel bíró angiosarcomás beteg immunellenőrzőpont-gátló terápiában részesült, valamint további egy magas HRD-score tumoros uterus-leiomyosarcomás beteg PARP-inhibitor-kezelést kaphatott. Mindhárom beteg jelenleg is életben van. Két esetben a molekuláris vizsgálat a korábbi patológiai diagnózis pontosítására, valamint megváltoztatására vezetett.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Annak ellenére, hogy az átfogó OCAplus vizsgálatra jelentős részben olyan betegek kerülnek sor, akiknél már előzőleg más, kevesebb gént vizsgáló NGS-analízist is elvégeztek, a betegek jelentős részében (23,8%-ában) találtunk terápiás vonzattal bíró eltérést, mely adat az irodalomban látottakkal megegyezik (22–61%). Az eredményeink azt bizonyítják, hogy az átfogó genomikai vizsgálat a mesenchymalis tumorok

esetében is fontos terápiás vonzattal bírhat, ugyanis monogénes mutációk mellett egyes multigénes biomarkereket, mint a TMB- és HRD-értékeket jelenleg csak ezen átfogó vizsgálattal tudjuk meghatározni.

### Az Onkológiai Biobank Központ indulása az Országos Onkológiai Intézetben – első tapasztalatok

Fekete Fanni<sup>1</sup>, Szócs Erika<sup>1</sup>, Kiss Anna<sup>2</sup>, Horti-Oravec Klaudia<sup>1,3</sup>, Nagy Petra<sup>3</sup>, Butz Henriett<sup>1,2,3,4</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Onkológiai Biobank Központ, <sup>2</sup>Klinikai Központi Laboratórium, <sup>3</sup>Molekuláris Genetika Osztály és Nemzeti Tumorbólógia Laboratórium, Budapest; <sup>4</sup>HUN-REN-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Magyar Kutatási Hálózat, Klinikai Genetika és Endokrinológiai Laboratórium, Laboratóriumi Medicina Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

**BEVEZETÉS:** Az örökletes daganatok diagnosztikáját és genetikai tanácsadást végző intézmények törvényi kötelezettsége a betegek DNS-mintáinak biobankolása. Emellett azonban a biobankok egyéb mintatípusok tárolására is alkalmasak. Intézetünkben 2021-ben indult el az Onkológiai Biobank Központ (OBK) kialakítása.

**CÉLKITŰZÉS:** Az elmúlt évek munkafolyamatainak áttekintése, valamint a biobankolásra és kiadásra került mintatípusok és mintaszámok felmérése.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** A betegek hozzájáruló nyilatkozata birtokában a csírvonalas DNS, élő fehérvérsejt (PBMC), szérum-, plazma- és tumorszövetminták archiválását a Molekuláris Genetika, a Sebészeti Osztályok, Daganatpatológia Osztály és a Központi Klinikai Laboratórium közreműködésével végezzük. A vizsgálatok indítását és a mintakiadást a Biobank Koordináló Bizottság hagyja jóvá. A különböző mintatípusokból DNS-izolálást, spektrofotometriás minőség-ellenőrzést és kvantifikálást, gradienctrifugálást követő PBMC-izolálást és viabilitásmérést, valamint a szérum- és plazmaminták gyűjtésénél a lipémia, az ikterusz és a hemolízis mértékének vizsgálatához az LIH-index mérését alkalmazzuk. A mintákkal együtt minden betegről egy ún. minimális klinikai információs szettet tartalmaz adatbázisunk. Az elmúlt évek alatt biobankolásra került minták adataiból, valamint a minták felhasználásáról kimutatást készítettünk.

**EREDMÉNYEK:** Biobankunk 2023–2024-ben sikeres ISO- és OECl-tanúsítást szerzett. A különböző típusú minták gyűjtési folyamatait 2021. július és 2023. április között indítottuk el. Jelenleg 15 301 csírvonalas DNS-mintát 3223 betegről, 483 PBMC-mintát 239 betegről, 486 plazmamintát 233 betegről, 3744 szérummintát 624 betegről, 204 daganat-normálszövet párt 102 betegről archiváltunk. Eddig 705 minta kiadását hagyta jóvá a Biobank Koordináló Bizottság 4 (3 nemzetközi és egy hazai) vizsgálat keretében, mellyel támogattuk az intézetünkben dolgozó kollégáink kutatómunkáját.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az örökletes daganatos betegek klinikai genetikai kivizsgálásában elengedhetetlen a biobank működése. Emellett biobankunk a betegektől levételre kerülő, különböző típusú „maradék mintákat” a hagyományos diagnosztikai vizsgálatok elvégzését és hozzájárulást követően anonimizált, kódolt formában archiválja. Így biobankunk rendelkezésre áll az onkológiai betegek klinikai és molekuláris genetikai diagnosztikája során, valamint tevékenységével aktívan támogatja az intézetünkben folyó kutatómunkát.

### A szexuális és merevedési funkció változásai prosztaták brachyterápiája után

Gesztesi László, Kocsis S. Zsuzsa, Jorgo Kliton, Ágoston Péter, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** A vizsgálat célja a brachyterápia (BT) két típusának, a nagy dózisteljesítményű brachyterápia (HDR-BT) és az alacsony dózisteljesítményű brachyterápia (LDR-BT) mellékhatásainak összehasonlítása volt, különös tekintettel a szexuális funkciókat érintő hatásokra.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:** 2015. január és 2021. december között 240, szervre lokalizált, alacsony kockázatú vagy alacsony-közepes kockázatú prosztatákban szenvedő beteget kezeltünk mono-brachyterápiával.

123 beteg kapott LDR-BT-t 145 Gy dózissal a prosztatára, és 117 beteget kezeltünk 19 vagy 21 Gy dózissal HDR-BT-vel a prosztatára. A kezelés előtt és az utánkövetés során a betegek kitöltötték az EORTC QLQ PR25, a Nemzetközi Erektiles Funkcióindex (IIEF) és IIEF-5 (SHIM) kérdőíveket. A kérdőíveket a kezelés előtt, 3, 6, 9, 12, 18 és 24 hónappal a kezelés után töltötték ki, két év elteltével pedig évente egyszer.

**EREDMÉNYEK:** A merevedési funkció, az orgazmusfunkció, a szexuális vágy, a közösüléssel való elégedettség és az általános elégedettség tekintetében a pontszámok az idő előrehaladtával szignifikánsan csökkentek a kiindulási értékhez képest a hormonnaív, LDR-BT-vel kezelt csoporton belül (nemlineáris regresszióanalízisben:  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,095$ ;  $p = 0,044$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p = 0,002$ , továbbá a páronkénti összehasonlítások szignifikáns eltéréseket mutatnak a kiindulási értékekhez képest a teljes követés során), és csak a szexuális vágy tekintetében a hormonnaív HDR-BT csoport esetében ( $p = 0,033$ ). A hormonterápiát kapó betegeknél az orgazmusfunkció ( $p = 0,035$ ) és a szexuális vágy ( $p = 0,023$ ) pontszáma csak az LDR-BT csoportban javult az idő múlásával. A 19 és 21 Gy dózisok között a HDR-BT csoportban nem találtunk szignifikáns különbséget a mellékhatások között, az egyetlen kivétel a szexuális aktivitás, ahol a 21 Gy okozta mellékhatások szignifikáns időfüggést mutattak ( $p = 0,044$ ). A 19 Gy dózis okozta toxicitások nem mutattak ilyen időfüggést. Az IIEF és SHIM kérdőívek eredményei jobban korreláltak egymással ( $r = 0,19-0,45$ ), mint a PR25-tel.

**KÖVETKEZTETÉSEK:** Mind az LDR-BT, mind a HDR-BT biztonságosan adható a szervre lokalizált prosztatákban szenvedő betegek számára a mellékhatások és a hatékonyság szempontjából is. Hosszabb nyomonkövetés szükséges a HDR-BT hosszú távú hatékonyságának meghatározásához. A HDR-BT csoporton belül a 21 Gy dózist kapott betegek szexuális aktivitásának csökkenése azt jelezheti, hogy ezzel a dózissal elérjük azt a határt, amely felett a további dózisz növelés jelentősen rosszabb mellékhatásokhoz vezetne.

### Metasztatikus csírasejtes ovariumdaganat multidiszciplináris kezelése – esetismertetés

Gombai Kristóf, Kúronya Zsófia, Biró Krisztina, Géczi Lajos

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

**CÉLKITŰZÉS:** A germinális eredetű a leggyakoribb szolid tumor a 15–35 év közötti fiatal nők körében. Előrehaladott, metastatikus esetekben is igen jól reagál 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 germinális eredetű daganatos betegeket Európa-szerte centrumokban kezelik. Thibault és munkatársai vizsgálataik során megállapították, hogy az ajánlások betartása a túlélés egyik legfontosabb prediktív faktorának tekinthető.

**ESETISMERTETÉS:** A 19 éves beteg 2023 márciusában jelentkezett területi kórházban 4 hete tartó haskőrfogat-növekedés és alhasi fájdalom miatt. Kivizsgálása során egy 20x15 cm-es, bal oldali ovariumból kiinduló terimét, multiplex peritonealis áttétet és nagy mennyiségű ascitist fedeztek fel. Core biopsziás mintavétel yok sac tumort igazolt. A beteget intézetünkbe irányították. Megérkezésekor a beteg 4-es ECOG-státusszal és extrém magas tumormarkerral rendelkezett [AFP > 500 000 ng/ml]. A beteg összesen 1 „mini EP” és 4 széria BEP kezelésben részesült. A kezelés során nagy fokú regressziót sikerült elérni. Mind a terime méretében, mind a peritonealis áttétek számában jelentős csökkenés történt. 2023 júliusában komplett citoredukció tervével bal oldali adnexectomiát, appendectomiát, teljes kismedencei peritonectomiát, rekeszstrippinget, májfelszíni tumorectomiát, paracolicus peritonectomiát és csepleszel-távolítást végeztek. A műtétet követően a beteg tumormarkere szintjei a normális tartományba kerültek, szövettan alapján reziduális tumor nem volt azonosítható.

**MEGBESZÉLÉS:** Esetünk kapcsán szeretnénk bemutatni, hogy a germinális eredetű daganatos betegek kezelése esetén milyen szakmai nehézségek merülhetnek fel. Betegünknel kemoterápiát követően, nőgyógyász, hasi sebész és májsebész bevonásával heroikus műtét során a teljes daganat eltávolításra került. A beteg követése során recidíva nem igazolódott. Svédországban, Kanadában, Nagy-Britanniában és Norvégiában a csírasejtes daganatok 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 történik.

