

155  
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



LXIV. ÉVFOLYAM



3/2011



## 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

## ONKOHEMATOLÓGIAI ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. GRIGOREFF ORSOLYA, 125 A MEGFELELŐ D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG  
DR. HORVÁTH HENRIK CSABA, JELENTŐSÉGE AZ ONKOHEMATOLÓGIÁBAN  
DR. DEMETER JUDIT

DR. OROSZ ZSOLT 134 A GYOMOR-BÉLRENDSZER  
NEUROENDOKRIN DAGANATAINAK  
PATOLÓGIÁJA

DR. IGAZ PÉTER, 142 ÚJDONSÁGOK A NEUROENDOKRIN  
DR. RÁCZ KÁROLY, DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN  
DR. TULASSAY ZSOLT

DR. MŰZES GYÖRGYI, 146 AZ IMMUNHIÁNY ÉS A MALIGNITÁS  
DR. TULASSAY ZSOLT KLINIKAI ÖSSZEFÜGGÉSEI

## GASZTROENTEROLÓGIAI ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

DR. WERLING KLÁRA, 156 D-VITAMIN-HIÁNY EPEPANGÁSSAL NEM  
DR. PÉTER ZOLTÁN, JÁRÓ MÁJBETEGSÉGEK BEN  
DR. TULASSAY ZSOLT

## HEMATOLÓGIAI EREDETI KÖZLEMÉNY

DR. MILTÉNYI ZSÓFIA, 160 SEGÍT-E A <sup>18</sup>FDG-PET/CT VIZSGÁLAT A T/NK  
DR. BARNA SÁNDOR, SEJTES LYMPHOMÁK ELLÁTÁSÁBAN?  
DR. MAGYARI FERENC,  
DR. TÓTH ZOLTÁN,  
DR. GARAI ILDIKÓ,  
DR. ILLÉS ÁRPÁD

## HEMATOLÓGIAI ESETISMERTETÉSEK

- DR. MAGYARI FERENC, 167 AZ ELSŐ TAPASZTALATOK RITUXIMAB-  
DR. PÁYER EDIT, BENDAMUSTIN KEZELÉSEL HODGKIN-  
DR. BARNA SÁNDOR, LYMPHOMA AUTOLÓG PERIFÉRIÁS  
DR. SIMON ZSÓFIA, ÓSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓT KÖVETŐ  
DR. MILTÉNYI ZSÓFIA, PROGRESSZIÓJÁBAN  
DR. UDVARDY MIKLÓS,  
DR. VÁRÓCZY LÁSZLÓ,  
DR. ILLÉS ÁRPÁD
- DR. SÁRI ESZTER, 170 SPONTÁN REMISSZIÓ, MAJD GYÓGYULÁS  
DR. TAMÁS LÁSZLÓ, ROSSZ PROGNÓZISÚ, LOKALIZÁLT DIFFÚZ  
DR. RÉPÁSSY GÁBOR, NAGY B-SEJTES LYMPHOMÁBAN  
DR. SZABÓ PÉTER,  
DR. BAGDI ENIKŐ,  
DR. KRENÁCS LÁSZLÓ,  
DR. DEMETER JUDIT

## GYÓGYSZERCSOPORT-ISMERTETÉS

DR. EGGENHOFER JUDIT 177 TIROZINKINÁZ-GÁTLÓK

\*\*\*

185 KÖNYVISMERTETÉS – A „TULASSAY”

186 LEVÉL A SZERKESZTŐNEK

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház és Gyógyfürdő főigazgatója

### **pályázatot hirdet**

Belgyógyászati rehabilitációs fekvőbeteg osztályára

### **szakorvos, vagy szakvizsga előtt álló orvos munkakör betöltésére**

A pályázattal kapcsolatban érdeklődni lehet:

Telefonon Stéger Judit személyzeti vezetőnél: (30) 919-6759

Tájékozódni lehet az intézet honlapján: [www.visegradikorhaz.hu](http://www.visegradikorhaz.hu),

ill. [www.kozigallas.hu](http://www.kozigallas.hu); Egészségügyi Közlönyben

Pályázat benyújtása: a kórház címére: 2026 Visegrád, Gizella-telep

**Dr. Eggenhofer Judit**

*A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerrel foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.*

**Dr. Grigoreff Orsolya**

*Orvosi diplomáját a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte 2009-ben summa cum laude minősítéssel. Az egyetemi évek során tudományos diákköri munkát végzett a Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet Neuroendokrin Kutatócsoportjában az intracelluláris jelátviteli rendszerek hypophysealis prolaktinszekréció dopaminerg szabályozásában betöltött szerepének témakörében, valamint részt vett az alsóbb éves hallgatók gyakorlati élettani oktatásában is. 2009 őszétől belgyógyász rezidens, valamint önkéntes munkát végez az Állami Egészségügyi Központ Sürgősségi Betegellátó Osztályán.*

**Dr. Igaz Péter**

*1997-ben summa cum laude minősítéssel végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1999-ben molekuláris és immunbiológus, 2005-ben jogász végzettséget szerzett az ELTE-n. 1997 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinikáján, jelenleg egyetemi adjunktusként. 1999-ben molekuláris immunológia témában summa cum laude minősítéssel ítélték meg számára a PhD-fokozatot. 2006 óta PhD-témavezető. PhD- és TDK-hallgatói több díjat kaptak. 2002-ben belgyógyász, 2005-ben endokrinológus, 2008-ban klinikai genetikai szakképesítést szerzett. Fő érdeklődési köre az öröklődő endokrin betegségek és a mellékvese daganatainak kutatása.*

**Dr. Magyarai Ferenc**

*2009-ben végzett a DEOEC Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg az egyetem III. számú Belgyógyászati Klinikáján dolgozik központi gyakornokként, a hematológiai munkacsoport tagja. Érdeklődési területe a lymphomák.*

**Dr. Miltényi Zsófia**

*1999-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetemen. Belgyógyász és hematológus szakorvos. 1999 óta a DEOEC III. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi adjunktusként. 2005-ben szerzett PhD-fokozatot. Fő érdeklődési köre a lymphomák, azon belül a Hodgkin- és T-sejtes lymphomák.*

**Dr. Múzes Györgyi**

*Egyetemi tanulmányait a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán végezte. Belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus szakorvos. Immunológiai tárgykörben szerzett tudományos (kandidátusi) fokozatot. Az egyetem befejezését követően 1978-tól*

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

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. de Chátel Rudolf**

**Dr. Eggenhofer Judit**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

**Kiadja a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Guti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5775 Ft, közületeknek 7560 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2011. 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 megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

**Index: 25 532 • ISSN 0133-5464**

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

dolgozik a SE II. Belgyógyászati Klinikáján. Egyetemi docens, osztályvezető, az immunológiai szakrendelés vezetője. Fő érdeklődési területe az immun-etiológiájú és autoimmun kórképek patomechanizmusa, klinikuma és kezelése.

**Dr. Orosz Zsolt**

Általános orvosi diplomát 1985-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen szerzett. Az egyetem befejezése után a Róbert Károly körüli Kórházban kezdte meg patológus pályafutását, 1989-ben szakvizsgázott. 1989-től 2010-ig az Országos Onkológiai Intézetben dolgozott, 2002–2008 között a Daganatpatológiai Osztály vezetőjeként, majd a Sebészi és Molekuláris Daganatpatológia Centrum igazgatóhelyetteseként. PhD-fokozatot 2001-ben a Semmelweis Egyetemen szerzett, majd 2009-ben ugyanitt habilitált. A Magyar Patológusok Társasága vezetőségi tagja és a Patológiai Szakmai Kollégium tagja, 2006 és 2008 között a Társaság elnöke. Jelenlegi munkahelye University Hospital Galway, Írország.

**Dr. Sári Eszter**

2008-ban szerezte *summa cum laude* minősítéssel általános orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetemen. 2008-tól belgyógyász központi gyakornokként, majd 2010-től szakorvosjelöltként végez gyógyító orvosi tevékenységet a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján. Fő érdeklődési területe az onkohematológia.

**Dr. Werling Klára**

Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen folytatta 1977–83 között, ahol „*summa cum laude*” végzett. 1983-tól 1988-ig a POTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. 1988 óta a SOTE II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa. 1993 óta osztályvezető egyetemi tanársegéd, 2010 óta egyetemi docens. A magyar hallgatók oktatásán kívül részt vesz a német hallgatók képzésében is. Belgyógyász gasztroenterológus szakorvos, tudományos érdeklődése a hepatológia. 2002-ben szerezte meg a PhD doktori fokozatot. Tudományos munkájában a hepatitisz C-vírus hatását vizsgálta a hepatocyták proliferációjára és DNS-tartalmára.

