
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

DR. DANK MAGDOLNA DR. LENGYEL ERZSÉBET	233	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK A DAGANATOS BETEGSÉGEK KLINIKAI TÜNETEI, KÓRISMÉJE ÉS STÁDIUMBEOSZTÁSA
DR. TÍMÁR JÓZSEF	250	A MELANOMAPROGRESSZIÓ IMMUNGENETIKÁJA: KLINIKAI ONKOLÓGIAI TANULSÁGOK
DR. KISS ESZTER DR. WERLING KLÁRA	255	AZ AUTOFÁGIA SZEREPE HEPATITIS C-VÍRUS FERTŐZÉSBEN
DR. SZEPES ZOLTÁN DR. BOR RENÁTA DR. FÁBIÁN ANNA	261	MIKROSZKÓPOS COLITIS: EGY ALULDIAGNOSZTIZÁLT GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG
DR. NÉMETH JULIANNA	268	ÉTELALLERGIÁK ÉS ÉTELINTOLERANCIÁK LABORATÓRIUMI KÓRISMÉJE
DR. LIPPAI DÓRA DR. MADÁCSY LÁSZLÓ DR. SZAKONYI JÓZSEF DR. MOLNÁR TÍMEA DR. TULASSAY ZSOLT	273	ESETISMERTETÉS A MELANOMA MALIGNUM VÉKONYBÉLÁTTÉTÉNEK KIMUTATÁSA KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIÁVAL
DR. FORRAI JUDIT	276	IN MEMORIAM PROF. DR. BÁNÓCZY JOLÁN EMLÉKÉRE (1929–2016)

MARTON ÁRPÁD	278	MŰVÉSZET „ÜGÖNCSEK FIGURÁK, DE INKÁBB SZENTÖK”. ÚJJÁSZÜLETETT KÖZÉPKORI FALKÉPEK TÁPÉN
PALLÓS TAMÁS	281	AHOGY LISZT LÁTHATTA...
	284	KONGRESSZUSI ELŐZETES A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 46. NAGYGYŰLÉSE

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2016/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Simon Kornél: Egységes belgyógyászat – utópia vagy realitás?

Janka Zoltán: Quo Vadis Medicina? Directio psychiatriae neuroscientia est

Kovács L. Gábor: Laboratóriumi medicina: mit hozhat a jövő?

Zeher Margit: Autoimmunitás közönséges variábilis immunhiányban

Bajor Judit: Coeliakia – 2016

Mezősi Emese: Amit a differenciált pajzsmirigyrákról tudni kell

Dr. Gráf László, Dr. Kocsis Judit: A colorectalis daganatok kezelése

Rurik Imre: Az elhízás jelentősége az alapellátásban, tények, problémák, lehetőségek

Dr. Berta Gyula: Diagnózis ecsettel (betegségek ábrázolása a képzőművészetben)

Marton Árpád: Virágos kert vala ... Thaler Tamás kiállítása elé

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Dank Magdolna

Belgyógyász, klinikai onkológus és farmakológus, a Semmelweis Egyetem Onkológiai Központjának igazgatója, habilitált egyetemi docens. PhD-munkáját emlőrákból, habilitációját gyomorrákból írta a Patológiai Doktori Iskolában, melynek titkára is egyben, altémavezető. Hazai és nemzetközi tudományos társaságok aktív tagja.

Dr. Kiss Eszter

Általános orvosi diplomáját 2014-ben szerezte a Semmelweis Egyetemen. Jelenleg a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Gasztroenterológiai Profilján belgyógyász rezidens. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, hepatológia.

Dr. Lippai Dóra

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján gasztroenterológiai szakorvos jelölt. Az esettanulmány alapját a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának kapszulás endoszkópos betegek képezték.

Dr. Németh Julianna

1976-ban végzett a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1979 óta a laboratóriumi vizsgálatok szakorvosa. Jelenlegi munkahelye a Synlab Hungary Kft., ahol a Budapesti Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriumát vezeti. Szakmai érdeklődési területe többek között a gyomor-bél rendszeri betegségek laboratóriumi diagnosztikája, az új diagnosztikai lehetőségek alkalmazása.

Dr. Szepes Zoltán Gábor

Egyetemi adjunktus. 1995-ben szerzett általános orvosi diplomát a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. 1995-1998 között PhD-hallgató volt a Neuroendokrin programban, majd 1999-től a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, 2014 júniusa óta az endoszkópos labor helyettes vezetője. 2015-ben habilitált (Endosonographia. A szteroidrefrakter állapot gyógyszeres kezelése IBD-ben). Érdeklődési területe a gasztroenterológia: gyulladásos bélbetegségek, vastagbél-tumörök klinikopatológiai és génexpressziós vizsgálatai, endoszkópos vizsgálatok, operatív endoszkópiák, onkológiai endoszkópiák, endoszkópos ultrahang (EUH), EUH finomtü-biopszia (EUH-FNA), terápiás EUH-vizsgálat.

Dr. Tímár József

Patológus, molekuláris genetikai diagnosztika, az MTA doktora, jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetének igazgatója. 1976 és 1998 között a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének volt egyetemi tanára, 1999–2008 között az Országos Onkológiai Intézet Tumorprogressziós Osztályának vezetője. Kutatási területe a daganatok áttétképzésének molekuláris mechanizmusa kísérleti rendszerekben és klinikai körülmények között. Alapító főszerkesztője a Pathology Oncology Research és főszerkesztője a Magyar Onkológia folyóiratoknak, szerkesztőbizottsági tagja a Clinical and Experimental Metastasis és a Cancer Metastasis Reviews folyóiratoknak.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztorny Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahan Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Márvásvárhegy)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2016

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztési közlemény megjelenítésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinkai Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülni az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikusán javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálólétesítményeket (elektrokardiográfia), biopszia, komputertomográf, gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelní (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bel1.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánsága alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Elő személy felismerhető képeinek közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. szemelty használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.

A DAGANATOS BETEGSÉGEK KLINIKAI TÜNETEI, KÓRISMÉJE ÉS STÁDIUMBEOSZTÁSA

Dr. Dank Magdolna⁽¹⁾, Dr. Lengyel Erzsébet⁽²⁾

(1) Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ

(2) Bajcsy Zsilinszky Kórház, Onkológia

ÖSSZEFOGLALÁS: A közlemény ismerteti a belgyógyászok számára fontos onkológiai alapismereteket. Részletesen tárgyalja a daganatok típusait és klinikai viselkedését, főbb tüneteit, valamint a daganatok kialakulásának hipotéziseit. A szerzők táblázatban bemutatják a daganatok kialakulására hajlamosító etiológiai tényezőket, epidemiológiai adatokat és az emlőrák, a méhnyakrák, valamint a colorectalis daganatok szűrési programjait. A daganatos betegségek kórisméjének felállításához egyformán fontos a beteg panaszainak meghallgatása, a fizikális és eszközös vizsgálatok, a laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai módszerek, valamint a végső szövettani diagnózis. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a rosszindulatú daganat diagnózisa felállításának feltétele továbbra is a szövettani vizsgálat. A daganatos betegségek stádiumbeosztása az elsődleges tumorméret (T), a nyirokcsomó-érintettség (N) és a távoli áttétek (M) jelenléte alapján történik. Megkülönböztetnek klinikai és patológiai TNM rendszert. A klinikai TNM (cTNM) meghatározás különböző képalkotó vizsgálatok alapján történik, a patológiai TNM-et (pTNM) a műtétet követő patológiai vizsgálat határozza meg. A daganatok kezelésében a szerzők ismertetik a sebészi onkológia, a sugárterápia, a kemo- és hormonterápia, valamint a biológiai terápiák típusait, a kezelési elveket, a főbb mellékhatásokat és a szupportív kezelés jelentőségét.

Kulcsszavak: daganat, szűrés, képalkotó vizsgálatok, sugárterápia, kemoterápia, mellékhatás, szupportív kezelés

Dank M, Lengyel E: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS AND STAGING OF TUMORS

SUMMARY: This article is summarizing a basic oncological knowledge which is important and useful for every internal medicine specialists in the daily routine. We are discussing the types and clinical behaviour of solid tumors, the most important symptoms and the leading hypotheses of cancer development. The authors are presenting relevant etiological, epidemiological and screening data regarding breast cancer, cervix cancer and colorectal cancer. For the diagnosis of malignant diseases, we have to be informed about the main complaints of the patient, the results of every physical and instrumental examinations (laboratory and diagnostic imaging results), moreover, about the results of the performed histological analyses. The authors highlighted that the diagnosis of malignancies is still based on the pathological examination. Data about tumor size (T) and the onset of nodal (N) or distant metastases (M) are still the main basis of tumor staging. Clinical and pathological TNM is defined in the daily practice. Clinical TNM (cTNM) is based on the results of diagnostic imaging examinations, while pathological TNM (pTNM) is defined after the histological evaluation of the surgical specimens. Regarding the treatment of solid tumors, this article discusses the main aspects of surgical oncology, radiation therapy, chemo-, hormonal- and biological therapies, thereafter the management of side effects are also presented together with the main supportive therapeutic approaches.

Keywords: cancer, screening, imaging modalities, radiation therapy, chemotherapy, side effect, supportive therapy

Magy Belorv Arch 2016; 69: 233–249.

A szív- és érrendszeri betegségek után a legtöbb halálos esetet a daganatos betegségek okozzák. A daganatos betegségek klinikai viselkedésük és patológiai megítélésük alapján lehetnek jó-, illetve rosszindulatúak.

Az emberben keletkező daganatok nagy része jóindulatú. Általában jól körülírtak, és lassú helyi növekedés jellemző rájuk. Környezeti invázió vagy áttétképződés nem fordul elő. A jóindulatú daganatok elhelyezkedésük miatt okozhatnak tüneteket.

Az agyalapi mirigy jóindulatú daganata például a közvetlen közelben elhelyezkedő látóideg-keresztvezetést nyomva látótérkieséssel járhat. A klinikai gyakorlatban gyakran találkozunk intramedullárisan elhelyezkedő jóindulatú daganatokkal, ilyen például a lipoma és az ependymoma. Ezek elhelyezkedésüktől függően különböző kompressziós tüneteket válthatnak ki. Leggyakrabban

előforduló tünetek: gyöki fájdalom az ideggyökök kompressziója következtében, izomgyengeség és járászavar az izmok mozgásáért felelős idegrostok érintettsége miatt, zsibbadás, csökkent fájdalom-, tapintás- és hőérzés az érzőrostok érintettsége következtében. A vegetatív idegrendszer zavara vizeletürítési nehézség (retenció) vagy vizelettartási zavar (inkontinencia), illetve impotencia képében jelenhet meg. Ezen kívül az endokrin rendszer jóindulatú daganatai hormontermelésük miatt okozhatnak tüneteket/panaszokat. Ilyen például a pajzsmirigy-adenoma, amely a pajzsmirigyműködés zavarához vezethet, vagy a növekedési hormont termelő agyalapi mirigy adenoma, amely acromegaliát idézhet elő. A jóindulatú daganatok kiújulásának kockázata a teljes sebészi eltávolítás után jóval kisebb, mint a malignus elváltozások esetében.

A malignus daganatok legfőbb jellemzői a lokális növekedés, ami lehet agresszív is, a morfológiai eltérés az alapszövettől (grade) és az áttétképzési potenciál. A differenciáltság vagy grade azt fejezi ki, hogy a daganatsejtek mennyire hasonlítanak a kiindulási szövet sejtjeire. A daganatok egy része nem hordozza a malignitás minden kritériumát, ezeket intermedier maligni-

tású (borderline) tumoroknak nevezzük. Tipikus példája a basalioma, amely lokálisan invazívan terjed, azonban ritkán jár áttétképződéssel, vagy a fibromatosisok, amelyek soha nem adnak áttétet.

Sejtszinten a rák genetikai betegség, a sejtprolifrációt szabályozó génekben bekövetkező mutációk következtében alakul ki. A mutációk egy része öröklődik, másik részét környezeti karcinogének, vírusok vagy egyéb tényezők okozzák. A daganatképződéshez a sejt normális DNS-állományában egynél több mutáció szükséges. Megkülönböztetünk ún. „driver” (írányító) és „passenger” (utazó) mutációkat. A driver mutációk növekedési előnnyel ruházzák fel a sejteket, ezáltal vesznek részt a daganatképzésben. Egyik fontos altípusa a rezisztencia mutáció, amely rezisztenssé teszi a daganatsejteket az aktuálisan alkalmazott daganatellenes terápiára. Az ún. passenger DNS-mutációk nem vesznek részt a daganatképződésben.

A daganatképződéssel kapcsolatban megkülönböztetünk onkogén és szuppresszor géneket. Az onkogének a humán genom protoonkogénjeiből (pl. RAS család) alakulnak ki funkcionyeréssel járó mutációk következtében. A protoonkogének a sejtek természetes

1. táblázat. Növekedési faktor jelátviteli utak

Növekedési faktor receptor	Szerepe a karcinogenezisben/Példák
ERBB család: szerkezeti rokon receptorok, képesek a TK doméneket tartalmazó homo- vagy heterodimerek alakítására (kivéve ERBB3 vagy HER3) (Nat Rev Cancer 2005; 5: 341.)	
EGFR (ERBB1)	EGFR-mutáció tüdőrákban, EGFR-overexpresszió tüdő adenocarcinomában, glioblastomában, HNSCC-ben
ERBB2 (HER2)	ERBB2- (HER2-) amplifikáció és ERBB2- (HER2-) overexpresszió: emlőrák, gyomorrák.
ERBB3 (HER3) és ERBB4 (HER4)	Dimerizáció a család más tagjaival, overexpresszió számos malignus daganatban
FGFRs: FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, (Nat Rev Drug Discov 2009;8:235)	EGFR1-mutáció glioblastomában és -amplifikáció laphámsejtes NSCLC-ben FGFR3-mutáció és FGFR3-overexpresszió hólyagrákban
MET (HGFR)	MET-mutáció sporadikus/hereditaer papillaris RCC-kben
KIT	KIT-mutáció GIST-ben, melanomában, hízósejtes leukaemiában
PDGFRA	PDGFRA-mutáció GIST-ben; szerepe van az angiogenesisben is
VEGFR	Angiogenesisben, overexpresszió számos daganatban
IGF1R	Inzulin-jelátvitel, potenciálisan hajlamosít számos daganatra

HER: humán epidermalis növekedési faktor receptor; FGFR: fibroblast növekedési faktor receptor; HGFR: hepatocytá növekedési faktor receptor; KIT: tirozin-proteinkináz; PDGFRA: thrombocytá növekedési faktor; VEGFR: érképzésért felelős növekedési faktor receptor; IGF1R: inzulinszerű növekedési faktor-1 receptor; EGFR: epidermalis növekedési faktor receptor; NSCLC: nem kis-sejtes tüdőcarcinoma; HNSCC: laphám szövettanú fej-nyak tumor; GIST: gastrointestinalis stroma tumor; RCC: vesesejtes carcinoma

alkotórészei, proteinek (növekedési faktorok, növekedési faktor receptorok stb.) kódolnak, amelyeknek alapvető szerepük van a sejtnövekedés és -differenciálódás szabályozásában, az apoptózis gátlásában (1. és 2. táblázat).

A tumorszuppresszor gének olyan recesszív gének, amelyek a sejtproliferáció szabályozásában vesznek részt (pl. p53). A funkcióvesztéssel járó mutációk következtében a szuppresszor gének inaktiválódnak, gátló funkciójuk kiesik, amely daganat kialakulásához vezet. Úgy tűnik, hogy a humán daganatok kialakulásában a szuppresszor funkció elvesztése lényegesen fontosabb, mint a protoonkogén-onkogén aktiváció. Az onkogénaktiváció és a szuppresszor gének inaktivációja között fennálló egyensúly megbomlása a daganat kialakulásának kedvez. Jelenleg több mint 20 protoonkogént ismerünk, ezek termékei a sejtmagban, citoplazmában és a plazmamembránban megtalálható fehérjék. A protoonkogén egyik alléljában bekövetkező mutáció (domináns) daganatképződéshez vezet. A protoonkogének aktiválódásának három fő útja van:

- mutációk a protoonkogénen belül vagy annak szabályozó régióján (promoter régió),
- génamplifikáció,
- kromoszómatranszlokáció.

A kromoszómatranszlokációra gyakran emlegetett példa a Philadelphia-kromoszóma, amely a 9. és a 22. kromoszóma hosszú karjainak reciprokon transzlokációjából jön létre, és a krónikus myeloid leukaemiával, illetve a leukaemia egyéb típusaival hozható összefüggésbe.

A tumorszuppresszor gének, pontosabban az általuk kódolt fehérjék a sejtciklus szabályozásában, az apoptózis elősegítésében, a sejtproliferáció blokkolásában, az áttét kialakulásának gátlásában és a DNS-repairben vesznek részt. A tumorszuppresszor géneknek 3 fő csoportját különböztetjük meg: az ún. „caretaker” géneket, a „gatekeeper” géneket és a „landscaper” géneket. A szuppresszor gének (TP53, APC) a két csapás (two hit) hipotézist követik, amely szerint mindkét allél – amely az adott proteint kódolja – károsodik, mielőtt a daganat manifesztálódna, mivel az egyik allél károsodását követően a másik még tudja termelni a megfelelő proteint. Az onkogének expressziója mikroRNS-szabályozás alatt áll. A mikroRNS-ben bekövetkező mutációk az onkogének aktivációjához vezetnek. Az onkogének és a tumorszuppresszor gének számos onkológiai kezelés célpontjai.

Speciális gének:

- BRCA1/2 mutáció megtalálható az öröklődő emlőrák többségében. A BRCA1/2 mutációt hordozó nőkben 55-85% az emlődaganat kialakulásának kockázata életük folyamán. A BRCA1 mutációt hordozókban 40%, a BRCA2 mutációt hordozókban 18% az esélye az ovari-

2. táblázat. Növekedési faktor jelátviteli utak

MAPK jelút	
RAS	KRAS-mutáció a leggyakoribb carcinomákban: 90% pancreasrák, 35% CRC, 25% NSCLC, 20% súlyos petefészekrák, 15% pajzsmirigyrák, számos más daganatban is
RAF	BRAF-mutáció melanomában, CRC-ben, hajás sejtes leukaemiában, Langerhans-histiocytosisban
MEK	Ritka MAP2K1- (MEK-) mutáció számos malignus elváltozásban
ERK	MAPK1 (ERK) eltérései: korábban nem mutatták ki humán cc-kban
NF1	Az NF1 tumorszuppresszor gén mutációja I. típusú neurofibromatosisban (von Recklinghausen-betegség) és juvenilis myelocytás leukaemiában

RAS: rat sarcoma; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RAF: rapidly accelerated fibrosarcoma; BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; NF1: neurofibromatosis 1 gén; NSCLC: nem kisesejtes tüdőcarcinoma; CRC: colorectalis carcinoma; MAPK: mitogénaktivált proteinkináz

umcarcinoma kialakulásának. Férfiakban az emlő- és prostatadaganat incidenciája emelkedett.

- Az RB1 gén a 13-as kromoszómán helyezkedik el, egy, a sejtmagban elhelyezkedő fehérjét kódol, amely szuppresszor génként működik. Az RB1 gén mindkét allélján bekövetkező mutáció a főként gyermekkorban előforduló retinoblastoma kialakulásához vezet.
- Az APC gén az 5-ös kromoszómán helyezkedik el. A familiáris adenomatosis polyposis (FAP) az APC gén mutációi következtében jön létre, amely vastagbélrák kialakulására hajlamosít. A daganat kialakulása többlépcsős folyamat.

Genetikai (szomatikus) mutációkat számos karcinogén faktor okozhat, amelyek a 3. táblázatban láthatók.

A daganatos betegségek epidemiológiája

A daganatok előfordulásának gyakorisága számos tényezőtől függ. Az életkor előrehaladásával gyakoribbá válnak. A harmadik évtized felett előfordulásuk a korrall emelkedik, és az egyes daganatokra jellemző életkorban tetőzik. Férfiakban a daganatok valamivel nagyobb számban fordulnak elő, mint nőkben. Természetesen ez alól kivétel az emlő- és nőgyógyászati daganat. Ezen kívül az epehólyag- és epeúti, a pajzsmirigyrák és a bőrmelanoma előfordulási aránya nőkben magasabb. Társadalmi és gazdasági tényezők, mint például jövedelem, iskolázottság és egészségtudatos-

3. táblázat. A daganatos betegségek etiológiai tényezői

Tényező	Ráktípus(ok)
Dohányzás A daganatos halálozások 33%-át az USA-ban a dohányzás okozza (IARC: World Cancer Report 2010) A dohányzás és a tüdőrák kapcsoltágát közlő első nagy vizsgálatok 1950-ben jelentek meg (BMJ 1950; 2: 739., JAMA 1950: 143; 329.) Dohányzásfüggő karcinogenezis: Dohányzás – többszörös karcinogén hatás – adduktok – kódolási hiba – mutációk	Tüdő, garat, orrüreg, szájüreg, nyelőcső, máj, hasnyálmirigy, méhnyak, hólyag, leukaemia, vastagbél-végbél
Fertőzések Hepatitis C-vírus Hepatitis B-vírus Epstein-Barr-vírus Herpes simplex vírus 8 HPV Polyomavírus JC vírus HTLV-1 HIV-hez társuló Helicobacter pylori Schistosomiasis	Máj Máj Burkitt-lymphoma, orr-garat, Hodgkin-lymphoma Kaposi-sarcoma, tüdőeffúziós lymphoma, Castleman-kór Anogenitalis és szájüregi Merkel-sejtes carcinoma Progresszív multifokális leukoencephalopathia Felnőtt T-sejtes leukaemia/lymphoma Kaposi-sarcoma, méhnyak, különféle NHL-ek Gyomor Hólyag (laphámsejtes)
Gyulladásos folyamatok Akut és krónikus gyulladás több daganat kialakulásában is szerephez jut	Refluxoesophagitis – Barrett-oesophagitis – nyelőcsőrák, Májcirrhosis: májrák Krónikus pancreatitis: hasnyálmirigyrák
Kémiai hatások Azbeszt, szilikon Radon, nikkel, por, arzén, króm Alkohol Aromás aminok Kadmium Bentén Füstölt, sózott, fűszeres ételek Aflatoxin Ösztrogén (hormonpótló kezelés) Androgének Immunszuppresszív szerek	Tüdőrák, mesothelioma Tüdő Szájüreg, nyelőcső, máj Hólyag Prostata Leukaemia Gyomor Máj Emlő, endometrium Prostata NHL
Fizikai hatások Ionizáló sugárzás (Csernobil, atombomba) UV fény	Pajzsmirigy, leukaemia, más szolid tumorok Melanoma malignum
Életviteli hatások Elhízás Étrend – összetett hatás Béta-karotin (JAMA 2003; 290: 476., JNCI 1996; 88: 1550.)	Emlő, endometrium, prostata, nyelőcső Tüdőrák okozta halálozás növekedése

ság összefüggést mutatnak a daganatok előfordulásának gyakoriságával. A daganatok földrajzi megoszlása különböző. A megbetegedési és halálozási mutatók időben változnak ugyanazon lakosságcsoporton, országban belül, vagy akár a nemzetközi skálán is. Ezek a változások elsősorban az ember környezetében levő, a

daganat kialakulását elősegítő tényezők (ökológiai, életmód, gazdasági, kulturális) módosulására utalnak. Az életmód szerepének a daganatok kialakulásában egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak. A dohányzással, alkoholfogyasztással kapcsolatos szokások, a helytelen táplálkozás, a túlzott napozás, drogfogyasz-

tás külön-külön és együttesen is hozzájárulhatnak a daganat kialakulásához. A világon körülbelül 50 millió haláleset következik be évente, és kb. 8,2 millióra tehető a daganattal összefüggő halálozás a WHO 2012-es adatai alapján. Az új daganatos esetek száma megközelítőleg 14 millió, és várhatóan ez a szám a következő két évtizedben 70%-kal emelkedni fog. A halálozási statisztikában első helyen áll a tüdőrák, ezt követi a máj-, vastag- és végbélrák, a gyomorrák, valamint az emlőrák. Férfiakban a tüdő-, prostata-, colorectalis, gyomor és primer májrák, nőkben az emlő-, colorectalis, tüdő-, méhnyak- és gyomorrák az öt leggyakoribb daganat. Ma már egyértelmű a genetikai és környezeti faktorok szerepe a daganat kialakulásában. A daganatos halálozás egyharmada a következő öt rizikófaktorral függ össze: magas testtömegindex (BMI), kis mennyiségű gyümölcs- és zöldségfogyasztás, mozgáshiány, dohányzás és alkoholfogyasztás. A dohányzás a legjelentősebb rizikófaktor, az összes daganattal összefüggő halálozás 20%-át és a tüdőrákhalálozás kb. 70%-át okozza. A daganatok kb. 50%-a megelőzhető az életmód változtatásával és a környezeti rizikófaktorok csökkentésével, ezért a megelőzés mindinkább előtérbe kerül a különböző országok egészségügyi programjában. Európán belül különösen magasak a halálozási mutatók Magyarországon. A magyar népesség egészségi állapota kiemelkedően rossz. Ez elsősorban az önpusztító életmóddal és a szűrési programok hiányával hozható összefüggésbe. 2003-ig a daganattal összefüggő halálozás folyamatos emelkedése, majd ezt követően ennek stagnálása volt megfigyelhető. Az európai és magyarországi daganat-előfordulási és halálozási adatok a 3., 4. és 5. táblázatban láthatóak.

Szűrővizsgálatok

A szűrés a szekunder rákprevenció módszere, amikor tünetmentes emberekben vizsgáljuk és azonosítjuk a daganatos betegséget. A primer prevenció célja a daganatos incidencia és mortalitás csökkentése pl. dohányzásleszoktatással, rákvírusok elleni vakcinációval, a napfény kerülésével vagy kemoprevencióval. A szűrővizsgálatok célja a rák korai felfedezése és a rákkal összefüggő mortalitás csökkentése. A szűrési program csak olyan betegségekben hatékony, amelyek természetes lefolyása jól ismert, korai stádiumban kimutathatók és eredményesebben kezelhetők, mint késői stádiumban. A szűrési teszt akkor jó, ha szenzitív és specifikus, biztonságos és nem drága. Pozitív szűrési eredmény esetén fontos, hogy elérhetőek legyenek a diagnózishoz szükséges eszközök és a magas szintű kezelés (minimális morbiditás és mortalitás). A szűrést rendszeresen, meghatározott időközökben kell végezni. A szűrésből származó haszonnak nagyobbak kell lennie, mint a belőle származó esetleges fizikai és pszichológiai károsodásnak. Természetesen a költségeket is figyelembe kell venni. A nemzetközi szűrési programok nem egységesek, az irányelvek (NCCN, ASCO,

4. táblázat. Daganatos halálozás Európában, 2011-ben és 2012-ben (100 000 lakosra)

Ország/Év	2011	2012
Ausztria	256,27	255,52
Belgium	267,56	260,05
Bulgária	229,12	248,68
Ciprus	195,76	205,55
Csehország	301,25	298,33
Dánia	317,34	315,4
Egyesült Királyság	286,36	286,33
Finnország	225,85	223,67
Görögország	244,44	247,31
Hollandia	300,35	297,48
Írország	298,77	287,33
Lengyelország	297,44	299,98
Lettország	300,82	305,34
Litvánia	284,17	278,14
Luxemburg	267,64	265,8
Magyarország	357,3	361,11
Németország	257,49	253,28
Olaszország	260,66	258,13
Portugália	245,3	244,62
Románia	265,35	268,51
Spanyolország	244,07	242,65
Svédország	238,13	239,38
Szerbia	299,56	301,55
Szlovákia	325,78	319,58
Szlovénia	318,74	305,42
Európai Unió tagállamai	268,63	267,21

Forrás: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>

ACS, USPSTF) eltérők. Jelenleg az emlőrák, méhnyakrák, colorectalis daganatok, tüdő- és prostatadaganatok esetén folynak szűrési programok.

Ma már elfogadott, hogy az emlőrák mammográfiás szűrése csökkenti a mortalitást. A szűrés legegyszerűbb formája az önvizsgálat, amelyet 20 éves kor felett havonta ajánlott elvégezni. Hatékonyabb formája, ha betanított egészségügyi dolgozó végzi a fizikális emlővizsgálatot. A leghatékonyabb és legköltségesebb a mammográfiás vizsgálat. Általában a különböző ajánlások 40 év felett 2 évente javasolják a klinikai emlővizsgálat mellett a mammográfiás szűrést és tudatos magatartás betartását. 75 év felett nem bizonyított az emlőrákszűrés túlélést javító hatása. Az Egyesült Királyságban az emlőrákszűrést 50 és 70 év között, 3 évente végzik. Magyarországon 45–65 éves nők részére ingyenes a mellrákszűrés, amelyre kétfévente névre szóló meghívót küldenek postai úton. A nagy kockázatú nők esetében (BRCA1 és 2 mutációt hordozóknak), akiknél a családon belül a közvetlen felmenőnél (az anyánál) vagy oldalágon (pl. a lánytestvérnél) emlőrák

5. táblázat. A rosszindulatú daganatok előfordulási gyakorisága Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2009–2011 között

Lokalizáció	2009			2010			2011		
	Férfi	Nő	Össz.	Férfi	Nő	Össz.	Férfi	Nő	Össz.
Tüdő	7 136	4 090	11 226	6 629	3 930	10 559	6 804	4 222	11 026
Colorectalis	5 118	4 496	9 614	5 184	4 385	9 569	5 484	4 642	10 126
Emlő	130	6 941	7 071	104	6 844	6 948	81	7 069	7 150
Ajak és szájüreg	2 631	865	3 496	2 697	892	3 589	2 638	903	3 541
Prostata	3 685		3 685	3 460		3 460	4 201		4 201
Nyirok- és vérképzőrendszer	1 946	2 061	4 007	1 932	1 971	3 903	2 006	2 123	4 129
Húgyhólyag	2 026	866	2 892	1 775	795	2 570	2 077	985	3 062
Gyomor	1 385	1 067	2 452	1 249	1 005	2 254	1 310	1 064	2 374
Vese	1 258	1 008	2 266	1 148	886	2 034	1 367	1 044	2 411
Többi daganattípus	10 117	11 940	22 057	9 693	11 914	21 607	9 351	11 743	21 094
ÖSSZESEN	35 432	33 334	68 766	33 871	32 622	66 493	35 319	33 795	69 114
Bőrdaganatok	5 442	6 640	12 082	5 077	6 313	11 390	6 107	7 542	13 649
MINDÖSSZESEN	40 874	39 974	80 848	38 948	38 935	77 883	41 426	41 337	82 763

fordult elő, ajánlott a mammográfiás alapfelvételt korábban, 45 éves kor előtt először elvégezni.