### A csoportterápia hatása onkológiai betegek életminőségére

Harasztosi Petra<sup>1</sup>, Nagy Attila Csaba<sup>2</sup>, Mailáth Mónika<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Egészségtudományi Kar, <sup>3</sup>Klinikai Központ, Onkológiai Klinika, Debrecen

**BEVEZETÉS:** Az onko-pszichológiai ellátás eszköztárában értékes segítséget nyújtó terápiás formát jelentenek a pszichoterápiás csoportok, például a vizsgálatunkban szereplő, onkológiai betegek számára kifejlesztett Simonton-tréning.

**CÉLKITŰZÉS:** Mérhetővé tenni azon tapasztalati megfigyelést, mely szerint a Simonton-tréning kedvező hatást gyakorol az onkológiai betegek pszichés állapotára, életminőségére.

**MÓDSZER:** Vizsgálatunkat a 12 alkalmas Simonton-tréning során végeztük. A 26, pszichoterápiás kezelésben részesült beteg három időpontban, a tréning elején (t0), végén (t1), és 3 hónappal később (t2) töltötte ki online kérdőívünket. Emellett 62, szintén onkológiai beteg töltötte ki kérdőívünket fél év alatt háromszor. Kérdőívünk tartalma: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), WHO Quality of Life 5 tételes kérdőív (WHO QOL5), Morisky-féle adherenciaskála (MMAS-8), illetve általunk írt kérdések a kezelőorvossal való kapcsolatról és a terápiák iránti bizalomról. A folytonos változók eloszlását Shapiro-Wilk-próbával vizsgáltuk, a változók döntő többségének nem normális eloszlása végett az eset- és kontrollcsoport közötti összehasonlításokra Wilcoxon-próbát használtunk.

**EREDMÉNYEK:** A t0 időpontban felvett eredményekhez képest a pszichoterápiás csoport életminősége szignifikánsan javult ( $p=0,016$ ), míg a kontrollcsoport életminősége nem változott szignifikánsan ( $p=0,575$ ). A HADS-skála alapján a Simonton-csoport szorongása szignifikánsan csökkent a tréning ideje alatt ( $p=0,0005$ ), a kontrollcsoport ezen értékei nem változtak szignifikánsan ( $p=0,247$ ). A tréning résztvevőinek depresszióértékei is szignifikánsan csökkentek a terápia során (0,003), a kontrollcsoport depresszióértékei nem változtak szignifikánsan (0,122). Pszichoterápia után a Simonton-csoport jobbnak értékelte a kezeléshez való hozzáállását ( $p=0,026$ ), míg a kontrollcsoport értékei nem változtak szignifikánsan ( $p=0,532$ ).

**KONKLÚZIÓ:** Eredményeink alapján a Simonton-tréning pozitív hatást gyakorolt a betegek pszichológiai állapotára.

### Komplex onkoterápiás és kardiológiai ellátás manifeszt szívelgtelenség mellett leiomyosarcómával kezelt betegnél

Hámory Eszter, Heltai Krisztina, Pintér Tamás, Rubovszky Gábor

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

**BEVEZETÉS:** Napjainkban továbbra is széles körben elterjedtek az antraciklin alapú kemoterápiás kezelések, azonban a klinikai alkalmazhatóságot nagyban limitálja a már régóta ismert kardiotoxicitás, mely elsősorban dilatatív kardiomiopátiához (DCM) vezethet. A szív pumpafunkciójának romlása és az ezáltal kialakuló szívelgtelenség gyakran az onkológiai kezelés felfüggesztéséhez vezet, de egyes esetekben akár hirtelen szívhalált is okozhat.

**ESETISMERTETÉS:** A jelen esettanulmány egy 2018-ban diagnosztizált, IV-es stádiumú leiomyosarcómás fiatal nőbeteg komplex kezelését követi végig. A kezdeti kemoterápia során kapott antraciklint követően rapidan kialakuló szívelgtelenség hátterében DCM igazolódott, 35%-os ejekciós frakció (EF) mellett. Ezzel egy időben műtéti indikáció fogalmazódott meg a nagy kiterjedésű hasi tumoros folyamat miatt, mely a vena cava inferiort is beszűrte. Multidiszciplináris konzíliumokat követően (onkológus-sebész-érsebész-kardiológus), megelőző parenterális pozitív inotróp kezeléssel megtörtént a nagy megterhelésű műtét. A továbbiakban komplex szívelgtelenség-kezelés indult, optimális terápia mellett az EF 50%-ig javult, ezalatt a beteg folyamatos onkológiai kezelést kapott, havonta végzett szoros kardiológiai kontroll mellett. 2019–2023 között a kialakuló metasztázisok és recidívák miatt további két műtéten és három sugárkezelésen esett át. 2022-ben kamrafibrilláció miatt reanimáció

történt (az EF ekkor 40% felett volt), ezért szekunder prevenció ICD-t kapott. A társzszakmák együttműködésével a beteg a mai napig is aktív onkológiai gondozás alatt áll.

**MEGBESZÉLÉS:** A fenti eset egy újabb példa a kemoterápiás kezelések által okozott súlyos kardiális mellékhatásokra, azonban felhívja a figyelmet arra is, hogy a beteg kezelése a kockázat-haszon mérlegelésével és a szakterületek szoros együttműködésével sikeresen folytatható éveken keresztül.

### C-KIT-pozitív GIST és melanoma együttes előfordulása 65 éves nőbetegnél

Hánis Csilla Adél, Liskay Gabriella, Balatoni Tímea, Hunyadi Karen, Czirbesz Kata, Kispál Mihály, Danyi Tímea, Kozéki Zsófia  
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** C-KIT-pozitivitás melanoma esetén 3%-ban fordul elő, gyakrabban mucosalis, illetve acrolentiginosus melanomában. Az eddig közölt adatok szerint kb. 47 eltérő típusú C-KIT-mutáció ismert melanomában. Gastrointestinalis stromatumor (GIST) esetén kb. 57%-ban igazolódik C-KIT-pozitivitás, ami kedvezőtlenebb prognózist mutat a C-KIT-negatív GIST-hez viszonyítva.

**ESETISMERTETÉS:** A 65 éves nőbetegnél ALM eltávolítása történt a jobb láb I. ujjáról. Molekuláris patológiai vizsgálat C-KIT-pozitivitást igazolt. Jobb oldali inguinális őrszemnyirokcsomó-biopszia és reoperáció történt negatív eredménnyel, majd a beteg interferonterápiában részesült. A betegnél cutan/subcutan metasztázisok megjelenése miatt műtéti ellátás, sugárterápia, majd elektrochemoterápia történt. Melanomagondozás részeként végzett CT-vizsgálat a gyomorfallal területén novum képletet jelzett, endoscopos vizsgálat és szövettan C-KIT-pozitív GIST-et igazolt. Ezt követően a gyomor wedge-resectiója történt a GIST kezelése céljából. A betegnél ismét cutan/subcutan metasztázisok jelentek meg, melyet szövettani vizsgálat is alátámasztott. GIST szempontjából a beteg nem progrediált. Tekintettel a C-KIT-pozitív kettős tumorra, C-KIT-inhibitor imatinibterápia indult 2023 júliusában, majd egy év után a melanoma progressziója miatt terápiaaváltás történt, a beteg jelenleg kombinált immunterápiában részesül.

**MEGBESZÉLÉS:** Melanoma esetén a C-KIT-mutáció a 11. exonon (70%) és a 13. exonon (30%) helyezkedik el. Mindkét exon mutációja tirozinkináz-aktivációhoz vezet a MAPK vagy PI3K/AKT jelátviteli útvonalak által. C-KIT-pozitív melanoma C-KIT-inhibitorral történő kezelése mellett az irodalmi adatok szerint átmeneti terápiás választ követően gyakran a betegség progressziója észlelhető. GIST esetén a C-KIT-mutáció a 11. exonon (57%) és a 17. exonon helyezkedik el. C-KIT-pozitív GIST esetén a primer tumor jellemzően nagyobb méretű, gyakoribb a környező szövetekre való terjedés kockázata, azonban a C-KIT-inhibitor hatékony terápiás modalitás. Az irodalmi adatokat szemlélve C-KIT-pozitív GIST és melanoma együttes előfordulásáról beszámoló közleményt nem találtunk. Áttekintettük a GIST és melanoma esetében látható C-KIT-mutációk hasonlóságait és a közöttük fennálló különbségeket. A különböző C-KIT-mutációvariánsok megismerésén keresztül új terápiás lehetőségek nyílnak meg, melyek személyre szabott terápiát tehetnek a jövőben lehetővé.

### A teljesgenom-szekvenálás komplettálja a Lynch-szindróma molekuláris genetikai vizsgálatát

Horti-Oravecz Klaudia<sup>1,2,3</sup>, Bozsik Anikó<sup>1,3,4</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Vereczkey Ildikó<sup>5</sup>, Strausz Tamás<sup>5</sup>, Tóth Erika<sup>3,5</sup>, Sedlackova Tatiana<sup>6,7</sup>, Rusnakova Diana<sup>6,7</sup>, Szemes Tomas<sup>6,7,8</sup>, Likó István<sup>4</sup>, Oláh Edit<sup>1</sup>, Butz Henriett<sup>1,3,4,9,10</sup>, Patócs Attila<sup>1,3,4,9</sup>, Papp János<sup>1,3,4</sup>, Grolmusz Vince Kornél<sup>1,3,4,9</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, <sup>3</sup>Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>4</sup>HUN-REN-SE, Örökletes Daganatok Kutatócsoport, <sup>5</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest; <sup>6</sup>Comenius Egyetem Tudományos Park, <sup>7</sup>Genet. Kft., <sup>8</sup>Comenius Egyetem, Természettudományi Kar, Molekuláris Biológia Tanszék, Pozsony, Szlovákia; <sup>9</sup>Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>10</sup>Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Biobank Központ, Budapest



**CÉLKITŰZÉS:** A Lynch-szindróma (LS) egy genetikailag meghatározott örökletes daganatos hajlam, melynek hátterében az MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 és az EPCAM gének csírvonalas patogén variánsai (PV) állnak. Habár a multigén paneltesztek (MGPTs) forradalmasították az LS diagnosztizálását, a célzott exonokon kívül eső patogén variánsok detektálását ez a módszer sem biztosítja. Az LS hiányzó örökletesség problémájának megoldására kutatócsoportunk egy biomarkerek által vezérelt komprehenzív molekuláris genetikai minta prioritizálási eljárást dolgozott ki, a magas kockázatú betegek teljesgenom-szekvenálásához (WGS) történő kiválasztása érdekében.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Prospektív pilotvizsgálatunkban az MGPT során negatív eredményt mutató, klinikailag mégis LS-t valószínűsítő betegek esetében DNS-, RNS- és tumorszövet-alapú technikai megközelítéseket alkalmaztunk. A szomatikus MLH1-promotermetilációt nem mutató és a csírvonalas heterozigóta markerek tekintetében allélikus egyensúlyhiányt mutató mintákat WGS-analízisre prioritizáltuk. Továbbá 10 nagy kockázatú, negatív genetikai vizsgálati eredménnyel rendelkező beteg retrospektív vizsgálati csoportjában szintén WGS-elemzést alkalmaztunk.