# A MEGFELELŐ D-VITAMIN-ELLÁTOTSÁG JELENTŐSÉGE AZ ONKOHEMATOLÓGIÁBAN

Dr. Grigoreff Orsolya, Dr. Horváth Henrik Csaba, Dr. Demeter Judit

Semmelweis Egyetem ÁOK, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A D-vitaminnak a malignus folyamatok előfordulásával, illetve a daganatos mortalitással szembeni védő hatása számos daganat (prostata, colon, tüdő, pancreas, endometrium, emlő, bőr) esetében ismert. A megfelelő D-vitamin-ellátottság jelentősége az onkohematológiában a közelmúltban került előtérbe. A szerzők a D-vitamin-ház-tartással és a D-vitamin-hiányállapottal kapcsolatos ismeretek rövid összefoglalását követően a D-vitamin-elégtelenség és a hematológiai daganatos megbetegedések kapcsolatát elemezték. A D-vitamin hatására in vitro a myeloid progenitorok monocytákká differenciálódnak. A myelodysplasia szindrómában, illetve akut leukaemiás betegekben a D-vitamin differenciációt indukáló hatása in vivo nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, itt a fő kutatási irány újabb, a szérumkalciumszintet kevésbé növelő D-vitamin-analógok kifejlesztése. Epidemiológiai adatok szerint azonban úgy tűnik, hogy a megfelelő D-vitamin-ellátottság védő hatású egyes onkohematológiai betegségekkel, pl. lymphomákkal szemben, illetve egyéb daganatos mortalitás szempontjából. Vizsgálati eredmények már korábban is utaltak arra, hogy a napfény-expozíció csökkenti a non-Hodgkin-lymphomák kialakulásának kockázatát. Non-Hodgkin-lymphomák esetében fordított összefüggést találtak a 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintje és a lymphoma kialakulásának kockázata közt is. Krónikus lymphoid leukaemiás betegekben a kezelés megkezdéséig eltelt idő és az ösztülélés is rövidebb volt a D-vitamin-elégtelenségben szenvedők körében. Diffúz nagy B-sejtes lymphomás betegek esetén pedig azt észlelték, hogy a kisebb 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-, illetve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-szintű betegek csoportjában az eseménymentes és az ösztülélés rövidebb volt. Az eredmények ráirányítják a figyelmet arra is, hogy a szérum 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintjének onkohematológiai betegek esetében is prognosztikai jelentősége lehet. Tisztázatlan azonban, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szintek és a kedvezőtlenebb kimenetel között ok-okozati összefüggés áll-e fenn. Klinikai kutatások dönthetik csak el, hogy D-vitamin-hiányos, illetve D-vitamin-elégtelenségben szenvedő leukaemiás, illetve lymphomás betegekben a D-vitamin-szintek normalizálása növeli-e a progressziómentes és/vagy teljes túlélést.

**Kulcsszavak:** D-vitamin, D-vitamin-elégtelenség, lymphoma/leukaemia túlélés

Grigoreff O, Horváth H Cs, Demeter J: THE IMPORTANCE OF APPROPRIATE VITAMIN-D SUPPLY IN ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

**SUMMARY:** Several trials have confirmed the protective effect of vitamin-D against multiple types of tumors (prostate, colon, pancreas, endometrium, skin, and breast). According to recent observations vitamin-D might play a therapeutic role in certain haematological malignancies. Following a brief review of vitamin-D homeostasis and vitamin-D insufficiency, the authors analyze the relationship between vitamin-D insufficiency and haematological malignancies. The vitamin-D stimulates the differentiation of myeloid progenitor cells into monocytes in vitro. Nevertheless trials using the differentiation stimulating effect of vitamin-D in the treatment of myelodysplastic syndrome and acute leukaemia have failed. The main direction of research at present is to find analogues of vitamin-D that cause less hypercalcaemia. Epidemiological data suggest that sufficient vitamin-D supply has a protecting effect against lymphoma and reduces cancer mortality. Previous studies have shown that the exposure to sunshine reduces the risk of non-Hodgkin lymphomas. An inverse relationship was found between vitamin 25(OH)D<sub>3</sub> levels and the risk of lymphoma. In chronic lymphocytic leukaemia patients both time to treatment and overall survival were shorter among patients with vitamin-D insufficiency, as compared to those who were vitamin-D sufficient. Along the same lines, in diffuse large B cell lymphoma patients event free survival and overall survival were reduced in case of 25(OH)D<sub>3</sub>-insufficiency and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-insufficiency. According to these results, vitamin-D may have a prognostic role in haematological malignancies. On the other hand, it is still unclear, whether there is a causal relationship between lower vitamin-D levels and unfavourable outcome. Clinical trials will have to decide whether normalization of the vitamin-D level in case of vitamin-D insufficiency improves the event free survival and overall survival in lymphoma and leukaemia patients.

**Key words:** Vitamin-D, vitamin-D deficiency/insufficiency, leukaemia/lymphoma, survival

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 125–133.

A súlyos D-vitamin-hiány klasszikus következménye a csont csökkent mineralizációja, rachitis vagy osteomalacia kialakulása. Az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul az elégtelen D-vitamin-ellátottságra (D-vitamin-insufficiencia), amikor a 25-hidroxi-D-vitamin ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ )-szint alacsony, mivel ez számos csontrendszeren kívüli betegség kialakulásával is járhat. Nehézségeket okoz ugyanakkor, hogy a D-vitamin-hiányt vagy elégtelen D-vitamin-ellátottságot nem lehet egyetlen határértékhez kötni, mivel nemcsak a D-vitamin funkcionális hatását tekintve széles az individuális variabilitás, hanem a kalcium-bevitellel való interakció is egyénileg változó.

Az újabb adatok arra utalnak, hogy a D-vitamin adása a rachitis és az osteomalacia megelőzésén túl egyéb csontrendszeri és nem csontrendszeri hatások miatt is előnyös. A D-vitamin nem-csontrendszeri hatását igazoló első adatok azokból az időkből származnak, amikor számos szövetben kimutatták a D-vitamin-receptor (VDR) és az aktív D-vitamin szintézisét végző  $1-\alpha$  hidroxiláz enzim jelenlétét (pl. a pancreas, az immunrendszer, a macrophagok, a vaszkuláris endothelium, a gyomor, az epidermis, a colon és a placenta). Ezekben a szövetekben a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin helyileg átalakulhat  $1\alpha$ - $25$ -dihidroxi- $\text{D}_3$  ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )-vitaminná, anélkül, hogy a szérumban  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -szintje változna.

A kielégítő, ill. jó D-vitamin-ellátottságnak az alábbi kedvező hatások tulajdoníthatók: a teljes halálozás, ezen belül különösen a kardiovaszkuláris mortalitás csökkenése, az 1-es és a 2-es típusú diabetes mellitus, egyes daganatos megbetegedések (vastagbél- és emlőtumor), a sclerosis multiplex, az allergia és asztma, infekciók (pl. aktív tuberkulózis) kialakulásának csökkent kockázata. Körülírt betegcsoportokban jó D-vitamin-ellátottság esetén kisebb a skizofrenia kialakulásának kockázata, valamint kevésbé súlyos a depresszió. A D-vitamin csökkenti a krónikus izomfájdalmat és fehérekben a veseelégtelenség kialakulásának esélyét.

A továbbiakban a megfelelő D-vitamin-ellátottság hematológiában, ill. onkohematológiában betöltött kedvező szerepét hangsúlyozzuk. Megemlítjük, hogy az elmúlt években jelentősen nőtt a D-vitaminnak a malignus betegségek megelőzésében és kezelésében játszott szerepével kapcsolatos tudományos közlemények száma, 2011 márciusában a New England Journal of Medicine vezércikkét szentelt a megfelelő D-vitamin-ellátottság kérdésének daganatos megbetegedésekben.<sup>9</sup>

### A D-vitaminről általában

A D-vitamin a bőrben képződik UVB sugárzás hatására, vagy a táplálékkal jut be a szervezetbe. A legfontosabb étrendi D-vitamin-forrást a tengeri halak, valamint a tejtermékek jelentik. Ez utóbbiakat a népeség megfelelő vitaminellátottságának céljából gyakran

dúsítják is. A megfelelő D-vitamin-szint fenntartásához napi kb. 3600–4200 NE D-vitamin-bevitel szükséges. Mivel általában a táplálék D-vitamin-tartalma még dúsított élelmiszerek esetén is elhanyagolható (kb. 150–200 NE/nap; pl. 1 pohár tej kb. 100 IU D-vitamint tartalmaz), valamint a különféle multivitamin-készítményekkel történő pótlás is gyakran inadekvát (kb. csupán 600 NE/nap),<sup>15</sup> a napi D-vitamin-szükségletet kb. 90%-ban a bőrben UVB hatására keletkező D-vitamin elégíti ki optimális esetben.

A táplálékkal bevitt és/vagy a bőrben UVB sugárzás hatására keletkező D-vitaminból a májban a 25-hidroxiláz enzim hatására  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin (kalcidiol), majd a vesében az  $1\alpha$ -hidroxiláz által katalizált reakcióban  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin (kalcitriol) keletkezik, amely a biológiailag aktív forma. Az utóbbi átalakulást a parathormon szabályozza a foszfátkoncentráción keresztül (foszfát $\downarrow$ →kalcitriol $\uparrow$ ). Az aktív D-vitamin fontos szerepet játszik a kalciumhomeosztázisban. A duodenális aktív kalciumtranszport révén növeli a kalcium és a foszfát felszívódását a bélből, ezenkívül fokozza a csontból való kalcium mobilizációt és a vesében a kalciumreabszorpciót is. A kalcium-anyagcsere szabályozásán túl a D-vitamin számos élettani folyamatban játszik kulcsszerepet, pl. a gyulladásos folyamatokban, az immunfunkciókban, a fibrinolízis és a trombogenitás szabályozásában, az endothelregenerációban, a simaizomsejt-proliferációban, a mátrix metalloproteinázok működésében, és a neuromuszkuláris funkciókban is. Szabályozza továbbá az intracelluláris kalciummetabolizmust és a celluláris citokinszekréciót, valamint hatással van az immunregulációra is (IL-1-termelés $\uparrow$ , IL-2-termelés $\downarrow$ ).