A prostatarákszűrés nem része a szűrőprogramoknak, így hazánkban sincs. PSA-meghatározás és rectalis UH-vizsgálat mutathatja ki a korai betegséget. Nem bizonyított azonban, hogy a prostataszűrés javítja túlélést.

Hazánkban a tüdőszűrő állomásokat a tbc detektálására hozták létre. A mellkas-röntgenfelvétel nem alkalmas a korai stádiumú tüődaganatok szűrésére. Az évente végzett kis dózisu helikális CT-vizsgálat 20%-os előnyt mutatott a tüdőrákspecifikus mortalitás tekintetében. Az Amerikai Rák Társaság nem javasolja a kis dózisu CT-vizsgálatot az egész amerikai népesség szűrésére. Ajánlott jó általános állapotú dohányosoknak, legalább 30 betegévi dohányzási anamnézissel, vagy aki 15 éven belül szokott le a dohányzásról.

A magyarországi irányelv a méhnyakszűrést 25–65 éves korosztályban javasolja 3 évente. Hazánkban a szervezett méhnyakszűrés 2003 óta működik folyamatosan. Sajnos a részvétel alacsony, a nőknek csak alig egyharmada jelenik meg a szűrésen. 2013-ban a citológiai vizsgálaton való részvétel aránya 32% volt. Az USA-ban a méhnyakszűrést szexuálisan aktív nőknél 21 éves kortól ajánlott elvégezni, mivel 21 éves kor alatt ritkán fordul elő. A 21–29 éves korosztályban 3 évente citológiai vizsgálat, 30–65 éveseknek 5 évente citológia + HPV-DNS teszt vagy 3 évente citológiai vizsgálat javasolt.

A vastagbéliszűrés két szempontból is előnyös: egyrészt a korai stádiumú esetek felfedezése javítja a teljes gyógyulás esélyét, másrészt a jóindulatú polypusok időben történő detektálása és endoszkópos eltávolítása (polypectomia) megelőzi a későbbi rosszindulatú

betegségek kialakulását. Vastagbéliszűrés átlagos kockázat (kórtörténetében nem szerepel polypus, colorectalis daganat vagy gyulladásos bélbetegség és a családi anamnézis negatív) 50–75 éves korosztályban ajánlott. Ezekben az egyénekben javasolt az évenként végzett magas szenzitivitású székletteszt (széklet okkult vérteszt vagy immunkémiai vizsgálat). Könnyen elvégezhető, olcsó, kockázatmentes vizsgálat. Kolonoszkópos vizsgálatok a nagy kockázatú egyének és azok számára ajánlható, akik székletvizsgálata pozitív volt. További lehetőség az ötévenként végzett flexibilis szigmoidoszkópia háromévenkénti székletvér-meghatározással kombinálva, vagy tízévenkénti kolonoszkópia.

Nagy kockázatú egyének esetén kolonoszkópiás vizsgálat korábbi életkorban javasolt, esetleges gasztroenterológiai és genetikai konzultációval (családi anamnézisben Lynch- vagy polyposis szindróma) kiegészítve.

A daganatos betegségek klinikai tünetei

A daganatos betegségek különböző tüneteket okozhatnak. A tünetek függenek a tumor méretétől és a daganatos infiltráció mértékétől. A tünetek a környező szervek, erek és idegek nyomásából, beszűrségéből adódnak. Ha a tumor áttétet ad, a tünetek a test különböző részein jelentkezhetnek. Néha a daganatok nem okoznak tüneteket, míg bizonyos méretet el nem érnek. A pancreastumor például sokáig nem okoz tünetet, majd bizonyos méret elérése után a környező idegek, szervek nyomása révén hát- és gyomorfájást okoz. Más tumorok epeúti elzáródást és sárgaságot okoznak. Általában amikor a pancreastumor tünetet okoz, már előrehaladott stádiumban van. Egyes daganatok, például a

pancreasdaganatok különböző anyagokat bocsátanak ki a véráramba, amelyek véralvadási zavart, trombózist okozhatnak. Egyes tüdődaganatok hormonszerű anyagokat termelnek, ezáltal hypercalcaemiát okoznak. Ez aluszékonysághoz, gyengeséghez vezet. A leggyakrabban előforduló általános tünetek közé tartozik:

- étvágytalanság,
- megmagyarázhatatlan testsúlyvesztés,
- láz,
- fáradtság, gyengeségérzés,
- fájdalom,
- szédülés,
- kettős látás, fejfájás,
- émelygés, hányinger,
- köhögés, rekedtség,
- ok nélküli verejtékezés.

Gyanújelek lehetnek az alábbi elváltozások:

- a bőr színe, elváltozásai,
- megváltozott, esetleg vérző, viszkető anyajegyek,
- újonnan keletkezett, nem múló dudorok, duzzanatok, az emlőbimbó elváltozásai, behúzódnása, váladékozása, az emlő alakjának eltorzulása, tapintható duzzanat a herezacskóban,
- duzzanat a szájban vagy az ajkakon,
- fehér vagy piros folt a fogínyen, a nyelven vagy a szájüreg más részein.

Figyelmeztető jelek:

- a székelési vagy vizeleti szokások megváltozása,
- nem gyógyuló seb,
- szokatlan vérzés vagy gennyszivárgás, váladékozás,
- tapintható duzzanatok az emlőben vagy a test más részein,
- állandósuló nyelési nehézség,
- szemölcs vagy anyajegy szemmel látható elváltozása,
- kínzó, makacs köhögés, rekedtség.

A daganatok kórisméje

A daganatos betegségek kórisméjének felállításához egyformán kell támaszkodnunk a beteg panaszainak meghallgatására, a fizikális vizsgálatra, az eszközös, a laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai módszerekre, valamint a végső szövettani diagnózisra. Az általános anamnézis felvétele mellett nagyon fontos a foglalkozási ártalmakra, az öröklődésre irányuló kérdések felvétele. A daganatos beteg fizikális vizsgálata során is a belgyógyászati vizsgálatot követjük, azzal a különbséggel, hogy elsősorban azt vizsgáljuk, hogy van-e, hol van a daganatos elváltozás, mekkora a mérete, mik a tünetei és jelei. A laboratóriumi vizsgálatok során elvé-

gezzük az általános laborkémiai vizsgálatokat és az adott tumorra specifikus tumormarker-vizsgálatokat. A tumormarkerek olyan, vérben vagy testfolyadékokban mérhető anyagok, amelyeket jelzőként lehet használni rosszindulatú daganatok jelenlétének kimutatásában. A daganatos betegek testfolyadékaiban emelkedett mértékben vannak jelen, míg az egészséges emberek hasonló testfolyadékaiban alacsony koncentrációban vagy egyáltalán nem jelennek meg. Ezeket általában a kezelés hatékonyságának megítélésére vagy a daganat kiújulásának követésére használják. A rákbetegség diagnosztizálására vagy szűrésére általában nem alkalmasak. A leggyakrabban alkalmazott markereket a 6. táblázat tartalmazza.

A daganatos diagnózis felállításában segítséget nyújthat a gyorsult vérsejtsüllyedés, microcytaer, hypochrom anaemia, thrombocytosis (7. táblázat), székletvér-pozitivitás, haematuria, a szérumvasszint csökkenése és a kalciumszint változása. A hypercalcaemia nemcsak csontáttétekben, hanem egyes daganatok fennállásakor is megjelenhet PTHrP-szekréció következtében, így például tüdő-, emlő- és méhstesttumorkban. A fehérjeháztartás zavarai, hypalbuminaemia a daganatos folyamat előrehaladásával minden betegnél megjelenik, és rossz prognózisa utalhat.

6. táblázat. Tumormarkerek

Tumor	Jelző
Emlőrák	CA15-3, CA27.29, CEA
Colorectalis	CA19-9, CEA
Hasnyálmirigy	CA19-9, CEA, NSE (endokrin)
Máj	AFP
Epevezeték, gyomor	CA19-9, CA72-4 (gyomor)
Prostata	PSA, szabad PSA, PSMA, PCA3
Húgyhólyag vizeletteszt	BTA, MMP22
Terhességi trophoblastos tumorok	AFP, LDH, hCG
Here	AFP, hCG
Petefészekrák	CA125, HE-4
Méhnyakrák	CEA, hCG
Pajzsmirigyrák	CEA, tireoglobulin
Medullaris pajzsmirigyrák	kalcitonin, NSE
Tüdő	CA15-3, CEA
Myeloma multiplex	monoklonális immunglobulinok, FLC, B2M

CEA: carcinoembrionalis antigén; AFP: alfa-foetoprotein; NSE: neuronspecifikus enoláz; PSA: prostataspecifikus antigén; PSMA: prostataspecifikus membrán-antigén; PCA3: vizeletmintából elvégezhető új, specifikus génműködés (mRNS-expresszió) kimutatásán alapuló teszt; BTA: húgyhólyagtumor antigén humán vizeletmintákban történő kvalitatív kimutatására szolgáló immunkromatográfiás gyors teszt; MMP22: mátrix metalloproteináz; LDH: laktátdehidrogenáz; hCG: humán chorionális gonadotropin; CA: cancer antigén; HE-4: humán epididymis protein 4; FLC: szérum könnyű lánc; B2M: béta2-mikroglobulin

7. táblázat. A rosszindulatú daganatok vérképzőrendszeri megnyilvánulásai

Megnyilvánulás	Daganattársulás	Befolyásoló tényezők
Anaemia	Az összes előrehaladott rosszindulatú elváltozások kb. 50%-ában	Krónikus betegségek, vérvesztés, tumorból eredő csontvelő-invázió vagy terápiából adódó -szuppresszió, autoimmun haemolyticus anaemia, diffúz intravascularis koaguláció (DIC), microangiopathiás haemolyticus anaemia, a tumor véredényekbe történő betörése, léperedetű sejtsquestratio
Thrombocytopenia	Lymphoma, krónikus lymphocytás leukaemia (CLL), carcinoma	Immunthrombocytopenia
Erythrocytosis	Hepatoma, hypernephroma, cerebellaris haemangioblastoma	Nem megfelelő mennyiségű eritropoetin termelése
Leukaemoid reakció	Tüdő-, hasnyálmirigy-, gyomorcarcinomák, hepatoma, lymphomák	Tumornecrosis, kolóniastimuláló faktorok tumorbeli termelődése, csontvelő-invázió metasztázisok révén
Eosinophilia	Lymphomák, főleg Hodgkin-kór, melanoma, agyi tumorok	Az eozinofilopoetin tumorbeli termelődése
Thrombocytosis	Carcinoma, lymphoma	
Vérzéses diathesisek	Myeloma, Waldenström-macroglobulinaemia, myeloproliferatív betegségek	Vérlemezke-diszfunkció, kóros fibrinpolimerizáció
Fokozott thrombosis-hajlam – migráló thrombophlebitis (Trousseau-szindróma) – diffúz intravascularis koaguláció – nem bakteriális thromboticus endocarditis	A gyomor-bél rendszer mucint elválasztó adenocarcinomái: tüdő-, emlő-, petefészek- és prostatacarcinoma	Vérlemezke-diszfunkció, a szöveti faktor tumorsejt általi expressziója, a X. faktor mucinakiváltása, protrombinázaktiváló tumorsejtaktivitás

Az emelkedett LDH-szint nagy tumortömegre, az alkalikus foszfatáz emelkedése csonttátré utalhat. A vesefunkció-változás kiváltó oka lehet közvetlenül a tumor, de amyloidinfiltráció vagy a kemoterápiából (pl. cisplatin) adódó toxicitás is felmerül. A májfunkcióra jellemző laborelváltozások (pl. transzaminázok, bilirubin) májmetasztázist jelezhetnek. Ritka daganatos kórképekben segítséget adnak a vizeletvizsgálatok. Choriocarcinomában a vizeletben magas a gonadotropinürítés, phaeochromocytomában metanefrin- és normetanefrin-, mellékvesekéreg-rákban a ketoszteroidürítés, carcinoid tumorokban az 5-hidroxi-indolecetsavürítés, myeloma multiplexben Bence-Jones-fehérjeürítés. Egyes daganatok nagy mennyiségben termelnek az egészséges szervezetben is előforduló hormonokat (8. táblázat).

A képalkotó vizsgálatokat a diagnózis felállítására, a daganat kiterjedésének meghatározására és a terápia hatékonyságának követésére, valamint a betegek hosszú távú követésére használjuk az onkológiában. Ma is fontos információkat nyújthat a hagyományos képalkotók használata. A röntgenvizsgálat jól alkalmazható bizonyos daganatok diagnosztikájában (primer osteo-

sarcoma gyanú) vagy csonttátré daganatos betegek-nél csonttörés gyanúja esetén. Az emlőrák szűrésére használt mammográfiás vizsgálat még ma is elsődleges az emlőrák diagnosztikájában.

Az ultrahangvizsgálatnak kiemelt szerepe van a nyaki lágy részek diagnosztikájában. A pajzsmirigy, mellék-pajzsmirigy, nyálmirigyek és a nyaki nyirokcsomók állapotáról ad fontos információt. Az emlődaganat diagnosztikájában a mammográfia mellett kiemelt szerepe van az ultrahangvizsgálatnak, főleg fiatal nőbetegeknél. A rosszindulatú daganatok diagnózisának felállításában ma már nélkülözhetetlen az ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációs citológia vagy a core-biopszia. A mammográfián és az emlő ultrahangvizsgálata során észlelt, rákra gyanús elváltozás ultrahangvezérelt core-biopsziája szükséges a szövettani diagnózis felállításához.

A daganatdiagnosztikában a CT alapvizsgálattá vált. Megbízható módszer a daganatos laesiók kimutatására, követésére, a kezelés hatékonyságának lemerésére és az új laesiók kimutatására. A kóros eltérésekből szövetmintát citológiai vagy szövettani vizsgálat céljára CT-vezérléssel is nyerhetünk.

Az MR-vizsgálat a fej-nyaki régió, a lágyrész-da-

8. táblázat. Ectopiásan termelődő hormonok rosszindulatú daganatokban

Hormon	Manifesztáció	Tumorasszociáció
ACTH	Cushing-szindróma (pszichózis, hyperglykaemia, általános gyengeség)	Tüdő, thymus, hasnyálmirigy, pajzsmirigy (medullaris), phaeochromocytoma
HHM-faktor	Hypercalcaemia	tüdő (főleg epidermoid és nagysejtes), vese-, fej-nyak és petefészek-carcinoma
Stomatomedinek más néven NSILA	Hypoglykaemia	Mesenchymalis tumorok (főként mesothelioma), hepatoma, mellékvese-carcinoma, gyomor-bél rendszeri tumorok
ADH	Hyponatraemia, hiperozmotikus, nagy nátriumkoncentrációjú vizelet	Kissejtes tüdőcarcinoma
hCG	Gynaecomastia férfiakban, oligomenorrhoea nőkben a menopausa előtt	Csírsejttumorok, tüdőrák

ACTH: adenocorticotrop hormon; HHM: malignomához társult humorális hypercalcaemia; NSILA: nem szupprimálható inzulin-szerű aktivitás; ADH: antidiuretikus hormon; hCG: humán chorionális gonadotropin

ganatok ábrázolására alkalmasabb módszer, mint a CT. Elsődleges vizsgálat a gerincvelő-kompresszió és agytumorok diagnózisában.

A nukleáris medicinában alkalmazott vizsgálatok közül kiemelendő a csontszcintigráfia és a PET-vizsgálat. A csontszcintigráfias vizsgálattal a teljes csontrendszer feltérképezhető annak érdekében, hogy kiderüljön, van-e daganatos elváltozás, alakult-e ki csontát-tét valahol. A PET-CT-, PET-MR-vizsgálat ötvözi a keresztmetszeti információt a metabolikus információval. A terápia hatékonyságának le mérésében, a hegre-cidíva elkülönítésében és a metasztázis kimutatásában ad hasznos információt.

Az endoszkópos vizsgálatok szerepe a daganatok korai felfedezésében vitathatatlan. A tüdőbetegségek diagnosztikájában a bronchoszkópia, a gyomor-bél rendszer daganataiban a gasztroszkópia, kolonoszkópia, rektoszkópia, a hasnyálmirigy daganataiban a retrográd pancreatographia, a hólyag daganataiban a cisztoszkópia, a fej-nyak daganataiban laringoszkópia, epipharyngoscopia és a nőgyógyászati tumorokban a kolposzkópia nélkülözhetetlen vizsgálatok. A rosszindulatú daganat diagnózisának felállításában alapfeltétel a szövettani vizsgálat.

A daganatok stádiumbeosztása

A daganatos betegségek stádiumbeosztása az elsődleges tumor mérete (T0–4), a nyirokcsomó-érintettség (N0–3) és a távoli áttétek (M0–1) alapján történik. A T stádiumban a kisebb számok kisebb méretű tumorra utalnak. Az M stádiumban az M0 a távoli áttét hiányát, M1 távoli áttét jelenlétét mutatja. A daganat stádiuma határozza meg az alkalmazható gyógymódokat és a

beavatkozások sorrendjét is. A daganatokat négy stádiumba soroljuk. Az I. stádiumban a daganat kisméretű, és nem terjed a nyirok- vagy a vérereken keresztül más szervekbe. A II. stádiumban a daganat a nyirokutakon keresztül áttért más szervekre. A III. stádiumban a daganat ráterjedt más környező szervekre, míg a IV. stádiumban áttétes góccok alakultak ki különböző szervekben. Megkülönböztetünk klinikai és patológiai TNM rendszert. A klinikai TNM- (cTNM-) meghatározás különböző képalkotó eljárásokkal történik, a patológiai TNM- (pTNM-) stádiumot a műtétet követően a patológiai vizsgálat határozza meg. Ezen kívül egyes esetekben a patológiai leletben megtalálható a tumor differenciáltságára utaló G1–3, a nyirokrendszer tumoros inváziójának mértékét leíró L0–2 és a vénák tumoros inváziójának mértékét jelző V0–V2 stádium.

A daganatos betegségek kezelésének elvei

Gyógyszeres kezelés

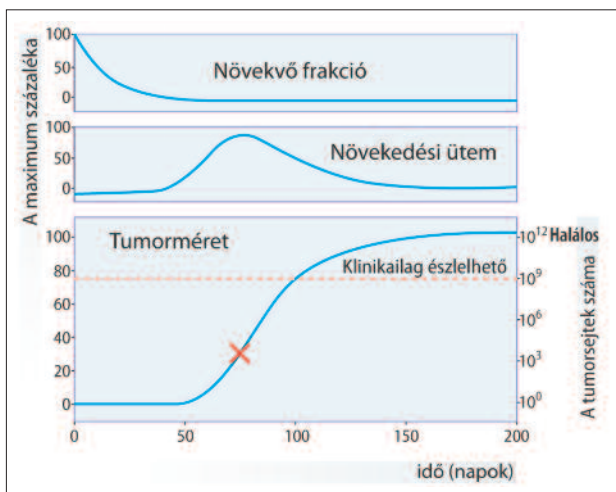
A gyógyszeres kezeléshez tartozik a kemo- és hormon-terápia, valamint az ún. biológiai kezelések. A daganatos betegek megközelítőleg 60%-a szisztémás kemo- és/vagy hormonterápiában részesül kezelése során. Egyes daganatos betegségek önmagában kemoterápiával jól gyógyíthatók, más betegségekben a daganat megkisebbitésével a tünetek enyhítése a cél. A kemoterápia citotoxikus (vagy citosztatikus), elpusztítja a gyorsan osztódó daganatsejteket és károsíthatja az egészséges sejteket is. Megkülönböztetünk citotoxi-kus, a sejteket elpusztító szert (sejtmérget) és citosztatikus, a sejtek szaporodását gátló, de a sejteket közvetlenül el nem pusztító készítményt.

A kemoterápiás szerek célpontjai lehetnek a nukleinsavak, a DNS vagy RNS termékei vagy a sejtosztódás különböző fázisai. A kemoterápiás szereket általában kombinációban használják. Több gyógyszer együttes alkalmazása optimális, ha

- minden egyes gyógyszernek van önmagában daganatgátló hatása,
- minden egyes gyógyszer eltérő módon aktiválódik,
- elsősorban nem azonos toxicitásprofillal rendelkeznek,
- a sejtciklus különböző fázisában fejtik ki hatásukat,
- nem azonos módon alakul ki rezisztencia.

A tumorok növekedési kinetikáját legpontosabban a Gompertz-féle növekedési görbe (1. ábra) írja le. A tumor növekedése rövid ideig exponenciális, majd idővel a sejtpopuláció egyre nagyobb része kerül nem osztható poolba (sejthalál, differenciálódás, sejtciklus G0 fázisba lépés). A klinikai diagnózis idején a növekedés lassú, az osztdó kompartment kicsi és a G0 frakció nagy. A nem osztdó sejtek arányának növekedése csökkenti a nagy tumortömeg kemoterápiás gyógyszerekre való érzékenységét. A tumorsejtek kb. 30-szor osztdódnak, míg elérik a 10^9 sejtszámot, és klinikailag detektálhatókká válnak. Minden tumornak rá jellemző osztdási ideje van, amely néhány naptól (Burkitt-lymphoma) több mint száz napig is terjedhet (tüdő-, emlőrák). A daganat növekedését a sejtciklus-idő, a növekedési frakció, valamint a sejtesvesztés befolyásolja. A kemoterápia elsősorban a gyorsan osztdó sejtekre hat, ezért főleg a gyorsan növekvő tumorok (pl. akut leukaemiák és egyéb agresszív hematológiai tumorok) kezelésében hatékonyak, gyakran gyógyuláshoz vezetnek.

A klinikumban a petefészek daganatainak ellátása



1. ábra. Gompertz-féle növekedési görbe

során alkalmazzák az ún. debulking műtétet, amikor a daganat nem távolítható el teljes mértékben, a tumortömeg csökkentése révén a G0 fázisban levő sejtek visszatérnek aktív proliferatív állapotba, és ismételten fokozottan érzékennyé válnak a kemoterápiára.

A gyakorlatban a kemoterápiás kezelés bizonyos időközökben ismétlődik, több ciklusban történik. Az egyes kezelések között 2-3 hét szünet van, ez idő alatt a kemoterápiától károsodott egészséges sejtek képesek regenerálódni. Leggyakrabban a gyorsan osztdó sejtek károsodnak, ilyen pl. a csontvelő, száj- és bélnyálkahártya, valamint a szőrtüszők.

A kemoterápia hatástalanságának leggyakoribb oka a kemoterápia toxicitása mellett a gyógyszer-rezisztencia. A Goldie–Coldman-hipotézis szerint egy tumoron belül a rezisztencia valószínűsége a daganat méretével és a drogrezisztenciáért felelős gén mutációs rátájával arányos. Ezzel magyarázható az, hogy a kisméretű tumorok jobban reagálnak a kemoterápiára, mint a nagyméretűek. Megkülönböztetünk szerzett és veleszületett (de novo) kemoterápia-rezisztenciát. A drogrezisztencia kialakulásához vezet:

- a gyógyszer fokozott kiválasztása,
- fizikai barrier a véráram és a tumorsejtek között (a tumor centrumában nem jó a vérrellátás),
- toxicitás más szervekben,
- de novo rezisztencia,
- szerzett rezisztencia (kezdetben jól reagál a kemoterápiára, majd a daganat ismét növekszik),
- szerzett és de novo rezisztencia kombinációja,
- multidrog-rezisztencia: P-glikoprotein vagy más néven MDR-1 (multidrog-rezisztencia protein 1), amely nem szelektíven számos molekulát (köztük a gyógyszereket is) képes kipumpálni a sejtekből.

A kemoterápiás kezelés történhet gyógyító (kuratív) céllal, de gyakran áttétes esetekben a beteg életminőségének javítása és az élethossz megnyújtása (palliatív kezelés) a cél. Kemoterápiát alkalmazhatnak önmagában vagy más kezelési módokkal (pl. biológiai válaszmódosító kezelés, sugárkezelés, műtét) kombinálva. Megkülönböztetünk műtét előtt végzett neoadjuváns és műtétet követő adjuváns célú kemoterápiát. A hormonterápiát is alkalmazhatjuk neoadjuváns és adjuváns céllal, tipikus példája ennek az emlődaganat.

A primer szisztémás (neoadjuváns) kemo- és hormonterápia alkalmazásának célja a daganat megkisebítése az operálhatóság vagy az emlőmegtartó műtét elvégezhetősége céljából. Előnye, hogy a tumorkezelés hatására bekövetkező változás jól megfigyelhető (fizikális vizsgálat, mammográfia, emlő-ultrahangvizsgálat), és amennyiben nincs megfelelő tumorválasz, akkor korai terápiaváltásra kerülhet sor. Ezen kívül, a műtéti radikalitás csökkenhet, jobb kozmetikai eredmény érhető el. A műtétet követően végzett adjuváns kezelés célja a lokális kiújulás kockázatának csökken-

tése és a keringésben lévő mikroáttétek elpusztítása, amelyek képpalkotó vizsgálatokkal még nem kimutathatók.

A kemoterápiák csoportjai és hatásmechanizmusuk a 9–13. táblázatokban láthatók. A 14. táblázat a kemoterápia hosszú távú szövődményeit ismerteti.

Egyes malignus tumorok proliferációjára hatással vannak a hormonok, ezeket „hormonérzékeny” daganatoknak nevezzük. A proliferációért felelős hormonok elvonásakor (vagy gyógyszeres gátlásakor) ezek a daganatok időlegesen megkisebbednek. Hormonkezeléseket leggyakrabban emlő- és petefészek-, valamint prosztaták terápiájában alkalmaznak (15. táblázat).

Biológiai kezelés

Idesoroljuk az immunterápiát, a génterápiát és a célzott biológiai kezelések különböző típusait. Az immunterápia elvi alapja, hogy az immunrendszer folyamatosan védi a szervezetet a benne keletkező daganatsejtek ellen, és elpusztítja őket. Az immunterápia a szervezet daganatellenes immunválaszát fokozza. Az immunonkológiai terápiák napjainkban reneszánszukat élik. Elsőként a melanoma malignum esetében észlelték CTLA4-kezeléssel (ipilimumab) hosszú távú túlélést az áttétes betegek közel 20%-ában. Később a tüdőrák esetében érték el nagyon jó eredményeket PD1-inhibitorral, a nivolumabbal. Jelenleg szinte minden tumorfélése esetében már zajlik I. fázisú vizsgálat, amelyben immunterápiát – ami monoklonális antitest általában – alkalmaznak. Az új kombinációkban az immunonkológiai szert hagyományos kemoterápiával, célzott kezeléssel vagy sugárterápiával kombinálják, de az immunkészítmények egymással is kombinálhatók (pl.

CTLA4 és PD1, vagy PDL1-inhibitorok). A klinikai gyakorlatban felületes hólyagrákban elterjedt a BCG-terápia, egyes hematológiai (pl. krónikus myeloid leukaemiák) és szolid tumorokban (pl. melanoma malignum) pedig a citokinterápia. A citokineket szupportív terápiaként is használják, közülük kiemelendők a kolóniasztimuláló faktorok (G-CSF) és az eritropoetin (EPO).

Példák a specifikus monoklonális antitest terápiára:

- emlőrákban trastuzumab,
- kis malignitású lymphomákban anti-CD20 rituximab,
- EGFR-pozitív, KRAS, NRAS vad típusú colorectalis carcinomában cetuximab, panitumumab,
- gyomorrákban cetuximab,
- VEGF-gátló bevacizumab, amely kemoterápiával kombinálva számos metasztatikus szolid tumorban hatékony.

A célzott biológiai kezelések a hagyományos kezelésekkal – kemoterápia, sugárkezelés, műtét – szemben egy meghatározott molekuláris célpontra irányulnak. Ez a célpont általában egy kórosan működő fehérje, amelyet egy olyan gén kódol, amely valamely mutáció miatt meghibásodott. A célzott molekuláris daganatterápiák közül kiemelendők a klinikai gyakorlatban gyakran használt angiogenesisgátlók és a tirozinkináz-receptor-inhibitorok. A tirozinkinázreceptor-inhibitorokra példa a primer hepatocellularis carcinomában alkalmazott sorafenib vagy a világossejtes veserákban használt sunitinib és a pazopamib.