**EREDMÉNYEK:** A 100 bevont, kolorektális vagy endometrium-tumoros beteg közül az MGPT 28 patogén, néhány nukleotidot vagy teljes exonokat érintő variánsot detektált és további 3 komplex PV karakterizálása történt meg. A prioritizáló algoritmus alapján egy minta esetében lett indokolt WGS-analízis elvégzése, melynek eredményeként egy olyan mély intronikus PV-t azonosítottunk az MLH1 génben, ami egy kriptikus splice donort aktiválva egy 288 bázispárnyú hosszúságú intronikus szakasz exonizálását eredményezte mRNS-szinten. Az általunk talált komplex és mély intronikus PV-k rekurrensnek bizonyultak vizsgálati anyagunkban.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Biomarker-vezérelt prioritizálási módszerünk optimalizálhatja a WGS szerepét az LS diagnosztikai eljárásában. Az általunk talált PV-k rekurrens természete, az emelkedettebb populációs gyakoriságra utalva, kiemeli a munkacsoport által kidolgozott, idő- és költségoptimalizálást biztosító munkamenetet az LS diagnosztikájában.

Támogatások: 2022-2.1.1-NL-2022-00010, TKP2021-EGA-44, NLP-17, NKFIH-FK-138377, BO/00141/21, ÚNKP-22-5-SE-25, ÚNKP-23-5-SE-16, NRDI NKFI-FK135065, ÚNKP-23-5-SE-4.

### Perifériás $\gamma$ T-sejtek vizsgálata tripla-negatív emlőkarcinómában

Kelemen István<sup>1</sup>, Horti-Oravecz Klaudia<sup>2,3</sup>, Gyöngy Zsuzsanna<sup>2</sup>, Kövesdi Dorottya<sup>4</sup>, Patócs Attila<sup>2,5,6</sup>, Grolmusz Vince Kornél<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály és Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, <sup>4</sup>Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék, HUN-REN-ELTE Komplement Kutatócsoport, <sup>5</sup>HUN-REN-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, <sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉSEK:** Mismatch repair deficiens daganatokban végzett korábbi vizsgálatok kimutatták egy ritkább immunsejt-populáció, az aspecifikus módon is aktiválható, citotoxikus tulajdonsággal rendelkező  $\gamma$  T-sejtek meghatározó szerepét az immunellenőrzőpont-gátló (ICI) terápiákra adott klinikai válasz sikeres kialakításában. Miután az ICI-terápiák a tripla-negatív emlőrák (TNBC) kezelésében is sikerrel kerültek bevezetésre, jelen kutatásunk célja a perifériás  $\gamma$  T-sejtek karakterizálása volt TNBC-ben.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Felfedező betegcsoportunkhoz a kutatócsoport korábbi, tömegcitometriai mérési eredményeit analizáltuk újra, a  $\gamma$  T-sejtek eltéréseire fókuszálva TNBC (n=12) és egészséges kontroll- (n=20) csoportokba tartozó nők perifériás véréből izolált mononukleáris sejt (PBMC) mintákon. Az összehasonlítás során talált eltéréseket egy nagyobb elemszámú validációs kohorszont kívántuk igazolni, melyben 45 nő alkotta a TNBC-diagnosztizált betegcsoportot (TNBC), míg 43 nő az egészséges kontroll- (EK) csoportot. A PBMC-mintákat a Miltenyi Biotec MBTP-32-es, CD56-specifikus antitesttel kiegészített antitestpaneljével jelöltük és Cytek Northern Lights áramlási citométeren mértük, a sejtpopulációk megoszlásának analízisét FlowJo v10.10.0, míg a statisztikai vizsgálatokat GraphPad Prism 10.2.2 és R 4.4.1 környezetben végeztük el.

**EREDMÉNYEK:** Tömegcitometriai mérési eredményeink a TNBC-csoport emelkedett  $\gamma$  T-sejt (0,086±0,042 vs. 0,048±0,030, p=0,013), és

CD56+  $\gamma$  T-sejt (0,481±0,145 vs. 0,346±0,169, p=0,035) arányát jelezte, melyet azonban a validációs kohorszomban egyelőre még nem sikerült igazolnunk. Az áramlási citometriás méréseink ugyanakkor robusztus különbségeket igazoltak a két leggyakoribb, periférián megtalálható  $\gamma$  T-sejt-alcsoport között. A  $\gamma$  V $\delta$ 2+ sejtek centrális memória vagy effektor memória fenotípussal bírtak, míg a  $\gamma$  V $\delta$ 1+ sejtek esetében magasabb volt a naiv és a terminálisan differenciálódott, effektor memóriasejtek aránya.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Áramlási citometriás méréseink jelentős különbségeket detektáltak a perifériás  $\gamma$  V $\delta$ 1+ és  $\gamma$  V $\delta$ 2+ sejtek fenotípusában. A kapott eredményeink a gyakoribb,  $\gamma$  V $\delta$ 2+ sejtek esetében valószínűsítik a magasabb citotoxikus potenciált a  $\gamma$  V $\delta$ 1+  $\gamma$  T-sejtekhez képest, melynek bizonyításához funkcionális vizsgálatok szükségesek.

Támogatások: 2022-2.1.1-NL-2022-00010, TKP2021-EGA-44, NKFIH-FK-138377, BO/00141/21, ÚNKP-23-5-SE-16

### Extracranialis sztereotaxiás irradiatio metasztatikus melanómában

Kispál Mihály Tamás<sup>1,2</sup>, Czirbesz Kata<sup>1,2</sup>, Jánváry Zsolt Levente<sup>2,3</sup>, Hánis Csilla<sup>1,2</sup>, Balatoni Tímea<sup>1,2</sup>, Liszky Gabriella<sup>1,2</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Onkodermatológiai Osztály, <sup>2</sup>Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>3</sup>Sugárterápiás Központ, Budapest

**BEVEZETÉS:** A disszeminált melanómában gyógyszeres terápiával elérhető eredményekhez a megfelelő indikációban elvégzett célzott sugárterápiás beavatkozás is hozzájárulhat. Az intracranialis metastasisok kezelése mellett extracranialis oligometastasisok/oligoprogresszió ellátásában is hatékony modalitás a sztereotaxiás sugárterápia.

**BETEGEK ÉS MÓDSZER:** 2018. január és 2023. június között 21, disszeminált melanómában szenvedő beteg esetében multidiszciplináris onkoteam döntése alapján alkalmaztuk a beavatkozást gyógyszeres kezelés mellett extracranialis metastasisokra. 7 esetben (33%) pulmonalis, 3 esetben (14%) mellékvesei, 2-2 esetben (10%) hepaticus és orbitalis és 1-1 esetben (5%) kezeltünk epipharyngealis, retrobulbaris, hilaris, subleuralis és hasi góccokat intézeti protokoll szerint.

**EREDMÉNYEK:** 21 betegünk közül 9 esetben (43%) értünk el komplett remissziót, 7 esetben (33%) pedig részleges remissziót, míg 5 esetben (24%) a kezelt góccal progrediáltak, a sztereotaxiás irradiatio ellenére. A medián lokális progressziómentes túlélés 10 hónap volt. 8 beteg (38%) esetében észleltünk G1-2 mellékhatásokat, illetve 1 betegnél (5%) jelentkezett G3 pneumonitis. A betegek több mint fele, 12 beteg (57%) immunterápiát, 5 beteg (24%) kemoterápiát és csak 1 beteg (5%) kapott célzott terápiát a sugárkezelést megelőzően. 3 beteg (14%) a sugárkezelést megelőzően nem kapott szisztémás terápiát. A sugárkezelést követően 13 betegnél (62%) tudtuk folytatni a már megkezdett szisztémás terápiát.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Eredményeink arra utalnak, hogy extracranialis melanomaáttétek esetében is hozzájárulhat a sztereotaxiás irradiáció a szisztémás terápia eredményességéhez.

### Gyógyszer indukálta pneumonitis kezelésének bemutatása esettanulmányokon keresztül

Klément György<sup>1,2</sup>, Nagy Tünde<sup>1</sup>, Németh Zsuzsanna<sup>1</sup>, Rubovszky Gábor<sup>1,2</sup>, Székely Borbála<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Mellkasi és Hasúregi Daganatok és Klinikai Farmakológiai Osztály, <sup>2</sup>Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, Budapest

**BEVEZETÉS:** A legújabb immun- és célzott terápiák forradalmi változásokat hoztak a daganatos betegek ellátásában, a pozitív hatások mellett azonban új lehetséges mellékhatásokkal és szövődeményekkel nézhetünk szembe. Előadásunkban két, gyógyszerindukált pneumonitis miatt kezelt páciens esetét mutatjuk be, ezen keresztül ismertetve a helyes terápiás algoritmust az érvényben lévő ajánlások alapján, ahol kiemelő a korai felismerés és a nagy dózisú szteroidkezelés mellett indított antimikrobiális és antivirális profilaxis fontossága.

**ESETISMERTETÉS:** Első esetünkben egy IV. stádiumú, hormonreceptor-pozitív, HER2-pozitív emlődaganatos, trasztuzumab-deruxtekin kezelésben részesülő betegnél légzési elégtelenség miatt készült CT-vizsgálat igazolt pneumonitist a követett célleziók regressziója mellett. Osztályos felvételt követően intravénás nagy dózisú szteroidterápia hatására,

a trasztuzumab-deruxtekán elhagyása mellett a páciens tünetei enyhültek, vitális paraméterei javultak. Bentfekvése alatt antibiotikus profilaxisban részesítettük, majd otthonába bocsátottuk *per os* szteroidkezelés mellett. Egy hónappal később csökkenő terhelhetőség, oxigénszaturáció és láz miatt kereste fel osztályunkat. Pneumonitis-felülfertőződés gyanúja miatt széles spektrumú antibiotikumot indítottunk, a szteroid dózisának megemlése mellett, szükséges tenyésztéseket és laborvizsgálatokat levéve, béta-D-glükán-pozitivitás miatt bronchoalveolaris lavage történt, ahol *Pneumocystis*-fertőzés igazolódott, melynek megfelelő terápiát indítottunk, végül a páciens a legmagasabb szintű ellátás ellenére elvesztettük.