Különböző extrarenális szövetekben lokális  $1\alpha$ -hidroxilációval is keletkezik aktív D-vitamin, amely autokrin és/vagy parakrin hatást közvetít ezekben a szövetekben. A helyi aktív D-vitamin-szintézis függ a szérumban  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintjétől. A különböző extrarenális szövetben (erek, immunsejtek, gasztrointesztinális sejtek stb.) termelődő kalcitriol hatását a D-vitamin-receptoron (VDR) keresztül fejti ki. A VDR egy intranukleáris szteroidhormon-receptor, amely a géntranszkripció szabályozásán keresztül közel 200 olyan gén expresszióját modulálja, amely a sejtproliferációban és -differenciációban, valamint az apoptózisban játszik szerepet. Ismert azonban a VDR citoszolban lévő és membránhoz kötött formája is. A VDR megtalálható többek között az oszteoblastokban, a myocytákban, a cardiomyocytákban, a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben, az érendothelben, a neuronokban, a colocyocytákban, valamint a lymphocyocytákban is.

### A D-vitamin-ellátottság meghatározása

A D-vitamin-ellátottság meghatározására a szérumban  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szintjének függvényében javasolt, illetve használt terminológiát az 1. táblázat tartalmazza.



## A D-vitamin-hiányról általában

A D-vitamin-hiány a XXI. század új pandémiája. Becsült adatok szerint világszerte több mint egymilliárd ember szenved D-vitamin-hiányban. Mivel a legfontosabb D-vitamin-forrás a napfény, a D-vitamin-hiány is legfőképpen ennek a hiányából származik. A napfény-expozíciót és a bőrben való D-vitamin-szintézist számos tényező befolyásolja. Függ a bőr pigmentációjától, mivel a melaninpigmentek szűrik az UVB sugarakat, így világos bőrűekben több D-vitamin képződik, mint sötét bőrűekben.<sup>26</sup> A D-vitamin szintézise függ az életkortól is, mivel az öregedő bőr kisebb mértékben képes a D-vitamin termelésére.<sup>39</sup> A bőrben történő D-vitamin-termelődést a magassági és szélességi kör, a lakóhely (város – falu) és a napsugárzás szezonális variációja szintén befolyásolja.<sup>4</sup> Az európai átlagnépességben a legalacsonyabb D-vitamin-koncentráció februárban mérhető (32,3 nmol/l), a legmagasabb pedig augusztusban (56,4 nmol/l).<sup>17</sup> Irodalmi adatok szerint az obes populáció körében is gyakori a D-vitamin-hiány. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a D-vitamin koncentráldódik az adipocytákban.<sup>40</sup> Meghatározó a ruhaviselet is, hiszen például a közel-keleti országokban élő, lefátyolozott nőknél a testfelület kis százalékát éri napfény, így náluk gyakori a D-vitamin-hiány.<sup>1</sup>

Abban, hogy a D-vitamin-hiány, illetve annak következményei korunk meghatározó népegészségügyi problémája lett, az elmúlt évtizedek társadalmi, gazdasági, környezeti változásai nagyban hozzájárultak. Az utóbbi évtizedekben bekövetkező demográfiai változások, az urbanizáció, a szabadban való tartózkodás és a fizikai aktivitás hiányából származó csökkent napfény-expozíció, ugyanakkor a napsugárzástól való félelem hatására egyre inkább elterjedő napvédők használata, a légszennyezés, a hosszabb várható élettartam (a korral csökken a bőrben képződő D-vitamin), a csökkent vagy túlságosan fokozott zsírbevitel, valamint a táplálék elégtelen D-vitamin-tartalma mind fontos tényezők a hiányállapot kialakulásában.

## A D-vitamin-hiány és a daganatos betegségek kapcsolata

Az USA-ban kimutatták, hogy a nagyobb napfény-expozíció és az ennek következtében megnövekedett D-vitamin-termelés nemcsak a vastagbél-tumorok előfordulási gyakoriságát csökkenti,<sup>10</sup> hanem a daganatos mortalitást is.<sup>12</sup> E megfigyelés óta számos daganat vonatkozásában kutatták a D-vitamin-ellátottsággal való összefüggést. Vizsgálatok történtek többek között prostata-, colon-, tüdő-, pancreas-, endometrium-, emlő- és bőrdaganatoknál, amelyek szintén alátámasztották a D-vitamin malignus folyamatokkal szembeni védő hatását.<sup>11,12</sup>

Az extrarenálisan képződő  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin a VDR-en keresztül szabályozza a sejtproliferációt.

1. táblázat. A D-vitamin-ellátottság meghatározása a szérumban  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szintjének függvényében<sup>11</sup>

| A szérumban $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szintje | Felosztás                            |
|--|--------------------------------------|
| <25 nmol/l*  | Deficiencia (súlyos D-vitamin-hiány) |
| 25–50 nmol/l   | Insufficiencia (elégtelenség)        |
| >50–70-tól 100-ig                                      | D-hypovitaminosis                    |
| 70–100-tól 250-ig                                      | Megfelelő ellátottság                |
| >250   | Toxikus tartomány                    |

\* A D-vitamin-szint ng/ml-ben kifejezett értékét 2,496-al kell szorozni a nmol/l-ben kifejezett érték kiszámításához

Növeli a p21 és a p27 gének transzkripcióját, amelyek a sejtciklus negatív regulátorai, ezáltal apoptózist indukál, és elősegíti a sejtdifferenciációt.<sup>3</sup> Ezt kísérleti eredmények is alátámasztják, mivel az  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  *in vitro* csökkentette a malignus sejtek burjánzását és elősegítette a daganatos sejtek differenciációját.<sup>29</sup> Kimutatták, hogy az aktív D-vitamin a metasztatizálóképességgel szemben is védő hatású (tüdő-, csont-, colon-, vese-, emlő-, ill. prostatatumor esetén).<sup>11</sup> Fontos figyelembe venni, hogy a normális sejtekhez hasonlóan a daganatos sejtek nagy része is képes  $1\alpha$ -hidroxilációra, ugyanakkor a fiziológiás D-vitamin-anyagcsere felborulását észlelték pl. vastagbél- és emlő-daganatok esetében,<sup>18,25</sup> ami a D-vitamin hatásának elmaradását magyarázhatja.

Az  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  *in vivo* is hatékonyan bizonyult. Kimutatták, hogy azokban a nőkben, akik a napi D-vitamin-bevitelüket 1100 NE-re növelték, 60–77%-kal csökkent a daganatos megbetegedések kialakulásának kockázata.<sup>23</sup> Kolorektális tumorok diagnózisa-kor mért nagyobb  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szintek (átlagos  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szint: 40,0 ng/ml) esetén a betegek összetűlése szignifikánsan hosszabbnak bizonyult az elégtelen D-vitamin-szinttel (átlagos  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szint: 16,5 ng/ml) rendelkező betegcsoporthoz képest.<sup>28</sup>

## A D-vitamin kedvező hematológiai hatásaira vonatkozó korai adatok

Krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) a D-vitaminnak a vérképváltozások és bőrváltozások szempontjából kedvező hatását először 1952-ben írták le.<sup>30</sup>

1989-ben japán szerzők egy pancytopeniás beteg kapcsán számoltak be az  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin-kezelés kedvező hatásáról. A kórkép a krónikus lymphoid leukaemia és a hajas sejt leukaemia közti határesetnek bizonyult, amelyet masszív csontvelői infiltráció és a szérumban IgM-kappa típusú monoklonális fehérje jelenléte jellemezett. Az akkor elérhető kemoterápiás szerek (egy ösztrogén-chlorambucyl készí-

mény), ill. a lép besugárzása hatástalanok voltak. Az  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin kezelés hatására azonban már 2 hónap múlva megszűnt a transzfúziós szükséglet, 8 hónapos kezelés után pedig csökkent a csontvelőben a leukaemiás infiltrátum és normalizálódott a haemopoiesis.<sup>14</sup>

1989-ben francia szerzők a szérumban  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin-szintjét vizsgálták különböző malignus hematológiai betegségekben. Míg akut lymphoid leukaemiában (ALL) és myelodysplasia szindrómában a szérumszintek nem különböztek a kontrollokétól, addig florid akut myeloid leukaemiában (AML) a kalcitriolszintek szignifikánsan kisebbek voltak nemcsak a kontrollokéhoz ( $p < 0,05$ ), hanem a remisszióban lévő AML-es betegekhez képest is ( $p < 0,001$ ). A remisszióban lévő AML-es betegekben ugyanakkor a kalcitriolszintek normálisak voltak.<sup>13</sup>

1993-ban japán szerzők négy, primer myelofibrosisban szenvedő beteget kezeltek  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitaminnal. Egyikükben a thrombocytopenia és a splenomegalia is mérséklődött az  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin adása mellett. *In vitro* vizsgálataik szerint a myelofibrosisos betegek egy kis részének csontvelői fibroblastjai farmakológias adagú  $\text{D}_3$ -vitaminnal szemben érzékenyek mutatkoztak.<sup>19</sup>

2002-ben angol szerzők egy olyan myelodysplasiában és csontvelői fibrosisban szenvedő betegről számoltak be, aki 16 hónapon át transzfúzióra szorult, majd közepes adagú kalcitriol (naponta  $0,74 \mu\text{g}$   $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -vitamin) 12 hétig tartó adásával párhuzamosan a hemoglobinszint teljesen normalizálódott. A csontvelői fibrosis teljesen megszűnt, bár a csontvelő citológiailag továbbra is diszplasztikus maradt. A szerzők azt javasolták, hogy minden myelodysplasiás betegben – különösen, hogyha a csontvelőben fibrosis is látható – legalább 12 hétig történjen kezelési próbálkozás kalcitriol adásával.<sup>16</sup>

Egy orvoskolléga 2005-ben saját CLL-betegségének kórlefolyásával kapcsolatos megfigyeléseit közölte. Az általa fogyasztott táplálék D-vitamin-tartalma alapján úgy ítélte meg, hogy a megfelelő  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -ellátottság, illetve később a már tudatosan alkalmazott Rocaltrol-kezelés játszott fő szerepet abban, hogy betegségének 16 éves kórlefolyása alatt soha nem szorult kemoterápiára.<sup>32</sup>

#### **A D-vitamin-ellátottság szerepével kapcsolatos epidemiológiai adatok lymphomákban ellentmondásosak**

A non-Hodgkin-lymphomák (NHL) előfordulási gyakorisága és a szérumban  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintje közötti kapcsolat nem egyértelmű. Egyes vizsgálatok szerint a magasabb  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szérumszint „véd” az NHL kialakulása ellen, míg mások nem találtak ilyen összefüggést.