9. táblázat. Alkiláló szerek

Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Alkil-szulfonátok	Busulphan	Kétfunkciós szer, citotoxikus hatás DNS-alkiláláson és cross-linkingen keresztül
Aziridinek	Thiotepa	Aziridinumanalóg, nitrogén-mustár-metabolit, kétfunkciós szer, citotoxicitás DNS-alkiláláson és cross-linkingen keresztül
Nitrogén-mustárok	Bendamustin, chlorambucil, cyclophosphamid, ifosfamid, mechlorethamin, melphalan	Kétfunkciós szerek, nukleofil N-atommal reakcióba lépve aziridinumion keletkezik
Nitro-ureák	Darmustin (BCNU), lomustin (CCNU)	Citotoxicitás: DNS-alkiláláson és cross-linkingen keresztül
Platinaalapú szerek	Carboplatin, cisplatin, oxaliplatin	Kétfunkciós szerek, reaktív intermedierekkel, citotoxikus hatás DNS-platináláson és cross-linkingen keresztül
Triazének/metilálószer	Dacarbazin, procarbazin, temozolomid	Multifunkciós szerek, aktiválódva DNS-metilációt okoznak, cross-linking nincs, a procarbazin szabad gyököket is képez

10. táblázat. Topoizomerázgátlók		
Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Topoizomeráz I gátlók	Irinotecan (CPT-11), topotecan	A gátlás DNS-komplex-stabilizációt okoz, és megelőzi a hasítható szálak religációját, továbbá egyszálas DNS-töréseket okoz (S-fázis-specifikus)
Topoizomeráz II gátlók	Etoposid (VP-16), etoposid-foszfát, teniposid, antraciklinek (I. Tumor-ellenes antibiotikumok, 11. táblázat)	Azon enzimek gátlása, amelyek a DNS-spirál mindkét szálát hasítják párhuzamosan, a DNS-fonadékok és a „supercoil” szerkezet elrendezéseért felelősek – a hasított DNS-szálak felhalmozódását okozza

11. táblázat. Tumorelles antibiotikumok		
Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Antraciklinek	Daunorubicin, doxorubicin, liposomális doxorubicin, epirubicin, idarubicin	A topoizomeráz II-t gátolja a DNS interkalációjával – DNS-szakadás és szabad gyökök képződése
Actinomycinek	Dactinomycin	Interkaláció a DNS-ben a guanin-citozin bázisok között – topoizomeráz II gátlása – DNS-szakadás
Egyéb	Bleomycin, mitomycin, mitoxantron	Szabad gyökök képződése DNS-szakadást okoz (G2 és M fázisban), interkaláció a DNS-ben – DNS-szakadások (nem specifikus)

12. táblázat. Mikrotubulus-képződést gátló szerek		
Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Epothilonok; Mycobacteriumokból izolált makrolidek	Ixabepilon	Mitózisleállást indukál a G2/M fázisban a béta-tubulin alegységhez kötődéssel
Halichondrin B analóg; Tengeri szivacsból (Halichondria okadae kadai) izolálták	Eribulin	Gátolja a mikrotubulusok növekedési fázisát, ami a G2/M fázisban sejtciklusblokkokhoz vezet
Taxánok; Tiszafélélekből izolálták, gomba endofitonok termelik (Taxomyces andreanae)	Cabazitaxel, docetaxel, paclitaxel, albuminhoz kötött paclitaxel	Stabilizálják a mikrotubulusokat a tubulin béta-alegységhez kötődve, és leállítják a sejtciklust. Sejtciklus-specifikusak (késői G2 mitotikus szakasz)
Vinca alkaloidák; Vinca rosea növényből izolálva	Vinblastin, vincristin, vinorelbin	Gátolja a mikrotubulusok képződését, és megszakítja a mitotikus orsó kialakulását, a sejtet az M/S fázisban állítja le

Sebészi kezelés

A szolid tumorok többségénél elsődleges a műtét, és korai stádiumban önmagában műtéttel is teljes gyógyulás érhető el. A műtét során mindig a daganat teljes eltávolítása és tumormentes szél elérése a cél. Gyakran más kezelési módszerekkel, kemo- és sugárterápiával kombinálva használják. Elterjedt például a preoperatív

célú sugárkezelés a perirectalis zsírszövetet infiltráló és/vagy nyirokcsomóáttétet adó rectumtumorok kezelésében. A sugárkezelés után a rectumtumor eltávolítása a sugárreakció lezajlását követően 6–8 héttel javasolható, így elkerülhetők a későbbi sebgyógyulási szövődmények. A távoli tüdő- vagy májáttétek eltávolítása, vagy a már említett debulking műtét petefészekrák esetén gyakran a betegek élettartamának növekedésé-

13. táblázat. Antimetabolitok

Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Citidinalógok	Citarabin, gemcitabin	A DNS-polimeráz gátlása (a DNS-be épülve) – leállítja a lánchosszabbodást, a gemcitabin az RNS-reduktázt is gátolja
DNS-hipometiláló szerek	Azacitidin, decitabin	A DNS-metiláció gátlása a DNS-be és RNS-be beépülve
Folsavantagonisták	MTX, pemetrexed, pralatrexát	DHFR és TS gátlása – a redukált folsav és pirinszintézis gátlása. S-fázis-specifikus. 1. Szelektív az RFTC 1-re 2. Gátolja a GRAFT és AICRAFT enzimeket is (licinamid-ribonukleotid-formiltranszferáz, 5-aminomidazol-4-carboxamit-ribonukleotid-formiltranszferáz)
Purinanalógok	Cladribin, clofarabin, fludarabin, nelarabin, pentostatin	Metabolitok beépülése a DNS-be – DNS-szál-törés, DNS-szintézis/javítás csökken a DNS-polimeráz és az RNS-reduktáz gátlásán keresztül
Primidinanalógok	Capecitabin, fluorouracil	TS gátlása – timinnukleotidok csökkenése, FdUMP beép. RNS-be – csökkenő felhasználás/funkció, 5-FU alapú nukleotidok a DNS-be – csökkenő DNS-javítás/száltörések
Tiopurinok	Mercaptopurin, thioguanin	Beépülnek a DNS/RNS-be – csökkenő szintézis
Egyéb	Hidroxiurea	Ribonukleotid-reduktáz enzimrendszer gátlása – károsodott DNS-szintézis. G1-fázis-specifikus

DHFR: dihidrofolát-reduktáz; TS: timidilát-szintetáz; MTX: methotrexat

hez vezet. A primer tumor eltávolítása mellett gyakran van szükség az elsődleges nyirokrégiók sebészi ellátására is. Emlődaganatokban az azonos oldali axillaris blokkdiszekció a további onkológiai kezelés útmutatójaként szolgál. Meg kell említeni az őrszemnyirokcsomók (sentinel) jelentőségét. Az onkosebészeten először a melanoma malignum kezelésében használták az őrszemnyirokcsomók eltávolítását. Ma már az emlőrák sebészetiében is elterjedt. Az őrszemnyirokcsomó az adott primer daganat első nyirokcsomó-állomása, amelyben a legnagyobb valószínűséggel található nyirokcsomóáttét. Műtét során az első lépésben csak az őrszemnyirokcsomókat távolítják el, ezek érintettsége esetén terjesztik ki a műtétet az egész nyirokrégióra.

Ugyancsak fontos megemlíteni az emlőrák, a fejnyak daganatok kezelésében a különböző rekonstrukatív és plasztikai eljárásokat. Az intervenciós sebészeti eljárások bélszatórna-, epevezeték-elzáródás, vérzések, perforáció vagy életfontosságú szervek kompressziója során jönnek szóba.

Sugárterápia

A sugárterápia a gyógyászat azon területe, amelyben valamilyen ionizáló sugárzás hatását alkalmazzák terápiás célra. Ionizáló sugárzásnak az olyan sugárzást nevezzük, amely az anyaggal való kölcsönhatása során

elektronok kilépését idézi elő az anyag atomjaiból vagy molekuláiból. Az ionizáló sugárzás két fő típusa az elektromágneses és a részecskesugárzás.

Az elektromágneses sugárzások közé a távoli ultraibolya, a röntgen- és a gamma-sugárzás tartozik. A sugárterápia a röntgen- vagy a gamma-sugárzást használja. A sugárzás e két típusa között nincs éles határvonal, eredetük azonban különböző. A röntgensugárzás nagy energiájú töltött részecskék ütközés általi lefékezés során (fékezési röntgensugárzás) vagy az atomi elektronok magasabbról alacsonyabb energiaszintű héjra ugrása során (karakterisztikus röntgensugárzás) keletkezik, míg a gamma-sugárzás általában az atommagban lejátszódó folyamatokban jön létre. A részecskesugárzás nagy energiájú részecskékből, pl. felgyorsított elektronokból, protonokból vagy ionokból áll, de a neutron-sugárzás is képes ionizálni, ha az atommagnak ütközve kellő energiát ad át. A töltött részecskékből álló sugárzásra jellemző a részecskék energiájától függő maximális behatolási mélység, míg az elektromágneses (más néven foton-) sugárzás intenzitása a mélység növekedésével exponenciálisan csökken. A továbbiakban csak az elektron- és fotonsugárzásról lesz szó.

A sugárterápia során a daganatban a sugárzás ionizáló hatása kémiai-biológiai változásokat idéz elő:

14. táblázat. A kemoterápia hosszú távú szövődményei

Szövődmények szervek szerint	Kockázati tényezők
Kardiovaszkuláris betegség Cardiomyopathia Atherosclerosis	Antraciklinek (kumulatív dózistól függő, $>300 \text{ mg/m}^2$, párhuzamos sugárterápia és fiatalabb életkor esetén nagyobb kockázat (NEJM 1998; 24: 900.) Trastuzumab Cisplatin (például fiatal, hererák miatt kezelt férfiaknál) sugárterápia-függő koszorúér-betegség. Nincsenek egyértelmű irányelvek a szívbetegség kezelés utáni szűréséhez
Gyomor-bél rendszeri Motilitászavar, felszívódási, májműködési zavar Károsodott immunrendszeri működés	Sugárkezelés, műtét (gastrectomia), Vinca-alapú gyógyszerek, methotrexat, carmustin Szteroidok, rituximab, alemtuzumab, őssejt-transzplantáció, lépeltávolítás
Váz-izom rendszer Csont- és lágy szövet-károsodás Osteonecrosis	Tartós szteroidhasználat (avascularis necrosis-hoz vezet) GnRH-agonisták (prostatarák) Aromatázinhibitorok (emlőrák) Nyaki régió teljes ellátása (NECK DROP) sugárterápiával Bőrinduratio/fibrosis (sugárkezelés, krónikus graft versus host betegség) Biszfosfonátok
Idegrendszer Kognitív változások, fáradtság Neuropathia	Teljes agyi besugárzás, kemoterápia, hormonális szerek: cisplatin, vinca alkaloidák
Pulmonalis szövődmények Pneumonitis, bronchiolitis obliterans, kemoterápia tüd károsító hatásai, tartós légúti tünetek	Sugárkezelés által indukált elváltozások Bleomycin, taxánok, gemcitabin, tirozinkináz-inhibitorok, trastuzumab, műtéti reszekció, tűdőfunkciós próbák eredményei romlanak
Vese Csökkent vesefunkció	Cisplatin, methotrexat, nitrozureák, sugárterápia
Reprodukciós szervek Infertilitás és szexuális diszfunkció	Kemoterápia következményeként szekunder petefészek-elégtelenség, korai menopauza vagy azoospermia SERM, aromatázinhibitorok, GnRH-agonisták, antiandrogének Kismencedei sugárkezelés, idegsérülés, műtét utáni állapot
Pajzsmirigy Hypothyreosis Pajzsmirigycsomók	Nyaki sugárkezelés (dózisfüggő), radioexpozíció, dózis: $>20\text{--}30 \text{ Gy}$

- közvetlen DNS-károsítást,
- közvetett DNS-károsodást szabad gyökök keletkezése révén és
- kétláncú DNS-töréseket, melyek végzetes károsodáshoz vezetnek.

A sugárterápia két fő területe a külső és a belső sugárkezelés. Belső sugárkezelés (brachytherapia) esetén ideiglenesen vagy véglegesen zárt radioaktív forrás(oka)t juttatunk a beteg testébe, a kezelendő területre, míg külső sugárkezelés (teleterápia) esetén a sugárforrás a beteg testén kívül helyezkedik el, általában a testfelszíntől távol. Régebben a külső sugárkezeléshez is radioaktív forrásokat használtak, de ezeket csaknem teljesen kiszorították a lineáris gyorsítók, bár Co-60 izotópot alkalmazó kobaltágyúk még sok helyen használatosak.



2. ábra. Lineáris gyorsító

A lineáris gyorsítókban (2. ábra) nagy feszültséggel elektronokat gyorsítanak fel, amelyeket azután

15. táblázat. Hormonális szerek

Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Androgénreceptor-szignalizációt gátlók	Enzalutamid	Nem ismert agonista tulajdonságok, gátolja a DNS-kötődést és a sejtmagbeli transzlokációt – sejtapoptosis
Antiandrogének	Bicalutamid, flutamid, nilutamid	Az androgénfelvétel gátlása a célszövethez kötődés által
Aromatázinhibitorok	Anastrazol, letrozol, exemestan (szteroid)	Az aromatáz gátlása – megelőzi az androszténdion ösztronná, illetve a tesztoszteron ösztradiollá konvertálódását
CYP17-gátló	Abirateron	Irreverzibilis kötődés a CYP17-hez – az androgén-prekurzor dehidro-epiandroszteron (DHEA) és androszténdion termelődése
Ösztrogénreceptor-antagonista/SERD	Fulvestrant	Kompetitív kötődés az ER-hez a célszövetekben – az ER szabályozása csökken
GnRH-agonisták	Goserelin, leuprolid	LHRH-agonista – a folyamatos stimuláció az LH/FSH csökkenéséhez vezet – a szteroidképzés szuppressziója
GnRH-antagonista	Degarelix	GnRH-hoz kötődik – LH/FSH termelés csökken – a szteroidképzés szuppressziója
SERM	Raloxifen, tamoxifen	Kompetitív kötődés az ER-hez a célszövetekben – DNS-szintézis csökken, a sejtek a G0 és G1 fázisban akkumulálódnak

ER: ösztrogénreceptor; SERD: szelektív ösztrogénreceptor downregulátor; SERM: szelektív ösztrogénreceptor-módosítók

vagy közvetlenül a test kezelendő részére irányítanak, vagy nagy rendszámú fém targetbe ütköztetnek, ahol az ütközés következtében fellépő energiavesztésből fékezési fotonsugárzás jön létre. A sugárnyaláb méretét a gyorsító fejébe épített kollimátorokkal szabályozzák.

Mélyebben fekvő daganatokat fotonsugárzással kezelünk, általában több különböző irányból érkező sugárnyalábbal. Az egyes nyalábokban a dózis a sugárzás energiájától, pontosabban a gyorsító feszültségétől függő mélységben, pl. 6 MV estén 1,5 cm-rel, 18 MV esetén kb. 3 cm-rel a felszín alatt, vagyis általában a céltérfogaton kívül éri el maximumát, majd a dózis a mélység növekedésével csökken. A céltérfogatban egymást keresztező nyalábok alkalmazásával elérhető, hogy a céltérfogat nagyobb dózist kapjon, mint az elkerülhetetlenül besugárzott ép, környező szövetek.

A külső sugárkezelést általában CT-alapú besugárzástervezés előzi meg. A CT-felvétel alapján az egyes szövetekbe az orvos berajzolja a kezelni kívánt térfogat és a védendő szervek kontúrját. A besugárzástervezés célja olyan, általában több frakcióból álló kezelési terv létrehozása, amelynek végrehajtásával a kezelendő térfogat besugárzása az ép szövetek lehető legnagyobb

védelmével valósítható meg. Ehhez a nyaláb alakját és a sugárzás intenzitását módosító eszközöket használnak, amelyeknek egy részét beépítették a gyorsítóba, míg más eszközök szükség esetén a gyorsítóra rögzíthetők.

A felszínesen elhelyezkedő daganatok (bőrtumorok) elektronsugárzással is kezelhetők. Egyetlen nyalábot használunk, amelyben az elektronok energiáját a daganat mélységi kiterjedése alapján határozzuk meg. Mélyebbre hatoló daganatokhoz nagyobb elektronenergia szükséges. Ritkán alkalmazott speciális kezelés – mycosis fungoides esetén – a teljes testfelszín besugárzás, amelyet szintén elektronnalábbal végeznek. Ebben a kezelésben a beteg álló testhelyzetben kapja a besugárzást, míg más esetekben a kezelés fekvő helyzetben történik.

A teleterápia egy speciális esete a teljes test-besugárzás, amit csontvelő- vagy összejtátültetés előtt alkalmaznak leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma vagy myeloma multiplex esetén. Ilyenkor a beteg szupraleális dózist kap az immunrendszer legyengítése, valamint a saját csontvelő kiirtása céljából, hogy a transzplantáció feltételei a lehető legkedvezőbbek legyenek. Magyarországon a kaposvári kórházban és az Ország-

gos Onkológiai Intézetben végeznek teljesest-besugárzást. Kaposváron lineáris gyorsítóval, az Országos Onkológiai Intézetben speciális kobaltágyúval történik a kezelés. A beteg általában 12 Gy dózist kap 4 frakcióra bontva, frakciónként AP és PA irányú besugárzást alkalmazva. A kezelési idő egy részében a tüdőt egyedi blokkokkal takarják, mert nem kaphat 8 Gy-nél nagyobb dózist a radiogén pneumonitis kockázata miatt. Így a tüdő egyszerre védendő szerv és a céltérfogat része.

A lineáris gyorsítókkal megvalósítható speciális kezelés a sztereotaxiás besugárzás. A sztereotaxiás kezelés egy frakcióban történik. Leggyakrabban agydaganatokat, agyi áttéteket, jóindulatú elváltozásokat, de újabban tüdőtumorkokat is kezelnek ily módon.

A belső sugárkezelés (brachytherapia) radioaktív izotópokat tartalmazó zárt források testbe juttatásával történik. Egyik fajtája az afterloading technika, amelynek lényege, hogy inaktív eszközöket helyeznek el a test kezelendő részében, majd a besugárzástervezés után egy külső helyiségből vezérelve küldik be az eszközbe a sugárforrást, amely a besugárzási tervben meghatározott helyeken megfelelő időkre megáll, így valósítva meg a kívánt dóziseloszlást, végül visszavezérlik a tároló helyzetbe. Ily módon a sugárkezelés a személyzet sugárterhelése nélkül kivitelezhető. A brachyterápia lehet testüregi (intracavitális), pl. a nőgyógyászati daganatok kezelése az uterusba helyezett eszközökkel, és interstitialis. Az utóbbi esetben fémtűket vagy hajlékony műanyag katétereket vezetnek nem üreges szervekbe, a sugárforrás(ok) pedig ezekben a tűkben vagy katéterekben jut(nak) a kezelés céljának megfelelő helyekre. Így kezelhetők pl. bizonyos emlő-, fej-nyaki vagy prostatatumorok. Szükség esetén a testüregi és az interstitialis technika kombinálható. Afterloading kezelésre leggyakrabban Co-60 vagy Ir-192 izotópot használnak, amelyek felezési ideje 5,28 év, illetve 74 nap. Végleges (permanens) beültetésre használatos az 59,4 nap felezési idejű I-125 és a 17 nap felezési idejű Pd-103 izotóp. A permanens beültetés mindig interstitialis kezelési technikát jelent. Így kezeljük pl. a kis vagy közepes kockázatú prostatadaganatokat.

A sugárterápiában az ép szövetek védelme érdekében figyelembe kell venni az egyes szervek tolerancia-dózisát. A gerincvelő besugárzása 45 Gy dózissal például 5 éven belül 5%-os valószínűséggel gerincvelő-infarktushoz, illetve necrosishoz vezet. Daganattípusonként protokollokban szabályozzák, hogy a kezelés során elkerülhetetlen sugárterhelésnek kitett egyes védendő szervekre milyen dozimetriai megszorítások érvényesek. Ezek teljesülését a besugárzási terv elfogadási kritériumainak kell tekinteni éppen úgy, mint a céltérfogat ellátásra vonatkozó dozimetriai előírásokat.

A sugárkezelésnek lehetnek korai és késői mellékhatásai. Korai mellékhatások kiváltója a sugárkezelés ép szövetekre gyakorolt sejtpusztító hatása (pl. nyálkahártya-gyulladás, dermatitis) vagy a sugárkezelés által

indukált gyulladásos citokinek képződése (pl. hányinger, hányás). A késői mellékhatások hónapokkal vagy évekkel a sugárkezelés után lépnek fel vascularis károsodás vagy az adott szerv parenchymakárosodása következtében (14. táblázat).

Támogató kezelés

A kemoterápia mellékhatásainak kezelésében kiemelkedő szerepet kap a szupportív terápia. Megkülönböztetünk hematológiai és nem hematológiai mellékhatásokat. Fontosabb hematológiai mellékhatások: anaemia, leukopenia, granulocytopenia, lázas neutropenia és thrombocytopenia. A kemoterápia által kiváltott anaemiát eritropoetin adásával, a thrombocytopeniát thrombocytaszuszpenzióval korrigáljuk. Leukopenia, granulocytopenia korrigálására granulocytá kolóniastimuláló faktort (G-CSF) alkalmazunk a kezelést követően 24–48 órával. A *lázas neutropenia* életet veszélyeztető súlyos állapot. A granulocytaszám 0,5 G/l alatti vagy 0,5–1 G/l közötti, és csökkenő tendenciát mutat a láz mellett. Súlyosbítja az állapotot, ha barriersérülés, mucositis (nyelési képtelenség, hasmenés) is fennáll. Lázas neutropenia esetén a beteget azonnal empirikus antibakteriális kezelésben kell részesíteni a nemzetközi és helyileg kidolgozott (szepszis) protokollok alapján.

Csontáttétek (16. táblázat), hypercalcaemia esetén biszfoszfonáttérápia javasolt (ibandronsav, zoledronsav), megfelelő kalcium- és D₃-vitamin-pótlás mellett. A biszfoszfonátok hatásos csontreszorpciót gátló szerek, bizonyítottan csökkentik a vertebrealis és a nonvertebrealis törési kockázatot. Elsősorban az osteolyticus metasztázisokra hatnak, kevésbé az osteoplasticus áttétekre, de képesek csökkenteni a fájdalmat mindkét típusú csontáttét esetén. A biszfoszfonátok ritka, de sú-

16. táblázat. A csontáttétek kezelése

Gyógyszercsoport	Gyógyszerek	Hatásmechanizmus
Biszfoszfonátok	Alendronat	Gátolja az osteoclastmediált csontreszorpciót és elősegíti a csontok mineralizációját
	Etidronat	
	Ibandronat	
	Risedronat	
	Pamidronat	
	Zoledronat	
Monoklonális antitestek	Denosumab	A RANKL receptor aktivátor gátlása – gátolja az osteoclastokat és elősegíti a csontok mineralizációját
RANKL: nukleáris faktor κ B (NF κ B) receptor ligand		

lyos mellékhatása az álkapocsnecrosis, ezért az első kezelés előtt fogászati vizsgálat javasolt. A *denozumab* humán *monoklonális antitest* (RANKL-inhibitor), amely a szolid tumorok csontáttéteinek kezelésében alkalmazható, amikor már szerepel a kórtörténetben csonttörés, következményes műtét, sugárkezelés csonttáttét miatt. (A hazai finanszírozás csak emlő- és prosztataadaganatok csontáttéteinek kezelésére biztosítja a készítményt).

Számos, az emlőtumorkok kezelésében alkalmazott szernek (antraciklin, taxánok, trastuzumab, bevacizumab) van ismerten *kardiotoxikus* hatása. A dexrazoxan (ICRF-187) megakadályozza a Fe^{3+} -doxorubicin komplex szívizomsejtekre kifejtett toxikus hatását, így az antraciklinek okozta cardiomyopathia megelőzésére adható. A bevacizumab mellékhatásai közé tartozik a hypertonia, a szívelégtelenség, az artériás thromboemboliás események. A szív monitorozása javasolt UH-vizsgálattal a kezelés előtt, és ezt követően 3 havonta. A perifériás idegek károsodása, neurotoxicitas elsősorban platina- és a taxánkezelés mellett léphet fel. *Bőrtüneteket* okozhat az 5-fluorouracil, kapecitabin és a lapatinib. A kéz-láb szindróma elsősorban a kapecitabin (egy per os adható készítmény), valamint a folya-

matos infúzióban adott 5-fluorouracil-alapú kemoterápiás kezelések során a tenyér és a talp bőrét érintő súlyos fokú mellékhatás. A tenyereken és talpakon kialakuló erythema, dysaesthesia, fájdalom, a bőr megvastagodása, berepedezése, sebesedése és hámlás jellemző. A lapatinib, hasonlóan más EGFR-gátlókhoz, papulopustulosus kiütéseket okozhat. A bőrtünetek a kezelés időleges felfüggesztésével, a dózis csökkentésével, helyi és szisztémás antibiotikummal, szteroiddal, valamint antihisztaminnal jól kezelhetőek.

Irodalom

1. **Bodoky Gy, Kopper L (szerk.):** Gasztroenterológiai onkológia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009.
2. **Jankowszky J, Sampliner R, Kerr D, Fong Y:** Gastrointestinal Oncology. Blackwell Publishing, Oxford, 2009.
3. **Jeney A., Kralovanszki J. (szerk.):** Onkofarmakológia. Medicina, Budapest, 2005.
4. **Kásler M. (szerk.):** Az onkológia alapjai. Medicina, Budapest, 2011.
5. **Tulassay Zs, Matolcsy A (szerk.):** Az onkológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011.

Levelezési cím: Dr. Dank Magdolna
Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ
1083 Budapest, Tömő u. 25–29.
e-mail: titkarsag.dank@med.semmelweis-univ.hu

A MELANOMAPROGRESSZIÓ IMMUNGENETIKÁJA: KLINIKAI ONKOLÓGIAI TANULSÁGOK

Dr. Tímár József

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Patológiai Intézet,
MTA-SE Molekuláris Onkológiai Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A daganatimmunológia hosszú fejlődése kritikus szakaszába lépett azzal, hogy kialakult az onkológiai terápiás modalitások új formája, az immunterápia. Ez azonban úgy valósult meg, hogy e terápiák célzott vagy személyre szabott alkalmazásának alapjai nincsenek tisztázva. Ennek egyik oka az, hogy a daganatellenes immunválasz, illetve az annak elmaradása mögötti molekuláris mechanizmusok nem eléggé ismertek. Miután az immunterápia a melanomák kezelésével kezdődött, a megválaszolandó kérdések köre már jól látható. Bár a daganatellenes immunválasz keletkezésének és kiváltásának számos útja lehet, ezek közül a daganat genetikai sajátosságai biztosan meghatározó jelentőségűek, ezért a melanoma immungenetikai sajátosságainak megismerése nemcsak a melanoma, hanem más daganatok immunterápiája számára is hordoz tanulságokat. Ezek közül jelentősége van az onkogén mutációs mintázatnak, a daganatantigének sajátosságainak, az újonnan keletkezett ún. neoantigének típusainak és a HLA-I-expresszió genetikai okokból bekövetkező elvesztésének.

Kulcsszavak: melanoma, immungenetika, onkogénmutációk

Tímár J: IMMUNOGENOMICS OF MELANOMA PROGRESSION: LESSONS FOR CLINICAL ONCOLOGY

SUMMARY: Development in cancer immunology reached a critical stage with the born of the fourth therapeutic modality: immunotherapy. However, the basis of precision/personalized use of such a therapy is NOT developed yet. Main reason of this is that the molecular mechanism of the effective and ineffective antitumor immune responses are not well known. Since the clinical introduction of immunotherapy of cancer started in malignant melanoma, outstanding issues are well defined in this tumor type. Initiation of an effective antitumor immune response may have several forms but the genotype of the tumor may be critical. Revealing the immunogenetic profile of malignant melanoma not only help to fine tune melanoma immunotherapy but can also help to improve the use of this novel modality in case of other solid malignancies. In case of malignant melanoma mutated oncogenic profile, tumor- and neoantigen profiles and HLA-I genetic aberrations are identified as significant immunogenetic factors.

Keywords: melanoma, immunogenomic, oncogenic mutations

Magy Belorv Arch 2016; 69: 250–254.

A daganatok elleni immunvédekezés zavarai

A daganatellenes immunvédekezés formái

A veleszületett daganatellenes immunitás nem a klaszikus antigénprezentációs mechanizmussal, hanem az extracelluláris kórokozók elleni védekezési módszert használva a TLR-rendszerrel aktiválódik, és NK-sejteket és makrofágokat használ effektorokként. Sajátossága, hogy nem rendelkezik memóriával. A szerzett immunitásnak két karja van, az antitestközvetített (hu-

morális) és a sejtközvetített (celluláris) immunválasz, amelyek immunmemóriával rendelkeznek. A celluláris immunválasz igen specifikus, azonban ennek ára az, hogy az antigént MHC-kötött formában kell bemutatni az antigénprezentáló sejtek révén (dendritikus sejt/makrofág) a T-sejt számára. A celluláris immunválasz effektorsejtje a citotoxikus T-sejt (CD8⁺). A humorális immunválasz repertoárja sokkal szélesebb, igen sokféle „idegen” molekuláris szerkezetet képes felismerni.

A daganatok elleni védekezés szempontjából kiemelkedő jelentőségű a celluláris immunválasz, amely-

nek alapja a T-sejtek aktiválódása. A folyamat kulcskérdése a TCR- (T-sejt receptor) CD3 komplex aktivációja, ami a TCR antigénkötésével indul, amelyet a sejtfelszíni HLA-I prezentál a dendritikus sejtek részéről. Amennyiben a folyamat nem lenne szigorúan szabályozva, az maradandó T-sejt-aktiválódást és szövetpusztulást eredményezne, ahogy bizonyos autoimmun betegségekből láthatjuk. Ennek elkerülésére léteznek az ún. ellenőrző pont szabályozó rendszerek. A TCR-CD3 receptort ezért negatívan szabályozzák a szintén MHC-függő T-sejt receptorok, a LAG3 és a KIR. Emellett azonban az antigént prezentáló sejtek felszínén nagyszámú olyan ligandum található, amelyek a T-sejtes válasz pozitív vagy negatív befolyásolására képesek. Ezek közül a legismertebb a CD80 és CD86, amelyeknek a T-sejt-felszíni aktiváló receptora a CD28, gátló receptora pedig a CTLA-4. A gátlási folyamat jelentőségét mutatja az, hogy a gátló ligandumok többben vannak, mint az aktiválók: PD-L1/CD274 és PD-L2/CD273, amelyek receptora a PD-1/CD279, valamint a HVEM (receptora a BTLA), a GAL9 (receptora a TIM3), ill. az adenzin (receptora az A2AR). A kostimuláló rendszerek közé tartozik a CD137L (receptora a CD137), az OX40L/CD252 (receptora az OX40/CD134), a CD70 (receptora a CD27), valamint a T-sejteken kifejeződő CD40L (CD154), amelynek receptora a CD40 a dendritikus sejteken.¹⁴ Az ellenőrző pont szabályozókön kívül számos T-sejt-féleség játszik még immunválaszt befolyásoló szerepet, mint a CD4⁺ T-helper és -szuppresszor sejtek, vagy a T-reg gátló sejtek.

A daganat növekedése annak a jele, hogy a szervezet védekező rendszerei nem tudják felismerni és/vagy elpusztítani a daganatsejteket. Előbbihez specifikus antigének, utóbbihoz aktiválható programozott vagy programozatlan sejthalálra való képesség kell. A leggyakoribb daganatterjedési útvonal esetében, amely a nyirokcsomókat érintő áttétképzés, alapvető feltétel, hogy a daganatsejtek ellenálljanak az immunrendszernek (immunszelekció), vagy, hogy ne legyen (már) hatékony immunválasz.

A daganatok expresszálnak ugyan specifikus antigéneket, ezek azonban általában gyenge antigének, vagy a daganatsejtek felszínén nincsenek jelen elegendő mennyiségben. A daganatok keletkezéséért felelős mutáns szabályozók eltérnek szabályos megfelelőiktől, ezért elméletileg idegen antigének lehetnének (pl. RAS, p53, WT1 stb.), azonban az ellenük keletkező immunválasz igen erőtlensége. Ugyanakkor újabb adatok azt mutatják, hogy azon daganatokban van jobb esélye az immunterápiának, amelyekben nagyobb általában a mutációs ráta (tüdőrák, melanoma vagy a mikroszatellita-instabil daganatok), ami arra utal, hogy a keletkező mutált fehérjék antigének is lehetnek. Előfordulhat, hogy a normális fehérjék mennyisége jelentősen megnő, így immunválaszt provokálhatnak. Ilyen lehet pl. a melanomákban a tirozináz, a melanin bioszintézisében érintett kulcsenzim, amely csak a normális melanocytákban és a melanomákban található. Az immunválaszt

kiváltó fehérjék másik csoportját „rák-herék” antigéneknek nevezik, amelyek a herén kívül a legtöbb felnőtt szövetben nem aktívak, ezért ezek az antigének tumor-specifikusak, prototípusuk a MAGE géncsalád.¹⁴

A daganatellenes immunválasz zavarai

A daganatellenes immunfelügyelet létezésének bizonyítéka az, hogy veleszületetten vagy szerzetten immunhiányos szervezetben megnő a daganatok keletkezésének gyakorisága. A veleszületett immunhiány azonban ritka, míg az immunrendszer daganatellenes működésének problémái mindennaposak, amelyek okai alább következnek.