Második esetünkél, egy 77 éves nőbeteg tüdődaganat miatt karboplatin-pemetrexed-pembrolizumab kezelésben részesült, kontroll CT-vizsgálaton stabil alapbetegség mellett immunpneumonitis lehetőségére merült fel. Ambulánsan indított kombinált antibiotikus és szteroidkezelést követően a konzolidatív eltérések mérséklődtek, az immunterápiát folytattuk. A kezelés visszaadása után 3 hónappal fokozódó dyspnoe és hypoxia miatt készült mellkas-CT-vizsgálat ismét kiterjedt köteges-konzolidatív eltéréseket talált, melyek leginkább pneumonitis képeket voltak megfeleltethetőek. Hospitalizációt követően megkezdtük intravénás nagy dózisú szteroidkezelését, a szükséges tenyésztéseket levettük és megindítottuk az immunszuppresszió mellett az antimikrobiális és antivirális profilaxist. Az alkalmazott terápia mellett a beteg légzésfunkciója javult, dyspnoéja csökkent, oxigéntenzíói javultak. Ezt követően a páciens *per os* szteroidterápiára állítottuk át fokozatos dóziscsökkentéssel, és otthonába bocsátottuk. A beteg azóta is részesen kemoterápiás kezelésben, az immunterápia második visszaadását nem kíséreltük meg.

### Sugárkezelés-típusok biológiai összehasonlítása a fehérvérsejtek-re jutó dózis szempontjából prosztata tumoros betegek prospektív vizsgálatával

Kocsis Zsuzsa<sup>1,2</sup>, Sándor Gyöngyvér Orsolya<sup>1,2</sup>, Ágoston Péter<sup>3</sup>, Farkas Gyöngyi<sup>1</sup>, Székely Gábor<sup>1</sup>, Jorgo Kliton<sup>3</sup>, Gesztesi László<sup>3</sup>, Major Tibor<sup>2,3</sup>, Pesznák Csilla<sup>3</sup>, Herein András<sup>2,3</sup>, Stelczer Gábor<sup>3</sup>, Mihály Dalma<sup>3</sup>, Polgár Csaba<sup>2,3</sup>, Jurányi Zsolt<sup>1,2</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Központ, Sugárbiológiai és Onkocitogenetikai Osztály, <sup>2</sup>Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, <sup>3</sup>Sugárterápiás Központ, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** A különböző sugárterápiás technikák, mint a hagyományos LINAC-alapú kezelés, CyberKnife, kis és nagy dózisteljesítményű brachyterápia (LDR és HDR) egyaránt alkalmazhatóak lokális prosztatarák kezelésére. Ezeknek a sugárterápiás technikáknak a biológiai dózist igen különböznek feltételezik, de még hiányoznak a modern technikák hosszú távú követésen alapuló sugárbiológiai összehasonlításai.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Kromoszómaaberrációs technikával ötéves követésen prospektív módon összehasonlítottuk az alacsony és közepes kockázatú prosztatarák kezelésére centrumunkban alkalmazott négy különböző típusú kezelést (195 beteg): a hagyományos LINAC-alapú kezelést (70–78 Gy), a CyberKnife (40–37,5 Gy), az LDR (145 Gy) és HDR (19/21 Gy) brachyterápiát. Többváltozós regressziós elemzésekkel vizsgáltuk, hogy képesek-e a kromoszómaaberrációk prediktálni a sugárterápiás mellékhatásokat.

**EREDMÉNYEK:** A medián követési idő 48–60 hónap volt. Azt találtuk, hogy a teleterápiás technikák 1,7–3,2-szer több kromoszómaaberrációt okoztak, mint a brachyterápiák. Három hónappal a kezelés befejezése után a limfociták 4,6–12,7%-a volt károsodott. Öt évvel a kezelése után a hagyományos LINAC és LDR BT betegek összes aberrációs értéke még mindig szignifikánsan magasabb volt, mint a terápia előtt ( $p=0,0348$  a LINAC és  $p=0,0031$  az LDR BT esetében). Egy korábbi egészséges csoportnál ( $n=2145$ ) a növekedés kevesebb mint 0,1 összes aberráció/év volt, ami nem okozhatta az aberrációk fennmaradását a követésünk során. Az elérhető vérképekben a mérések 3,2%-ában találtunk limfocitopéniát és körülbelül 1,0%-ban grade 1 fehérvérsejtszám-csökkenést. Ez azt mutatja, hogy nem az összes fehérvérsejt számának csökkenése az oka, hogy az aberráns sejtek gyakorisága magasabbnak adódik. A kromoszómatorések közvetlenül a konv. LINAC-terápiát követően előre jelezték a késői urogenitális (GU) mellékhatásokat ( $p=0,005$ ).

Másrészt a CyberKnife kezelés után hat hónappal a dicentrikusok és ringek független prediktorai voltak a késői GU mellékhatásoknak, amennyiben a V100% besugárzott térfogat és az előírt dózis mellett vizsgáltuk ( $p=0,007$ ).

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Megállapítottuk, hogy a teleterápiás beavatkozások akár háromszor jobban növelik a sugárterápiás betegek biológiai dózist a brachyterápiákhoz képest. Vizsgálatunkban a limfociták sugárzás okozta kromoszómaaberrációi még 5 évvel a terápia után sem csökkentek, ami a későbbiekben alkalmazott immunterápiák sikerességének megítéléséhez fontos lehet.

### Metasztatikus hormonszenzitív prosztata daganattal diagnosztizált beteg triplet kezeléssel elért eredményének ismertetése – esetbemutató

Lénárt Enikő

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** 2022-ben publikálták a PEACE-1 klinikai vizsgálat eredményeit, mely alapján a *de novo*, high volume metastatikus, hormonérzékeny prosztata daganat kezelési lehetőségei közé bekerült az ADT+abirateron+docetaxel tartalmú „triplet” terápia is. A LATITUDE vizsgálat *post hoc* elemzése alapján a PSA-csökkenés mértéke és sebessége is befolyásolja a progressziómentes és a teljes túlélést. A TITAN vizsgálat (apalutamid) interim analízise során is összefüggést találtak a PSA-válasz és a túlélési adatok között. Ezek alapján feltételezhetően a triplet terápia adott PSA-válasz is prediktív értékkel bír. A PEACE-1 klinikai vizsgálatban elért rPFS- és OS-adatokat a kezelésekre megkezdése óta eltelt rövid idő miatt saját beteganyagunkban vizsgálni még nem tudjuk, azonban az elérhető kedvező korai eredményeket, mint a PSA-választ és RECIST szerinti tumorválaszt szeretném egy általunk kezelt beteg esetén keresztül bemutatni.

**ESETISMERTETÉS:** Betegünk anamnézisében hypertonia, tonsillectomia, hepatitis, reflux szerepel. Kivizsgálása 2023 májusában emelkedett PSA-érték (402 ng/ml) miatt indult el. TRUS-vezérelt biopszia során GS 4+5=9 prosztata-adenocarcinomát került leírásra, hagyományos képalkotó vizsgálatok multiplex csont-, nyirokcsomó- és tüdőmetasztázisokat véleményeztek. 2023 júliusában triplet kezelés indult, az 1. ciklus után kialakult neutropenia miatt a továbbiakban G-CSF-profilaxisban. A továbbiakban ízérvészavaron kívül mellékhatás nem jelentkezett. Kemoterápiás kezelését 2023 decemberében komplettáltuk, a PSA szeptemberben 10,3 ng/ml-re csökkent, a nadírt decemberben (0,1 ng/ml) érte el. 2024. januárban készült kontroll CT-vizsgálaton a korábban ábrázolódott patológias nyirokcsomók mérete a normál mérethetár alá csökkent. A csontokban korábban ábrázolódó scleroticus eltérések közül csupán bal oldalon a csípőlapátban írtak le egy kisebb eltérést, melynek intenzitása csökkent. A tüdőben korábban látott nodularis eltérések a jelen vizsgálattal nem különböztek el. A jobb felső lebenyben megfigyelhető fokozott denzitású képlet és környezeti kötegeztség változatlan képet mutatott.

**MEGBESZÉLÉS ÉS TANULSÁGOK:** Betegünkél gyors, mély és tartós PSA-válasz alakult ki. Nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján betegünk azok közé tartozik, akiknél sikeresen tudjuk késleltetni a kasztációreisztencia kialakulását, jó életminőség mellett.

### Epehólyag- és epeúti tumorok kezelése, különös tekintettel a célzott terápiaikra – egy centrumban végzett retrospektív elemzés

Matolay Orsolya, Ambrus Csilla, Varga Enikő, Árokszállási Anita, Árkosy Péter, András Csilla

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Debrecen

**CÉLKITŰZÉS:** A biliaris eredetű tumorok egy heterogén daganatcsoportot képviselnek, melyre jellemző az agresszív viselkedés és a rossz prognózis. Gyakran irrezekábilis stádiumban kerülnek felismerésre. A csoportba tartozik az epehólyag- és az epeúti rákok (intra-, extrahepatikus), eltérő epidemiológiával, jellegzetes klinikai és molekuláris karakterekkel rendelkeznek. Az alkalmazott első- és másodvonalbeli kemoterápiás kezelést általában a gemcitabin+ciszpaltin, majd FOLFOX, szerény túlélésbeli előnnyel. Az utóbbi években a célzott/immunterápiás

lehetőségek kerültek előtérbe. A patológiai és molekuláris diagnosztika, a célzott és immunterápiás kezelések kapcsán szerzett eddigi tapasztalatok összegzését végezzük, valamint áttekintjük a témával kapcsolatos nemzetközi irodalmat is.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Onkológiai Klinikáján kezelt 52 beteg anyagát vizsgáltuk, retrospektív módon. A betegadatok és a képanyagok feldolgozásához a rendelkezésre álló egészségügyi informatikai rendszereket használtuk (UDMED, CATO, ERAD). A betegdokumentációt átnézve elemeztük az adatokat (életkor, nem, a tumor lokalizációját, kemoterápiás kezeléseket), fókuszálva a molekuláris vizsgálatok alapján alkalmazott célzott/immunterápiá hatékonyására (PFS, OS).