Korábbi vizsgálati eredmények már utaltak arra, hogy a napfény-expozíció csökkenti a non-Hodg-

kin-lymphomák (NHL) kialakulásának veszélyét is,<sup>38</sup> aminek egy lehetséges magyarázata a napfényből származó UVB sugárzás és a D-vitamin-háztartás kapcsolata.

*Freedman és mtsai* ezzel szemben azt találták, hogy nagyobb  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintek mellett az NHL-k kockázata nő.<sup>8</sup> Svéd populáció vizsgálatokor *Chang és mtsai* nem találtak összefüggést a D-vitamin-bevitel és az NHL-k kockázata közt,<sup>6</sup> míg egy olasz tanulmány az NHL-k előfordulásának 40%-os csökkenését mutatta ki nagyobb D-vitamin-bevitel mellett.<sup>31</sup> *Lim és mtsai* is fordított összefüggést észleltek a D-vitamin-státusz és az NHL rizikója között 7 éves követés során (bár nem találtak szignifikáns kapcsolatot, ha a betegek követése 7 évnél hosszabb volt).<sup>24</sup>

Érdekesek a különféle lymphoma-altípusok és a D-vitamin-háztartás közötti kapcsolatról szóló adatok is. *Lim és mtsai* különféle NHL lymphoma-altípusok között vizsgálták a D-vitamin-ellátottság és a daganatok előfordulásának kapcsolatát, de nem észleltek összefüggést.<sup>24</sup> Egy másik munkacsoport esetkontrollos vizsgálat során szintén nem talált összefüggést a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintek és a CLL/SLL kialakulásának kockázata között.<sup>34</sup> *Polesel és mtsai* viszont folliculáris lymphoma (FL) esetén úgy találták, hogy abban az alcsoportban, ahol alapvetően nagy volt az étrendi D-vitamin-bevitel, 70%-kal kisebb volt a lymphoma előfordulása a kisebb D-vitamin-bevitellel jellemzett csoporthoz képest.<sup>31</sup> Közvetett bizonyíték a D-vitamin-háztartás és az NHL-k kapcsolatára, hogy *Bai és mtsai* diffúz nagy B-sejtes lymphomából származó daganatos sejtekben igen alacsonynak, vagy nullának találták a p27 expresszióját (vesd össze: az aktív D-vitamin növeli a p27 expresszióját).<sup>2</sup>

#### **A megfelelő D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepe lymphomákban**

##### *Az elégtelen D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepe krónikus lymphoid leukaemiában (CLL)*

A Mayo Klinika kutatói egy nagy esetszámú prospektív vizsgálat keretében újonnan diagnosztizált CLL-s betegekben meghatározták a jelenleg elérhető prognosztikai faktorok mellett a szérumban  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szintjét is. A D-vitamin-elégtelenség határértékének a  $25 \text{ ng/ml}$  ( $62,5 \text{ nmol/l}$ ) alatti értékeket tekintették. Az első ún. felfedezési kohort (discovery kohort) 390 betegből állt. A D-vitamin prognosztikai szerepére vonatkozó vizsgálataikat megismételték egy másik, független, 153 betegből álló, szintén kezeletlen betegcsoportban, akikben csak obszerváció történt (konfirmációs kohort). A kétféle betegcsoportban a betegek 30,5, illetve a konfirmációs betegcsoportban 39,9%-ának volt elégtelen a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-szintje. A felfedezési betegcsoportban 3 év után a kezelés megkezdéséig eltelt idő és az élettélés is rövidebb volt a D-vitamin-elégtelenségben

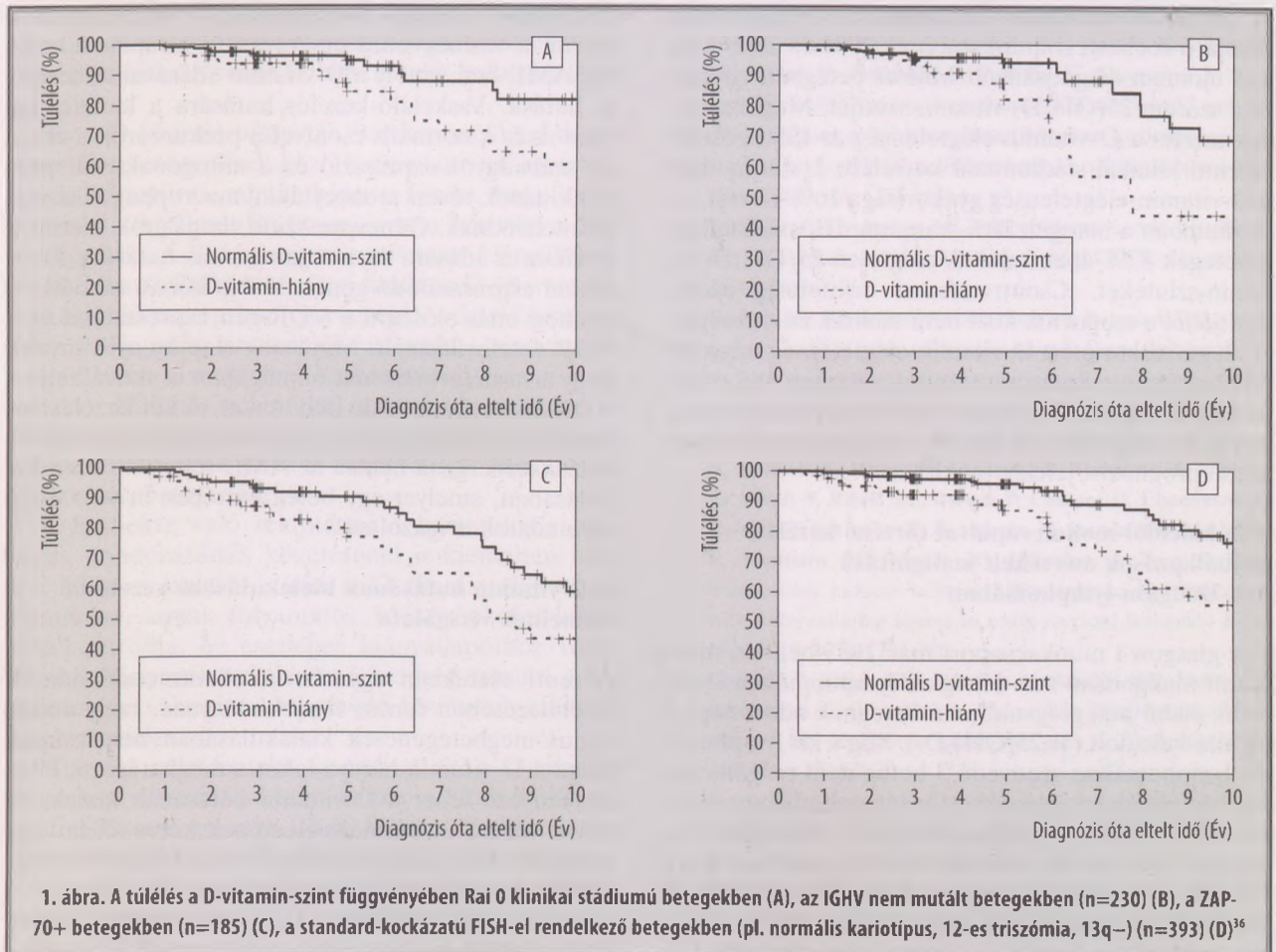
szenvedő betegekben, a validációs kohortban 9,9 év medián nyomonkövetési idő után a kezelés megkezdéséig eltelt idő és az ösztülélés szintén rövidebb volt az elégtelen 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintű csoportban. Ha összehasonlítjuk a két betegcsoportot, akkor a 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-elégtelenség – az életkor, a nem, a Rai-stádium, a CD38-státusz, a ZAP-70-státusz, az immunoglobulin nehézlánc gén variabilis régió mutációs státusz, a CD49 D-státusz és a FISH vizsgálatok (13q- 12 triszómia, 11q-, 17p-) figyelembevétel után is – a kezelés megkezdéséhez szükséges idő független kockázati tényezőjének bizonyult, bár az ösztüléléssel való összefüggés nem érte el a szignifikancia szintjét. A két kohort egyesítése után a D-vitamin-elégtelenség függvényében értékelve az ösztülélési adatokat látható, hogy a D-vitamin-elégtelenség valamennyi bontásban prognosztikusan kedvezőtlen, így a Rai 0 klinikai stádiumon belül (n=259) (1/A. ábra), az IGHV nem mutált betegekben (n=230) (1/B. ábra), a ZAP-70+ betegekben (n=185) (1/C. ábra) és a standard kockázatú FISH-el rendelkező betegekben (pl. normális kariotípus, 12-es triszómia, 13q-) (n=393) (1/D. ábra).