A tumorsejtek felismerését gátolja az, ha gyenge tumorantigéneket expresszálnak és/vagy, ha a daganatsejteken genetikai vagy más okból csökken az MHC-I-expresszió. Megfelelő antigénexpresszió esetében, ha a daganatsejtek olyan citokineket termelnek, amelyek az effektorsejteket vagy a dendritikus sejteket gátolják, nem jön létre hatékony daganatellenes immunválasz. A daganatsejtek által termelt citokinek egy része a csontvelői sejtpopulációkat is képes mozgósítani, amelyek között a myeloid eredetű szuppresszor sejtpopulációnak nagy a jelentősége. Ezek felszaporodását a VEGF-, IL-6-, SCF-, TGF- β -termelés segítheti elő. A daganatsejtek nemcsak gátolhatják a kialakuló immunválaszt, hanem rezisztensek is lehetnek az effektorsejtek citotoxikus hatásaival szemben (l. fentebb). A daganatos hypoxia kétféle módon is gátolja a T-sejtek működését: a VEGF-A termelődése kedvezőtlen a T-sejt-működés számára, de hypoxiában adenzin is termelődik a daganatsejtekben, amely specifikus sejtmetreg a T-sejtek számára. Számos daganatban figyelhető meg az immunválaszt fékező/leállító regulátor T- (Treg-) sejtek felszaporodása. Végül a manapság leggyakoribbnak tekintett mechanizmus az, hogy a daganatok(sejtek) aktiválják az ellenőrző pontot szabályozó rendszerek negatív karjait, elsősorban a CTLA-4-et vagy a PD1-et. Ez utóbbi leggyakoribb oka a daganatok PDL1-expressziója.¹⁴

A tumorinfiltráló sejtek prognosztikus ereje: immunoscore

A daganatimmunológia és a patológia évtizedek óta észleli és dokumentálja a daganatokat kísérő, azokat infiltráló gazdaszervezeti sejteket, amelyeket sokáig egyszerűen lymphoid, leginkább T-sejteknek gondolt. A specifikus markerek alkalmazása és ezek révén a daganatokat infiltráló sejtek pontos feltérképezése mára a legtöbb szolid daganat esetében megtörtént, és kiderült, hogy ezek között B- és T-sejtek (azok alpopulációi), különféle makrofágok, más antigént prezentáló sejtek vannak. Több daganat esetében pusztán a lymphoid infiltráció mértéke is prognosztikus értékű információ (melanoma vagy emlőrák). Melanomák esetében a peritumorális aktivált T-sejtek, a B-sejtes infiltráció

rátum és a kiérett antigénprezentáló sejtek sűrűsége kedvező prognosztikus faktorok, míg a plasmacytoid antigénprezentáló sejtek sűrűsége kedvezőtlen prognosztikus tényező az őrszemnyirokcsomó T-reg-sejtes gazdagsága mellett.⁷ Jelenleg zajlik a leggyakoribb szolid daganatok TIL-profiljának felmérése, és az egyes komponensek prognosztikus szerepének elemzése. A prognosztikus jelentőségű sejtcsoportok ún. immunoscore-t alkotnak, amely 0–4 közötti érték lehet.¹ A legjobban kidolgozott patológiai immunoscore vastagbélrákokban áll rendelkezésünkre, amely a CD3/CD45R0, a CD3/CD8 vagy a CD8/CD45R0 aránypárokra épül, és prognosztikus ereje vetekszik a klasszikus patológiai TNM erejével.¹

Primer melanoma immungenetikája

A bőr melanomájának molekuláris klasszifikációja alapján a leggyakoribb UV-B-indukált alapító onkogén mutációk a BRAF, N-RAS, KIT és tumorszuppresszor mutációk: NF1, CDKN2A, p53 és PTEN.¹⁵ Ezek közül azonban egyikről sincsen bizonyíték arra, hogy meghatározó szerepet töltenek be a daganat immunogenitáiban vagy a daganat elleni immunválasz befolyásolásában. Sorozatos génexpressziós elemzések ugyanakkor kimutatták, hogy a primer melanomáknak négyféle geno-/fenotípusuk van: szabályos melanocytához hasonló, immunfenotípusú, pigmentált és egy proliferatív fenotípusú, amelyek közül az immunfenotípusú a jó, míg a proliferatív fenotípusú a rossz prognózisú alcsoporthoz tartozik. Az immunfenotípusú alcsoportban felismerhető az immuninfiltrátumot alkotó sejteket jellemző gének expressziója (T-sejt: CD3E, DC-sejt: CD209, érett B-sejt: CD79A). Ezek mellett a melanomasejteken expresszáldó HLA-I és HLA-II, valamint az IFN γ - és IL-1-receptorok is részét képezik ennek az expressziós mintázatnak. A pigmentált alcsoportot jellemző gének között a DCT, MelanA, TYR, MITF gének szerepeltek, amelyek egyike sem jelent meg az immungenetikai alcsoportban, pedig számos korábbi közlemény utalt a két fenotípus közötti esetleges kapcsolatra.² A melanoma igen gazdagon vaszkularizált daganat, aminek egyik oka a gyakori VEGFA-expresszió, ami – szemben más daganatokkal – nem jár együtt az angiogenezist gátlók iránti érzékenységgel. Ugyanakkor közismert, hogy a VEGFA a lokális immunválasz fontos negatív szabályozója melanoma esetében is. Azt, hogy létezik egy extrém immunszenzitív primer melanoma is, azt a nem túlságosan gyakori spontán regresszió jelensége igazolja. Még kérdéses, hogy ennek az alcsoportnak milyen genetikai sajátosságai vannak, de minden bizonnyal melanomaantigének és neoantigének fokozott expressziójával és megtartott MHC-I-expresszióval kell, hogy járjon.

A melanoma lymphaticus progressziójának immungenetikai aspektusai

A primer bőrmelanoma progressziójának leggyakoribb formája a regionális lymphaticus áttétképzés. „Technikailag” a daganatsejtek számára ez látszólag könnyű folyamat, mivel a nyirokkapillárisok falában nincsen kifejezett bazális membrán és az endothel fenesztrált. Ugyanakkor a nyirokerekben és a nyirokcsomókban a természetes és szerzett immunválasz effektorsejtjeinek nagy koncentrációjával találkozunk. Ezeket az interakciókat csak azok a daganatsejtek tudják túlélni, amelyek képesek az effektorsejteket inaktíválni, aminek eszköze lehet a GM-CSF vagy PDL1 termelése.^{8, 10} Fontos megjegyezni, hogy a regionális nyirokcsomó-áttétre hajlamosító tényező a primer melanoma nyirokerezettsége, ami része azonban az immunogén altípusnak, a CCL13, CCL23 és CXCL12 citokin/kemokin expressziós profil mellett. Ezek mellett a regionális nyirokcsomókba áttétet képző melanoma EGFR-kifejeződése, valamint TLR3-expressziója,⁹ a MAGE1/4,13 a MAGEC1,5 neoantigén/testis antigének expressziója is prognosztikus tényezők, igazolva a folyamat immungenetikai meghatározottságát.

A szervi áttétes melanoma immungenetikai aspektusai

A bőr melanomájának igen kifejezett a hematogén áttétképző képessége, amellyel gyakorlatilag valamennyi zsigeri szervben képes áttéteket képezni. Ennek genetikai alapjai igen kevésbé ismertek, de maga az ún. molekuláris altípus ebben nem játszik meghatározó szerepet. Szervi áttétek génexpressziós elemzése két-féle áttétet azonosítottak, amelyek közül az egyiket az IFN-jelpálya elemei jellemezték.¹³ Ezzel összhangban áll az a megfigyelés is, hogy a zsigeri áttétek egy részében is azonosítható a primer tumorok immunogén fenotípusú alcsoportja.² Ez azonban két következtetés levonását engedi meg: a) az immunogén fenotípus a metasztatikus progresszió során megmaradhat, b) az immunogén fenotípust meghatározó génektől függetlenül azok, amelyek az áttétképző képességet határozzák meg. Az immunogenitás elvesztésének genetikai alapjai között melanoma esetében az egyik legfontosabb az MHC-I-expresszió elvesztése, ami lehet kromoszomális károsodás vagy génmetilációs zavar.¹⁶ Újabb adat az, hogy a melanomasejtek a progresszió bármely fázisában elveszthetik MHC-I-expressziójukat, azért is, mert a β_2 -mikroglobulin gén mutálódhat, ami a fehérje elvesztését okozza a felszíni MHC-I-expresszió következményes elvesztésével.¹¹

A metasztatikus melanoma immunterápiájának genetikai aspektusai

A melanoma kezelésének mind a mai napig része a citokinterápia, egy specifikus immunstimulációs ke-

zelés IFN- α_2 vagy IL-2 felhasználásával. Bár a kezeléseknél nincsen prediktív markere, korai expressziós elemzések azonosítottak egy IFN-érzékenységi mintázatot, amelyben meglepő módon viszonylag kevés IFN-regulált gén volt (RIG-E, IF9-27, MxB, KIP1), mellettük az MHC-II, IgLch és SB-IIAGa gének fokozott expressziójával.⁶

Az új generációs ellenőrzőpont-gátló immunterápiák (anti-CTLA-4, anti-PD1/PDL1) megjelenésével a prediktív biomarkerek kérdése az érdeklődés középpontjába került. Első lépésben a kérdés úgy merült fel, hogy a melanoma egyes molekuláris alcsoportjainak van-e prediktív szerepe ilyen szempontból? Az immunterápiás vizsgálatok utólagos elemzései arra derítették fényt, hogy az NRAS-mutáns melanomás betegek érzékenyebbek az immunterápiákra, mint a BRAF-mutáns vagy kettős vad típusú melanomás betegek.⁴ Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy az NRAS-mutáns melanomákban a daganatok PDL1 fehérje expressziója emelkedett. A melanoma emelkedett PDL1-expressziójának másik oka lehet a PDL1 gén amplifikációja is. Az anti-PDL1 terápiás válasz szempontjából prediktív az IFN által szabályozott gének, mint például az IDO és a CXCL9, fokozott expressziója melanomában.³

Az anti-CTLA4 immunterápiákkal szembeni érzékenység genetikai hátterének elemzésekor arra derült fény, hogy az egyes melanomák ún. kumulált mutációs terhelésének van jelentősége, mert a nagyobb számú mutált gént hordozó melanomák érzékenyebbek általában ezzel a terápiatípussal szemben.¹² Ennek hátterében az áll, hogy a magas mutációs ráta nagyobb számú megváltozott fehérjét, potenciális új antigéneket eredményez. Ebből a szempontból érdekes, hogy a MART-1/melanA melanomaantigénben keletkező mutációk az immunterápiás érzékenység fokozódáshoz vezethetnek. Mutációk révén olyan fehérjeepitópok jöhetnek létre, amelyek a CMV korai génjeihez hasonlatosak. A FAMC3 gén mutációja olyan új fehérjét eredményezhet, amely a hepatitis D-vírus p27 fehérjéhez lesz hasonló, míg a CSMD1 gén mutációja a *Burkholderia pseudomallei* baktérium génjéhez hasonló fehérjét eredményez. Mindezek következményeként az anti-CTLA-4 terápiás válaszok sokkal kedvezőbben alakulnak.¹²

Következtetés

A daganatimmunológia hosszú fejlődése kritikus szakaszába lépett azzal, hogy kialakult az onkológiai terápiás modalitások új formája, az immunterápia. Ez azonban úgy valósult meg, hogy e terápiák célzott vagy személyre szabott alkalmazásának alapjai nincsenek tisztázva. Ennek egyik oka az, hogy a daganatellenes immunválasz, illetve az annak hiánya mögötti molekuláris mechanizmusok nem eléggé ismertek. Miután az immunterápia a melanomák kezelésével kezdődött, a melanoma esetében lehet elsőként látni a

problémákat és a tudományos ismeretek hiányát. Bár a daganatellenes immunválasz keletkezésének és kiváltásának számos útja lehet, ezek közül a daganat genetikai sajátosságai biztosan meghatározó jelentőségűek, ezért a melanoma immungenetikai sajátosságainak megismerése nemcsak a melanoma, hanem más daganatok immunterápiája számára is hordoz tanulságokat. Ezek közül jelentősége van az onkogén mutációs mintázatnak, a daganatantigének sajátosságainak, az újonnan keletkezett ún. neoantigének típusainak és a HLA-I-expresszió genetikai okokból bekövetkező elvesztésének.

Irodalom

1. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci GV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi PS, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters BG, Roehrl M, Nguyen L, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope FA, Scripcariu V, Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Pagès F: Towards the introduction of the immunoscore in the classification of malignant tumors. *J Pathol* 2014; **232**: 199-209.
2. Harbst K., Staaf J, Lauss M, Karlsson A, Masback A, Johansson I Bendahl PO, Vallon-Christersson J, Törngren T, Ekedahl H, Geisler J, Höglund M, Ringnér M, Lundgren L, Jirstrom K, Olsson H, Ingvar C, Borg Å, Tsao H, Jönsson G: Molecular profiling reveals low- and high-grade forms of primary melanoma. *Clinical Canc Res* 2012; **18**: 4026-4036.
3. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, Sosman JA, McDermott DE, Powderly JD, Gettinger SN, Kohrt HE, Horn L, Lawrence DP, Rost S, Leabman M, Xiao Y, Mokatrín A, Koeppen H, Hegde PS, Mellman I, Chen DS, Hodi FS: Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014; **515**: 563-567.
4. Johnson DB, Lovly CM, Flavin M, Panageas KS, Ayers GD, Zhao Z, Iams WT, Colgan M, DeNoble S, Terry CR, Berry EG, Iafrate AJ, Sullivan RJ, Carvajal RD, Sosman JA: Impact of NRAS mutations for patients with advanced melanoma treated with immune therapies. *Cancer Immunol Res* 2015; **3**: 288-295.
5. Koh SS, Wei JP, Li XM, Huang RR, Doan NB, Scolyer RA, Cochran AJ, Binder SW: Differential gene expression profiling of primary cutaneous melanoma and sentinel lymph node metastases. *Modern Pathol* 2012; **25**: 828-837.
6. Krepler C, Certa U, Wacheck V, Jansen B, Wolff K, Pehamberger H: Pegylated and conventional interferon-alpha induce comparable transcriptional responses and inhibition of tumor growth in a human melanoma SCID mouse xenotransplantation model. *J Investigative Dermatol* 2004; **123**: 664-669.
7. Ladányi A: Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; **28**: 490-500.

8. **Leong SP, Mihm MC, jr, Murphy GF, Hoon DS, Kashani-Sabet M, Agarwal SS, Zager JS, Hauschild A, Sondak VK, Guild V, Kirkwood JM:** Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment. *Clin Exp Metast* 2012; **29**: 775-796.
9. **Park JY, Amankwah EK, Anic G, M., Lin HY, Walls B, Park H, Krebs K, Madden M, Maddox K, Marzban S, Fang S, Chen W, Lee JE, Wei Q, Amos CI, Messina JL, Sondak VK, Sellers TA, Egan KM:** Gene Variants in angiogenesis and lymphangiogenesis and cutaneous Melanoma progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2013; **22**: 827-834.
10. **Pasquali S, Spillane A:** Contemporary controversies and perspectives in the staging and treatment of patients with lymph node metastasis from melanoma, especially with regards positive sentinel lymph node biopsy. *Cancer Treatment Rev* 2014; **40**: 893-899.
11. **Sabatino M, Zhao Y, Voiculescu S, Monaco A, Robbins P, Karai L, Nickoloff BJ, Maio M, Selleri S, Marincola FM, Wang E:** Conservation of genetic alterations in recurrent melanoma supports the melanoma stem cell hypothesis. *Canc Res* 2008; **68**: 122-131.
12. **Snyder A, Wolchok JD, Chan TA:** Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade. *N Engl J Med* 2015; **372**: 783-788.
13. **Timar J, Barbai T, Győrffy B, Rásó E:** Understanding melanoma progression by gene expression signatures. In: Pfeiffer U (ed): *Cancer genomics: Molecular classification, prognosis and response prediction*. Springer, Dordrecht, 2013 pp 47-79.
14. **Tímár J: Daganatimmunológia. In: Kopper L, Tímár J, Becságh P, Nagy Zs (eds):** Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4.. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2015, pp. 64-71.
15. **Tímár J, Vizkeleti L, Doma V, Barbai T, Rásó E:** Genetic progression of malignant melanoma. *Cancer Metast Rev* 2016; **35**: 93-107.
16. **Wang E, Voiculescu S, Le Poole IC, El-Gamil M, Li X, Sabatino M, Robbins PF, Nickoloff BJ, Marincola FM:** Clonal persistence and evolution during a decade of recurrent melanoma. *J Investigative Dermatol* 2006; **126**: 1372-1377.

Levelezési cím: Dr. Tímár József
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Patológiai Intézet
 1091 Budapest, Üllői út 93.
 e-mail: jtimar@gmail.com

AZ AUTOFÁGIA SZEREPE HEPATITIS C-VÍRUS FERTŐZÉSBEN

Dr. Kiss Eszter⁽¹⁾, Dr. Werling Klára⁽²⁾

(1) Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Gasztroenterológiai Profil, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az autofágia, a sejt önmérsztése, egy szigorúan szabályozott, konzervatív, minden eukarióta sejtre jellemző folyamat, amely során a sejtalkotók lizoszómális lebontása következik be, segítve a sejtet homeosztázisának fenntartásában. Az autofágia szerepét számtalan betegség kialakulásában megfigyelték, így a világszerte leggyakrabban krónikus májbetegséget okozó hepatitis C-vírus fertőzésben is. A HCV serkenti, és saját javára használja az autofágiát. A közöttük lévő kapcsolat megismerése és megértése új terápiás lehetőségek felé nyithat utat.

Kulcsszavak: krónikus hepatitis C-vírus fertőzés, autofágia, májbetegség

Kiss E, Werling K: THE ROLE OF AUTOPHAGY IN HEPATITIS C INFECTION

SUMMARY: Autophagy, in which intracellular components undergo lysosomal degradation in order to maintain cellular homeostasis, is a self-digesting cellular process, which is ubiquitous, strictly regulated and evolutionarily conserved. It is involved in the development of various human diseases, such as hepatitis C virus infection causing liver damage, which is the major cause of chronic liver diseases worldwide. HCV induces autophagy and uses the autophagy machinery for its own benefit. Understanding how this interference takes place is essential as it may have a role in improving human health.

Keywords: chronic hepatitis C infection, autophagy, liver disease

Magy Belorv Arch 2016; 69: 255–260.

Az autofágia jelentősége

Az autofágia a sejtek önmérsztését jelenti, amely során a citoplazma és a sejtalkotók a lizoszómában enzimatis lebonásra kerülnek.¹² Az autofágia fogalmának '60-as évek végére tehető, de Duve nevéhez fűződő megalotása és folyamatának első leírása óta számos kutatás foglalkozott a témával.⁷ Eredményeiknek köszönhetően ma már tudjuk, hogy az alapszinten minden sejtben jelen lévő autofágia nemcsak egy „egyszerű” katabolikus folyamat, amint azt eleinte gondolták, hanem – a növekedésben, differenciálódásban, immunválaszban,

öregedésben, apoptózisban, valamint stresszhelyzetekhez (pl. éhezés) történő alkalmazkodásban való részvételével – elengedhetetlen a sejt homeosztázisának fenntartásához. Károsodása (mind az alul-, mind a túlműködés) számos betegség, így többek között a krónikus hepatitis C-vírus fertőzés kialakulásában játszik szerepet.^{16, 18}

Hepatitis C-vírus

Az Egészségügyi Világszervezet jelentése szerint kb. 130–170 millióra tehető a krónikus hepatitis C-vírus

Rövidítések: AMP: adenzin-monofoszfát; AMPK: AMP-aktivált proteinkináz; Atg: autofágiát szabályozó gének (autophagy-related genes); CMA: chaperonmediált autofágia; DFCP1: kettős FYVE-tartalmú protein 1 (double FYVE-containing protein 1); ER: endoplazmás retikulum; HCV: hepatitis C-vírus; Hsc70: a hőszokkfehérje 70 családdal rokonságot mutató fehérje 70 (heat shock cognate of the heat shock protein 70 family); LAMP-2A: lizoszómamembránnal összefüggő fehérje 2A (lysosome associated membrane protein type 2A); LC3: mikrotubulusokkal összefüggő fehérje könnyű lánc 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3); mTOR: rapamicin célfehérje emlőskben (mamillian target of rapamycin); mTORC1: rapamicin célfehérje emlőskben komplex 1 (mamillian target of rapamycin complex 1); NS: nem strukturális vírusfehérje; PE: foszfátidil-etanolamin (phosphatidylethanolamine); PI3K: foszfátidil-inozitol-3-kináz (phosphatidylinositol-3-kinase); PIP3: foszfátidil-inozitol-3-foszfát (phosphatidylinositol-3-phosphate); RNS: ribonukleinsav; ULK1: nem koordinált 5-szerű kináz 1 (uncoordinated 5-like kinase 1); UPR: (unfolded protein response); Vps34: foszfátidil-inozitol-3-kináz (phosphatidylinositol-3-kinase); WIPI: foszfo-inozitiddal kölcsönható WD-ismétlődő domain (WD repeat domain phosphoinositide interacting);

hordozók száma világszerte,¹⁹ míg hazánkban nagyjából 70 000 fertőzött lehet.⁶ A vírushepatitis jelentős közegészségügyi terhet jelent, ugyanis az idült, kezeltlen fertőzés következtében nagy halandósággal járó megbetegedések (májzsugor, májrák vagy idült májelégtelenség) alakulnak ki. Oltóanyag jelenleg nem áll rendelkezésre, a terápiás lehetőségek tekintetében a pegilált interferon + ribavirin kettős kezelés mellett átöröklést jelentett a lényegesen hatékonyabb és jobb mellékhatásprofilal rendelkező direkt antivirális hatású proteázgátló szerek bevezetése.⁶ Széles körű alkalmazásuknak azonban finanszírozási okok szabnak gátat, és nem szabad elfeledkezni a fertőzöttek nagy számáról sem. Újabb terápiás lehetőségek kidolgozására való törekvés tehát mindenképpen indokolt. Még nem ismert teljes egészében, hogy milyen mechanizmussal, de a legújabb kutatások eredményei alapján tudjuk, hogy a HCV a maga hasznára megváltoztatja az autofágiát, ezzel segítve szaporodását.² Az összefüggés további vizsgálata és pontosabb ismerete újabb távlatokat nyithat a kezelési lehetőségek tekintetében.

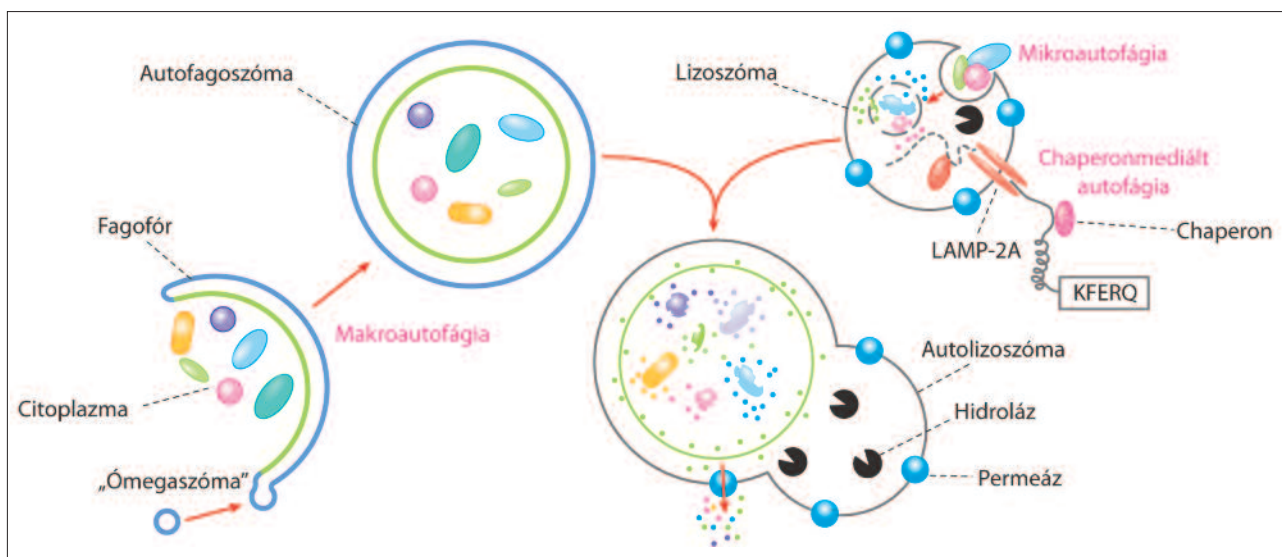
Az autofágia formái

Az autofágia három fő formája ismert, amelyek egymástól funkciójukban és mechanizmusukban különböznek (1. ábra).¹² Makroautofágia során a lebontásra kerülő sejtalkotókat egy kettős membrán, az ún. autofagoszóma, kebelezi be, ami aztán a lizoszómával egyesül. Az így keletkező autolizoszómában bomlanak le a szállított anyagok, amelyek vagy újra hasznosulnak, vagy energiát szolgáltatnak. Mikroautofágiánál a citoplazma összetevői közvetlen úton, a lizoszóma membránjának betüremkedésével kerülnek felvételre.²¹ Az autofágia lehet szelektív és nem szelektív.¹²

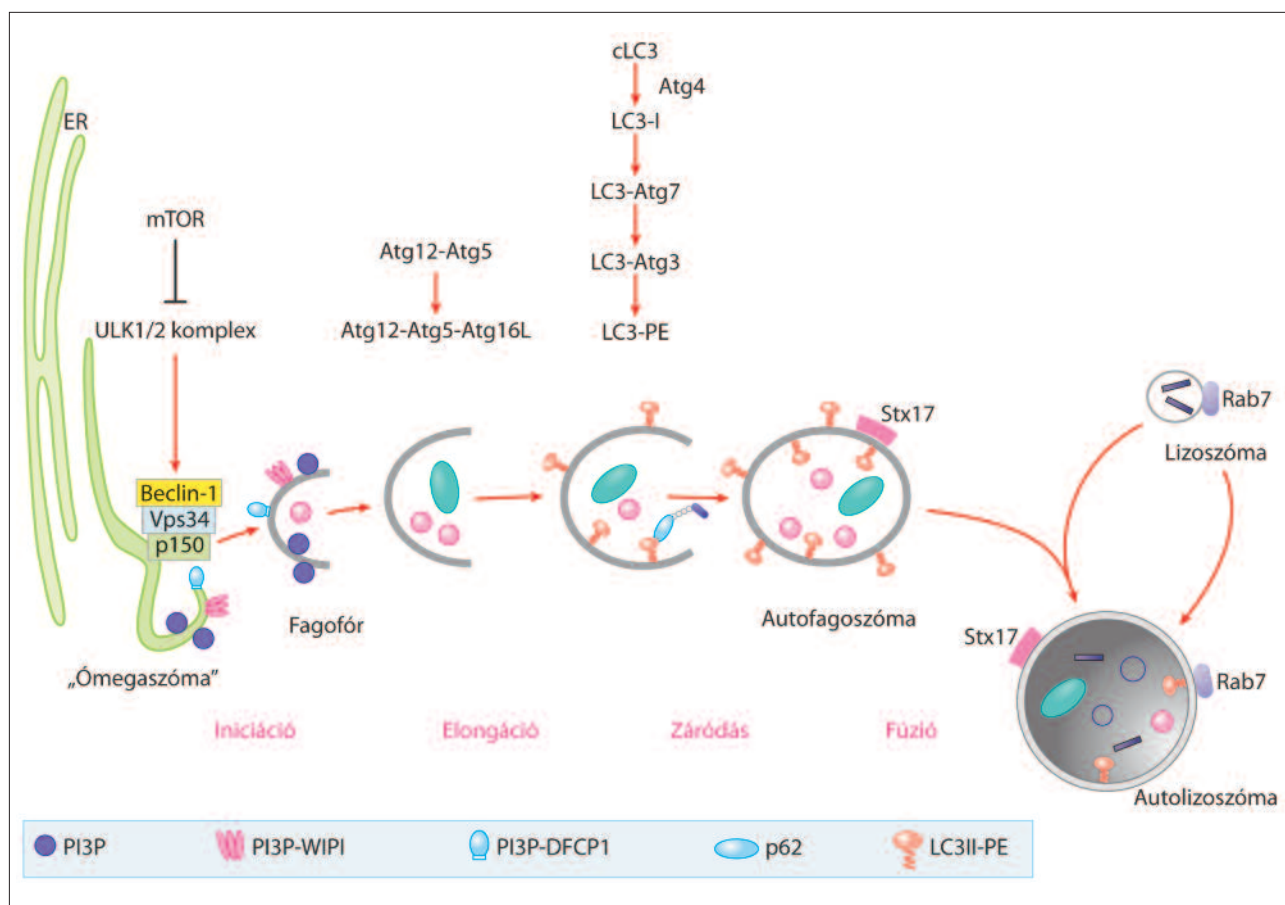
Előbbinél specifikus célpontok (sejtalkotók mint pl. az endoplazmás retikulum (ER) vagy a mitokondrium, mikroorganizmusok, zsírcseppek, fehérjeaggregátumok) kerülnek lebontásra, a megjelölt fehérjéket pedig az autofágia receptor ismeri fel, és csatlakoztatja az autofágia folyamatához,² míg utóbbinál teljes citoplazmarészletek degradálódnak. Míg mikro- és makroautofágiánál mindkét út járható, addig a harmadik, chaperonmediált autofágiában (CMA) a chaperon Hsc70 szelektív módon ismeri fel a megfelelő pentapeptid mintával (KFERQ) ellátott fehérjéket, és szállítja őket a lizoszómához, ahol azok a membránban lévő LAMP-2A fehérje segítségével kerülnek felvételre.²¹ A makroautofágia az eukarióta sejtek legjelentősebb lebontási folyamata, amely az evolúció során megőrződött a gombáktól az emlősökig.¹⁸ Továbbiakban az autofágia elnevezés a makroautofágiára utal.