**EREDMÉNYEK:** Tanulmányunk kohorszát 27/52 (51,92%) férfi, 25/52 (48,07%) nőbeteg alkotta. Az átlagos életkor: 63,35, medián: 65 életév volt (intervallum: 36–80 életév). Anatómiai elhelyezkedés alapján epehólyag- 15/52 (28,82%), intrahepatikus 27/52 (51,92%) és extrahepatikus daganat 10/52 (19,23%) volt. Több, targetterápia szempontjából hasznos célpontot találtunk, mint az MSI-H, BRAF, PIK3CA, HER2, PD-L1, IDH1, FGFR2, BRCA és egyéb eltéréseket. 17 páciensnél tudtunk célzott/immunterápiát alkalmazni. A target/immunterápia indításától számított OS 1–44 hónap közötti, míg a teljes OS 11–66 hónap között van, több betegünk még most is kezelés alatt áll. A legjobb eredményeket az MSI-H csoportban értük el.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A személyre szabott terápia időszakában a targetálható mutációk irányába történő molekuláris vizsgálatokat – mint MSI, NTRK, HER2, PD-L1, IDH1, FGFR2, BRAF – minden szisztémás kezelésre alkalmas páciensnél el kell végezni. A molekuláris profilhoz illesztett célzott/immunterápia a betegek túlélésének meghosszabbodását jelenti.

### A betegnek mindig igaz van?

Molnár Sarolta<sup>1</sup>, Pap Mária<sup>1</sup>, Fillinger János<sup>1</sup>, Tóth Erika<sup>2</sup>, Moldvay Judit<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, <sup>2</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest, <sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szeged

2016-ban tüdőszűrésen emelték ki az akkor 45 éves, aktívan dohányzó nőbetegét panaszmentes állapotban, bal felső lebenyi spikulált képlet miatt. A javasolt bronchoscopos vizsgálaton a páciens tünetmentesség miatt nem jelent meg. Három évvel később ismételt kiemelték, a CT-vizsgálaton az elváltozás méretbeli növekedését észlelték. A verifikációs vizsgálatok során KRAS-mutáns (G13X), PD-L1-negatív adenocarcinómát igazoltunk. A beteg az onkológiai kezelést elutasította, hosszú ideig nem jelentkezett. 2021 júliusában jelentkezett ismételt vállfájdalom, tumoros progresszió miatt, azonban ekkor sem egyezett bele a terápiaiba. 2022 januárjában kétoldali megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók és tumoros progresszió miatt kombinált kemoterápiát kezdtünk, azonban 1 ciklust követően a beteg az újabb kezelésre már nem jött el. 2022 decemberében malignus pericardialis folyadék miatt pungálták, citológiai vizsgálattal pericardialis metasztázis igazolódott. 2023. január és március között összesen 3 ciklus kemoterápiát tudtunk megadni, ezt követően kezelése ismételt megszakadt... 2023 decemberében állapotromlás, dyspnoe és a nyaki nyirokcsomó növekedése, valamint a primer tumor radiológiai progressziója volt megfigyelhető. Ekkor 4 ciklus kemoterápiát tudtunk alkalmazni, melyre igen jó terápiás válasz mutatkozott, a nyaki nyirokcsomók regrediáltak. Aktuálisan kontroll CT-vizsgálatot következik a fenntartó terápia elbírálásához.

### Incidentális daganathajlamot jelentő genetikai eredmények gyakorisága és klinikai jelentősége onkológiai betegekben

Nagy Petra<sup>1</sup>, Papp János<sup>1,2</sup>, Grolmusz Vince<sup>1,2</sup>, Bozsik Anikó<sup>1,2</sup>, Pócza Tímea<sup>1</sup>, Patócs Attila<sup>1,2,3</sup>, Butz Henriett<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály és Nemzeti Tumorbiológia Laboratórium, <sup>2</sup>Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Örökletes Daganatok Kutatócsoport, <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetika és Endokrinológiai Laboratórium, <sup>4</sup>Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Biobank Központ, Budapest

**BEVEZETÉS:** Az örökletes daganatok diagnosztikájában daganattípus-specifikus génszettek alkalmazunk a szakmai irányelvek alapján.

A kiterjesztett genetikai vizsgálatok során azonban másodlagos, nem az adott daganattal összefüggő genetikai eltérések is felismerésre kerülnek, amelyek klinikai jelentőséggel bírnak.

**CÉLKITÜZÉS:** Célunk volt az örökletes rákrizikó, ezen belül a másodlagosan felismert, daganatokra hajlamosító genetikai eltérések gyakoriságának vizsgálata hazai daganatos betegekben.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Vizsgálatunkban 3081, potenciálisan örökletes daganattal rendelkező beteget vontunk be. 2336 emlő-peté-fészek (HBOC), 439 Lynch-szindróma-asszociált (LS), 171 endokrin, és 125 egyéb tumoros beteget, valamint 110 nem daganatos, de családi anamnézis alapján potenciálisan örökletes tumorhajlammal élő személyt elemeztünk. Genetikai tanácsadás és tájékozott beleegyezés után csírvonalas DNS-analízist végeztünk egy 113 gént vizsgáló, új generációs szekvenálás alapú panellel. A variánsokat az American College of Medical Genetics and Genomics ajánlásai alapján klasszifikáltuk. Eredményeinket független mintából más módszerrel validáltuk.

**EREDMÉNYEK:** Betegségkódozó (P/LP) variánsokat az esetek 15, 21, 13 és 11%-ában detektáltunk a potenciálisan örökletes HBOC, LS, endokrin daganatos, valamint egyéb daganatos betegekben. Másodlagos találatok 1, 5, 9 és 1%-ban fordultak elő ugyanezen csoportokban. A nem daganatos csoportban 9%-ban azonosítottunk örökletes daganathajlamot. HBOC-asszociált géneket minden betegcsoportban gyakrabban detektáltunk másodlagos találatként (6%) az egyéb szindrómákra jellemző génekkel szemben (0,7–1,4%; p=0,0007). A genotípus-fenotípus analízis során 20%-ban találtunk átfedést az örökletes tumorhajlamok között, amikor nem a beteg daganatára, hanem más daganatszindrómára jellemző genetikai eredményt detektáltunk.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A nemzetközi és hazai szakmai irányelvek alkalmazásával magas arányban detektáltunk P/LP variánsokat a daganatos betegekben. A kiterjesztett génpanelek használatával nem várt, másodlagos találatok is felismerésre kerülnek, amelyek nagy jelentőséggel bírnak a betegek célzott terápiájának és további preventív szűrővizsgálatainak tervezésében. Az átfedés jelentős a különböző daganatpredispozíciók között, így a klinikai genetikai tanácsadásnak kiemelt szerepe van a genetikai vizsgálatok megválasztásában és eredményeik interpretációjában, támogatva a betegek személyre szabott onkológiai ellátását.

### Elektív kismencedei sugárkezelés szerepének vizsgálata nagy és igen nagy kockázatú, nem metasztatikus prosztatarákos betegek esetében

Nahaj István, Kocsis Zsuzsa, Kovács Andrea, Jorgo Kliton, Takácsi-Nagy Zoltán, Polgár Csaba, Ágoston Péter  
 Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** A nagy kockázatú (HR) (Gleason-score  $\geq 8$  vagy PSA  $\geq 20$  vagy klinikai stádium  $\geq T2c$ , 1 értékre igaz) és nagyon nagy kockázatú (VHR) (Gleason-score  $\geq 8$  vagy PSA  $\geq 20$  vagy klinikai stádium  $\geq T2c$ , legalább 2 értékre igaz) NOM0 prosztatarák kezelésében a mai napig vitatott, hogy szükséges-e elektív kismencedei besugárzást végezni. Sugárterápiás központunkban kezelési protokollunk szerint a HR és VHR csoportba tartozó betegekben 70 év felett, vagy gyenge általános állapot esetén a kismencede elektív besugárzásától általában eltekintünk.

**CÉLKITÜZÉS:** A relapszusok arányának retrospektív vizsgálata annak eldöntése érdekében, hogy van-e különbség az elektív kismencedei besugárzással (WPRT) vagy anélkül, kizárólag prosztata-radioterápiával (PORT) kezelt, HR és VHR prosztatarákos betegek relapszusmentes túlélése között.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:** A vizsgálatba 434, definitív célúan sugárkezelt beteg bevonásra (203 PORT, 231 WPRT), alcsoportonként több mint 60 hónap medián követési idővel, továbbá minden beteg minimum 24 hónap androgéndepprivációs terápiaiban részesült. Kezelés alapján, kockázati alcsoportok szerint vizsgáltuk a biokémiai (BRFS), lokális, regionális relapszustól mentes (RRFS), és távoli metasztázistól mentes (DMFS) túléléseket, illetve a teljes túlélést (OS).

**EREDMÉNYEK:** A VHR betegek 5 éves túlélési adatai esetében a BRFS (p=0,012), RRFS (p=0,023), DMFS (p=0,010), DFS (p=0,004) és OS (p=0,031) különbsége mutatkozott a WPRT kezelésekre javára. A HR csoportban nem mutatkozott különbség a két kezelés között.



**KÖVETKEZTETÉS:** HR betegeknél a kismedencei sugárkezelés 70 éves kor felett elhagyható. VHR esetben az elektív kismedencei sugárkezelés elvégzése a beteg klinikai állapotának függvényében megfontolandó, jó általános állapot esetén akár 70 éves kor felett is elvégezhető.

### A glükokortikoid-receptor aktivációjának lehetséges szerepe az emlőrák progressziójában

Pósa Szonja Polett<sup>1</sup>, Saskói Éva<sup>1</sup>, Bársony Lili<sup>1</sup>, Pongor Lőrinc<sup>2</sup>, Fekete Fanni<sup>3</sup>, Szócs Erika<sup>3</sup>, Patócs Attila<sup>1,4,5</sup>, Butz Henriett<sup>1,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Genetikai Osztály és Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>2</sup>Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM), Daganat Genomikai és Epigenetikai Kutatócsoport, <sup>3</sup>Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Biobank Központ, <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, <sup>5</sup>HUN-REN-SE Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

**HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉS:** A szintetikus glükokortikoidokat, köztük a dexametazont (dex), rutinszerűen alkalmazzák a kemoterápia mellékhatásainak mérséklésére. Emlőrák esetében a glükokortikoid-receptor (GR) expressziója azonban a tumor molekuláris altípusától függően ellentétes összefüggést mutat a túléléssel, melynek mechanizmusa nem teljesen feltárt. Ezért célkitűzésünk volt a glükokortikoid-receptor kontextusfüggő hatásai molekuláris hátterének megértése az emlőrák-sejtek viselkedésében, amelynek esetleg klinikai jelentősége is lehet.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Kísérleteinket négy: két hormonreceptor-negatív/HER2-negatív (Hs 578T és MDA-MB-231) és két hormonreceptor-pozitív/HER2-negatív (T47D és ZR-751) humán emlőrák-sejtvonalon végeztük. A sejtproliferáció, viabilitás és migrációs képesség jellemzéséhez kontroll és dex-kezelést alkalmaztunk. Ezt követően teljesztranszkriptom-szekvenálást végeztünk a funkcionális vizsgálatok tapasztalatainak hátterében álló génexpressziós változások vizsgálatához. Eredményeinket 1085 humán emlődaganat-szövetmintából származó RNS-szekvenálási adat *in silico* analízisével validáltuk a klinikai relevancia megerősítésére.