Összességében megállapítják, hogy a D-vitamin-elégtelenségben szenvedő CLL-es betegekben

rövidebb a kezelés megkezdéséig eltelt idő és csökken az ösztülélés. Ez azonban még nem bizonyítja, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szint és a kedvezőtlenebb kimenetel között ok-okozati összefüggés áll fenn. Tisztázatlan továbbá, hogy a D-vitamin-szintek normalizálása a dokumentáltan D-vitamin-hiányos betegekben javítaná-e a betegség túlélését/prognózisát. A munka úttörő jelentőségét az adja, hogy elsőként irányítja rá a figyelmet arra, hogy a szérumban 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintjének a CLL-es betegek esetében prognosztikai jelentősége lehet.<sup>36</sup>

*Az elégtelen D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepe egyéb non-Hodgkin-lymphomákban (NHL)*

A Mayo Klinikán 2002 és 2008 közt 983 NHL-ben szenvedő betegben vizsgálták a megfelelő D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepét.<sup>7</sup> A betegek diagnózis szerint megoszlása a következő: diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) n=370, T-sejtes lymphoma n=70, köpenysejtes lymphoma n=71, folliculáris lymphoma n=285, posztfolliculáris lymphoma (ezen belül marginális zóna lymphoma és lymphoplasmocytás lymphoma n=109) és 78 egyéb NHL voltak. Az elégséges 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin határértéké-



1. ábra. A túlélés a D-vitamin-szint függvényében Rai 0 klinikai stádiumú betegekben (A), az IGHV nem mutált betegekben (n=230) (B), a ZAP-70+ betegekben (n=185) (C), a standard-kockázatú FISH-el rendelkező betegekben (pl. normális kariotípus, 12-es triszómia, 13q-) (n=393) (D)<sup>36</sup>

nek ebben a munkában is a 25 ng/ml-t szérumszintet tekintették. A vizsgálatban szereplő betegek 40%-ának volt D-vitamin-elégtelensége. A DLBCL-es és a T-sejtes NHL-es betegek eseteiben találtak összefüggést az alacsony 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintek és a rövidebb eseménymentes túlélés és az össztúlélés között. Ez az összefüggés akkor is fennállt, ha a klinikai tényezőket, így pl. az IPI-t és a diagnózis megállapításának évszakát is figyelembe vették. A többi lymphomatípus esetében az eseménymentes túlélés és a D-vitamin-szintek közt nem találtak összefüggést. A DLBCL-es és T-sejtes lymphomás betegekben az alacsonyabb 1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-szintek, valamint a rövidebb eseménymentes és össztúlélés közt is összefüggést találtak. Mindezen vizsgálatok arra utalnak, hogy a D-vitamin-ellátottság és a prognózis közt lymphomás betegekben összefüggés van, ugyanakkor ezek a vizsgálatok sem bizonyítják, hogy az alacsonyabb D-vitamin-szintek és a kedvezőtlenebb kimenetel közt ok-okozati összefüggés lenne, és így azt sem lehet ma még tudni, hogy a D-vitamin-szintek normalizálása javítaná-e a betegség prognózisát.<sup>7</sup>

#### *Az elégtelen D-vitamin-ellátottság prognosztikai szerepe myeloma multiplexben (MM)*

A myeloma multiplex kutatásában és kezelésben élenjáró rochesteri munkacsoport 2004 és 2008 közt 148 újonnan diagnosztizált MM-es betegben vizsgálta a szérum 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintjét. Megállapításuk szerint a D-vitamin-elégtelenség az ISS beosztás szerinti klinikai stádiummal korrelált: I. stádiumban a D-vitamin-elégtelenség gyakorisága 16%-os volt, II. stádiumban a betegek 20%-ban, míg III. stádiumban a betegek 37%-ában találtak elégtelen 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szinteket. Csontrendszeri érintettség szempontjából a csoportok közt nem találtak különbséget. A diagnóziskor mért D-vitamin-elégtelenség nagyobb CRP- és szérum kreatinin-szinttel, valamint ISS stádiummal társult, ami a kutatócsoport szerint arra utal, hogy az elégtelen 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintek rosszabb prognózist jelezhetnek.<sup>27</sup>

#### **Alfa-kalcidol-monoterápiával történő kezelési próbálkozások mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomában**

Egy glasgow-i munkacsoport már 1985-ben tíz, mérsékelt malignitású non-Hodgkin-lymphomában szenvedő, stabil betegségstádiumú betegnek adott napi 1 µg alfa-kalcidolt (1α25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Míg a kis lymphocytás lymphomában szenvedő 3 beteg nem reagált, addig a folliculáris kis hasadt sejtes lymphomában szenvedő betegek közül egyben komplett, háromban pedig parciális remisszió alakult ki. Ez a munkacsoport 1991-ben 34 olyan beteget kezelt legalább 8 héten át napi 1 µg alfa-kalcidollal, akik progresszív betegségben szenvedtek, közülük 19 beteg kezeletlen volt, 17-

en pedig már részesültek korábban kemoterápiában. A kezelést az alfa-kalcidolra reagáló betegekben szoros laboratóriumi kontroll mellett maximum 1 évig folytatták. Nyolc betegben észleltek tumorregressziót (4 esetben komplett remissziót, 4 esetben parciális remisszió alakult ki). Következtetésük szerint az alfa-kalcidol hatásos és nem toxikus kezelés folliculáris kis hasadt sejtes lymphomában.<sup>35</sup>

#### **A vaskelátor-kezelés és D-vitamin egyidejű alkalmazása heveny myeloid leukaemiában**

Jól ismert, hogy *in vitro* a D-vitamin hatására a myeloid progenitorok monocytákká differenciálódnak.<sup>20</sup> Az ígéretes *in vitro* és *ex vivo* vizsgálatok ellenére az első klinikai vizsgálatokban (AML-ben és MDS-ben) csak parciális differenciálódást és csak szerény klinikai javulást értek el. Ráadásul, a D-vitamin alkalmazását a hypercalcaemia korlátozta. Bár történtek klinikai kísérletek nem hypercalcaemizáló D-vitamin-analógokkal is, ezek viszont nem javították a betegség prognózisát.<sup>21</sup> Ezekből az eredményekből arra következtettek, hogy a D-vitamin-receptor stimulálása önmagában nem elegendő. Egy francia munkacsoport a D-vitamin sejtdifferenciációt elősegítő hatását a vasanyagcsere befolyásolásával együtt vizsgálta heveny myeloid leukaemiában.<sup>5</sup> Megállapításuk szerint a vasmegvonás egy olyan új terápiás lehetőség AML-ben, amely a D-vitamin adásával szinergista hatású. Vaskeláló-kezelés hatására a leukaemiás blastok és a normális csontvelői prekurzorok a reaktív szabadgyök-expresszió és a mitogénaktivált proteinkinázok révén monocytákká/macrophagokká differenciálódnak. Génexpressziós vizsgálatok szerint a D-vitamin adására és a vasmegvonás hatására fokozottan expresszálódó gének 30%-a közös, ráadásul a vasmegvonás elősegíti a VDR-gén expresszióját és a VDR foszforilációját. Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a vasmegvonás már önmagában is aktiválhatja a VDR-közvetítette jelátviteli utakat. A két kezelési lehetőség (a vasmegvonás és D-vitamin adása) kombinálása szinergista hatású az AML-sejtek differenciálódásában, amelyet egy beteg esetében *in vivo* és *in vitro* adatok is igazoltak.<sup>5</sup>

#### **A D-vitamin hatásának kialakuláshoz vezető út elemeinek vizsgálata**

A fenti esetekben egymásnak ellentmondó adatok értelmezésében fontos további tényező, hogy a malignus megbetegedések kialakulásában nem csupán maga a D-vitamin hiánya lehet a meghatározó. Fontos tényező lehet a D-vitamin hatásának kialakulásához vezető út bármely elemének károsodása vagy megváltozása is, hiszen ez is a vitamin hiányával meg egyező következményekhez vezethet.

A 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamint a D-vitamin-kötő fehéré (Vitamin D binding protein, DBP) szállítja a célsej-

tekhez, ahol a helyi 1 $\alpha$ -hidroxiláz hatására kialakult aktív D-vitamin biológiai hatását a VDR-n keresztül fejti ki. Ennek az útnak a genetikai károsodása (pl. megváltozott DBP-genotípus), illetve különböző VDR-polimorfizmusok fokozhatják a daganatképződés kockázatát. *Purdue és mtsai* vizsgálták a napfény-expozíció és az NHL közti kapcsolatot TaqI VDR egyes nukleotidpolimorfizmus (SNP) hordozása esetén. Az NHL kockázata a <7 óra/nap napfény-expozíció esetén 90%-kal nagyobb volt a „tt”, mint a „TT” hordozók esetében.<sup>33</sup>

*Köstner és mtsai*<sup>22</sup> kimutatták például, hogy az rs10735810 (FokI) VDR SNP megváltoztatja a transzkripció elindulásának a helyét, így növeli különféle szolid tumorok kockázatát. Az rs731236 (TaqI) és az rs1544410 (BsmI) VDR SNP-k megváltoztatják a génextpressziót és az mRNS stabilitását. Az rs731236 (TaqI) VDR SNP-ről már korábban kimutatták, hogy növeli a diffúz nagy B-sejtes lymphoma és a folliculáris lymphoma kockázatát. Más vizsgálatok szerint az rs47606555 VDR SNP is növeli a folliculáris lymphoma kialakulásának kockázatát.<sup>37</sup>

## Megbeszélés

Mint minden betegség, a hematológiai daganatos betegségek esetében is kiemelten fontos azoknak a tényezőknek a felkutatása és azonosítása, amelyek a betegség manifesztációját és kimenetelét befolyásolhatják.

Bár a D-vitamin-háztartás és a hematológiai daganatos megbetegedések közti kapcsolat nem egyértelműen bizonyított, mindenképpen fontos, hogy a klinikumban figyelmet fordítsunk erre a lehetséges összefüggésre. A D-hypovitaminosis mint hiányállapot jól kezelhető. Ezért kiemelten fontos a D-vitamin-hiány megelőzése (primer prevenció), a korai felismerése (szekunder prevenció), valamint hypovitaminosis esetén a megfelelő szubsztitúció (tercier prevenció). Különös tekintettel arra a tényre, hogy a D-vitamin-hiány proneoplasztikus hatásán túl egyéb súlyos következményhez is vezethet (pl. kardiovaszkuláris megbetegedések).