Az autofágia szabályozása

Az eukarióták autofágia génjeinek (Atg) '90-es évek végétől történő felfedezése tette lehetővé az autofágia molekuláris mechanizmusának pontosabb megértését.⁷ Máig összesen 32 génről ismert, hogy részt vesz a szabályozásban.¹⁶ Az általuk kódolt fehérjék az autofagoszóma-képződés egymásra épülő fázisainak (iniciáció, nukleáció, elongáció, záródás, egyesülés) zavartalan működéséért felelősek (2. ábra).¹³ A folyamat beindításában az ULK1-komplex (UNC-51-like kinase 1) és az mTORC1 (mamillian target of rapamycin complex 1) játszanak központi szerepet. Tápanyaggazdag állapotban az mTORC1 komplex foszforilálja az ULK1-komplext, gátolva az autofágiát, míg éhezéskor az AMP-aktivált proteinkináz (AMPK) gátló hatására leválik az ULK1-komplexről, és a folyamat



1. ábra. Az autofágia formái (Mizushima és mtsai alapján módosítva)¹²



2. ábra. Az autofágia szabályozása (Ploen és Hildt alapján módosítva)¹⁶

aktiválódik.² Kezdeti lépésként létrejön a PI3K-komplex (Beclin1, Vps34, egy foszfatidil-inozitol-3-kináz = PI3K, p150 és Atg14), amely az aktivált ULK1-kompleksszel együtt egy autofagoszóma-specifikus foszfatidil-inozitol-3-foszfátban (PIP3) gazdag környezetet biztosít. A PIP3 aztán tovább formálódik DFCP1 (double FYVE-containing protein 1) és WIPI (WD-repeat domain phosphoinositide-interacting) fehérjékké.¹⁶ Hatásukra egy döntően ER-eredetű Ω -struktúra, az ún. omegaszóma képződik, majd ennek nukleációjával jön létre az izolációs membrán vagy fagofór.¹⁶ Végül az izolációs membrán megnyúlásával és záródásával fejeződik be az autofagoszóma képződése. Ebben két ubiquitin-fehérjerendszer, az Atg12-5-16 és az LC3-PE (microtubule-associated protein 1 light chain 3 és foszfatidil-etanolamin) komplexek játszanak szerepet.¹⁵ Mindet komplex az autofagoszóma membránjához kapcsolódik, és annak érését segíti. Míg előbbi komplex leválik az érett autofagoszómáról, addig az LC3 a membránon marad a lizoszóma lebomlásáig, emiatt az autofagoszóma folyamatának megítélésére használják.²⁰ Az autofagoszóma-lizoszóma fúziót a Rab7-GTP-áz és az érett, bezárult autofagoszómák külső membránján lévő Stx17 aktiválja.¹⁶

Autofágia a májban

Az autofágia és a máj kapcsolata nemcsak azért kiemelt jelentőségű, mert az autofágiáról való jelenlegi ismereteink nagy része májon végzett vizsgálatokhoz kapcsolódik, hanem azért is, mert a máj és így a hozzá szorosan kapcsolódó autofágia szervezetünk kiegyensúlyozott metabolizmusának egyik alappillére.²¹ Az autofágia egyrészt hozzájárul a tápanyag- és energia-egyensúly fenntartásához, másrészt részt vesz a főbb sejtalkotók (pl. mitokondrium, ER, peroxiszóma) megújulásában. Végül pedig a genetikai mutációk, patofiziológiai stimulusok (pl. gyógyszerlebonthatás, fertőzés) kapcsán keletkezett selejtfehérjék eltávolításával (unfolded protein response, UPR) csökkenti az oxidatív/ER stresszt, amelynek szerepe van a szövettani károsodás kialakulásában.⁸ Tápanyag-ellátottság esetén (glükóz, inzulin, egyes aminosavak jelenlétében), valamint növekedési faktorok hatására az mTOR aktivitása fokozódik, gátolva az autofágiát.¹⁴ Éhezésben az autofágia az aminosavak proteolízissel történő biztosításával járul hozzá a glükoneogenesishez,¹⁰ a β -oxidációhoz pedig lipofágia útján szolgáltatja a zsírsavakat.³ A glükagon autofágiát fokozó hatása már régóta ismert, és

a glikogén autofágia útján történő lebontását eredményezi. A hypoglykaemia szintén a glukagonon keresztül stimulálja az autofágiát.¹

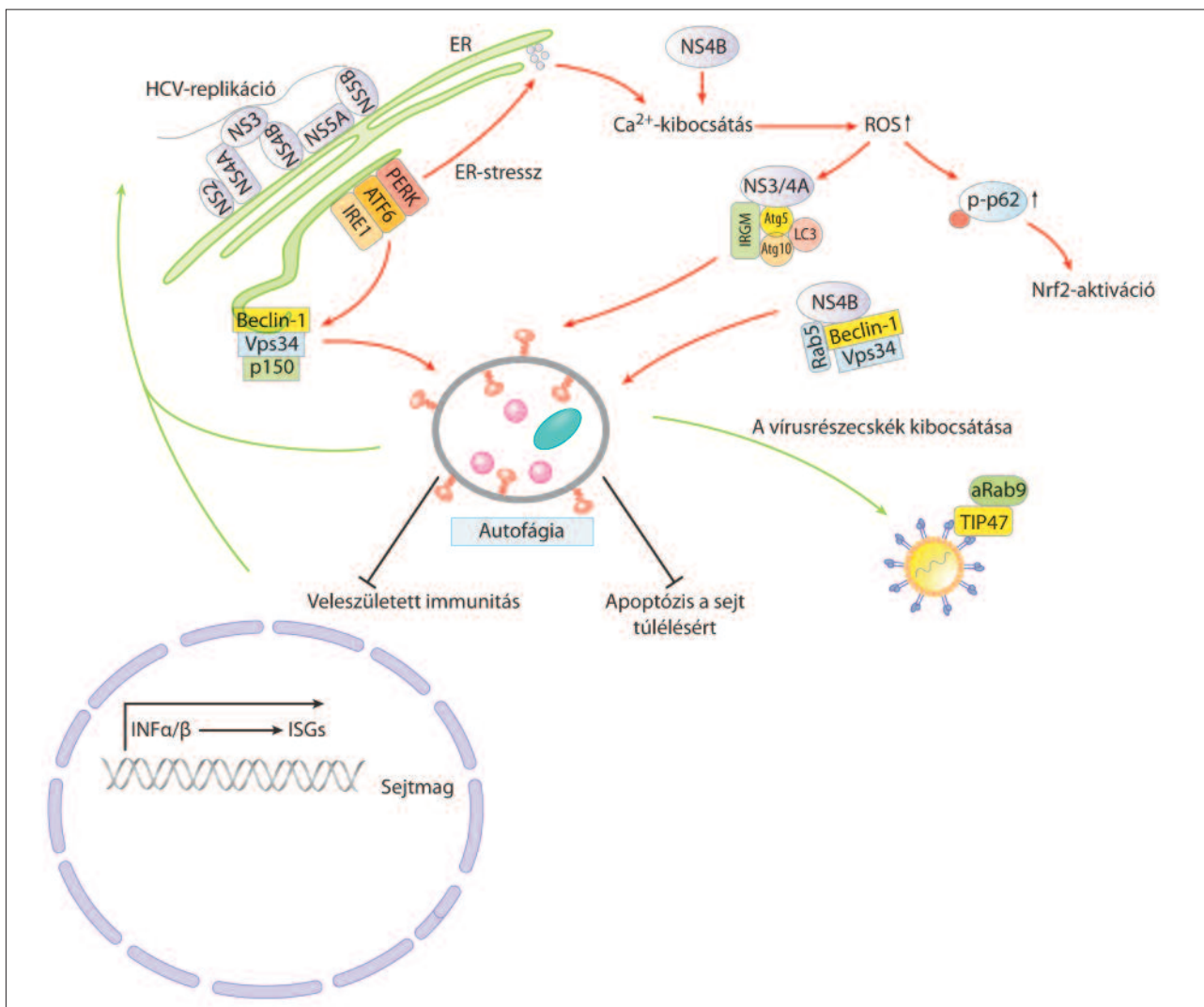
Hepatitis C-vírus replikáció

A *Flavivirus* családba tartozó HCV genetikailag igen variábilis, ennek köszönhetően hat genotípusra és számtalan szubtípusra osztható. A genotípusok földrajzi megoszlása és antivirális terápiára adott válasza eltérő.¹⁶ A HCV genomját egy pozitív szálú, 9,4–9,5 kilobázis hosszúságú RNS alkotja, amely egyetlen, folyamatosan leolvasható ún. open reading frame-ből és a genom mindkét végén található egy-egy nem transzlálódó szakaszból áll. A vírus így egyetlen, 3008-3037 aminosavból álló polipeptidot kódol, amelynek enzimatis bontásával keletkeznek egyrészt a vírus strukturális (core, E1, E2, p7), másrészt nem strukturális fehérjéi (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A és NS5B).^{9, 18}

Utóbbiak a replikációhoz és a vírus összeállításához (assembly) szükségesek, ezek a folyamatok az ún. „membranózus hálóz” kötöten mennek végbe. A membranózus háló zsírcseppekből és ER-eredetű módosult – egy vagy többretegű – membránrendszerből áll. Legfontosabb szereplője a kettős membránú vezikula, ugyanis rajta található az NS3, NS5A fehérjék, a vírus-RNS és az LC3, amely utóbbi megerősítte az autofágia részvételét a HCV életciklusában. A kettős membránú vezikula kialakulását az NS5A segíti a fertőzés korai szakaszában.¹⁶

Hepatitis C-vírus és autofágia

A sejt kórokozókkal szembeni védelmében az autofágia feladata, hogy eltávolítsa a vírust a fertőzött sejtől,¹⁶ illetve szerepe van a veleszületett és szerzett immunrendszer aktiválásában is.¹⁷ A legtöbb vírus azonban sajátos védekező stratégiát fejleszt ki, amellyel



3. ábra. HCV és az autofágia (Ploen és Hildt alapján módosítva)¹⁶

elbújhat az immunrendszer védekező mechanizmusai elől. Az, hogy a HCV megváltoztatja, és saját hasznára fordítja az autofágiát,¹⁷ egyrészt része a me-nekülési stratégiának, másrészt segít a fertőzés fenntartásában.

A HCV-fertőzött májsejtekben a genotípustól és a vírus mennyiségétől függetlenül aktiválódik az autofágia,¹⁷ mely mechanizmus nem minden részletében tisztázott, de két elképzelés helytállónak tűnik. A HCV-fertőzés az UPR aktiválásán keresztül fokozza az ER-stresszt, valamint nő az oxidatív stressz, és következtében az ROS szintje a májsejtekben.¹⁹ Egyensúlyi helyzetben az ER/oxidatív stressz hatására az Nrf2 jelátviteli útvonalon keresztül fokozódik a sejtet védő (citoprotektív és detoxikus) gének expressziója.¹⁶ A HCV azonban az Nrf2 jelátviteli út károsításán keresztül megakadályozza ennek a sejtvédő mechanizmusnak a létrejöttét, és így a magas ROS-szint beindítja az autofágiát.¹⁶ Másrészt az NS4B a Rab5 és Vps34 fehérjékhez kötődve közvetlen módon is aktiválhatja a folyamatot (3. ábra).¹⁶ Habár az autofágia aktiválódik és az autofagoszómák száma növekszik, ez HCV-fertőzés esetén nem tökéletes, ugyanis nem követi a fehérjék fokozott lebontása, vagy az érett autolizoszómák/lizoszómák számának növekedése. Ezt magyarázhatja, hogy a vírus megakadályozza az autofagolizoszóma képződését, és ez által a vírusfehérjék autofágia útján történő lebontását.^{17,19} Hogy mindez milyen mechanizmussal történik, az egyelőre nem ismert.

A HCV NS fehérjék és az autofágia fehérjék közötti kölcsönhatás szükséges a fertőzés beindításához, a membranózus háló létrejöttéhez.¹⁶ Egyes autofágia fehérjék segítik a vírust a transzlációs rendszerhez való jutásban és a transzláció folyamatában.⁴ A vírus a fehérjéket csak a replikáció beindításához veszi igénybe, ha a folyamat már beindult, nincs rájuk szüksége. Ezt támasztja alá, hogy 10 nappal a vírus transzdukcióját követően az autofágia fehérjék alacsonyabb szintje nem eredményezi a vírusreplikáció csökkenését.⁴ A vírus szaporodását segítő fehérjeként azonosították az Atg5 fehérjét, amely az NS5B mellett helyezkedik el a membranózus hálón, és vélhetőleg a kettejük közötti kölcsönhatás szükséges a HCV életciklus korai lépéseihez. A fertőzés későbbi szakaszaiban az Atg 5 csökkentésével blokkolni tudták a HCV-replikációt.⁵ A Beclin1, Atg4, Atg12, valamint az NS4B-vel kölcsönható Rab5 fehérjékről szintén bebizonyosodott, hogy részt vesznek a vírus életciklusában, a fertőzés megerősítéséhez szükségesek.¹⁶ Shrivastava és munkatársai például olyan májsejteket fertőzött meg HCV-vel, amikben az autofágia folyamatát a Beclin1 vagy az Atg7 fehérje kiütésével zavarták meg.¹⁸ Ezekben az esetekben az autofágia helyett az interferon jelátviteli út aktiválódott, ami aztán a sejt apoptózisához vezetett.

Míg korábban úgy gondolták, hogy az autofágia a vírus sejtéből történő kijutásában nem vesz részt,⁴ addig ma már egyre több vizsgálat tanúskodik az ellenkezője mellett.¹⁶

A HCV képes továbbá megakadályozni a vírusfehérjék autofágia útján történő felismerését és lebontását.²⁰

Mizui kutatócsoportjának vizsgálata az autofágia mechanizmusának ismeretében rejlő terápiás lehetőségekre hívja fel a figyelmet.¹¹ Abból kiindulva, hogy a HCV replikációjához az autofágiát használja, chloroquinint, egy autofágia proteolízis gátlót alkalmazva, a vírus intracelluláris replikációját tudták megakadályozni.

Következtetések

Az autofágia szigorúan szabályozott folyamat, amelynek célja a sejt homeosztázisának fenntartása. A HCV az egyensúlyi rendszert felborítva, életciklusának számos pontján használja az autofágiát saját céljának, a fertőzés fenntartásának eléréséhez. A sejtbe kerülő vírus először aktiválja az autofágiát, majd annak fehérjéit felhasználja a vírus transzlációs rendszerhez való szállításához, a transzlációhoz, a replikációhoz, az érett vírus összeállításához és valószínűleg a kiválasztáshoz is. A HCV a fertőzött sejtekben gátolja a veleszületett immunitást, valamint az apoptózist, amelyben a vírusindukált autofágiának szintén szerepet tulajdonítanak. Megakadályozza továbbá a vírusfehérjék autofágia útján történő lebontását. Bár a fenti mechanizmusok még nem minden részletükben ismertek, az autofágia és a vírus kölcsönhatásának megismerésével közelebb juthatunk a HCV okozta májbetegségek mechanizmusának és progressziójának megértéséhez.

Irodalom

1. **Arstila AU, Trump BF:** Studies on cellular autophagocytosis. The formation of autophagic vacuoles in the liver after glucagon administration. *Am J Pathol* 1968; **53**: 687-733.
2. **Codogno P, Meijer AJ:** Autophagy in the liver. *J Hepatol* 2013; **59**: 389-391.
3. **Czaja MJ:** Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease. *Gastroenterology* 2011; **140**: 1895-1908.
4. **Dreux M, Gastaminza P, Wieland SF, Chisari FV:** The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci* 2009; **106**: 14046-14051.
5. **Guévin C, Manna D, Bélanger C, Konan KV, Mak P, Labonté P:** Autophagy protein ATG5 interacts transiently with the hepatitis C virus RNA polymerase (NS5B) early during infection. *Virology* 2010; **405**: 1-7.
6. **Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, Rókus L, Szalay F, Telegdy L, Tornai I, Werling K, Makara M:** Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás. *Orvosi hetilap* 2015; **156**: 343-351.
7. **Klionsky DJ:** Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**: 931-937.
8. **Komatsu M:** Liver autophagy: physiology and pathology. *J Biochem* 2012; **152**: 5-15.

9. **Lotz G:** A hepatitis C patogenezise és a HCV-fertőzöttség kimutatásának új módszere. Ph.D dolgozat Semmelweis Egyetem 2003; pp. 139.
10. **Meijer AJ, Codogno P:** Autophagy: regulation and role in disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; **46**: 210-240.
11. **Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, Ikejima K, Kitamura T, Enomoto N, Sakai T, Kominami E, Watanabe S:** Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 195-203.
12. **Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky, DJ:** Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; **451**: 1069-1075.
13. **Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y:** The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2011; **27**: 107-132.
14. **Mortimore GE, Poso AR:** Intracellular protein catabolism and its control during nutrient deprivation and supply. *Annu Rev Nutr* 1987; **7**: 539-568.
15. **Ohsumi Y:** Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; **2**: 211-216.
16. **Ploen D, Hildt E:** Hepatitis C virus comes for dinner: How the hepatitis C virus interferes with autophagy. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 8492-8507.
17. **Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, Durand F, Valla D, Moreau R:** Autophagy in liver diseases. *J Hepatol* 2010; **53**: 1123-1134.
18. **Shrivastava S, Raychoudhuri A, Steele R, Ray R, Ray RB:** Knockdown of autophagy enhances the innate immune response in hepatitis C virus-infected hepatocytes. *Hepatology* 2011; **53**: 406-414.
19. **Sir D, Chen WL, Choi J, Wakita T, Yen BTS, Ou, JHJ:** Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. *Hepatology*. 2008; **48**: 1054-1061.
20. **Werling K:** Az autophagia szerepe a májbetegségek kialakulásában. *Orvosi hetilap* 2011; **152**: 1955-1961.
21. **Yin XM, Ding WX, Gao W:** Autophagy in the liver. *Hepatology* 2008; **47**: 1773-1785.

Levelezési cím: Dr. Kiss Eszter
 Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Gastroenterológiai Profil
 1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
 e-mail: ki_keszter@hotmail.com

MIKROSZKÓPOS COLITIS: EGY ALULDIAGNOSZTIZÁLT GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉG

Dr. Szepes Zoltán, Dr. Bor Renáta, Dr. Fábián Anna

Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A mikroszkópos colitis incidenciája emelkedő tendenciájú, aminek oka a megnövekedett felfedezett esetek száma, nem pedig a betegség gyakoriságának valódi növekedése. A betegség két entitás, a lymphocytás colitis és a kollagén colitis összefoglaló neve, közös jellemzőjük klinikailag a vizes hasmenés, életminőség-romlást okozva. Elsősorban a hatvan év feletti korosztály a veszélyeztetett, és női dominancia észlelhető. Terápiájában a budesonidnak van kitüntetett szerepe. Utóbbi években egyre több tanulmány foglalkozik ezzel a témával, idén jelent meg az első konszenzus guideline.

Kulcsszavak: mikroszkópos colitis, lymphocytás colitis, kollagén colitis, gyulladós bélbetegség, biopszia, hisztológia, budesonid

Szepes Z, Bor R, Fábián A: MICROSCOPIC COLITIS: AN UNDERDIAGNOSED INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: The incidence of microscopic colitis shows an increasing tendency that is mainly due to the increased frequency of newly diagnosed cases, instead of the one of the real disease. The term microscopic colitis refers to two disease entities: lymphocytic and collagenous colitis. Clinically, it is characterized by watery diarrhea that results in a substantial loss of the patients' quality of life. Mainly patients above 60 are affected with female predominance. Budesonide plays a crucial role in the therapy of microscopic colitis. Growing number of evidence and guidelines have been published in the topic in recent years; the first consensus study was published this year.

Keywords: microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, inflammatory bowel disease, biopsy, histology, budesonide

Magy Belorv Arch 2016; 69: 261–267.

A mikroszkópos colitis (MC) a kollagén colitist (CC) és a lymphocytás colitist (LC) magába foglaló, ismeretlen etiológiájú, feltehetően autoimmun eredetű kórkép. A két entitás klinikai megjelenése, hisztopatológiai hasonlósága, a tünetek, valamint a terápia azonossága miatt egyként kezelhető, ugyanakkor nem eldöntött, hogy egy betegség két megnyilvánulásáról, vagy ugyanazon betegség eltérő fejlettségi szintjéről van-e szó.³⁸ Jellemzőjük, hogy a markáns klinikai tünetek, a hasmenés háttérében a kolonoszkópia során nem, vagy csak minimális eltérések észlelhetők, emiatt gyakran összetéveszthetők az irritábilis bél szindróma D (IBS-D) típusával. Amennyiben felmerül az MC lehetősége, a diagnózis felállításához kolonoszkópiára és többszörös biopsziás mintavételre van szükség. Az MC előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat, valószínűbb azonban, hogy nem valós incidenciaemelkedésről, hanem a betegség korábbi aluldiagnostizált voltáról van szó. A legveszélyeztetettebb korosztály a hatvan év feletti, amelyen belül női túlsúly a jellemző.¹⁵ A dohányzás egyértelműen hajlamosít a betegség ki-

alakulására,¹⁰ egyes tanulmányok szerint a betegség kialakulásának akár egy évtizeddel korábbi megnyilvánulását eredményezheti.⁴⁴ A diagnosztizált MC nem hajlamosít sem colorectalis carcinomára (CRC), sem egyéb autoimmun betegségekre, és nem növeli a mortalitást. Megfordítva azonban, bizonyos autoimmun betegségekben, pl. coeliakia, rheumatoid arthritis, thyreoiditis esetén nagy százalékban lehet találni MC-re jellemző hisztológiai eltéréseket.⁴⁵ A mikroszkópos colitis kezelésében elsőként választandó szer a budesonid, CC-ben mesalazin nem javasolt. Konzervatív kezelésre refrakter eseteknél anti-TNF adása jelenthet megoldást, szélsőséesebb esetben colectomia is szóba jöhet. A mikroszkópos colitis irodalma az utóbbi években növekszik, azonban egyelőre csak néhány randomizált, kontrollált vizsgálat létezik. Idén, 2016-ban jelent meg az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) terápiai útmutatása, valamint az első konszenzus tanulmány a Spanyol Mikroszkópos Colitis Csoporttól (Spanish Microscopic Colitis Group).^{9, 31} Közleményünk ezek rövid kivonatát tartalmazza.

Klinikai kép, diagnózis

A mikroszkópos colitis jellemzője a vizes, nem véres hasmenés, emellett hasi fájdalom, fogyás jelentkezhet, amely elsősorban az életminőség romlását okozza.⁴ A tünetek időben nem progresszív jellegűek, és fluktuálhatnak. A betegek számára a legmegterhelőbb tünet az inkontinencia lehet.

Az elhúzódó vagy periodikus hasmenés leggyakoribb oka az MC, az esetek akár 10–20%-áért is felelős lehet, főleg 60 év feletti nők esetén.³² A betegség bármely életkorban kialakulhat, típusosan 53–69 éves életkor között. Williams populációalapú tanulmányában a 65 év feletti betegek esetén 5,6-szor gyakrabban találtak MC-t, mint a fiatalabbak között.⁴⁵ Bizonyos hajlamosító tényezők esetén a betegség már hamarabb kifejlődhet, így pl. a dohányzás a betegség kialakulását akár 14 évvel is korábbra hozhatja. A nemek arányát figyelve a nők túlsúlya észlehető: az LC esetén 3–9 : 1, míg a CC esetén 6 : 1 aránypár állítható fel. A genetikai tényezők helyett inkább hormonális hatás feltételezhető.

Az incidencia- és prevalenciaadatok földrésztől és a vizsgált időtartamtól függően igen eltérőek. Európai és észak-amerikai adatok alapján mindkét tényező enyhe emelkedést mutat, amelynek oka nem biztos, hogy a betegség gyakoriságának tényleges növekedése, hanem sokkal inkább a felismert esetek növekvő aránya.³³

Ennek okai a következőkben keresendők:

1. Az MC egyre szélesebb körben ismert, és mivel a colonnyálkahártyán makroszkóposan eltérés nincs vagy csak minimális, az endoszkópia során empirikusan vett biopsziából állapítható csak meg. Hatvan év feletti betegeknél, endoszkóposan negatív nyálkahártyakép esetén is, markánsan emelkedik a specifikus hisztológiai eltérések aránya, amelyek közül a leggyakoribb eltérés az MC.¹⁸
2. A biopszia száma és minősége kulcsfontosságú. Mivel a betegségre jellemző a foltos vagy fókális megjelenés, egyazon betegből lehet diagnosztikus, határérték és egészséges, eltérés nélküli mintát is venni, amit csak megfelelő számú mintavétellel és a kellően kivitelezett, merőleges biopsziával lehet kivédeni. A legbiztosabb MC-diagnózist a vastagbél több szegmenséből (jobb colonfél – colon transversum – colon descendens – sigma + endoszkóposan látható eltérések) legalább 2-2 biopszia jelenti. Primer biopszia esetén a jobb colonfélből vagy a colon transversumból javasolt inkább mintát venni, ha felmerül az MC lehetősége, az egyedüli rectumbiopszia nem elegendő.⁹ Bjornbak tanulmányából az derült ki, hogy az MC diagnózisa csak 30%-ban született meg az első endoszkópia során, ugyanakkor másik 30%-ban a kontroll en-

doszkópia során vett biopszia nem erősítette meg az első vizsgálat alatt igazolt MC-t.³

3. A patológus szerepe a diagnózis felállításában megkerülhetetlen, a felvetett MC diagnózist csak ő tudja igazolni, azonban a hisztopatológiai, nem specifikus, esetenként határérték eltérések miatt a pontos klinikai adatok (előzmények, terápia, anamnézis stb.) nélkül a diagnózis elmaradhat, illetve késhet.⁴³ A klinikus és a patológus együttműködése nélkülözhetetlen.
4. Ismert tény az MC-vel kapcsolatban a szövettani inter- és intraobserver variáció is, amelynek magyarázata a korábbi eltérő hisztopatológiai kritériumrendszer, valamint a biopsziák helyének és orientációjának hibája.¹²
5. Végül, de nem utolsósorban az évekkel korábbi tanulmányokhoz viszonyítva a népességek öregedő jellegűek (60 év feletti aránya 9,2%-ról 11,7%-ra emelkedett 1990 és 2013 között), így az incidenciaadatokat csak az adott, vizsgált időszakra lehet vonatkoztatni.⁴¹

A betegség gyakoriságára több jellemző adat emelhető ki. Az incidenciaadatok – a fentebb részletezett okokból – szélesebb tartományban határozhatók meg. Spanyol, izlandi és svéd népességszintű tanulmányokban az MC (LC, CC) incidenciája 1–12 (1,1–5,2, ill. 3,1–4,0) 100 000 lakosra vonatkoztatva évente. Prevalencia 48/100 000 lakos Spanyolországban, 123/100 000 lakos Svédországban, 219/100 000 lakos Minnesotában.⁴¹ Klinikai, hétköznapi használatra jobban értelmezhető talán az a vizsgálati adat, ahol a kolonoszkópia indikációját hasmenés jelentette. Itt az MC előfordulása 9,5% volt. Ha ezt az arányt a 70 év feletti betegek között vizsgálták, akkor minden ötödik betegnél MC-t diagnosztizáltak.

A diagnózis felállításának csúszása több okra vezethető vissza. Az irodalomban az MC-hez társuló hasmenésnek pontos definíciója nem szerepel, így a beteg anamnézise alapján az orvosra van bízva a vizes jelleg és a hasmenések mennyiségének, számának, illetve kóros voltának megítélése. További nehezítő körülmény, hogy a hasmenések periodikusak is lehetnek, spontán szűnhetnek, vagy a csak átmenetileg vagy a tartósabban szedett gyógyszerek is (kumulatív dózis is számít) provokálhatják. Tanulmányokkal alátámasztott ugyan is, hogy a nem szteroid gyulladásgátlók (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) és protonpumpagátlók (PPI) egyértelműen fokozzák a betegség kialakulásának kockázatát, míg a szerotoninreceptor-inhibitorok (SSRI), angiotenzinkorvertáló enzim inhibitorok (ACEI), béta-receptor-blokkoló gyógyszerek inkább csak a már meglévő, enyhébb tüneteket ronthatják, elhagyásukkal a tünetek vagy az észlelt mikroszkópos eltérések is megszűnhetnek.^{22, 41}

A diagnózis górcső alatt születik. Az MC hisztológiai eltéréseinek azonban korrelálnia kell a klinikummal. Az endoszkópos képen többnyire ép nyálkahártya

látható, ritkábban enyhe erythema, nyálkahártya-oedema, esetenként fokozott érrajzolat utalhat a betegségre. Egyéb vizsgálatokkal típusos eltérés nem található.

LC-ben a colon felszíni epithelrétegében lymphocytosis (IEL) látható, esetenként enyhe cryptadisztorzióval, valamint a lamina propriában emelkedett a krónikus gyulladásos sejtek száma (lympocyták és plazmasejtek, néha eosinophil és neutrophil granulocyták).¹⁸ Az Európai Patológiai Társaság (ESP) és az Európai Crohn és Colitis Társaság (ECCO) hisztológiai konszenzusa alapján az LC diagnózisa IEL >20 felett mondható ki (vagyis 20 db intraepithelialis lymphocyt/100 epithelsejt).^{21, 37} Korábban a küszöbérték 15–60 IEL között volt, ami az incidenciaadatokat szintén torzította. Szabályos esetben az IEL 5 alatti. Immunológiai szempontból az IEL sejtei CD8+ citotoxikus T-sejtek, α/β -T-sejt receptorokkal. LC-ben a terminális ileum is érintett lehet, a nyálkahártya IEL-értéke >5. További patológiai eltérésként vékony kollagénréteg, regeneratív/degeneratív epithelialis eltérések is megfigyelhetők, valamint fokálisan enyhe, akut gyulladásos eltéréseként cryptaabscessussal az esetek 30–38%-ában találkozhatunk. A szövettani vizsgálat során az esetek többségében elégséges a hematoxin-eozin (H&E) festés, az eltérések sejtdússága intercryptalisan legtöbb esetben szembeötlő, immunhisztokémiai vizsgálat határesetek esetén szükséges.