**EREDMÉNYEK:** Az *in vitro* kísérletekben a GR-aktiváció fokozta a migrációt tripla-negatív (TN) emlőrák-sejtekben időfüggő migrációs dinamikát mutatva, de nem volt befolyással az ösztrogénreceptor-pozitív (ER+) tumorsejtekben. A sejtproliferáció emelkedett a TN, és csökkent az ER+ tumorsejtekben a GR-aktiváció hatására. Az RNS-szekvenálás megerősítette, hogy TN tumorsejtekben a dex számos sejtmigrációt szabályozó gén transzregulációjáért volt felelős, míg gátolta a sejtproliferációt ER+ sejtekben. Emellett, humán daganatszövet-mintákon a GR jelátviteli útvonal tagjainak expressziója erős korrelációt mutatott a dex-regulált sejtmigrációs, extracelluláris mátrix és angiogenezis génkészletekkel.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Eredményeink azt sugallják, hogy a GR-aktiváció központi szerepet játszik az emlőrák-sejtek migrációjában, ami az ER jelenlététől függ. Ezért kutatásunk alapot szolgáltat a GR kontextusfüggő funkciója hátterében álló molekuláris mechanizmusok feltárására irányuló további vizsgálatokhoz, továbbá a személyre szabott szupportív terápia megtervezéséhez TN emlőrákban szenvedő betegek számára.

### Másodlagos primer colorectalis daganatok diagnózisának és kezelésének nehézségei multiplex csontáttéteket adó prosztatacarcinómával gondozott betegek esetében

Rapcsák Dalma, Küronya Zsófia, Géczi Lajos  
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** A WHO és a Nemzeti Rákregiszter szerint a magyar férfiak körében mind a prosztata-, mind a colorectalis tumorok incidenciája az élemeznyben foglal helyet. Mivel mindkét kórkép előfordulása a kor előrehaladtával nő, ezen két entitás párhuzamos megjelenése meglehetősen gyakori. Pan és munkatársai szerint a prosztatarákkal (PC) egy időben megjelenő colorectalis rák (CRC) a második leggyakoribb metakron jelentkező daganattípus, mely akár a szűrés létjogosultságát is felveti. Tanulmányunk célja, hogy rávilágítsunk egy lehetséges második primer tumor lehetőségére és az ebből származó diagnosztikus és terápiás kihívásokra, az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) az elmúlt

években PC-val és szinkron vagy metakron CRC-val diagnosztizált betegek esetein keresztül.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** 2008 és 2024 között osztályunkon metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata daganattal kezelt betegeinknél összesen 5 esetben igazolódott második primer CRC. Négy betegnél fokozódó anaemia miatt történt GI kivizsgálás, mely során három esetben colonoscopiát követően malignitás igazolódott, míg egy érintettnél többszöri vérző polyposis miatt elvégzett colectomia után derült fény CRC-ra. Az 5. páciensnél staging képkalkító vizsgálat vetette fel másodlagos primer tumor lehetőségét.

**EREDMÉNYEK:** Fenti esetekben kivétel nélkül Tápcsatorna Bizottság segítségét kértük a terápiás terv kidolgozásában. Ezek alapján minden érintettnél operáció történt adjuváns kemo-, vagy kemo-biológiai terápiával kiegészítve. Ezzel együtt az elsőként diagnosztizált prosztatabetegség kezelését is folytattuk, akár többedvonalon keresztül is. A korai felismerésnek és a korszerű terápiának köszönhetően, egy esetet leszámítva, a CRC teljes mértékben kordában tartható volt, ezzel szemben a PC kivétel nélkül progressziót mutatott. A kombinált terápiának köszönhetően azonban a betegek jó életminősége még éveken át fenntartható volt.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Jelen eseteink kapcsán szeretnénk rávilágítani annak fontosságára, hogy egy biztosnak tűnő diagnózis esetén sem lankadhat a klinikus figyelme az alarmizáló jelekkel szemben. Fontos kiemelni, hogy a daganatos betegségek előfordulásának növekedésével az egy időben megjelenő másodlagos primer tumorok kialakulása is nő, ezért a jövőben ezzel a szemléletmóddal kell megvizsgálnunk a gyanús eseteket. Kiemelten fontos a multidiszciplináris együttműködés, mely lehetővé teszi, hogy a betegek a számukra legmegfelelőbb ellátáshoz jussanak az ilyen komplex helyzetekben is.

### Méhnyakrákos betegek sugárérzékenységének vizsgálata, a RILA módszer optimalizálása

Sándor Gyöngyvér Orsolya<sup>1,2</sup>, Kocsis Zsuzsa<sup>1,2</sup>, Farkas Gyöngyi<sup>1</sup>, Székely Gábor<sup>1</sup>, Vízkeleti Júlia<sup>3</sup>, Erdélyi Borbála<sup>3</sup>, Mészáros Norbert<sup>2,3,4</sup>, Varga Levente<sup>3</sup>, Varga Szilvia<sup>3</sup>, Lakosi Ferenc<sup>5</sup>, Takácsi-Nagy Zoltán<sup>3,4</sup>, Polgár Csaba<sup>2,3,4</sup>, Jurányi Zsolt<sup>1,2</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Sugárterápiás Központ, Klinikai Sugárbiológiai és Onkocitogenetikai Osztály, <sup>2</sup>Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium, <sup>3</sup>Sugárterápiás Központ, Budapest; <sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Onkológiai Tanszék, Budapest; <sup>5</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház, Dr. Baka József Diagnosztikai, Onkoradiológiai, Kutatási és Oktatási Központ, Kaposvár

**CÉLKITŰZÉS:** A sugárterápia a betegek 5–10%-ánál súlyos mellékhatásokat okoz. A Radiation Induced Lymphocyte Apoptosis (RILA) ígéretes klinikai módszernek tűnik a sugárérzékenység kimutatására. A határértékek változhatnak a betegcsoportok és központok között, ezért célunk a módszer küszöbértékének meghatározása, a munkafolyamat hatékonyságának javítása és klinikai validálása méhnyakrákos betegek esetében.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Vérmintákat gyűjtünk a betegektől a sugárterápia előtt, 3 hónappal, 1 évvel és 2 évvel a kezelés befejezése után. Ezekben az időpontokban kérdőívekkel értékeljük a mellékhatásokat. A vért tenyésztjük és 8 Gy dózissal besugározzuk. Megvizsgáljuk a különböző inkubációs idők hatását a RILA-értékekre. Teszteltük a CO<sub>2</sub> használatának szükségességét a tenyésztés során, és a besugárzás előtti tenyésztési nap szükségességét is, hogy a módszer klinikai használatra még praktikusabbá váljon. Ezenkívül megvizsgáltuk a besugárzás bleomycinnel történő helyettesítésének lehetőségét, hogy kiküszöböljük a besugárzógépjelenségét, mivel ugyanazt a lineáris gyorsítót használjuk a betegek kezelésére is.

**EREDMÉNYEK:** 112, definitív radiokemoterápiára előjegyzett beteg vérmintáján mértük meg a sugárzás (8 Gy) okozta apoptózis mértékét CD8+ és CD4+ fehérvérsejtekben. Jelenlegi határértékeink 3,9% a CD8+ és 2,9% a CD4+ limfociták esetében. Csak a besugárzás utáni idő növekedése befolyásolta a RILA-értékeket. Ez azonban kiküszöbölhető, ha a mintákat mindig ugyanabban az időben sugarazzuk be és a feldolgozást is ugyanakkor indítjuk. Így a módszert sikeresen beállítottuk. Kimutattuk, hogy a CD4+ limfociták esetében a CO<sub>2</sub> használata a tenyésztés során elhagyható. Jelenleg a besugárzás előtti idő elhagyását teszteljük. Meg-



vizsgáltuk a sugárzás bleomycinnel történő helyettesítését. Megvizsgáltuk, hogy szükséges-e a mintákat szövettenyésztő plate-en tenyészteni, vagy helyettesíthető-e Falcon csövekkel. Ezt is a minták duplikálásával volt szükséges tesztelni. Megállapítottuk, hogy 4 napos inkubáció esetén jelentős különbség van a két tenyésztési módszer között. De a végső eredményhez a mellékhatásokkal való validálásra még szükség van.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A RILA módszer cervixtumorosokra és centrumokra vonatkozó határértékét sikeresen megállapítottuk, a mellékhatásokkal való validálás azonban még szükséges. A módszer továbbfejlesztése a munkafolyamat hatékonyságának javításához és a klinikumba való bevezetésének segítésére folyamatban van.

### H19 hosszú nem kódoló RNS szerepe hipertermia és metotrexátrápiás szinergizmusban tripla-negatív emlőrák modellben

Schvarcz Csaba<sup>1,2</sup>, Vancsik Tamás<sup>3</sup>, Danics Lea<sup>2</sup>, Forika Gertrúd<sup>2</sup>, Viana Pedro<sup>2</sup>, Krenács Tibor<sup>3</sup>, Benyó Zoltán<sup>2</sup>, Hamar Péter<sup>2</sup>

<sup>1</sup>HUN-REN-SE Cerebrovaszkuláris és Neurokognitív Betegségek Kutatócsoport, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, <sup>3</sup>Transzlációs Medicina Intézet, <sup>3</sup>Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** A modulált elektro-hipertermia (mEHT) egy kiegészítő terápiás eljárás, preklinikai és klinikai eredmények által igazolt hatékony daganatellenes hatással. 4T1/4T07 sejteket Balb/c egerekbe ültetve a tripla-negatív emlőrák (TNBC) preklinikailag vizsgálható. TNBC kezelésében a célzott (HER2) és hormonterápiás célpontok hiján korlátozottak a gyógyszeres kezelési lehetőségek (immun-, ill. kemoterápia, pl. metotrexát, MTX), ezért szükséges újabb terápiás módszerek és célpontok azonosítása. A hosszú nem kódoló RNS (lnc-RNA) H19 számos tumorpromotáló sejt szintű folyamatban szerepel (pl. migráció, invázió, terápia rezisztencia).