A fentiekre való tekintettel a hematológiai betegek gondozásánál, követésénél is kiemelten fontos lehet a kezelés során a D-vitamin-ellátottság felmérése, annak folyamatos, időközönkénti követése/kontrollja, az esetleges hiányállapothoz vezető rizikótényezők szűrése és lehetőség szerinti megszüntetése, valamint a megfelelő D-vitamin-ellátottság biztosítása.

Mint azt már fentebb is említettük, a D-vitamin hatásának elmaradása nem csupán a vitaminhiányos állapot következménye lehet, hanem szerepet játszhat benne a metabolikus út bármely károsodása is. Különösen fontos szerepet tulajdonítanak a hematológiai daganatok (NHL-k) kialakulása szempontjából a VDR-gén polimorfizmusainak. Mivel néhány

NHL-altípussal kapcsolatban egyértelműen bebizonyosodott egy adott VDR SNP-vel való összefüggés, a gyakorlatban fontos lehet a VDR-génvariációk vizsgálata is.

Különös figyelemmel kell lenni a betegek között az idős korosztályra (CLL pl. az idős korosztály betegsége), mivel náluk gyakori komorbid tényező a D-vitamin-hiány. A D-vitamin-hiány előfordulása a kor előrehaladtával nő. Ebben több tényező is szerepet játszhat, mint pl. a bőrben megfigyelhető D-vitamin-szintézis korral való csökkenése, a zárt térben történő tartós tartózkodás, az immobilitás, az esetleges veseelégtelenség.

Mivel a hematológiai daganatos betegségek általában nem vagy nehezen gyógyíthatók, a progressziójukhoz vezető, orvosolható faktorok azonosítása különösen fontos. Mivel ezen túlmenően a D-vitamin hiánya általános egészségügyi problémát is okozhat szervezetünkben, a hematológiai betegek gondozásában is különösen fontos a D-vitamin-státusz rendelkezésüknek a figyelembevétel.

## Irodalom

1. **Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O:** Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; **23**: 173-177.
2. **Bai M, Vlachonikolis J, Agnantis NJ, Tsanou E, Dimou S, Nicolaides C, Stefanaki S, Pavlidis N, Kanavaros P:** Low expression of p27 protein combined with altered p53 and Rb/p16 expression status is associated with increased expression of cyclin A and cyclin B1 in diffuse large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2001; **14**: 1105-1113.
3. **Banerjee P, Chatterjee M:** Antiproliferative role of vitamin D and its analogs--a brief overview. *Mol Cell Biochem* 2003; **253**(1-2): 247-254.
4. **Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A:** Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int* 2004; **15**: 447-451.
5. **Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, Wang PH, Agarwal S, Tamouza H, Paubelle E, Asnafi V, Ribeil JA, Dessen P, Canioni D, Chandesris O, Rubio MT, Beaumont C, Benhamou M, Dombret H, Macintyre E, Monteiro RC, Moura IC, Hermine O:** Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010; **207**(4):731-750.
6. **Chang ET, Bälter KM, Torráng A, Smedby KE, Melbye M, Sundström C, Glimelius B, Adami HO:** Nutrient intake and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2006; **164**(12): 1222-1232.
7. **Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, Kelly JL, Macon WR, Nowakowski GS, Inwards DJ, Johnston PB, Singh RJ, Allmer C, Slager SL, Weiner GJ, Witzig TE, Cerhan JR:** Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; **28**(27): 4191-4198.

8. **Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI:** Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; **99(21)**: 1594-1602.
9. **Garcia de Tena J, Abejon L, Horcajo P:** Vitamin D insufficiency. *NEJM* 2011; **364(14)**: 1378.
10. **Garland CF, Garland FC:** Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980; **9(3)**: 227-231.
11. **Giovannucci E:** The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; **16(2)**: 83-95.
12. **Grant WB:** Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res* 2003; **164**: 371-377.
13. **Guerci A, De Talance N, Witz F, Kohler F, Guerci O, Burlet C, Lederlin P:** 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) and malignant hemopathies. Decreased serum levels in acute leukemia: preliminary results. *Rev Med Interne* 1989; **10(5)**: 405-408.
14. **Hashimoto E, Takeuchi H, Saitou M, Hirashima K:** 1 alpha(OH) D<sub>3</sub> (Alfaryl) is effective for the treatment of chronic B cell leukemia: a case report. *Rinsho Ketsueki* 1989; **30(10)**: 1876-1880.
15. **Heaney RP:** Vitamin D Endocrine Physiology. *J Bone Miner Res* 2007; **22(Suppl 2)**: V25-27.
16. **Hirri HM, Green RJ:** Myelodysplasia and bone marrow fibrosis treated with calcitriol and venesection. *Leuk Lymphoma* 2002; **43(7)**: 1489-1491.
17. **Holick MF:** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357**: 266-281.
18. **Horváth HC, Lakatos P, Kósa JP, Bácsi K, Borka K, Bises G, Nittke T, Hershberger PA, Speer G, Kállay E:** The candidate oncogene CYP24A1: A potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *Histochem Cytochem* 2010; **58(3)**: 277-285.
19. **Hyodo H, Kimura A, Nakata Y, Ohta H, Kuramoto A:** 1 alpha-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the treatment of primary myelofibrosis: *in vitro* effect of vitamin D<sub>3</sub> metabolites on the bone marrow fibroblasts. *Int J Hematol* 1993; **57(2)**: 131-137.
20. **Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, Kobayashi Y, DeLuca HF:** Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its fluorinated analogues. *Cancer Res* 1984; **44**: 5624-5628.
21. **Koeffler HP, Aslanian N, O'Kelly J:** Vitamin D(2) analog (Paricalcitol; Zemplar) for treatment of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2005; **29(11)**: 1259-1262.
22. **Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J:** The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res* 2009; **29(9)**: 3511-3536.
23. **Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP:** Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; **85(6)**: 1586-1591.
24. **Lim U, Freedman DM, Hollis BW, Horst RL, Purdue MP, Chatterjee N, Weinstein SJ, Morton LM, Schatzkin A, Virtamo J, Linet MS, Hartge P, Albanes D:** A prospective investigation of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lymphoid cancers. *Int J Cancer* 2009; **124(4)**: 979-986.
25. **Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, Milanezi F, Paredes J, Costa JL, Schmitt F:** Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer* 2010; **10**: 483.
26. **Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, Allen C, Dougherty C, Gunter EW, Bowman BA:** Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 187-192.
27. **Ng AC, Kumar SK, Rajkumar SV, Drake MT:** Impact of vitamin D deficiency on the clinical presentation and prognosis of patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol* 2009; **84(7)**: 397-400.
28. **Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, Fuchs CS:** Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26(18)**: 2984-2991.
29. **Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D:** Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res* 1994; **54(3)**: 805-810.
30. **Pirila P:** Observations on the favourable effect of calciferol (vitamin D<sub>2</sub>) on the changes in the blood picture as well as in the skin in a case of chronic lymphatic leukemia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1952; **32(29)**: 275-279.
31. **Polesel J, Talamini R, Montella M, Parpinel M, Dal Maso L, Crispo A, Crovatto M, Spina M, La Vecchia C, Franceschi S:** Linoleic acid, vitamin D and other nutrient intakes in the risk of non-Hodgkin-lymphoma: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2006; **17(4)**: 713-718.
32. **Politzer WM:** Long-term clinical remission of chronic lymphocytic leukaemia by dietary means. *S Afr Med J* 2005; **95(5)**: 321-322.
33. **Purdue MP, Lan Q, Krickler A, Vajdic CM, Rothman N, Armstrong BK:** Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; **92(8)**: 1145-1146.
34. **Purdue MP, Freedman DM, Gapstur SM, Helzlsouer KJ, Laden F, Lim U, Maskarinec G, Rothman N, Shu XO, Stevens VL, Zeleniuch-Jacquotte A, Albanes D, Bertrand K, Weinstein SJ, Yu K, Irish L, Horst RL, Hoffman-Bolton J, Giovannucci EL, Kolonel LN, Snyder K, Willett W, Arslan AA, Hayes RB, Zheng W, Xiang YB, Hartge P:** Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of non-Hodgkin-lymphoma: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010; **172(1)**: 58-69.
35. **Raina V, Cunningham D, Gilchrist N, Soukop M:** Alfacalcidol is a nontoxic, effective treatment of follicular small-cleaved cell lymphoma. *Br J Cancer* 1991; **63(3)**: 463-465.
36. **Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, Allmer C, Rabe KG, Slager SL, Weiner GJ, Call TG, Link BK, Zent CS, Kay NE, Hanson CA, Witzig TE, Cerhan JR:** Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 2011; **117**: 1492-1498.

37. Smedby KE, Eloranta S, Duvelfelt K, Melbye M, Humphreys K, Hjalgrim H, Chang ET: Vitamin D receptor genotypes, ultraviolet radiation exposure, and risk of non-Hodgkin-lymphoma. *Am J Epidemiol* 2011; **173**(1): 48-54.
38. Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrång A, Rostgaard K, Munksgaard L, Adami J, Hansen M, Porwit-MacDonald A, Jensen BA, Roos G, Pedersen BB, Sundström C, Glimelius B, Adami HO: Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**(3): 199-209.
39. Van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA: Serum Vitamin D concentration among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; **346**: 207-210.
40. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; **72**: 690-693.
41. Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; **92**(1): 39-48.