CC-ben a vaskos, 10–20 μ m (akár 70 μ m) subepithelialis kollagénréteg (szabályosan <3 μ m) a kulcseltérés. Jellemzően fokális, és nem folyamatos az elhelyezkedése a colon különböző szakaszán, általában a rectosigmoidalis területen a legvékonyabb. A biopszia során a nyálkahártyára merőleges mintavételre kell törekedni. További hisztológiai eltérésként a jelentős epithelsejt-károsodás említhető meg, miközben a cryptaszerkezet többnyire sértetlen, a ritkán megfigyelhető cryptaabscessust leszámítva. A lamina propriában a mononukleáris gyulladásos sejtek száma emelkedett. LC-hez hasonlóan az IEL szintén emelkedett lehet a colonban (<20 IEL) és a terminalis ileumban, 57%-ban (>5 IEL).⁴⁰ Trikrómfestés a H&E kenet bizonytalansága esetén segíthet. A CC egyéb colitistól való elkülönítésében a csak subepithelialis megjelenő tenascin kimutatása segíthet.

Differenciáldiagnózis szempontjából elsősorban a hasonló klinikai képpel járó, elsősorban hasmenést okozó IBS okozhat nehézséget, de a pontos anamnézis és az életkor figyelembevétele segíthet. Az IBD és az ischaemiás colitis elkülönítésében a véres széklet, labor diagnosztika és specifikus hisztológiai jellemzők lehetnek segítségünkre, ráadásul az endoszkópos és egyéb képalkotók is típusos makroszkópos eltéréseket mutatnak. Fertőzőes colitis esetén a hirtelen kezdet és a labor diagnosztika differenciálhat. A szövettani jellegzetességeket figyelve a gyógyulóban lévő fertőzőes colitis és gyógyszer okozta (NSAID-ok elsősorban) eltérések mutatnak leginkább hasonlóságot az MC-vel.

Etiológia

A CC első esetét 1976-ban írták le; krónikus hasmenésben szenvedő beteg colonbiopsziájában subepithelialis vaskosabb kollagénréteget észleltek, a kollagén sprue-hoz hasonlóan.¹⁹ A mikroszkópos colitist első alkalommal 1980-ban Read és munkatársai írták le esetismertetés formájában, de ekkor még az enyhe colitist nem hozták összefüggésbe a beteg panaszai-val.³⁹

A pontos etiológia nem ismert, multifaktoriális eredet valószínűsíthető, amelyben autoimmunitás, luminalis faktor kiváltotta gyulladás, CC esetén esetleg myofibroblast-diszfunkció szerepel.

Autoimmunitás

Közvetett asszociációk utalnak az autoimmun eredetre. Ahogy a legtöbb autoimmun betegség esetén, MC-ben is női dominancia észlelhető. Az MC-s betegek 40%-ában (LC 20–60%, CC 17–40%) más autoimmun betegség is megfigyelhető, nevezetesen coeliakia (akár 30%-ban MC-vel együtt fordul elő), autoimmun thyreoiditis, kollagén vasculitis, 1-es típusú diabetes mellitus vagy rheumatoid arthritis. CC-s betegekben szignifikánsan emelkedett szérum-IgM-szintet, valamint konzekvensen magasabb antinukleáris faktor (ANF-) szintet írtak le. Néhány esetben perinukleáris neutrofil granulocytá citoplazma elleni antitest (pANCA-) pozitívításról számoltak be. Specifikus genetikai mutáció nem ismert az MC etiológiájaként, azonban gyakori genetikai eltérést néhány vizsgálatban észleltek. Ilyen például a HLA DR3 DQ2 allél vagy a metalloproteáz-9- (MMP-9-) variáció CC-ben.^{17, 20}

A széklet mint antigén

Többféle luminalis faktor szerepét vetették fel az MC patogenezisében, nevezetesen alimentáris antigén, gyógyszerek, epesav, bakteriális toxinok. A legmeggyőzőbb bizonyíték a luminalis faktorok szerepe mellett, hogy a széklet ileostomával kialakított diverziója a colonnyálkahártya mikroszkópos eltéréseit megszünteti. Hipoallergén diéta az MC-s tüneteket csökkenti. Azokban a betegekben, ahol a coeliakia és az MC együtt észlelhető, a gluténmentes diétára kedvezően reagál az enteritis és a colitis.

Gyógyszerek

A gyógyszerek etiológiai szerepéről megoszlanak a vélemények. Egyes szerzők szerint a gyógyszerek többsége csak a meglévő betegséget erősíti fel, illetve a szubklinikus tüneteket rontja. A gyógyszerek és az MC etiológiai kapcsolatára pontrendszert használnak az irodalomban. NSAID, acetilsalicilsav (ASA), PPI, H₂-receptor-antagonista (H2RA), SSRI, ticlodipin, akarbóz és sztatínok magas vagy közepes szintű kap-

csolatot mutatnak az MC-vel.^{22, 41} A legjobb evidenciák az MC etiológiájaként szóba jövő gyógyszerek közül az NSAID-ok mellett szólnak, elsősorban elhúzódó kezelés esetén. Az is igaz ugyanakkor, hogy az NSAID-kezelés mellett kialakuló enteritisek, colitisek megjelenése eltérő, fekélyképződéssel is szövődhetnek, amelyek MC-re nem jellemzőek, így eltérő patogenezis is lehet a két típusú gyulladás hátterében.

A hasmenés mechanizmusa

MC-ben a hasmenés magyarázataként sokféle mechanizmussal találkozhatunk. Úgy tűnik azonban, hogy a hasmenés súlyossága sokkal inkább a gyulladásos válasz mértékével, semmint pl. CC-ben a subepithelialis kollagénréteg vastagságával hozható összefüggésbe.

Több vizsgálat arról számolt be, hogy az elektrolit- (nátrium- és klorid-) absorpció károsodott vagy a szekréció fokozódott MC esetén.² Az intraepithelialis barrier csökkenés a tight-junctiont alkotó molekulák downregulációjával magyarázható MC-ben, folyadék- és elektrolitvesztést okozva. A gyulladásos mediátorokat vizsgálva MC-ben emelkedett indukálható nitrogén-oxid-szintáz- (iNOS-) aktivitás mellett magasabb nitrogén-oxid- (NO-) szintet mértek. Az emelkedett NFκB-expresszió fokozza az iNOS-aktivitást. L-NMMA-val ki lehetett védeni a folyadékszékreciót, ami a NO oki szerepére utal a hasmenés kialakításában. A fokozott kollagénlerakódás myofibroblast-diszfunkcióval hozható összefüggésbe: éretlen intracelluláris mátrix (tenascin) lerakódás, kollagén-túltermelés és/vagy csökkent fibrolysis.

Kezelés

Életmód-változtatás

A pontos anamnézis olyan, az újonnan indult gyógyszeres kezelés esetleges mellékhatására hívhatja fel a figyelmet, amely összefüggésbe hozható a tünetekkel. A dohányzás az MC egyik legfontosabb rizikófaktor. Ha felmerül a panaszok hátterében az MC lehetősége, a tünetek enyhítése miatt ennek elhagyása szükséges. A klinikai vizsgálatok szerint a dohányzás melletti gyógyszeres kezelés is nehezebb, sokkal gyakoribb a szteroidigény.¹¹

Hasmenés elleni gyógyszeres kezelés

Nem áll rendelkezésre randomizált, kontrollált tanulmány (RCT) a különböző típusú szerek hatékonyságának összehasonlítására vonatkozóan. Retrospektív klinikai obszervációs vizsgálatban a loperamid az MC kezelésére 71%-ban hatásos.⁴ Monoterápiában enyhe vagy közepesen súlyos MC esetén elégséges, de többnyire inkább kombinációs kezelésként javasolható.

BIZMUT

Állatmodellekben a TNBS (6-trinitrobenzen-szulfonsav) által indukált colitisben szignifikánsan csökkentette a makroszkópos és mikroszkópos eltéréseket.³⁵ Egy kisebb prospektív klinikai vizsgálatban 262 mg/nap adagban 92%-ban klinikai remissziót és 75%-ban hisztológiai javulást eredményezett MC-ben.¹³

CHOLESTYRAMIN

Nincs RCT MC-ben. Egy retrospektív, 27 CC-s beteg részvételével végzett vizsgálatban 44%-ukban találtak nem megfelelő epesav-abszorpciót, akik 90%-ában hatásos volt a hasmenés kezelésére ez a gyógyszer.⁴² Ahol nem volt epesav-malabszorpció és a CC okozta a hasmenést, a betegek kétharmadánál javította a tüneteket. Összességében a CC-s betegek 78%-ában javultak a tünetek epesavkötő használata esetén.

Az American Gastroenterological Association (AGA) ajánlása alapján második, alternatív kezelésként, ha a szteroidkezelés kontraindikált, remisszió indukciójára, napi három részre osztva 9 g javasolható.³¹

AMINOSZALICILÁTOK (ASA, 5-ASA)

Egy klinikai, 64 MC-s betegben végzett vizsgálatban 2,4 g/nap mesalazin azonos hatékonyságú volt a 2,4 g/nap mesalazin és kolesztiramin kombinációhoz képest kéthetes kezelést követően; a betegek 84%-a javulást jelzett.⁶ Ugyanakkor a kombináltan kezelt betegeknel a klinikai javulás hamarabb következett be. Egy másik placebokontrollált, idő előtt lezárult tanulmányban a budesonidot, mesalazint és placebót hasonlították össze 92 MC-s betegnél. A mesalazin elmaradt a placebóhoz képest a klinikai remisszióindukcióban 8 hét után (44 vs. 59,5%).²⁵

Az AGA javaslata alapján második vonalbeli kezelésként kell választani remisszió indukcióra napi 3 g dózissal.³¹

BUDESONID

Számos randomizált tanulmány bizonyítja a budesonid gyors hatását és a remisszió fenntartását MC-ben a placebóhoz képest. E vizsgálatokban a budesonid klinikai remissziós rátája 77–96%, odds ratio 12,32 (95% CI: 5,53–27,46), fenntartó kezelés esetén 8,82 (95% CI: 3,19–24,37).⁷ A budesonid komplett remissziós aránya is magasabb volt, mint a prednisononé (82,5% vs. 52,9%; OR 4,18; 95% CI: 1,3–13,5), valamint a kezelés leállítását követően a relapszusaránya is kisebb volt (HR 0,38; 95% CI: 0,18–0,85; p = 0,02).¹⁴ A budesonid a mesalazinhoz képest is hatékonyabb a remisszió kialakításában (80% vs. 44%).²⁵ A hisztológiai remissziót vizsgálva ebben a tanulmányban 87% következett be budesonid esetén, szemben a mesalazin 45% és a placebo 50%-ával. A mellékhatások (leggyakoribb a na-

sopharyngitis, fejfájás, dyspepsia) előfordulása a budesonid, mesalazin és placebo csoportban hasonló volt (47%, 68%, 54%).

Bár a budesonid gyors klinikai javulást eredményez, a kezelés leállítása után magas az MC-relapszus aránya. A különböző vizsgálatokban ennek szintje akár 26–82%, átlagosan 39 nap után.^{5, 23, 24, 26} Magasabb relapszusarányal idősebb betegeknél és azon betegek esetén lehet számolni, akik székletszáma a kezelés kezdetekor magasabb (>5/nap, HR = 1,67) és a hasmenés időtartama elhúzódóbb volt (>12 hó, HR = 1,82).

Az AGA javaslata alapján első vonalbeli kezelés-ként kell választani remisszió indukciójára, napi egyszeri 9 mg dózisban, 8 héten át. A betegek harmada tünetmentes marad. Fenntartó kezelésre 6 mg napi dózis javasolt 6–12 hónapon át.³¹

IMMUNMODULÁTOROK

A különböző immunmodulátorok (azathioprin, 6-mercaptopurin, methotrexat) hatásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezek is főleg szteroidrefrakter, -dependens vagy -intoleráns MC-s betegek kezeléséből származnak, RCT nem áll rendelkezésre.

Egy kisebb vizsgálatban kilenc budesonidrefrakter vagy kezelésre nem válaszoló CC-s beteget kezeltek methotrexattal (MTX) 15–25 mg/hét dózisban 12 hétig. Négy beteg esetén a kezelést fel kellett függeszteni mellékhatás miatt, egyik beteg sem érte el a 12. hétig a remissziót.²⁷

Multicentrikus európai vizsgálatban a betegek 41%-a mutatott kedvező választ thiopurinkezelésre, ahol a betegek szteroiddependensek voltak, vagy sikertelenül kezelték őket egyéb (loperamid, kolesztiramin, budesonid, mesalamin vagy methotrexat) gyógyszerekkel.²⁸ Kilenc szteroidrefrakter, -dependens vagy -intoleráns beteget kezeltek 2 mg/ttskg/nap azathioprinnel, 26 hónapos utánkövetéssel. A kilencből nyolc beteg (89%) komplett vagy részleges remisszióba került, sikerült a szteroidot teljesen leépíteni.³⁴ Egy betegnél a hasmenés rosszabbodott, ileostomát készítettek.

TUMORNECROSIS FAKTOR-ALFA ELLENI ANTITEST

Nincs RCT refrakter MC esetén, csak több esetiport és néhány esettanulmány áll rendelkezésre adalimumabbal és infliximabbal. E tanulmányokban közös az indukciós kezelés utáni nagyarányú és tartós terápiás hatás az egyéb kezelésre refrakter betegeknél, valamint egyes esetekben a kezelés leállításának szükségessége az ismert mellékhatások miatt.^{1, 8, 29, 36}

Divergáló ileostoma

MC-ben a divergáló ileostoma, illetve colectomia eredményességére vonatkozóan csak esetismertetések formájában állnak rendelkezésre adatok. A megfigyelés az, hogy tüneti és hisztológiai javulás következett be a

diverziós műtétet követően, azonban a diverzió megszüntetésével a klinikai tünetek és a szövettani eltérések egyaránt visszatértek.^{16, 30, 46} Egy esetismertetés számolt be jelentős életminőség-javulásról sikeres ileoanalízis pouch műtétet követően.

Következtetések

A mikroszkópos colitis az elmúlt évtizedek alatt a ritkán diagnosztizált betegségből az egyik leggyakoribb oka lett a vizes hasmenésnek. Ennek oka többértű, ezek közül a gyakoribb biopsziás mintavétel az endoszkóposan ép vastagbél-nyálkahártyából és az egysegített diagnosztikus kritériumrendszer felállítása emelendő ki. Az MC rontja az életminőséget, női túlsúly jellemzi. A panaszok jellege gyakran összetéveszthető a jóval gyakoribb IBS-sel, ezzel csúszhat a diagnózis felállítása. A diagnózis csak a megfelelően vett vastagbél-biopsziás mintából állítható fel. Mivel a betegség a hatvan év feletti korosztályt érinti leginkább, esetükben az endoszkópia során szükséges a megfelelő helyekről, ép makroszkópos nyálkahártya esetén is mintákat venni.

Irodalom

1. **Aram G, Bayless TM, Chen ZM, Montgomery EA, Donowitz M, Giardiello FM:** Refractory lymphocytic enterocolitis and tumor necrosis factor antagonist therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**: 391–394.
2. **Barmeyer C, Erko I, Fromm A, Bojarski C, Allers K, Moos V, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD:** Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1258**: 143–148.
3. **Björnback C, Engel PJH, Nielsen PL, Munck LK:** Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 1225–1234.
4. **Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G:** Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996; **39**: 846–851.
5. **Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, Christensen LA, Fallingborg JF:** Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; **58**: 68–72.
6. **Calabrese C, Fabbri A, Areni A, Zahlane D, Scialpi C, Di Febo G:** Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 809–814.
7. **Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD:** Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 235–241.
8. **Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, Rodriguez E, Salas A, Fernández-Bañares F:** Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011; **5**: 612–618.

9. Fernández-Bañares F, Casanova MJ, Arguedas Y, Beltrán B, Busquets D, Fernández JM, Fernández-Salazar L, García-Planella E, Guagnozzi D, Lucendo AJ, Manceñido N, Marín-Jiménez I, Montoro M, Piqueras M, Robles V, Ruiz-Cerulla A, Gisbert JP: Current concepts on microscopic colitis: evidence-based statements and recommendations of the Spanish Microscopic Colitis Group. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 400–426.
10. Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM: Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 411–417.
11. Fernández-Bañares F, de Sousa MR, Salas A, Beltrán B, Piqueras M, Iglesias E, Gisbert JP, Lobo B, Puig-Diví V, García-Planella E, Ordás I, Andreu M, Calvo M, Montoro M, Esteve M, Viver JM: Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1470–1476.
12. Fiehn AMK, Bjørnbak C, Warnecke M, Engel PJH, Munck LK: Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum Pathol* 2013; **44**: 2461–2466.
13. Fine KD, Lee EL: Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; **114**: 29–36.
14. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, Smyrk TC, Tremaine WJ, Faubion WA, Kammer PP, Sandborn WJ, Loftus E, Pardi DS: Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 256–259.
15. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Kammer PP, Pardi DS: The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**: 838–842.
16. Järnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S: Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995; **109**: 449–455.
17. Koskela RM, Karttunen TJ, Niemelä SE, Lehtola JK, Itonen J, Karttunen RA: Human leucocyte antigen and TNFalpha polymorphism association in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; **20**: 276–282.
18. Langner C, Aust D, Ensari A, Villanacci V, Becheanu G, Miehke S, Geboes K, Münch A: Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015; **66**: 613–626.
19. Lindström CG: Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976; **11**: 87–89.
20. Madisch A, Hellmig S, Schreiber S, Bethke B, Stolte M, Miehke S: Allelic variation of the matrix metalloproteinase-9 gene is associated with collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**: 2295–2298.
21. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 827–851.
22. Masclee GMC, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MCJM: Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 749–759.
23. Miehke S, Hansen JB, Madisch A, Schwarz F, Kuhlisch E, Morgner A, Teglbjaerg PS, Vieth M, Aust D, Bonderup OK: Risk factors for symptom relapse in collagenous colitis after withdrawal of short-term budesonide therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 2763–2767.
24. Miehke S, Madisch A, Bethke B, Morgner A, Kuhlisch E, Henker C, Vogel G, Andersen M, Meier E, Baretton G, Stolte M: Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1510–1516.
25. Miehke S, Madisch A, Kupcinkas L, Petrauskas D, Böhm G, Marks HJ, Neumeyer M, Nathan T, Fernández-Bañares F, Greinwald R, Mohrbacher R, Vieth M, Bonderup OK: Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; **146**: 1222–1230.
26. Münch A, Bohr J, Miehke S, Benoni C, Olesen M, Öst Å, Strandberg L, Hellström PM, Hertervig E, Armerding P, Stehlik J, Lindberg G, Björk J, Lapidus A, Löfberg R, Bonderup O, Avnström S, Rössle M, Dilger K, Mueller R, Greinwald R, Tysk C, Ström M: Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomized, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016; **65**: 47–56.
27. Münch A, Bohr J, Vigren L, Tysk C, Ström M: Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; **6**: 149–152.
28. Münch A, Fernandez-Banares F, Munck LK: Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37**: 795–798.
29. Münch A, Ignatova S, Ström M: Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis. *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 59–63.
30. Münch A, Söderholm JD, Wallon C, Ost A, Olaison G, Ström M: Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut* 2005; **54**: 1126–1128.
31. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016; **150**: 242–246.
32. O'Mahony OH, Burgoyne M, Going JJ: Specific histological abnormalities are more likely in biopsies of endoscopically normal large bowel after the age of 60 years. *Histopathology* 2012; **61**: 1209–1213.
33. Pardi DS, Loftus EV, Smyrk TC, Kammer PP, Tremaine WJ, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ, Sandborn WJ: The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; **56**: 504–508.
34. Pardi DS, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology* 2001; **120**: 1483–1484.

35. **Peterson TC, Cleary CE, Shaw AM, Malatjalian DA, Veldhuyzen van Zanten SJ:** Therapeutic role for bismuth compounds in TNBS-induced colitis in the rat. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 466–473.
36. **Pola S, Fahmy M, Evans E, Tipps A, Sandborn WJ:** Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 857–858.
37. **Rasmussen J, Engel PJH, Wildt S, Fiehn AMK, Munck LK:** The Temporal Evolution of Histological Abnormalities in Microscopic Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; **10**: 262–268.
38. **Rasmussen MA, Munck LK:** Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease – microscopic colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **36**: 79–90.
39. **Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS:** Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; **78**: 264–271.
40. **Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, Ayata G, Shaz B, Dorfman DM, Wang HH, Antonioli DA, Farraye FA, Odze RD:** The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002; **26**: 1484–1492.
41. **Tong J, Zheng Q, Zheng Q, Zhang C, Lo R, Shen J, Ran Z:** Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; **110**: 265–276.
42. **Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H:** Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000; **46**: 170–175.
43. **Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K:** Are collagenous and lymphocytic colitis different aspects of the same disease? *Scand J Gastroenterol* 2012; **47**: 1448–1453.
44. **Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, Tysk C, Bohr J, Kilander A, Larsson L, Ström M, Hjortswang H:** Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol* 2011; **46**: 1334–1339.
45. **Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, Beck PL:** Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 35–40.
46. **Williams RA, Gelfand VD:** Total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis to successfully treat a patient with collagenous colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 2147.

Levelezési cím: Dr. Szepes Zoltán
 Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
 tel.: +36 (30) 998-2609
 e-mail: szepes.zoltan@med.u-szeged.hu

ÉTELALLERGIÁK ÉS ÉTELINTOLERANCIÁK LABORATÓRIUMI KÓRISMÉJE

Dr. Németh Julianna

Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriuma

ÖSSZEFOGLALÁS: Az étkezést követően megjelenő panaszok, tünetek kivizsgálásában jelentős szerepet játszanak laboratóriumi vizsgálatok is. Fontos az ételallergia kizárása, illetve az ételallergia-teszt pozitivitása esetén az allergének további elkülönítése. Ennek új diagnosztikai lehetősége az ételallergiák komponenseinek, molekuláris összetevőinek vizsgálata. Gyakran okoznak emésztőrendszeri panaszt a cukrok (laktóz, fruktóz) bakteriális bontásával összefüggő enzimeltérések. A táplálékintoleranciák csoportjába tartoznak a glutén okozta betegségek, ahol a glutén okozta allergiát, coeliakiát és a nem allergiás, nem autoimmun kórképet is vizsgálni kell. A hisztamin okozta intolerancia vizsgálható a széklet hisztamintartalmának és a hisztamintbontó deaminoxidáz (DAO) enzimnek a mérésével is.

Kulcsszavak: ételallergia, molekuláris allergiadiagnosztika, ételintolerancia, hisztaminintolerancia

Németh J: LABORATORY DIAGNOSIS OF FOOD ALLERGY AND FOOD INTOLERANCE

Summary: In the investigation of complaints and symptoms after meals, there is an important role of the laboratory tests as well. It is important to exclude the food allergy, or in case of positive food allergy test, the further differentiation of the allergens. A new diagnostic possibility for that is the analysis of the parts and molecular components of the food allergens. Gastrointestinal complaints are frequently caused by the differences of the enzymes related to the bacterial degradation of sugars (lactose, fructose). The diseases caused by gluten also belong to the group of food intolerances. In that cases allergy caused by gluten, celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have to be examined. Intolerance caused by histamine can be examined from the histamine content of fecal, or from the measurement of the histamine degrading deamino-oxydase enzyme.

Keywords: food allergy, molecular based allergy diagnosis, food intolerance, histamine intolerance

Magy Belorv Arch 2016; 69: 268–272.

Az étkezés után megjelenő emésztőrendszeri panaszok hátterében sokféle eltérés, betegség állhat. Ezek kivizsgálása nem egyszerű, mert a hasonló klinikai tünetek és panaszok hátterében eltérő betegségek állhatnak. Étkezést követően gyorsan megjelennek az ételallergia, a tejcukor és gyümölcscukor okozta eltérések, tünetek. Lassabban, sokszor az elfogyasztott étel után napokkal alakulnak ki az ételintoleranciák tünetei. Ezek diagnosztizálása nem könnyű, hiszen közvetlen összefüggés nincs az étel és az esetleg napokkal később jelentkező panaszok között.

Az étel okozta hiperszenzitivitásoknak sokféle felosztása létezik. Ezek között két nagy csoport különíthető el: IgE-mediált allergiás és nem IgE-mediált, nem allergiás hiperszenzitivitás.

Az IgE-mediált ételallergiák patomechanizmusát jól ismerjük. Ez két lépésben zajló reakciót jelent. Az étellel történő első találkozáskor az ételallergén a B-lymphocyták differenciálását indítja be, amelynek eredményeként táplálék- (étel-) specifikus IgE termelődik. Ezek a táplálék-specifikus IgE-molekulák rákö-

tődnek a hízósejtekre. Ez az állapot a szenzibilizáció, amely laboratóriumi teszttel már kimutatható, de klinikai tünetekkel nem jár. Az allergénnel történő ismételt kapcsolat már klinikai tünetekkel járhat, mert az érzékenyített hízósejtekből felszabaduló hisztamin légúti, gyomor-bél rendszeri és bőreltéréseket okoz(hat). Ételallergiában mindhárom szervrendszer érintett lehet. Allergiás kórkép fennállásakor a klinikai megjelenés sokféle lehet az enyhe tünetektől az életet veszélyeztető anafilaxiás sokkig.¹¹

A nem IgE-mediált ételintoleranciák csoportjába számos kórkép tartozik:

- a szerzett vagy öröklött enzymopathiák (pl. laktóztolerancia, fruktózmalabszorpció, phenylketonuria, favizmus, alkoholdehidrogenáz csökkent működése),
- autoimmun betegség (coeliakia),
- nem allergiás, nem autoimmun gluténérzékenység,
- magas biogén aminosav tartalmú étel okozta intolerancia (hisztamin),

- pszeudoallergiák (szalicilát, tartósítószer, adalékanyagok, ízfokozók okozta reakciók),
- ételmérgezés (a kórokozó toxinja által kiváltott reakció).

Ételallergiák laboratóriumi diagnosztikája

Az ételallergia kimutatására szolgáló in vitro laboratóriumi módszerek a táplálék-specifikus IgE szintek mérése, a lymphocytatranszformációs tesztek és a bazofil granulocyták aktivációs tesztek.^{9, 22} A rutin laboratóriumi allergiadiagnosztika a táplálék-specifikus IgE tesztet használja.²¹ A laboratóriumi mérés történhet célzottan, egyetlen allergén használatával, de gyakrabban allergiapaneleket mérünk. A standardizált laboratóriumi tesztek allergénkoncentrációt mérnek (kU/l) és RAST osztálybesorolást adnak meg I–VI-ig. Eszerint:

0,0–0,35 kU/l	I. osztály
0,36–0,69 kU/l	II. osztály
0,70–3,49 kU/l	III. osztály
3,5–17,4 kU/l	IV. osztály
17,5–52,4 kU/l	V. osztály
52,5–100,0 kU/l	VI. osztály

Az I. osztályú eredmény negatív, az ennél magasabb osztály is csak akkor tekinthető pozitív eredménynek, ha klinikai tünetekkel társítható. Bár törekvés van a laboratóriumi eredmények egységesítésére, nemegyszer előfordul, hogy a különféle tesztet használó laboratóriumok teszteredményeiben különbség van. Az ételallergia laboratóriumi tesztjeit a diéta is befolyásolhatja. Diéta alatt az ételspecifikus IgE szintek normalizálódhatnak, eltűnhetnek.

Diagnosztikai nehézséget okoz a pollenek által okozott ételallergia.^{11, 24, 26} Ez a tünet a legtöbb páciensnél az étel elfogyasztásakor pollenszezonban jelent-

kezik, de előfordulhat pollenszezonon kívül. Ezekben az esetekben ajak-, torok-, szájnyalvák-duzzanat alakul ki, és bőrkiütések jelennek meg (orális allergia szindróma). A leggyakoribb pollen-étel keresztreakciókat az 1. táblázat mutatja. Egyéb étel keresztreakciók is lehetnek, amelyek kihívást jelentenek a gasztroenterológus, az allergológus és a laboratóriumi szakember számára is. A keresztreakciók hátterében a különféle allergének hasonló fehérje- és/vagy lipidösszetevői állnak,²⁵ amelyek nagy részét ma már jól ismerjük (2. táblázat).

2. táblázat. Keresztreakciót okozó fehérje- és lipidkomponensek

Keresztreakgáló fehérje/lipid	Keresztallergia, együttesen előforduló allergiák
LTP (lipid transzfer protein)	pollen/zöldségek/gyümölcsök/diófélék/olajos magvak
Tropomiozin	poratka, csótány/rákfészek
Lipocalin	szőrös állatok
Parvalbumin	hal/hal/kéltű
Szérumalbumin	tehén/tehén/marhahús
PR-10	pollen/zöldség/gyümölcs/olajos magvak/diófélék
Polcalcin (calcium binding protein)	gyomnövények/fűpollen/fapollen
Profillin	latex/fűpollen/fapollen
CCD (cross reactive carbohydrate determinants)	pollen/méh-darázs toxin/növényi ételek

1. táblázat. Leggyakoribb pollen-étel keresztallergiák

Allergénforrás	Zöldség/gyümölcs
Nyírfapollen	alma, körte, cseresznye, szilva, őszibarack, alma, sárgabarack, kivi, füge, licsi, nektarin, zeller, sárgarépa, burgonya, mogoró, mandula
Fekete üröm	zeller, sárgarépa, napraforgómag, méz, bors (fehér és fekete), ánizs, gyömbér, kamilla, koriander, kömény
Fűfélék	sárgadinnye, görögdinnye, narancs, paradicsom, burgonya, mogoró
Parlagfű	görögdinnye, banán, uborka, cukkini
Poratka	csigák, kagylók, rákok, tintahal, osztriga, polip

Ezeket a diagnosztikai nehézségeket segít feloldani az allergiák komponens- (molekuláris) alapú új laboratóriumi diagnosztikai lehetősége.⁴ Ez a laboratóriumi vizsgálat a pozitív allergénspecifikus IgE lelet további finomítását jelenti, ahol differenciálni lehet a kis és nagy kockázatú allergének között, személyre szabott diétás tanács adható, meg lehet találni az eredeti és a keresztreakgáló allergéneket, valamint gyerekeknél a teszt alapján az allergia „kinőhetőségéről” is kaphatunk információt (3. táblázat).