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** *In vitro* 4T1 szferoidokat kezeltünk mEHT-val 30 percig. *In vivo* 4T1/4T07 sejteket inokuláltunk nőstény Balb/c egerekbe, majd randomizáltuk monoterápiás (mEHT/MTX), kombinációs (mEHT+MTX) és kontroll- (sham) csoportokba. A tumornövekedést ultrahanggal és tolmérővel követtük. A kivett tumorokból izolált RNS-ből a H19-expressziót RT-PCR-rel mértük. A tumorszövetekből H&E és hasított kaszpáz-3 (cC3), valamint hősokkfehérje-70 (Hsp70) immunfestéseket végeztünk.

**EREDMÉNYEK:** A H19 expressziója korrelált a tumorok agresszivitásával (4T07: 0,006±0,004 vs. 4T1: 0,4±0,07, p<0,0001). A 4T1 szferoidok 1x mEHT-kezelése szignifikánsan csökkentette a H19-expressziót (kontroll: 0,004±0,0004, mEHT: 0,0006±0,0002, p<0,0001). *In vivo* az MTX csökkentette az áttétek területét (meta/tüdő area: kontroll: 5,94±4,50%, MTX: 1,72±1,14%). A monoterápiás kezelések szignifikánsan csökkentették a tumorok méretét, kombinációban szinergisztikusan. Az mEHT apoptózist indukált a tumorsejtekben (cC3+ area: sham: 18,8±11,4, mEHT: 50,9±26,2, MTX: 15,4±9,5, mEHT+MTX: 57,6±13,5%, p<0,0001). A tumorméret csökkentésével a H19-expresszió is csökkent (sham: 0,07±0,04, mEHT: 0,03±0,02, MTX: 0,10±0,04, mEHT+MTX: 0,06±0,03, p<0,01), 12 órás kezelés utáni maximummal. A H19-expresszió MTX indukálta emelkedése volt megfigyelhető, amit az mEHT képes volt visszafordítani (sham: 0,16±0,07, mEHT: 0,11±0,06, MTX: 0,21±0,08, mEHT+MTX: 0,11±0,05, p<0,05).

**KÖVETKEZTETÉS:** Az MTX és mEHT tumorellenes hatásai között szinergizmus figyelhető meg, amely potenciális terápiás lehetőséggé teszi a kombinációt TNBC-ben. A tapasztalt szinergizmus hátterében a két terápia eltérő tumorsejtpusztító hatása, illetve a H19 lncRNS expressziójának befolyásolása állhat.

Támogatás: NVKP\_16-1-2016-0042; ÚNKP-23-4-I-SE-22; OTKA\_K 145998; 2021-1.2.4-TÉT-2021-00060; Dr. Korányi András Alapítvány

### Sugárkezelés okozta szívkárosodás és megelőzésének lehetőségei

Smanykó Viktor<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanács, Budapest

**CÉLKITŰZÉS:** A Nemzetközi Kardiológiai Társaság definíciója szerint a sugárzás által kiváltott szívbetegség (radiation-induced heart disease, RIHD) a szívbetegségek egy spektrumát foglalja magában,

ami szívizomgyulladás, kardiomiopátia, koszorúér-betegség, szívbillentyű-betegség, magas vérnyomás és ingerületvezetési rendellenességek képében jelentkezhet. A Nemzetközi Onko-Kardiológiai Társaság 2022-ben megjelent 130 oldalas ajánlása mindössze néhány oldalt szentel a sugárkezelés okozta szívkárosodás kérdésének. Így a gyógyszeres kezelés indukálta szívbetegségek mellett a téma ezen része is további megbeszélést érdemel.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Habár a RIHD-t leginkább a potenciálisan hosszú távon túlélő lymphomás és emlőtumoros betegek esetében vizsgálták, nagy betegszámú és hosszú utánkövetésű vizsgálatokban a tüdődaganatos, nyelőcsődaganatos, csecsemőmirigy-tumoros pácienseknél és a gyermekkori daganatok sugárkezelésénél is kimutatták a radiogén kardiotoxicitás túlélést befolyásoló hatását.

**EREDMÉNYEK:** A RIHD kockázatának mértéke legjobban a teljes szívet ért dózis átlagának (mean heart dose, MHD) nagyságával becsülhető meg. Ezen érték csökkentésének legfőbb módja pedig a modern besugárzási technikák (intenzitásmódulált, képzérezelt, mélybelégzés-benntartás, parciális emlőbesugárzás) alkalmazása. Előadásomban daganattípusokra bontva mutatom be a sugárkezelés szívkárosító hatásának lehetséges következményeit és annak megelőzését a fent említett módszerek alkalmazásával. Továbbá kitérek a pacemakerrel vagy kardioverter defibrillátorral rendelkező betegek sugárkezelésének kihívásaira.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Habár a különböző európai és amerikai kardiológiai társaságok megfogalmaznak ajánlásokat a RIHD kezelésére és esetleges szekunder gyógyszeres profilaxisára, de jelenleg az MHD modern besugárzási technikák alkalmazásával történő csökkentésén kívül nincs más hatékony megelőzési módszer a sugárzás okozta kardiális mellékhatások csökkentésére.

### Oligoprogresszió ellátása kasztrációrezisztens prosztata tumorban – esetismertetés

Soós Edina, Küronya Zsófia, Géczy Lajos

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** A kasztrációrezisztens prosztata daganatokban oligoprogresszió esetén a metasztatikus lokális ellátásának (MDT) alkalmazására jelenleg nincs evidencia. Prospektív fázis II-es klinikai vizsgálatok folynak a lokális ellátás hatékonyságának igazolása céljából (TRAP és MEDCARE). Ennek ellenére több retrospektív vizsgálat és a MEDCARE első közötti eredménye is azt mutatja, hogy a PFS (progressziómentes túlélés), a NEST (következő szisztémás kezelésig eltelt idő) és a PSA-válasz is kedvezőbb, ha a betegek a szisztémás terápia (ARTA-kezelés) mellett oligoprogresszió esetén lokális terápia (SBRT) is részesülnek.

**ESETISMERTETÉS:** 85 éves, 2013-ban radikális prosztatektómián átesett, majd biokémiai relapszus miatt (2015) androgénprivációs terápiaiban részesülő betegnél a hormonterápia mellett összeállítás (jobb csípőlapát és jobb csípőzületi vápa) és pararektális lágyszövet-metasztázisok jelentek meg. A betegnél 2021 márciusában metasztatikus, kasztrációrezisztens betegség indikációjában ADT mellé ARTA (abirateron) kezelés indult. A betegnél a PCWG2 kritérium szerint PSA-progresszió volt észlelhető 2022 októberében, mely miatt kontroll CT-vizsgálat készült, mely a pararektális lágyszövet növekedését írta le. Oligoprogressziót véleményeztünk, és sugárterápiás ellátás irányába indultunk el; sugárterápiás konzílium történt. 2022 novemberében 9x3 Gy dózisu irradiációt kapott a pararektális lágyszövetre és a prosztataágy területére. A betegnél a sugárterápiát követően a PSA <0,09 ng/ml alá csökkent és a rendszeres (6 havonta végzett) mellkas-has-kismedence CT-vizsgálaton progresszió nem igazolódott. A besugározott lágyszövetterime mérete csökkent. Jelenleg a beteg ADT+ARTA kezelésben részesül, terápiaaváltás nem történt.

**MEGBESZÉLÉS:** Esetünk kapcsán szeretnénk rávilágítani arra, hogy oligoprogresszió esetén a metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztata daganatban a metasztatikus lokális ellátásának helye van a kezelési tervben, attól függetlenül, hogy jelenleg még nincs rá evidencia, mert PFS- és NEST-előnyt is jelenthet a betegeknek. Oligoprogresszió esetén gondoljunk a társszakmák bevonására. Jelen esetben betegünknek a lokális ellátást követően 20 hónap telt el progresszió- és mellékhatásmentesen.

### A hipoxia eltérő hatásai a motilitásra különböző *in vitro* tüdő-adenokarcinóma modellekben

Surguta Sára Eszter<sup>1</sup>, Baranyi Marcell<sup>2</sup>, Svajda Laura<sup>1</sup>, Tóvári József<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest

**BEVEZETÉS:** Az áttétképződés gyakori halálozási ok tüdődaganatos betegeknek, amelyben feltételezések szerint a hipoxia kulcsszerepet játszik. Ugyanakkor a hipoxia hatása a daganatsejtek metasztatikus potenciáljára és migrációs aktivitására még mindig nagyrészt feltáratlan, ami részletes tudományos vizsgálatokat tesz szükségessé.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Vizsgálatunk során olyan tüdő-adenokarcinóma-sejtvonalakat használtunk, amelyek az e tumorokban gyakran előforduló főbb mutációkat hordozzák, mint például az EGFR (H1975), KRAS (PF139) és BRAF (PF901), továbbá egy olyan sejtvonalat is bevontunk, amely nem tartalmaz driver mutációkat (H838). Elemeztük a sejtek proliferációját és migrációs aktivitását mind egysejtes, mind kollektív migráció során normoxiás és hipoxiás (1% O<sub>2</sub>) körülmények között, scratch assay és videomikroszkópiás kísérletekkel. Továbbá, a hipoxiára adott sejtválaszhoz, az epiteliális-mezenhimális átmenethez, a proliferációhoz és az apoptózishoz kapcsolódó kulcsfontosságú gének és fehérjék változását Western blot technikával és qPCR-rel is vizsgáltuk.

**EREDMÉNYEK:** A krónikus hipoxia sejtekre gyakorolt hatása akut stresszorként jelentkezett. Általánosságban csökkent proliferációt figyeltünk meg hipoxiás körülmények között, apoptózis indukálása nélkül. Érdekes módon azt tapasztaltuk, hogy az egysejtes mozgás általában csökkent, míg a kollektív migráció a legtöbb sejtvonalban fokozódott hipoxia hatására. Emellett az EMT-markerek expressziójában is változásokat észleltünk, amelyek a hipoxia fokozott motilitás- és metasztázis-elősegítő hatását tükrözik.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Összegzőképpen, vizsgálatunk rámutatott arra, hogy a hipoxia a sejtvonaltól, expozíciós időtől és a migráció típusától függő hatásokat gyakorol a proliferációra, motilitásra és génexpresszióra. Eredményeink hozzájárulhatnak a metasztázis-képződés jobb megértéséhez és annak lehetséges kezeléséhez.