Levelezési cím: Dr. Demeter Judit  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
 E-mail: demjud@bell.sote.hu

## NEUROOPHTHALMOLOGIA kézikönyv

A 2011. év folyamán a NEUROOPHTHALMOLOGIA című kézikönyv legújabb nyomtatott kiadását tervezzük megjelentetni több mint 400 oldalon, a Tudomány Kiadó közreműködésével. Alapját az eddig Magyarországon megjelent neuroophthalmologiai kézikönyvek (1996, 2007) időtálló fejezetei alkotják, melyeket a legmodernebb klinikai, diagnosztikai és szisztémás kezelési lehetőségek ismertetése egészít ki, így a kötet teljes képet ad a központi idegrendszeri eredetű látásvesztések és szemmozgászavarok valamennyi dimenziójáról.

A korábbiakhoz hasonlóan a könyv fejezeteit az ország legkülönbözőbb orvosi műhelyeiben – különféle szakterületeken és a neurorehabilitáció területein – dolgozó 53 elméleti és gyakorlati szaktekintély írta.

A kézikönyv minden érdeklődő számára átfogó képet ad a neuroophthalmologia világában rendelkezésre álló legfrissebb ismeretekről. Különösen nagy haszonnal forgathatja a szemorvosok és neurológusok mellett a belgyógyászat szinte valamennyi területén dolgozó kolléga is.

A könyvben helyet kaptak a szemtüneteket is okozó agyi keringési zavarok kardiovaszkuláris rizikófaktorainak korai szűrése mellett a veleszületett és a társünetként jelentkező trombofiliák diagnosztikájának és adekvát kezelésének legújabb ismeretei is.

A könyv több fejezetben foglalkozik a stroke forrását jelentő kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktoráival, belgyógyászati háttérbetegségeivel, illetve a korai szűrés jelentőségével. A szemtünetek – ocularis stroke – hátterében meghúzódó mikroembólia forrás keresése és annak kezelése szintén tárgyalt téma.

A kötet a rezidenseknek is segít a szakmai orientációban, az izgalmas összefüggéseket felmutató neuroophthalmologia nehéz határterületi tudományának megismerésében.

A könyv csak a megrendelt példányszámban kerül kinyomtatásra!

A kézikönyv részletes tartalmát megtalálja a <http://tudomany-kiado.hu/neuro> weboldalon, ahol meg is rendelheti.

# A GYOMOR-BÉLRENDSZER NEUROENDOKRIN DAGANATAINAK PATOLÓGIÁJA\*

Dr. Orosz Zsolt

Department of Pathology, University Hospital Galway, Írország

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A neuroendokrin daganatokat hosszú időn keresztül carcinoid daganatokra és rosszul differenciált – kissejtes – carcinomára osztotta szakirodalom, elfogadva a carcinoidok biológiailag kiszámíthatatlan viselkedését és jól ismerve a neuroendokrin carcinomák agresszív kórlefutását. A patológiai ismeretek bővülése és az újabb kezelési lehetőségek azonban árnyaltabb megközelítést követelnek meg, és ennek eredményeként több különböző osztályozás látott napvilágot. A közlemény bemutatja a használatban levő klasszifikációkat, ezek eltéréseit és a neuroendokrin tumorok patológiai szakirodalmának néhány újabb eredményét, valamint a Patológus Szakmai Kollégium neuroendokrin tumorokra vonatkozó ajánlását.*

**Kulcsszavak:** *carcinoid, neuroendokrin tumor, neuroendokrin carcinoma, neuroendokrin neoplasma, daganatosztályozás*

Orosz Zs: THE PATHOLOGY OF GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMOURS

**SUMMARY:** *For long period neuroendocrine tumours were divided to carcinoids and poorly differentiated – small cell – carcinomas accepting the unpredictable biological behaviour of the former and knowing the aggressive course of the latter. The increasing pathological knowledge and the new therapeutic modalities however necessitate more modulated approach and as a result more different classification have been published. This article presents the classifications in use, their differences and selected new results from the recent pathological literature. Finally, it contains the recommendation of Hungarian College of Pathology for reporting neuroendocrine tumours.*

**Key words:** *carcinoid, neuroendocrine tumour, neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine neoplasm, tumour classification*

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 134–141.

A bélrendszer hámszetei között fellelhető enterokromaffin, neuroendokrin (NE) sejteket Kulchitsky írta le 1897-ben.<sup>10</sup> Ezek a sejtek szokványos szövettani vizsgálattal alig észrevehetően, elszórta helyezkednek el az enterocyták között és hasonló elrendezésben más szervekben, így a tüdőben is megtalálhatók. A bélrendszer NE daganatairól a 19. század végén megjelent néhány esetleírás után az első tudományos igényű jellemzést Oberndorfer tett közzé.<sup>13</sup> Leírása szerint a carcinoid (carcinomaszerű) daganatok jóindulatú elváltozások, azonban álláspontját 22 évvel később ő maga módosította, felhívva a figyelmet a carcinoid tumorok potenciálisan malignus biológiai viselkedésére.<sup>14</sup> Oberndorfer megfigyelései évtizedekre meghatározó jelentőségűek voltak. A patológiai diagnózishoz szükséges jellemzőket, makro- és mikromorfológiai elváltozásokat meghatározták, és biológiai viselkedésük szerint a daganatokat a bizonytalan, potenciálisan malignus kategóriába került.

A hosszú ideig használatos és egységes entitásként kezelt „carcinoid” tumor kategória azonban nem adott magyarázatot az igen változatos kórlefutásra, biológiai viselkedésre. Az idők során felhalmozódó ismeretanyag a carcinoid tumor kategóriát szétfeszítette. A változatos biológiai viselkedést először az atípusos és malignus carcinoid kategóriák kialakításával próbálták magyarázni, azonban a morfológia és a klinikum összehozása nem hozott kielégítő eredményt.

## Modern osztályozások

A felhalmozódó klinikai és patológiai ismeretek világossá tették, hogy az epiteliális eredetű neuroendokrin differenciációt mutató daganatok (NET) kiindulási helyük, funkcionális állapotuk, szövettani megjelenésük és biológiai viselkedésük szerint egyaránt igen heterogén csoportot alkotnak. A legfrissebb szakirodalom sem könnyíti meg az eligazodást a sokféle, egy-

\* A közlemény az OncoUpdate 2011 kiadványban megjelent munkán alapul, annak átdolgozott formája.



mást átfedő, illetve részben párhuzamosan használt elnevezés között; a „neuroendokrin tumor”, a „carcinoid tumor”, az „endokrin neoplasma”, a „jól differenciált neuroendokrin carcinoma” megjelölések egyaránt megtalálhatók. A neuroendokrin daganatok nevezéktana szervrendszerenként sem egységes, más diagnózisokat alkalmaznak a tüdőgyógyászok-tüdőpatológusok, mást a gasztroenterológusok-gasztrointesztinális patológusok.

Négy mértékadó nemzetközi tudományos szervezet, az Egészségügyi Világszervezet (WHO), az European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), a North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) és az American Joint Committee on Cancer (AJCC) alakított ki szervspecifikus osztályozást, differenciáltsági és stádiumbeosztást. Ezek az osztályozások közelítenek egymáshoz, azonban több ponton tapasztalhatók közöttük különbségek (1. táblázat).

A kérdéskör aktualitását jelzi, hogy a College of American Pathologist (CAP) a neuroendokrin daganatok leletezéséről szóló útmutatóját 2009-2010-ben kevesebb mint fél év alatt kétszer változtatta meg.<sup>19</sup>

Klimstra, Modlin és mtsai az osztályozás és stádiumbeosztás egységesítésére, konszenzus kialakítására a neuroendokrin tumorok területén nemzetközi szaktekintélynek számító patológusokat, sebészeket, gasztroenterológusokat és onkológusokat hívtak össze.<sup>7</sup> Az értekezleten az Delphi Konszenzus Folyamat módszerét alkalmazták, ennek egyik lényege, hogy a konszenzus kimondásához a feltett kérdések megválaszolásakor 80%-os egyezést kell elérni. A szakértői panel nem új osztályozás kialakítását, hanem a patológiai leletek tartalmához konszenzuson alapuló ajánlás kidolgozását tekintette fő célnak az adatok összehasonlíthatósága és egységes stádiumba sorolás érdekében.

A tanácskozást megelőzően a szakértőknek 108 megválaszolendő kérdést adtak át. Ezek eldöntendő

kérdések voltak, amiket igyekeztek úgy kialakítani, hogy a válasz „igen” vagy „nem” legyen. A kérdések több fontos témakört érintettek, ezek az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

## Terminológia

A szakértők egyetértettek abban, hogy a „carcinoid” megnevezés archaikus, használata primer diagnózisként kerülendő. (Megjegyzendő, hogy a WHO hivatalos osztályozása tüdőtumoroknál továbbra is használja a carcinoid és az atípusos carcinoid megnevezést a jól differenciált, grade 1 és grade 2 neuroendokrin tumorok megfelelőjeként). Az endokrin és neuroendokrin (NE) megjelölések elfogadottak és szinonimaként használhatók a gastropancreaticus rendszer három- és (neuro)endokrin differenciációt egyaránt mutató tumoraira. Az egységes megnevezést elősegítendő a WHO a neuroendokrin megjelölést javasolja, amit a szakértők is elfogadtak. A tumor és neoplasma megnevezésekről, illetve a carcinoma használatáról jól differenciált tumorok esetében nem született megegyezés. A 2009-ig érvényes WHO-osztályozás jól differenciált NE daganatoknál a „tumor” megjelölést a szervre lokalizált, a „carcinoma” megjelölést ugyanolyan megjelenésű, de metasztatikus vagy lokálisan kiterjedt formákra alkalmazta, azonban ebben tükröződik az az erősen vitatott álláspont, ami a szöveti megjelenést és stádiumot összemossa.