Van néhány olyan ételallergia, ahol az allergénspecifikus IgE mérése negatív eredményt ad, a molekuláris teszt mégis pozitív. Ilyen például a szója Gly m4 komponense okozta allergia.¹¹ Ritkán fordul elő, de súlyos anafilaxiás tüneteket okoz a WDEIA (wheat dependent exercise induced anaphylaxis) búzaallergia, ahol a tüneteket az omega-5 gliadinspecifikus IgE okozza, negatív búza/búzaizot specifikus IgE lelet mellett.¹⁴

3. táblázat. Ételallergiát okozó molekuláris allergének tulajdonságai

Étel	Nagy kockázatú molekula	Kis kockázatú molekula
Tej	Bos d 8, 9	Bos d 4, 5, 6, 10, laktoferrin
Tojás	Gal d1	Gal d 2, 3, 4
Szója	Gly m 5, 6 (4)	Profilin, CCD
Mogyoró	Cor a 8, 9	Profilin, CCD
Földimogyoró	Ara h 1, 2, 3, 9	Ara h 8, profilin, CCD
Rák	Pen a1	
Liszt	Tri a 14, 19, omega-5-gliadin	Profilin, CCD
Dió	Jug r 1, 2, 3	Profilin, CCD
Alma	Mal d3	Mal d1
Őzibarack	Pru p3	Pru p1

Nem allergiás ételintoleranciák laboratóriumi tesztjei

Ételspecifikus IgG mérés

Sokszor helytelenül ételallergiának nevezik, de a táplálék-specifikus IgG meghatározásnak semmi köze nincs az allergiadiagnosztikához. Az ellenanyag keletkezésének pontos mechanizmusát nem ismerjük, és diagnosztikai értéke is sokszor kérdéses.²¹ Klinikai eltérés nélkül a pozitív lelet nem értelmezhető. Nemegyszer az emelkedett táplálék-specifikus IgG érték a táplálékkal függ össze. Vagyis az a komponens lesz a tesztben pozitív, amelyből a páciens a mintavételt megelőzően sokat fogyasztott. A laboratóriumi teszt mégis adhat segítséget a táplálékintoleranciák kivizsgálásában, ha jó indikációval kéri. Hasi puffadások, emésztési és székletproblémák, bőrpanaszok, fejfájások, migrének¹ okának kivizsgálásakor találunk legtöbbször kóros IgG-szinteket, de az irritábilis bél szindróma (IBS)^{2, 15} vagy funkcionális diszpepszia hátterében is lehet ez az eltérés. A táplálék-specifikus IgG keletkezésében szerepe lehet a bélmotilitás és bélperisztaltika módosulásának, az emésztőenzimek csökkent termelődésének vagy nem megfelelő működésének, a bélflóra megváltozásának, valamint a bélhámsejtek megváltozott áteresztő képességének. Ezekben az esetekben a táplálék nem teljesen emésztett, lebontott fehérje-összetevője felszívódik, a véráramba kerül, és az immunrendszer ellenanyagot termel ellene. Diéta hatására ezek az ellenanyagok eltűnhetnek a vérből.

Laktózintolerancia

A laktáz enzim csökkent vagy hiányzó működése miatt a tejcukor enzimatis bontása helyett bakteriális bon-

tás és erjedés van, ami jelentős gázképződéssel jár. Laktóztartalmú tej és tejtermék fogyasztását követően szén-dioxid-, metán-, kén-hidrogén- és hidrogén-gázok keletkeznek a bélben, amelyek hasi puffadást, hasmenést okoznak. A laktózintolerancia laboratóriumi diagnosztikájára három lehetőség van. A legnépszerűbb diagnosztikai lehetőség a hidrogénkilégzési teszt, amelyhez a páciensnek laktózoldatot kell innia. Másik diagnosztikai lehetőség 50 g laktóz itatásával végzett vércukorterhelés éhgyomri, 30., 60., 90. és 120. perces vérvételekkel. Mindkét módszer hátránya, hogy nagy mennyiségű laktózt kell a páciensnek meginnia, ami laktózintolerancia eseteiben nagy hasmenéssel járhat. Laktóztérhelés nélkül elvégezhető a genetikai vizsgálat, ahol a laktáz gén C 13.9kbT (13910 C/T) polimorfizmusát mutatják ki.^{3, 17} A genetikai vizsgálatnak az a hátránya, hogy a genetikai teszt szekunder laktózintoleranciában negatív eredményt ad.

Fruktózmalabszorpció

Fruktóztartalmú ételek fogyasztása után keletkező hasi panaszokat helytelenül nevezik fruktózintoleranciának. A fruktózintolerancia örökletes eltérés, ahol az al-doláz B enzim hiánya miatt a fruktóz májban történő metabolizmusa nem működik. Fruktózmalabszorpcióban a fruktóz bontása nem enzimatis úton történik a vékonybélben, hanem bakteriális bontással a vastagbélben, ami jelentős gázképződéssel jár.¹⁶ A fruktózmalabszorpciót hidrogénkilégzési tesztel lehet igazolni 50 g fruktózoldat megivása után.

Hisztaminintolerancia

A hisztaminintolerancia előfordulása 1–3%. A hisztaminintolerancia allergiaszerű tünetekkel jár, de a hisztamin sok szervre gyakorolt hatása miatt nagyon változatos tünetegyüttest okozhat. Oka a hisztaminbontó deaminoxidáz (DAO) enzim csökkent vagy hiányzó aktivitása.⁷ A tünetek magas hisztaminkoncentrációjú ételek, italok vagy a szervezetben hisztaminfelszabadulást okozó anyagok (ételek, gyógyszerek) fogyasztása után jelentkeznek. Laboratóriumi diagnózis lehet a vér DAO-aktivitásának meghatározása,¹³ illetve kifejezett gyomor-bél rendszeri panaszok esetén a széklet-hisztamin mérése. A széklet-hisztamin koncentrációja ételallergiában is magas lehet.

Gluténrel kapcsolatos betegségek

A gluténtartalmú gabonafélék fogyasztásakor jelentkező betegségeknek jelenleg három csoportját ismerjük.⁶ Glutén okozta betegségek közül legnagyobb jelentősége a coeliakia megtalálásának van. Ez azért nehéz, mert ha a páciensnek nincs gastrointestinalis panasa, akkor a tarka klinikai kép miatt évek telhetnek el a diagnózis felállítása és a diéta megkezdése között. A laboratóriumi diagnózist az autoantitestek és a geneti-

kai eltérés kimutatása adja.⁸ Immunszerológiai vizsgálatként csak a szérumból történő antitestmérés javasolható,⁵ a székletből történő autoantitest-kimutatás érzékenysége nagyon alacsony, kb. 15%. A székletminta coeliakia esetén immunszerológiai vizsgálatra alkalmatlan. A szöveti transzzglutamináz IgA és/vagy IgG izotípusainak¹⁹ vagy az endomizium (EMA) IgA és/vagy IgG antitestek^{5, 10, 12} pozitivitása lisztérzékenységen diagnosztikai kritérium. A gyermekkori coeliakia laboratóriumi diagnóza az új irányelvek szerint a szöveti transzzglutamináz és EMA antitestek felső referenciaértékének 10-szeresét meghaladó és pozitív genetikai teszttel bélbiopszia nélkül is felállítható.^{10, 18} Használják a deamidált gliadin IgA és IgG antitesteket is,²³ de ezek érzékenysége nem jobb, mint az előző két antitesté.

Gyakori kórkép a nem allergiás, nem autoimmun gluténérzékenység, amelynek laboratóriumi diagnóza a coeliakia és a glutén okozta allergia kizárása után állítható fel.⁶ Segítheti a diagnózist az első generációs gliadin IgG, illetve glutén IgG tesztek pozitivitása. Ezeknek a teszteknek a szenzitivitása ebben a kórképben kb. 65%.

A harmadik kórkép, a gluténtartalmú étel okozta allergia fordul elő legritkábban. Ezekben az esetekben a gluténtartalmú gabonára (búza, rozs, árpa, zab) specifikus IgE meghatározásával mutatható ki az ételallergia. A búzaallergiának van egy ritka, de súlyos formája. Ez a fizikai terhelést követő búza (liszt) okozta anafilaxiás reakció (WDEIA).¹⁴ Ezekben az esetekben a molekuláris búza (liszt) tesztet is el kell végezni.

Záró megjegyzések

Az ételallergiák és -intoleranciák laboratóriumi diagnosztikájában legbonyolultabb a tej és a glutén okozta kórképek elkülönítése. Bár a terápia fő eleme az összes esetben a diéta, az életvezetés, illetve a tünetek kezelése szempontjából fontos a pontos diagnózis.

Tej fogyasztása után jelentkező panaszok esetében el kell különíteni a tejfehérjék és a tejcukor okozta kórképeket,²⁰ de gondolni kell coeliakiára is. A glutén okozta panaszok kivizsgálásakor az allergiát, coeliakiát és gluténszenzitivitást is ki kell zárni.

Irodalom

- Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustav DK, Lieners C, Baykan B: Diet restriction in migraine based on IgG against food. A clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalgia* 2010; **7**: 829-837.
- Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ: Food elimination based IgG antibodies in irritable syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; **53**: 1459-1464.
- Beró T: Felnőttkori laktóztolerancia. In: Prof. Dr. Tulassay Zsolt (szerk.). *Gasztroenterológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve*. Medition Kiadó, Budapest, 2009, 147-150.
- Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R: WAO-ARIA

GA2Len consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *WAO J* 2013; **6**: 1-17.

- Chorzelski TP: Serologic Diagnosis of Celiac Disease. In: Milford A (ed): *Protein Reference Handbook of Autoimmunity* (3. Edition) 2004. Ward Publ PRU Publication, Sheffield, 2004.
- Elli L, Branchi F, Tomba C, Villalta D, Norsa L, Feretti F, Roncoroni L, Bardella MT: Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 7110-7119.
- Götz M, Wantke F, Abdolvahab MW, Jarisch R: Histamin Intoleranz und Diaminoxidase Mangel. *Allergologie* 199; **9**: 426-430.
- Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, Troncone R: Genome search in celiac disease. *Am J Human Genetics*, 1998; **62**: 669-675.
- Grzegorzczak J, Kujawiak M: Cells activation tests in allergy and hypersensitivity. *Alergia Astma Immunologia* 2008; **13**: 67-72.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Maki M: Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012; **54**: 136-160.
- Kleine-Tebbe J, Wangorsch A, Vogel L, Crowell DN, Haustein UF, Vieths S: Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by Bet v 1-related PR-10 protein in soyabean SAM22. *J Allergy Clin Immunol* 2002; **110**: 797-804.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Biagi F, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KEA, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker M, Zingone F, Sanders DS: BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology: Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; **63**: 1210-1228.
- Mainz L, Novak N: Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**: 1185-1196.
- Morita E, Kunie K, Matuso H: Food dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci.* 2007; **47**: 109-117.
- Park MI, Camilleri M: Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. doi: 10.1111/j.1365-2982.2005.00745
- Putkonen L, Yao CK, Gibson PR: Fructose malabsorption syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, doi: 10.1097/MCO.0b013e328361c556. PMID 23739630
- Rasinerä H, Savilahti E, Enattah NS, Kuokkanen M, Tötterman N, Lindahl H, Järvelä I, Kolho KL: A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children. *Gut* 2004; **53**: 1571-1576.
- Sacchetti L, Ferrajolo A, Salerno G, Esposito P, Lofrano MM, Oriani G, Micillo M, Paparo F, Troncone R, Auricchio S, Salvarore S: Diagnostic value of various serum antibodies detected by diverse methods in childhood coeliac disease. *Clinical Chemistry* 1996; **42**: 1838-1842
- Sblatter D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, Fasano A, Ventura A, Not T: Human recombinant tissue transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1253-1257.

20. **Shakib F, Brown HM, Phelps A, Redhead R:** Study of IgG Subclass antibodies in patients with milk intolerance. *Clin Allergy* 1986; **6**: 451-458.
21. **Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knoll EF, Strobel S, Viets S, Kleine-Tebbe J:** Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy* 2008; **63**: 793-796.
22. **Sicherer SH, Sampson HA:** Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin. Immunol*, 2014; **133**: 291-307.
23. **Valent P, Horny HP, Triggiani M, Arock M:** Clinical and laboratory parameters of mast cell activation as basis for the formulation of diagnostic criteria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; **156**: 119-127.
24. **Volta U, Granito A, Parisi C:** Deamidated gliadin peptid antibodies as a routine test for coeliac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; **44**: 186-190.
25. **Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K:** Position paper of EAACI: food allergy due to immunological cross-reaction with common inhalant allergens. *Allergy* 2015; **70**: 1079-1091.
26. **Zuo XL, Li X, Li WJ, Guo YT, Lu XF, Li JM, Desmond PV:** Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Clin and Experimental Allergy* 2007; **37**: 823-830.

Levelezési cím: Dr. Németh Julianna
 Synlab Hungary Kft. Budapest Diagnosztikai Központ Immunológiai Laboratóriuma
 1121 Budapest, Mansfeld Péter utca 1-3.
 e-mail: julianna.nemeth@synlab.com

A MELANOMA MALIGNUM VÉKONYBÉL-ÁTTÉTÉNEK KIMUTATÁSA KAPSZULÁS ENDOSZKÓPIÁVAL

Dr. Lippai Dóra⁽¹⁾, Dr. Madácsy László⁽¹⁾, Dr. Szakonyi József⁽²⁾, Dr. Molnár Tímea⁽²⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A melanoma malignum gyakran jár távoli áttéttel, 60%-ban a bélben. A vérző (melaena), hasi fájdalommal küzdő, vérszegény, melanomában szenvedő betegek kapszulás vizsgálata a gyomor- és vastagbéltükrözéseket követően javasolható, ha azok negatív eredményűek. A 73 éves férfi beteg melanoma malignum bőrátétei miatt negyed évig biológiai kezelésben részesült. Ezt követően széklete Weber-pozitívvá vált, CT-n mesenterialis lymphadenopathia ábrázolódt, amely vékonytű-biopsziás mintájának vizsgálata melanoma malignum áttétet igazolt. Emésztőrendszeri vérzés gyanúja miatt a sebészi beavatkozás előtt vérzésforrás kimutatására negatív gasztro- és kolonoszkópiát követően kapszulás endoszkópia történt, amelyen jejunális tumor ábrázolódt. Ennek sebészi eltávolítása történt. A nivolumabkezelés folytatódott. Négy hónappal később a melanoma a hasüregben recidivált, majd a beteg elhunyt. Melanoma malignumban szenvedő beteg okkult emésztőrendszeri vérzése esetén gondolnunk kell vékonybéláttét lehetőségére. Az egymást kiegészítő PET-CT és kapszulás endoszkópos vizsgálatok együttesen javasoltak kimagasló érzékenyséjük és fajlagosságuk miatt. A melanomaáttétek teljes sebészi eltávolítása javítja a betegek túlélését.

Kulcsszavak: melanoma malignum, kapszulás endoszkópia, vékonybélvérzés, okkult gastrointestinalis vérzés, nivolumab, ipilimumab

Lippai, D, Madácsy L, Szakonyi J, Molnár T, Tulassay Z: THE CAPSULE ENDOSCOPIC PRESENTATION OF A JEJUNAL METASTASIS OF MELANOMA MALIGNUM

SUMMARY: Malignant melanoma is often associated with distant metastasis formation, 60% in the intestines. Capsule endoscopic examination is suggested to follow negative gastroduodenoscopy and colonoscopy in melanoma patients with suspected intestinal bleeding, abdominal pain, anemia. A 73-year-old male patient was treated for four months with biochemotherapy for skin metastases of melanoma. The fecal occult blood test became positive and the CT showed mesenteric lymphadenopathy. The FNAB of the lymphadenopathy verified metastatic melanoma. Due to the suspected gastrointestinal bleeding gastroscopy and colonoscopy was performed prior to scheduled surgery. The source of bleeding was not found. Hence, capsule endoscopy followed which found a jejunal tumor. After the surgical removal of the abnormal structures, nivolumab therapy continued. Four month after the surgery intraabdominal progression occurred and the patient died. Intestinal melanoma metastasis should be suspected in melanoma patients with occult gastrointestinal bleeding. The complementary PET-CT and capsule endoscopy are recommended jointly due to their high sensitivity and specificity. The complete surgical removal of metastatic melanoma improves survival in melanoma patients.

Keywords: melanoma malignum, capsule endoscopy, small intestinal hemorrhage, occult gastrointestinal bleeding, nivolumab, ipilimumab

Magy Belorv Arch 2016; 69: 273–275.

Az emésztőrendszeri daganatok 3–6%-a található a vékonybélben, amelyek nagyrészt adenomák és mesenchymalis tumorok.² Rosszindulatú vékonybél-daganatok a neuroendokrin tumorok, az adenocarcinomák, a lymphomák és a sarcomák.² A vékonybél rosszindulatú tumorai gyakran áttéti eredetűek.⁴ A vékonybél áttéti tumora elsősorban melanoma-, vastagbél-, prosztatata-, tüdő- és emlőrák-eredetű.²

A bőr kiindulású melanoma malignum leggyakrab-

ban a bélbe, leginkább a vékonybélbe ad áttétet.⁴ Elvétve előfordul az agresszív lefolyású és rossz kórjóslatú, általában szoliter elsődleges vékonybél-eredetű melanoma is, amely férfiakban és az ileumban gyakoribb.^{4,7} A elsődleges, illetve másodlagos jelleg megítélése nehéz feladat.⁴

A melanomában szenvedők 60%-ában a boncoláskor béláttét van jelen, ez azonban mindössze 1–4%-ban derül ki a beteg halálát megelőzően.⁴ A jejunum-

és ileumáttétek aránya 1 : 1.⁴ Az áttét submucosus, többszörös polypus formájában jelentkezik, ritkább a szoliter eltérés. Az áttét pigmentált és amelanotikus is lehet, a kifekélyesedés gyakori.⁴

Esetismertetés

Rendszeresen alkoholt fogyasztó, dohányos, 15 éve magas vérnyomásos 73 éves férfi beteg 2014 telén vett észre a hajás fejbőr vonalában 2–3 mm-es livid, összefolyó papulákat. A szövettan enyhe lymphocytás gyulladásal járó naevoid sejtípusú, BRAF vad típusú, Clark II. stádiumú, 0,87 mm Breslow-vastagságú, 6/mm² mitotikus indexű melanoma malignum bőráttétét írta le, kifekélyesedés, regresszió, érbetörés és neurotropismus nélkül. A CT ekkor elsődleges tumort, áttétet nem mutatott. PET-CT-n a hajás fejbőr érintettségét észlelték. Szemészeti, gasztroszkópos, kolonoszkópos vizsgálatok elsődleges tumor irányában negatív eredményre zárultak.

A BRAF-negatív, irreszekábilis, kiterjedt, per continuitatem terjedő fejtetői melanoma malignum és a beteg jó általános állapota (ECOG: 0) miatt 4 széria nivolumabkezelésben részesítették.

2016 elején CT-vel mesenterialis nyirokcsomókat mutattak ki, amelyek vékonytű-biopsziája BRA-negatív melanoma malignum nyirokcsomóáttétet igazolt. Műtétet terveztek, azonban a beteg Weber-pozitivitása miatt előzetes gasztroenterológiai kivizsgálás vált szükségessé.

A beteg kórelőzményében nem szerepelt vérzésesség, NSAID és egyéb vérzéses mellékhatással rendelkező gyógyszerek szedése. Hasi panasz, fekete vagy véres széklete nem volt, nem fogyott.

A gyomor- és vastagbélűkrözés vérzésforrást nem igazolt. A vérzésforrás felderítése kapszulás endoszkópiával történt, amellyel az első jejunumkacsban elsődleges tumor (melanoma) vagy melanoma malignum áttétének makroszkópos képe ábrázolódott (1. ábra).

Műtétkor a betegnél a kóros jejunumkacs és hozzá

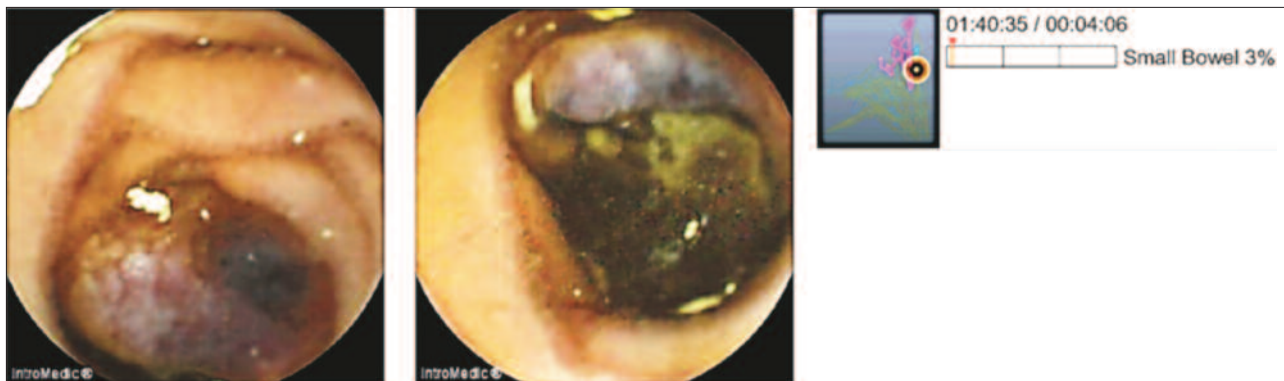
tartozó nyirokcsomókat tartalmazó mesenteriumgyök eltávolítására, és egy további, az ileum distalis szakaszán észlelt melanomás csomót tartalmazó ileumkacs és a hozzá tartozó mesenterium kimetszésére került sor. A szövettani vizsgálat melanomaáttétet igazolt, a reszekciós széleket tumormentesnek ítélték. A nivolumabkezelés a műtét után folytatódott. Négy hónappal a műtétet követően a betegség progrediált, a hegben és a hasüregben a máj mentén, számos helyen CT-vel igazoltan áttétek jelentek meg. A beteg röviddel ezt követően elhunyt.

Megbeszélés

A bélmelanoma legtöbbször csak panasz esetén vagy boncoláskor derül ki.⁴ Más vékonybél tumorhoz hasonlóan a leggyakoribb panasz a fájdalom, a mechanikus elzáródás, a székrekedés, a haematemesis, a melaena, következményes anaemia, fáradtság, fogyás és a tapintható terime. Az intussusceptio és a perforáció ritka.⁴ A vékonybélben lévő melanomaáttét esetén az átűródás esélyét növeli a melanoma kezelésére használt ipilimumab.¹ A jelentős lymphadenopathia mesenterialis áttetre hívja fel a figyelmet.⁴

Áttét vizsgálata jellemző panaszok megjelenésekor, és akkor javasolt kiváltképpen, ha a beteg aktív kezelésére még előreláthatóan van lehetőség.⁴ A bél melanomája hagyományos képalkotó vizsgálatokkal (hasi ultrahangvizsgálat, báriumkontrasztos vizsgálat, endoszkópos, CT- vagy PET-vizsgálatok) nem minden esetben ismerhető fel.⁴ A vékonybélben kapszulás endoszkópia egészíti ki a radiológiai vizsgálatokat. A vékonybéláttétek korai felismerésére tisztázatlan eredetű emésztőrendszeri vérzés, vérszegénység és hasi tünetek esetén a képalkotó vizsgálatokat (pl. PET-CT és kapszulás endoszkópia) együttesen célszerű elvégezni, mert így az állapot pontosabban tisztázható.⁴

Kapszulás endoszkópiával a beteg kis digitális kamerát nyel le, amely a bélnyálkahártyáról felvételeket készít.² A kapszulás endoszkópos vizsgálatok leg-



1. ábra. Kapszulás endoszkópiával az első jejunumkacsban, a bal felső negyedben livid, körülírt területen sötétlivid, egyebekben márványozott felszínű, C alakban a lumenbe domborodó, azt lényegesen nem szűkítő, kissé egyenetlen felszínű eltérés.

Szövettani kórisme: melanoma malignum áttéte

főbb javallata a vékonybél-eredetű emésztőrendszeri vérzés, a vékonybél Crohn-betegségének gyanúja, az ismeretlen eredetű vashiányos vérszegénység és a hasi fájdalom.² A bármely javallattal végzett kapszulás endoszkópos vizsgálatok 2–9%-ában derül fény vékonybél-tumorra.² A minimálisan invazív, biztonságos kapszulás endoszkópia az egyik legérzékenyebb eljárás a vékonybél-tumorsek (pl. melanoma) kimutatásában, de nem helyettesíti a PET-CT-t vagy egyéb, a környező szöveteket is vizsgáló képalkotó eljárásokat, inkább kiegészíti azokat.^{3, 6} A kapszula elakadása vékonybél-melanomában előfordulhat, de ennek lehetősége nem ellenjavallata a vizsgálatnak.⁶

A elsődleges vagy másodlagos vékonybél-melanoma kezelése a szélesen az épből vezetett sebészi bélresekció és a kapcsolódó mesenterium csonkolása a regionális nyirokcsomók eltávolításával.^{4, 8} Bár vékonybél-melanoma kórjólata rossz, a teljes eltávolítással a túlélés javul.² Az átlagos túlélés a műtétet követően 15 hónap.⁴ Egyes tanulmányok válogatott esetekben az ismételt resekciót is javasolják.⁵ Sebészi palliáció kivételes esetekben (pl. átfűródás, jelentős vérzés) javasolható. Ilyenkor a lehető legkevésbé agresszív beavatkozást kell elvégezni.⁴ A műtétet követően kemo-, immuno- és biokemoterápia lehetséges a szövettani típus függvényében.⁴

Következtetések

Ha az elsődleges melanoma lokalizációja nem ismert, és a hagyományos vizsgálatokkal sem deríthető ki, vékonybél-eredet is felvethető. Ha a melanomában szenvedő betegben okkult vérzés tapasztalható, a vékonybél-átvételi lehetősége kézenfekvő. Vékonybél-melanomá-

ban a szélesen az épből történő agresszív sebészi eltávolítás a választandó eljárás, ha az kuratív lehet. Ha a betegség előrehaladott, de a vékonybél melanomából jelentős a vérzés, akkor palliatív sebészi resekció szóba jöhet válogatott esetekben.

Irodalom

1. **Asad-Ur-Rahman F, Abbass A, Majeed U, Navaneethan U:** Melanoma metastasizing to the small intestine: A Case report illustrating symptomatic and asymptomatic involvement. *Cureus* 2016; **8**: e608.
2. **Cheung DY, Kim JS, Shim KN, Choi MG, Korean Gut Image Study Group:** The usefulness of capsule endoscopy for small bowel tumors. *Clin Endosc* 2016; **49**: 21-25.
3. **Hadjinicolaou AV, Hadjittofi C, Athanasopoulos PG, Shah R, Ala AA:** Primary small bowel melanomas: fact or myth?. *Ann Transl Med* 2016; **4**: 113.
4. **Lens M, Bataille V, Krivokapic Z:** Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 516-521.
5. **Patel K, Ward ST, Packer T, Brown S, Marsden J, Thomson M, Ismail T:** Malignant melanoma of the gastro-intestinal tract: a case series. *Int J Surg* 2014; **12**: 523-527.
6. **Prakoso E, Selby WS:** Capsule endoscopy for management of small bowel melanoma-is it time yet? *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; **8**: 694-695.
7. **Spiridakis KG, Polichronaki EE, Sfakianakis EE, Flamourakis ME, Margetousakis TH, Xekalou AS, Lianeris GK, Giannikaki ES, Christodoulakis MS:** Primary small bowel melanoma. A case report and a review of the literature. *G Chir* 2015; **36**: 128-132.
8. **Wade TP, Goodwin MN, Countryman DM, Johnson FE:** Small bowel melanoma: extended survival with surgical management. *Eur J Surg Oncol* 1995; **21**: 90-91.

Levelezési cím: Dr. Lippai Dóra
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
Tel.: +36 (1) 266-0926
e-mail: lippai.dora@med.semmelweis-univ.hu



PROF. DR. BÁNÓCZY JOLÁN EMLÉKÉRE (1929–2016)

Mindig nagyon nehéz megemlékezést írni, amikor egy közösségből elmegy valaki, különösen olyan személy, mint Bánóczy professzor asszony, a magyar fogtudomány 20. százada-

dának ikonikus alakja, aki nemcsak a hazai és nemzetközi tudományos lábnyomát hagyta itt, hanem aki személyesen is iskolapélda lehetett többünknek. Összekötője a múltnak a jelennel, s tanítványai révén a jövő meghatározója is egyben, a magyar fogorvosképzés emblematikus nagy alakja.

Bizonyára készülnek majd hivatalos és tudományos megemlékezések, amelyek pontosan méltatják munkásságát. Ám én emberi oldalát szeretném méltatni, ami kicsit jobban megmutatja személyiségét.

Közeli ismerősei, kollégái, kiemelt tanítványai, barátai csak egyszerűen Jolikának hívták. Ebben benne volt a közelség, az elismerés, az Ő kiterjedő, óvó, gondoskodó anyai szeretete is, de a női tudósok kezdeti helykeresése is a társadalom mentalitásában (egy férfi professzort sose neveznének Jánoskának, Lacikának vagy Gyurikának). Ám Ő volt olyan kemény és határozott, letett több hazai és nemzetközi „embernyi” tudományos munkát, kutatást a tudomány asztalára, hogy a magyar szokásos társadalmi kommunikációs kultúra ellenére kivívta a maximális tiszteletet és a megbecsülést Jolikázó neve ellenére.

Ahogy a Róla készült Titoknyitogató könyvben elmondta „én egy egészen másfajta világban nőttem fel, mint a mai”. Másfajta, mert szigorú neveltetése eredményeképpen olyan személyiséggé vált, akinek jelleme példakép lett a kitartás, szorgalom, pontosság, racionalitás, jólneveltség, figyelem és fegyelem együtt létezésével. Az angolkisasszonyok – női szerzetesrend, apostoli hivatással – rendszerében igen szigorúan nevelkedett. Mindezeket a tulajdonságokat az apácák megmáshíthatatlan következetességgel kérték számon növendékeiktől, s ezzel automatizmussá vált bennük. Nála sosem fordulhatott elő késés, mindig pár perccel előbb érkezett meg a megbeszélt, megállapodott időnél. Semmit nem bízott a véletlenre. Tudatosan, átgondoltan, felkészülten, előkészítve érkezett bármilyen

megbeszélésre. Külleme: haja, ruhája, arca és belsője mindig összerendezett és visszafogott volt. Sugárzott belőle a belső és külső rend összhangja, harmóniája. Hihetetlen teherbírása is ott alakult ki. Ugyanakkor, amikor csak lehetett, vidám és mosolygós volt, remek öniróniával, humorral. Szépen és szabatosan fogalmazott, mindig a legpontosabb kifejezéseket találta meg az adott téma ismertetéséhez, megbeszéléséhez. Remek előadó volt. Ugyanilyen szépen, magas szinten, igényesen beszélt három idegen nyelven, amelyeket még gyerekkorában sajátított el. A németet és az angolt már kora gyerekkorában, a családban megismerte; németet nagymamájától, angolt amerikai állampolgár, angolul remekül beszélő mamájától tanult, franciát pedig egy Sorbonne-on tanult tanártól. Később kiváló tanárok csiszolták nyelvtudását, ami felbecsülhetetlen előnyt jelentett a hatvanas-hetvenes években, amikor szinte senki nem beszélt a kötelező oroszon kívül más nyelven. Így a nemzetközi szakmai társaságokban és konferenciákon, szakmai együttműködésben szinte egyedüli volt a nyelvtudása révén. Magas szintű szakmai tudása mellett ezért is alakulhatott ki hatalmas nemzetközi tudományos hálózata, amelyben méltó elismeréseket szerzett.