Támogatók: A 1018567. számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a KDP-2020 pályázati program finanszírozásában, valamint a TKP2021-EGA-44, NLP (2022-2.1.1-NL-2022-00010) és a K147410 projektek támogatásával valósult meg.

### Génexpressziós és terápiás összefüggések feltárása a tumor-hipoxia és az immunellenőrzőpont-gátlás területén

Svajda Laura, Cserepes Mihály, Tóvári József  
 Országos Onkológiai Intézet, Budapest

**CÉLKITŰZÉSEK:** A tumorhipoxia következményei kulcsfontosságú szerepet játszanak a tumorprogresszióban. A hipoxia által indukálható faktor-1 (HIF-1) aktiválódása révén számos, a tumor metabolizmusának modulálásában részt vevő gén átíródik, melyek eredményeként fokozódik a tejsav termelődése. A felhalmozódó tejsav savasítja a tumor-mikrokörnyezetet, ami kedvezőtlen hatással van a T-sejtek és a természetes ölüsejtek működésére. Az immunszuppresszív mielőtt tovább fokozza a programozott sejthalál-ligandum-1 (PD-L1) HIF-1 által kiváltott emelkedett átíródása is, mely a receptorához kapcsolódva blokkolja az immunválaszt. Ezek alapján felmerül a HIF-1, valamint az immunellenőrzőpont-gátlók kombinált terápiás alkalmazásának lehetősége, mely egyidejűleg csendesíti az oxigénhiány miatti kedvezőtlen változásokat és stimulálja az immunválaszt. Vizsgálataink arra irányultak, hogy a génexpressziós mintázatok alapján megállapítsuk a kombinált terápiák alkalmazásának létjogosultságát.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Az UCSC Xena platformot alkalmazva klinikai minták elemzésére és a The Cancer Genome Atlas (TCGA) emlő-, tüdő-, valamint vastagbél/végbél adatbázisait felhasználva tanulmányoztuk a három, Magyarországon leggyakrabban előforduló daganattípusban a HIF-1 és az NDRG1 célgén expressziójának teljes túlélésre gyakorolt hatásait, továbbá elemeztük a HIF-1α és a PD-L1 kifejeződése közötti összefüggéseket.

**EREDMÉNYEK:** A tüdő-, emlő- és vastagbél/végbélrák túlélési adatait vizsgálva egyértelmű összefüggést találtunk a teljes túlélés és a HIF-1 által indukált gén, az NDRG1 expressziója között. A TCGA génexpressziós adatbázisából származó klinikai minták elemzése alapján megfigyeltük, hogy a HIF-1α szintjének növekedése összefügg a PD-L1 expressziójának emelkedésével.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A HIF-1 és PD-L1 ko-expressziós összefüggéseire alapozva a HIF-1- és immunellenőrzőpont-gátlók kombinációja javíthatja a monoterápiák hatékonyságát és új terápiás lehetőségeket nyithat meg. Jövőbeli terveink között szerepel saját klinikai anyagok elemzése, valamint *in vivo* modellek felállítása a kombinált terápiák hatékonyságának tesztelésére.

A kutatást a Nemzeti Laboratóriumok Program keretében működő Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (2022-2.1.1-NL-2022-00010), a Magyar Tematikus Kiválósági Program (TKP2021-EGA-44) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal Magyar Tudományos Kutatási Alaprogramja (NKFIH-OTKA) K147410 (TJ) és PD142272 (CSM) pályázatai támogatták.

### Vesedaganatok terápiájának fejlesztése a hipoxia-jelűt modulációjával

Szavvas Csenge Anna<sup>1,2</sup>, Tóvári József<sup>1</sup>, Cserepes Tamás Mihály<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Doktoriskola, Budapest

**BEVEZETÉS:** A világossejtes vesekarcinóma (ccRCC) a vesedaganatok leggyakoribb típusa, amelyet gyakran késői stádiumban diagnosztizálnak, ami megnehezíti a kezelést és rontja a túlélési esélyeket. A ccRCC kialakulásában a von Hippel-Lindau (VHL) tumor-suppresszor funkciósökkentő vagy funkcióvesztő mutációi kulcs-szerepet játszanak, mivel ez a hipoxia által indukálható faktor (HIF) felhalmozódásához vezet.

**CÉLKITŰZÉS:** Kutatásunk célja annak vizsgálata, hogy a HIF-jelut befolyásoló hatóanyagok (HIF-inhibitor akriflavin, HIF-stimulátor roxadusztát) miként befolyásolják a TKI-k hatékonyságát vad típusú, VHL-mutáns és TKI-rezisztens sejteken.

**ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK:** Humán RCC-sejtvonalakon (Caki-1, SN12-C, A498, 786-O, UO-31) életképesség-vizsgálatokat végeztünk szulfuradamin B (SRB) kolorimetriás módszerrel, amely során meghatároztuk TKI-k, valamint a HIF-jelut befolyásoló gyógyszerek IC50-értékeit normoxiás (21% O<sub>2</sub>) és hipoxiás (1% O<sub>2</sub>) környezetben. A rezisztens sejtvonalakat a tápoldathoz kevert IC90 (24 h), majd folyamatos IC50 dózisu TKI-k adagolásával hoztuk létre. Vizsgálatainkat kiterjesztettük kombinációs kezelésekre, illetve 3D szferoid modellrendszerre is. Fehérjeszinten megvizsgáltuk (Western blot) a proliferációs és epiteliális-mezenhimális átmenet (EMT) markereket, rezisztencia-transzportereket, illetve a HIF jelenlétét a különböző kezelésekk mellett. Emellett VHL-mutációra genotipizáltuk a meglévő betegeredetű tumorxenograft (PDX) modelljeinket.

**EREDMÉNYEK:** Az öt vizsgált sejtvonal hasonlóan reagált a pazopanib- és akriflavinkezelésekre. A szunitinibkezelés mellett néhány esetben hipoxiás eltérés mutatkozott. A roxadusztát esetében az UO-31 sejtvonal mutatta a legnagyobb érzékenységet, míg a többi sejtvonal magas életképessége még nagy dózisok esetén is fennállt, illetve hipoxia hatására némely sejtvonal életképessége nőtt. A TKI és HIF-modulátor terápiák kombinációi szintén hatékonyak bizonyultak. Sikerült kimutatnunk a kombinációs kezelésekk fehérjeszintű hatásait a sejtsztódásra, az EMT-re és a HIF fehérjékre vonatkozóan. Sikerült azonosítani a VHL-mutációkat a PDX modellekben. A kísérleteink során sikeresen meghatároztuk a TKI-k és HIF-modulátorok, valamint ezek kombinációjának IC50 értékeit 2D sejtenyészetekben és 3D szferoidokon, illetve fehérjeszinten megvizsgáltuk hatásukat a daganatsejtek proliferációjára, inváziós fenotípusára, drogtranszporterek jelenlétére és a HIF mennyiségének változásaira.

### Izominvazív húgyhólyagdaganat online adaptív sugárkezelése individuális margó létrehozásával

Varga Levente<sup>1</sup>, Gáldi Ádám<sup>1,2</sup>, Pulugor Dóra<sup>3</sup>, Nahaji István<sup>1</sup>, Gesztesi László<sup>1</sup>, Jorgo Kliton<sup>1,4</sup>, Poósz Márton<sup>1</sup>, Herein András<sup>1</sup>, Szegedi Domonkos<sup>1</sup>, Takácsi-Nagy Zoltán<sup>1,4</sup>, Polgár Csaba<sup>1,4</sup>, Ágoston Péter<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest; <sup>2</sup>Semmelweis Egyetem; <sup>3</sup>Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola; <sup>4</sup>Általános Orvostudományi Kar, <sup>5</sup>Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

**BEVEZETÉS:** A húgyhólyag külső sugárkezelése során a klinikai célterefogat (CTV) napi alaki és térfogati változatossága miatt nagy tervezési térfogatokra (PTV) van szükség. Az online adaptív radioterápiával (oART), a napi anatómiai változásokhoz alkalmazkodó tervekkel csökkenthető a PTV, így az ép szövetek dózisterhelése.

**CÉLKITŰZÉSEK:** Egyedi, adaptív CTV-PTV margó számolása, tervezési céltérfogat csökkentése.

**BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:** 2022. 06. 10. és 2023. 04. 14. között 8 betegnél végeztünk izominvazív hólyagdaganat miatt oART-t. A 8 páciens 239 frakciójának 496 „cone beam” CT (CBCT) képanyagát

felhasználva ugyanazon betegeknél megvizsgáltuk retrospektíven az oART és a képvezérelt, intenzitásmódulált kezeléseknél (IGRT/IMRT) alkalmazott PTV-k térfogati és lefedettségbeli különbségeit. Az Országos Onkológiai Intézet protokollja szerint a CTV-nek a húgyhólyag felett meg (külső kontúrral), az IGRT/IMRT-nél a PTV-t a CTV 18 mm-es, izotropikus kiterjesztésével kaptuk, míg az oART során az első 3 frakció intraadaptációs CTV-változásait figyelembe véve létrehoztunk egy betegspecifikus PTV-margót.

**EREDMÉNYEK:** A kezelések időtartama átlagosan 14,8 perc (tartomány: 7–49 perc) volt. oART-vel és IGRT/IMRT-vel a PTV átlagosan 296,8 cm<sup>3</sup> (tart.: 114,5–810,4 cm<sup>3</sup>) és 416,5 cm<sup>3</sup> (tart.: 188,2–991,3 cm<sup>3</sup>) volt, ami 30%-os csökkenést jelent. Ezzel az új technikával a feleslegesen besugárzott ép szövetek térfogata átlagosan 43,9%-kal csökkent. A CTV-tévesztés IGRT/IMRT-vel 13 alkalommal, átlagosan 9,4 cm<sup>3</sup> (tart.: 0,4–56,4 cm<sup>3</sup>, SD: 15,73), míg oART esetében 7 alkalommal, átlagosan 4 cm<sup>3</sup> (tart.: 0,4–21,2 cm<sup>3</sup>, SD: 7,6) volt.

**KÖVETKEZTETÉSEK:** Az oART során alkalmazott betegspecifikus margó segítségével csökkenthető a PTV, ezáltal az ép szövetek dózisterhelése, azonos vagy jobb lefedettség mellett.