Mindig szorgalmas és érdeklődő diák volt. Komolyan vette a felkészülést az orvosi hivatásra. Apja a MABI (Magántisztviselők Biztosító Intézete) fogorvosa volt. Egyetemi évei után Balogh Károly professzor meghívására az akkor induló Fogorvosi Kar klinikájára került, konkrétan Szokolóczy-Syllaba Bélához (a vezetékes érzéstelenítés technikájának kidolgozója) az ambulanciára, s mint sokan a kezdetekkor, a foghúzás elsajátításával kezdte fogorvosi pályáját. Később Sugár tanár úr vezetésével az úgynevezett szájbeteg osztályon a leukoplakiával kezdett foglalkozni. Ő lett ennek a szájjüregi praecancerosus állapotnak a szakértője. Egyetemi éveim alatt én is hozzá vittem közeli rokonomat, akkor gyakorlatvezetőm volt e tárgyból. Személyesen nemcsak mint diák, hanem mint hozzátartozó is megismerhettem gondos, körültekintő orvosi munkáját, odafigyelését és törődését, elismert tudása mellett.

Tudománytisztelete és igényessége igen magas szintre emelte a magyar és nemzetközi fogtudományt. Kevesen tudnak nemzetközi sikereiről, de bárhol is fordult meg a világban, otthagya tudományos lábnyomát; Japántól Amerikáig, Angliától Dél-Amerikáig mindenhol elismert, elfogadott szakembernek tartot-

ták. Hatalmas nemzetközi szakmai „családot” tartott össze.

Kedves volt, és minden részletre kiterjedő, gondoskodó, utódokat nevelő, iskolateremtő tanár. Nem tűrte a linkséget, pontatlanságot, tudatlanságot; igényessége az élet minden területén meghatározó volt.

Nagy gonddal ápolta a fogtudományi hagyományokat, személyeket, megbecsülte a múltat, így könnyen építhette a jövőt. A Fogorvosi Kar 50 éves évfordulóját Ő szervezte meg mint alapító szemtanú és a múlt nagy tisztelője. Összefogott remek, racionális, rövid, de célratörő értekezleteket tartott. Mindent megoldott és elintézett. Azonnal cselekedett, gyors volt és hatékony.

Egyedülálló volt abban is, hogy első női dékánként mutatta meg remek szervezőképességét az akkor már új elnevezésű Semmelweis Egyetemen, egyből mindent átlátott, igen határozottan és mindig jól döntött. Munkatársaival lojális volt, érzékeny minden személyes problémára. Fejben tartott mindent, és szinte sosem tévedett. Bármit ígért, azt betartotta.

A Magyar Tudományos Akadémia doktora volt. Hosszú évekig szinte egyedüli birtokosa az ilyen minő-

sítésnek. Ez szinte ma sem sokat változott. Nemesen és bátran vezette a Fogtudományi Kart, éppen úgy, mint ismert és tudott betegségét.

Életemben meghatározó személyiség volt. Egyetemi éveim után a tudományos életben voltak közös munkáink. Minden megbeszélésen volt lényeges és érdemleges mondandója, irányt adó véleménye. Kiváló szaklektora volt néhány könyvemnek. Akadémiai doktori védésem egyik opponense volt, lábtörése ellenére. Hozzáértő, lényegre törő véleménye és kérdései segítették munkámat, pedig akkor többedik sikertelen műtété után lábadozott. Kedélye és tartása töretlen volt. Mindig meghatározó példaképem a kitartás, az erő és az önfegyelem irányításában. Pótanyám volt, és én egyike kiemelt „jányainak”. Több tanítványát fogadta fiának vagy „jányának”. Végigkísérte utunkat, figyelt ránk akkor is, ha esetleg valaki távolabb került.

Különleges egyéniség volt. Igaz ember a kevesekből.

Jolikám, nyugodj békében!

Dr. Forrai Judit

„ÜGÖNCSAK FIGURÁK, DE INKÁBB SZENTÖK”. ÚJJÁSZÜLETETT KÖZÉPKORI FALKÉPEK TÁPÉN

Gondviselésszerű, hogy középkori egyházi építészeink fennmaradt emlékeinek legjavát jeles szakértőink még a trianoni országcsenkolást megelőzőleg felmérték és dokumentálták. A töröktől sújtott Alföldön alig volt mit összeírniuk: a szeged-alsóvárosi ferences templom, az óföldséki templom, majd az utóbb előkerült Dömötör-torony és a kiszombori körtemplom kivételével csak egy-egy romba dőlt hírmondó maradt meg a mának a déli országrész középkorából, mint az aracsi templomrom. Emiatt is említésre érdemes, hogy ritkaság számba menő, de Kárpát-medencei összeha-



sonlításban is jelentékeny értékű egyházművészeti alkotás újult meg Szeged-Tápén. A Juhász Gyulától „a legrégebb magyar falunak” nevezett, mára Szeged városrészévé vált település Szent Mihály oltalmába ajánlott, Árpád-kori temploma Bálint Sándor szerint XIII. századi építésű, ifj. Lele József azonban már az 1138-i összeíráskor is valószínűsíti meglétét. Tápe helytörténésze Czike Gábor 1934-i közlését idézi: „fontos érv a templom eredeti épületének XI. századból



való származására a templom tornyában több sorban beépített, igen vékony téglák. (...) Ilyen vékony téglák szerepelnek a kalocsai templom alatt talált Szent István-kori, régi templom alapjában is. (...) A bizonyítható idő azonban 1247, amikor valóban állott a 9,24 méter hosszú és 6,82 méter széles hajó.”¹ Az egykori gótikus kápolna az 1770 körül lezajlott bővítés alkalmával szentély lett, az 1938–1940-i átépítés óta sekrestyeként szolgál. Az évszázadok során bekövetkezett átépítések mellett az időjárás viszontagságai sem kímélték az épületet, ráadásul a középkori falképekből megmaradt töredékeket a XIX. században lemeszelték. A zsámbéki templom ügyét is fölkaroló bencés művészettörténész, Rómer Flóris 1870-ben vandál pusztításnak nevezi a tudatlan beavatkozást. Ami-



Fotó: Thaler Tamás

¹ Idézi: Ifj. Lele József: A tápaiak hite. Szerzői kiadás, Tápe, 1998, 13.



kor 1918 júliusában fent említett cikkének élményanyagát gyűjti, Juhász Gyula Heller Ödön társaságában próbálja szóra bírni a helyieket, hol lehettek a szóbeszéd emlegette falképek. A festő a vakolatot is megvaltatja: „Csöndes, boldog magyar falusi idill békéje lengi be a kicsike templomot, amely egykor a dömösi monostorhoz tartozott, ahol első Béla királyunkat a trónja eltemette. A főoltár háta mögött a kutató kéz nyomán éppen most bukkant elő a rózsaszín kereszt, az egykori püspöki kenet jele, és öreg Dékány Pista bácsi is éppen most próbálja magyarázni, hogy hol volt az a kép a szentély mellett a falon, amelyet a kutatók keresnek egykori írások nyomán. (...) – Aztán milyen kép volt az, emberek voltak rajta? – Ügöncsak figurák, de inkább szentök – jelenti ki az öreg –, de nagyon rég vót az, kéröm, akkor még deák vótam.”² Múzeumigazgatóként Móra Ferenc is sürgeti a Duna–Tisza közén páratlan középkori kincs föltárását és megmentését. Ifj. Lele József tud Bálint Sándor erőfeszítéseiről is, aki

jeles festőművészeket vitt a helyszínre a freskók megmentése érdekében. A képek végül csak a múlt század negyvenes éveiben kerültek napvilágra, szakszerű restaurálásukra azonban mindmostanáig nem került sor, így a mostani beavatkozás elodázhatatlan volt a műalkotások fennmaradásának érdekében.

A 2008-ban, Perlaki György plébános kezdeményezésére megkezdett feltárást, dokumentálást, majd szakszerű restaurálást Fazekas Gyöngyi és Kákonyi Zsófia restaurátorművészek végezték. A XIII. és a XVI. század közötti időszakból fennmaradt falképek megmentéséhez a középkori falak megtisztítása, kiszáritása és szigetelése teremtette meg a lehetőséget. Ezt követte a falképek aprólékos konzerválása, tisztítása, tömítése és retusálása, egyidejűleg a töredékes szentábrázolások ikonológiai azonosításával. Szent Jakab apostol mellett így föltételeken sikerült azonosítani Szent Anna, Szent Joachim, a Szűzanya és Jézus alakját.

Középkori műtörténetünk legkiválóbb ismerője, Divald Kornél általános jellemvonásként közli, hogy „mind székesegyházainkban (Pécs), mind városi és falusi plébániatemplomainkban, ezek belsejét, még pedig az építészeti tagozatokat, a pillérek, oszlopok fejezeteinek faragványait, a boltozatokat és oldalfalakat egyaránt már a XI. századtól kezdve végesvégig kifestették.”³ Ugyanő lehet segítségünkre a pontosabb kor meghatározáskor, tipikus kompozíciókról szólván, ami „falképeinken a középkor végéig országszerte csak a részletekben, főleg a koronkint változó viselet szerint



módosul. Utóbbit falusi plébániatemplomaink festői, Tóth Zoltán megállapítása szerint, szinte évtizednyi pontossággal, nagyrészt igen híven tükröztetik vissza.”⁴ Genthon István XIV. század eleji eredetet valószínűsít, amit Jankovich Dénes két keletkezési fázis valószínűsítésével pontosít, eszerint négy apostolkép

² Juhász Gyula: A legrégebb magyar faluban. Délmagyarország, 1918. július 13.³ Divald Kornél: Magyarország művészeti emlékei. Méry Ratio, Somorja–Budapest, 2010, 113.

⁴ i. m. 115.

XIII. századi.⁵ A restaurálás a keletkezés korának pontosítására is alkalmat teremtett: „a figurális falképek a XV. században készülhettek” – áll a restaurátorok szakvéleményében – „a XIII. századhoz tartozó díszítőfestés a pasztofórium körül körbefutó szőlőmintás sablon, a felszentelési keresztek és bordán található piros díszítés. A bordákon lévő piros díszítés nyomokban megtalálható a sekrestyében is.” A helyreállított



Fotó: Thaler Tamás

tápai freskótöredékek gazdag növényindái színpompás középkori templombelső emlékét idézik. Eleink vallási érzületének közvetlenségét leginkább talán az okos és a balga szüzek Anjou-kori stiláris jegyeket mutató, bájos ábrázolása érzékelteti az egykori diadalíven. Ábrázolásuk megfelel a XIV. századi mintáknak: „égő, ill. lefelé fordított fáklya, kehely, olykor bakkecskefej. Magyarországon Gömör-rákos 14. sz. körüli freskóin és a kassai főoltáron láthatók.”⁶ Ábrázolásukra Divald is csak egyetlen további példát ismer a hervartói fatemplom XVI-XVII. századi alakos képeinek sorában. Aligha túlzunk, ha a művészettörténet előtt eddig ismeretlen tápai freskótöredékekben egy ritka ikonográfiai képtípus megjelenését, illetve ismertebb, teljesebb ál-



Fotó: Thaler Tamás

lapotban fennmaradt, becses kincseink rokonait valószínűsítjük. Ideje, hogy Tápé fölkerüljön falképekkel ékeskedő középkori falusi egyházaink térképére.

Másodközlés. Új Ember 2016. április 10. A szerző és a kiadó engedélyével. A szerző és Thaler Tamás fotoival.

Marton Árpád

⁵ Vö. Lele i. m. 14.

⁶ **okos és balga szüzek:** Jézus példabeszéde az utolsó ítéletről (Mt 25, 1-13). – A zsidók lakodalmas szokásai szerint a menyasszony 10 társnője (a m-ban a koszorúslányok) meghívást kapott, hogy fáklyás táncával fogadja a vőlegényt s gyönyörködtesse a násznépet. A példabeszéd 5 szüze okos volt, mert számított a vőlegény esetleges késésére, ezért a fáklyával együtt olajat is vitt magával. Az 5 balgának ez nem jutott eszébe. A vőlegény valóban késett, s amikor az éjszakában elébe kellett menni a fogadására, csak az okosok voltak rá képesek. Ők bevonulhattak a menyegzőre, a balgák viszont kívül maradtak. A példabeszéd értelme: okosan kell készülni az ítéletre érkező Krisztus fogadására. – *lkgr:* Első ábrázolásuk a Rossanói kódexben (6. sz.). Falképeken a karoling korban jelentek meg. A 12–14. sz.: a fr. katedrális-szobrászatban, az ítélet-kapukon, a 13–14. sz.: a ném. tp-ok Mária-kapuin, a Vőlegény-kapun ábrázolták őket (Magdeburg, dóm, 1230 k.). Az okosokat a Vőlegény-Krisztus, a Bold. Szüz (néha az Egyh.), a balgákat a világ fedelme (néha a Zsinagóga) vezeti. Az ártatlanság és tisztaság, ill. a könnyelműség allegóriái. *Attrib-aik:* égő, ill. lefelé fordított fáklya, kehely, olykor bakkecskefej. Mo-on Gömör-rákos 14. sz. körüli freskóin és a kassai főoltáron láthatók.

AHOGY LISZT LÁTHATTA...

Fejezetek a pesti ferencesek itáliai oltárképének történetéből

Szeptember elején e-mailben érkezett a meghívó: egy nemrég felfedezett és restaurált itáliai mesterművet mutatnak be a Budapesti Olasz Kultúrintézetben. Kiderült, hogy sok évtizeden át a pesti ferences templom padlásán hevert egy 273×178 centiméteres, vászonra festett oltárkép. Különös belegondolni, hogy egy kvalitásos velencei munka elfeledve előbb valahol a kolostorban, majd egy tetőtérbe zárva porosodott. Várt. Senkinek nem hiányzott? Az ország és a főváros közben a millenniumot ünnepelte, majd a századfordulót. Néma, hallgatkozó tanúja volt az alanti utcákon, tereken zajló első világháborúnak, a tanácsköztársaságnak, a második világhégésnek, az '56-os forradalomnak, aztán a rendszerváltozásnak és az ezredfordulónak is. Százhusz éven át senkit sem érdekelt? Nem vették észre? Ez idő alatt nem akadt egyetlen szerzetes vagy lelkes műkedvelő, aki kegyelemből, szánalomból a gondjaiba fogadta volna? Kis magyar abszurd. Abszurd, ami idáig történt, illetve ami nem történt meg ezzel az alkotással. Mindenesetre sürgető figyelmeztetés-felszólítás: mindenki nézzon körül a háza táján, amíg nem késő ... Most azonban merüljünk el e felfedezés örömeiben és eredményében!

Két évvel ezelőtt az akkori templomigazgató, Tokár János OFM talált rá a képre. Ideiglenesen a rendház folyosóján helyezték el a megsötétedett lakkréteg miatt teljesen kivehetetlenné vált, ázott, szennyezett festményt. A házfőnök indítására ezután felvették a kapcsolatot Görbe Katalinnal, a Magyar Képzőművészeti Egyetem (MKE) vászonkép-restaurálás szakirányának oktatójával, aki miután alaposan megvizsgálta az alkotást, úgy ítélte meg, hogy mindenképpen érdemes foglalkozni vele. Felújítására az egyetem restaurátor-műhelyében, vezető szaktanárok közreműködésével került sor a 2015–2016-os tanévben.

Végre láthatóvá vált a téma; újra élénk színekben pompáztak a figurák: Szűz Mária Szentháromsággal, szentekkel és donátorral. Fehér Ildikó művészettörténész, az MKE egyetemi docense kutatásaiból immár tudjuk, kitől, mikor és hogyan került az értékes oltárkép a rendhez. Sőt, az általa idézett latin nyelvű jegyzékből az is kiderül, hogy annak idején hova függesztették ki a templomban: „Szent Márton püspök képe a szentélyből át lett helyezve a Szent József-oltárhoz, Szent Márton helyére fel lett helyezve a legnevezetesebb Boldogságos Szűz Máriának, mint Szent Ferenc harmadrendje patrónájának képe, amelyet Jacopo Palma festett az 1564. évben, éppen háromszáznegy éves kép 8000 forint értékben, e képet a tekintetes Luby bárói család adományozta” – áll a pesti ferencesek 1868-as Inventáriumában. A nagyméretű alkotást valószínűsíthetően bő negyed évszázaddal később, 1895-ben emelték le onnan. Akkor, amikor a millenniumra

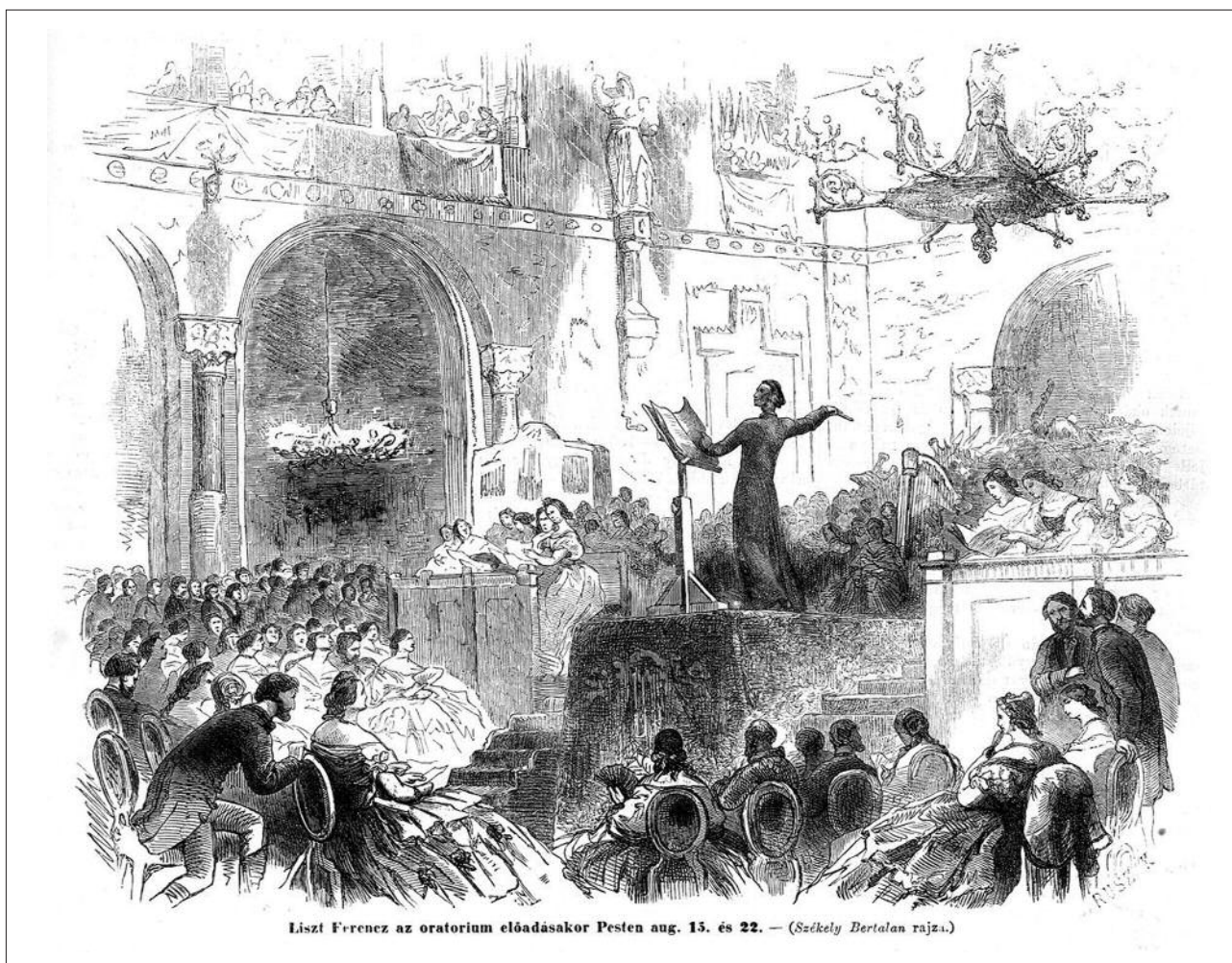


A pesti ferences templom

készülve teljesen felújították a templombelsőt, Lotz Károly és tanítványa, Tardos Krenner Viktor pedig freskószekő technikával mennyezeti képeket festett a szentély és a hajó még dísztelen boltmezőibe.

Ismert kultúrtörténeti tény, hogy Liszt Ferenc sok szállal kötődött a belvárosi ferencesekhez, gyakran vendégeskedett rendházukban. Pesti tartózkodása idején legtöbbször az Alcántarai Szent Péter templomba járt imádkozni vagy szentmisére. Állandó ülőhelyét később kis réztáblával jelölték meg a jobb oldali első padosor könyöklőjén. Jóllehet Liszt egyházzenei működésének központja a belvárosi Nagyboldogasszony-templom volt, fő lelki bázisa mindvégig a „ferences ház” maradt. E szentély később azért is vált kiemelt jelentőségűvé Liszt személyes, spirituális életében, mert itt lett a ferences harmadrend tagja. A világhírű zeneszerző-zongoraművészt P. Golessény(i) Pantaleo provinciális fogadta a rendtartomány konfráterévé.

Hűséges elköteleződésének üzenetértékű jeleként 1865. augusztus 15-én ferences habitusban vezényelte Szent Erzsébet legendája című oratóriumának ősbemutatóját a Pesti Vigadóban. Liszt azt szerette volna, hogy majd e rendi öltözetben temessék el a pesti ferencesek kriptájában ... (Végül sajnos nem itt, hanem veje, Ri-



Liszt Ferenc az oratórium előadásakor Pesten aug. 13. és 22. (Székely Bertalan rajza)

Richard Wagner „városában”, Bayreuthban helyezték örök nyugalomra.)

Watzatka Ágnes Budapesti séták Liszt Ferencel című tematikus útikalauzában röviden összefoglalja a zongoravirtuóz-zeneszerző vonatkozó „egyházi pályafutását” is. Liszt Ferenc apja rövid ideig ferencesnek készült, „rendtársai” iránti rokonszenvét élete végéig megőrizte, és átadta fiának is. Liszt első pesti tartózkodásakor, 1823-ban még az édesapjával vizitált a ferenceseknél, akik nagy szeretettel vették körül a zongorista csodagyereket. Az ifjú művészt aztán 1840-ben Wagner Kapisztrán házfőnök – apja egykori novíciustársa – fogadta. Liszt 1856 őszén jelentkezett konfráternek. Másfél évvel később, 1858. április 11-én, a belvárosi templomban előadott Esztergomi misét követően ment át a zeneszerző a közeli ferencrendiekhez, ahol egy csendes szertartás és házi ünnepség keretében vették fel a ferences harmadrendbe. Liszt díszoklevelet kapott, majd egy testvér ünnepélyesen felolvasta a latin nyelvű tanúsítványt. 1865-ben habitust varratott magának... – ahogy erről már szó esett.

De térjünk vissza az oltárképre, amelyet 1868-ban

történt kihelyezésétől Liszt nyilván számtalanszor látott kedvenc helyéről, az első padosból; utoljára halála évében, 1886 márciusában. Mit, illetve kiket ábrázol e sokszereplős festmény? Fehér Ildikó a következőképpen mutatta be az oltárkép témáját: „A főalak középen Mária, fölötté angyalokkal körülvéve az Atya, a Fiú és a Szentlélek jelenik meg. Baloldalt, elegáns, sárgás-narancsos köpenyben a gyógyító Szent Pantaleon mutat egy nyitott könyvre, illetve a donátorra. A fekete ruhát viselő, áhítatosan feltekintő figura a kép megrendelője; ő az egyetlen, aki a földi szférához tartozik. Mária mellett kétoldalt ugyancsak szentek térdelnek: Domonkos és Jeromos, illetve Assisi Ferenc és Sienai Katalin. Fölöttük Keresztelő János és János evangélista alakja fogja közre a Szentháromságot. A kép egyik izgalmas különlegessége az említett kötet. Miután a restaurálás után olvashatóvá vált Dioszkoridész görög katonaorvos neve, sikerült beazonosítani azt a valóban létező gyógynövényes könyvet, amelyet először 1562-ben – aztán több további kiadásban – Velencében jelentettek meg. A festményen ábrázolt oldal(pár) az orchideák családjába tartozó növényekkel

az első században élt Pedaniosz Dioszkoridész botanikai munkájának Pietro Andrea Mattioli-féle fordítását láttatja. Az orvos szent Mária, a közbenjáró figyelmébe ajánlja a donátort. A „megrendelő” személyét illetően egyelőre csak elképzelések vannak. Felmerült a bécsi udvari orvos, a Mattioli-fordító Zsám-boky (Sambucus) János neve, illetve Vincenzo Valgrisi velencei nyomdászé is, aki abból szerzett rangot és vagyont, hogy összesen mintegy harminckétezer példányban adta ki Dioszkoridész említett művét.”

A festő személyét illetően találhatnak a művészettörténészek, mondta Fehér Ildikó: „Nyomozni kezdtünk a kép hátoldalán olvasható név és egy évszám – Jacopo Palma 1564 – után. A felirat azonban félrevezető. Nem a festmény eredeti hordozóján, hanem az azt megerősítő, úgynevezett dublívászonon látható, vagyis egy helyreállítás, javítás alkalmával kerülhetett rá. A stíluskritikai vizsgálatra az oltárkép megtisztítása után nyílt lehetőség. Nem csak magyarországi szakértőket kérdeztünk meg. Megmutattam többek között a firenzei Uffizi képtár barokk festményekkel foglalkozó kurátorának, a Palazzo Pitti korábbi képtári igazgatónőjének, Rómában több vezető művészettörténésznek és a párizsi Sorbonne Egyetem Reneszánsz Intézete igazgatónőjének. Eddig konkrét nevet egyikük sem tudott, illetve akart mondani. E gondosan megszerkesztett égi jelenet nem egységes alkotás, a figurák kidolgozottsága alapján két vagy három festő dolgozhatott rajta. Vagyis műhelymunka, ami egy ekkora oltárképről lévén szó, nem meglepő. Stílusa alapján azt lehet mondani, hogy 1600 körül készült, közép- vagy észak-itáliai festő körének műve, de leginkább Velencéhez köthető. Igazi kuriózum, amely Tátrai Vilmos, a Szépművészeti Múzeum Régi Képtára főmuzeológusának véleménye szerint olyannyira egyedi és különleges, hogy még a gazdag itáliai gyűjteményükben sincs hasonló stílusú, ebből a korszakból származó festmény. Most oda került vissza, ahol százötven évvel ezelőtt függött, a pesti ferences templom szentélyének bal oldali falára. Azt hiszem, hogy fővárosi templomban jelenleg nincs ennél régebbi, vászonra festett oltárkép.”



Az oltárkép restaurálás után

A szentmiséken helyéről fel-feltekingó vagy csöndben imádkozó Liszt bizonyára nagyon szerette ezt a festményt. Egy kicsit talán a sajátjának is érezte; személyesnek, neki szólónak. Nemcsak a rajongott itáliai művészet színei miatt. E kép egyszerre jelenítette meg az őt itt „befogadó” ferences testvér, Pater Pantaleo patrónusát, Isten szegénykékjét a stigmákkal, és mindezek előtt Máriát, ahogy az Inventáriumban feljegyezték, „Szent Ferenc harmadrendjének patrónáját”.

Pallós Tamás

Másodközlés. Megjelent a Mértékadó 2016. október 3-i számában. A másodközlés a szerző és kiadó engedélyével történt.

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 46. NAGYGYŰLÉSE 2016. ELŐZETES PROGRAM

NOVEMBER 27., CSÜTÖRTÖK	NOVEMBER 28., PÉNTEK	NOVEMBER 29., SZOMBAT
8.00–9.00 Posztterek elhelyezése	8.00–9.00 Posztterek elhelyezése	8.00–8.15 Posztterek elhelyezése
8.50 MEGNYITÓ 9.00–10.30 Emésztőrendszeri betegségek (Herszényi L., Altorjay I.) 10.30–11.00 Szünet 11.00–12.30 Daganatos betegségek (Kocsis J., Tulassay Zs.)	9.00–10.30 Szívgyógyászat (Wittmann I., Forster T.) 10.30–11.00 Szünet 11.00–12.00 Quo vadis medicina? (Elnöki szimpózium) (Berta Gyula, Janka Zoltán) 12.00–13.00 Szatellita szimpózium (Pfizer)	8.15–9.00 Élő videóközvetítés poszttermegbeszélések 9.00–11.00 A belgyógyászat aktuális kérdései I. (Zeher M., Horváth Cs., Poór Gy., Toldy E., Dank M.) 11.00–11.20 Szünet 11.20–13.20 A belgyógyászat aktuális kérdései II. (Belicza E., Simon K., Bajor J., Kovács L. G., Szathmári M.)
KÁVÉSZÜNET – EBÉDSZÜNET – KIÁLLÍTÁSOK MEGTEKINTÉSE 13.00–14.00		
14.00–15.00 Szatellita szimpózium ①	14.00–15.00 Szatellita szimpózium (Gemtec) Pajzsmirigy (Lakatos P.) ①	14.00–16.00 Családorvosi szekció ülése (Kalabay L. Rurik I.) ①
15.00–16.00 Szatellita szimpózium ①	15.00–15.45 Interaktív esetmegbeszélések 15.45–16.45 Közgyűlés, kitüntetések átadása 16.15–16.30 Szünet	16.00–16.30 Tesztírás PhD-hallgatók részére ① 16.30 Elnöki zárás
16.00–16.30 Szünet		
16.30–18.00 Előadások ① Hematológia, Onkológia Posztterek Hematológia, Onkológia, Immunológia	16.30–18.00 Előadások ① Endokrinológia, Diabetológia Posztterek Genetika, Endokrinológia, Diabetológia	16.30–18.00 Előadások ② Gasztroenterológia Hepatológia Posztterek Gasztroenterológia II. Hepatológia, Infektológia, Egyéb
		① Zsolnay terem ② Rákóczi terem