## Diagnosztikus immunhisztokémia

A jól differenciált NE tumorok döntő többsége egy vagy több általános NE markert (pl. kromogranin A, szinaptofizin) expresszál. A szakértők egyetértenek abban, hogy az esetek döntő többségében, illetve minden áttétből vett biopsziánál minden esetben

1. táblázat. A neuroendokrin tumorok osztályozása a WHO (Egészségügyi Világszervezet) és az ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) szerint

| Grade             | Tüdő és thymus                     | GEP-NETS  | GEP-NETS   |
|-------------------|------------------------------------|---|--|
|                   | (WHO)                              | (ENETS)   | (WHO)  |
| Low grade         | Carcinoid tumor                    | Neuroendokrin tumor, grade 1 (G1)                       | Neuroendokrin neoplasma, grade 1                                     |
| Intermediér grade | Atípusos carcinoid tumor           | Neuroendokrin tumor, grade 2 (G2)                       | Neuroendokrin neoplasma, grade 2                                     |
| High grade        | Kissejtes carcinoma                | Neuroendokrin tumor, grade 3 (G3), kissejtes carcinoma  | Neuroendokrin carcinoma, grade 3, kissejtes carcinoma                |
|                   | Nagysejtes neuroendokrin carcinoma | Neuroendokrin tumor, grade 3 (G3), nagysejtes carcinoma | Neuroendokrin carcinoma, grade 3, nagysejtes neuroendokrin carcinoma |

indokolt a diagnosztikus immunhisztokémia alkalmazása. Ez a megállapítás kiegészíthető úgy, hogy a NE daganat diagnózisát minden esetben indokolt immunhisztokémiai vizsgálattal alátámasztani. A mindennapi gyakorlatban csak két immunhisztokémiai reakció, a kromogranin A és a szinaptofizin használata javasolt. A neuronspecifikus enoláz (NSE) és a CD56 reakciók nem specifikusak, nem neuroendokrin tumorokkal is reagálhatnak, így nem alkalmasak a neuroendokrin differenciáció bizonyítására, ezért használatuk kerülendő.

Jól differenciált NE tumor áttéteinek esetében a primer tumor helyének meghatározása érdekében indokolt a CDX2 és a TTF1 reakció alkalmazása, előbbi pozitívítása gasztrointesztinális, utóbbié tüdő kiindulást valószínűsít. Megjegyzendő, hogy rosszul differenciált NE tumorok esetében ezek a reakciók nem informatívak, mivel a rosszabb szöveti differenciáltság gyakran jár a markerek elvesztésével, ilyenkor pl. a TTF1 reakció negativitása nem zárja ki a tüdőből történő kiindulást. A szomatosztatin-receptor immunhisztokémia rutinszerű alkalmazása a szakértők szerint nem indokolt.

### Stádiummeghatározás

A NE tumorok patológiai makroszkópos vizsgálata során a méretet három dimenzióban mérve, milliméteres pontossággal kell megadni. Üreges-tubuláris szerveknél az invázió maximális mélységének is szerepelnie kell a leletben, az appendix-daganatoknál megjelölve a mesoappendix infiltrációjának mértékét is.

A leletben fel kell tüntetni a vizsgált és a daganatosan érintett nyirokcsomók számát (minden fellelt nyirokcsomót szövettani vizsgálat alá kell vetni). Jelen pillanatban nincs konszenzus a micro- és macro-metasztázisok elkülönítésében.

A leletben a TNM stádiumot meg kell adni, feltüntetve az alkalmazott stádiumbeosztási rendszert és kiadást (AJCC/UICC vagy ENETS).

### Differenciáltság

A szakértői csoport egyetértett abban, hogy a NE tumorok 3 fokozatát (grade) kell elkülöníteni: „low grade”, „intermedier” és „high grade”. A jól differenciált NET-ek a low grade és az intermedier grade csoportba tartoznak, a rosszul differenciált csoportot a high grade tumorok alkotják. A NET-ek esetében, kivéve a gyomor 0,5 mm-es tumorait, nem használjuk a „benignus” megjelölést, ezzel utalva a biológiai viselkedés potenciális kiszámíthatatlanságára. A differenciáltság fokát a leletben meg kell adni.

A daganat proliferációs aktivitása a grade megállapításának fontos részét képezi. A proliferációs aktivitás meghatározására a szakértők az osztódási aktivitás mértékét tartották a legalkalmasabbnak (osztó-

dó alakok száma 10 nagy nagyítású látótérben vagy 2 mm<sup>2</sup>-ben). Az osztódásokat a legaktívabb területeken („hot spot”), 50 nagy nagyítású látótérben kell megszámolni, lehetőség szerint, és ezt kell 10 látótérre vetíteni. A Ki-67 rutinszerű alkalmazását csak metasztázisokból végzett kis biopsziák, illetve primer daganat kisméretű mintáin javasolják az amerikai szerzők. Ezen a ponton jelentős különbség van az európai és az észak-amerikai protokoll között, Európában a Ki-67 százalékos aránya a klasszifikációs rendszer része, utóbbiban azonban nem szerepel.<sup>15,16</sup>

A daganat nem-ischemiás necrosis a daganat-grade-et emeli, ezért jelenlétét, illetve hiányát a leletben rögzíteni kell.

A konszenzuskonferencia szakértői egyetértettek abban, hogy a grade-et és a stádiumot külön-külön kell meghatározni, és a NET mérete, kiterjedése nem befolyásolhatja annak differenciáltsági fokát.

### További prognosztikai faktorok és biomarkerek

Jelentős hisztológiai prognosztikai faktor az érbetérés (nyirok és/vagy vérér) jelenléte. Ennek vizsgálatára endothelmarkerek (CD34, D2-40) alkalmazása rutinszerűen nem indokolt, de ha a morfológia felveti az érbetérés gyanúját, akkor az immunhisztokémiai reakció elvégzése szükséges lehet.

A célzott terápiák fejlődésével a NET-ekhez is közelebb kerültünk, azonban jelenleg nincs egyértelműen ajánlható rutin immunhisztokémiai vagy molekuláris teszt. A megbeszélés végén 17 kérdésben nem sikerült konszenzust elérni.

Múlt év augusztusában a Pancreas c. szakfolyóirat közel teljes számot szentelt a neuroendokrin tumorok diagnosztikájának és terápiájának. A North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) a diagnosztikára vonatkozó általános állásfoglalás mellett szervekre és prognosztikai csoportokra bontva tette közzé ajánlásait.<sup>18</sup> A nyitó közleményben *Klimsta és mtsai* tekintették át (ismét) a patológiai diagnosztikát, a nevezéktant, a differenciáltsági fok meghatározását és a stádiummegállapítást, támaszkodva a fentebb bemutatott konszenzusfolyamat eredményeire.<sup>8</sup>

A szerzők igyekeznek tovább tisztázni a félreértésekre alkalmat adó szóhasználatokat. Differenciáltságon a daganatsejtek nem-daganatos megfelelőjükhöz való hasonlóságukat értjük, a „grade” pedig a tumor inherens biológiai agresszivitását jelzi. A szövettani differenciáltság és a „grade” többnyire, de nem feltétlenül fut párhuzamosan. A magyar szóhasználatban a „grade”-re nehéz megfelelő kifejezést találni, gyakran a differenciáltsággal átfedően használjuk, mentegünkre szóljon, hogy az angol nyelvű szakirodalomban legalább ilyen mértékben átfedő a szóhasználat.

A jól differenciált NE tumorok (low grade, ENETS G1, intermedier, ENETS G2) jellegzetesen organoid elrendeződésűek, sejtfészkek, trabeculák építik fel őket, illetve gyriform mintázatot mutatnak. A sejt-

csoportokat változatos szélességű fibrovaszkuláris sővények tagolják. Ezek a tumorok általában indolens kórlefolyásúak. Az agresszív, rosszul differenciált NE tumorok (high grade, ENETS G3) általában diffúz növekedésűek, a sejtek éretlenebbek, atípusosak, közöttük számos osztódó alak figyelhető meg. Ezeket a daganatokat egyértelműen (neuroendokrin) carcinomáknak nevezzük.

A jól differenciált csoportot alkotó low grade és intermediér grade NE tumorok között a hisztológiai differenciáltságban van különbség. A jól differenciált csoport azon tagjaira, amelyek érinváziót mutattak, környezetüket beszűrték vagy áttétet adtak, a tumor megjelölés helyett az előző WHO-osztályozás a carcinoma diagnózist alkalmazta, azonban így, mint említésre került fentebb, a stádium és a differenciáltság összemosódott.

A terminológia változatosága miatt a neuroendokrin carcinoma vagy neuroendokrin tumor diagnózis használata önmagában, a grade, illetve a differenciáltság megadása nélkül inadekvát, a kórszövetteni leletben ezeket a paramétereket fel kell tüntetni, az alkalmazott grade-rendszer feltüntetésével együtt. A neuroendokrin tumor vagy neuroendokrin carcinoma diagnózisok a grade feltüntetése nélkül nem szolgáltatnak megfelelő információt.

A „grade” kérdése a fentiekben már szóba került. A WHO továbbra is az osztódási aktivitást veszi alapul, míg az ENETS a Ki-67 százalékos arányával is számol. Specifikusabban: low grade gastroenteropancreaticus NET-ben 2-nél kevesebb osztódó alak található 10 nagy nagyítású látótérben és a Ki-67 3%-nál alacsonyabb. Az intermediér grade 2–20/10 NNL osztódást, illetve 3–20% Ki-67 indexet enged meg, az ennél magasabb értékek értelemszerűen „high grade” NE tumort jelentenek (ld. Függelék). Több vizsgálat arra utal, hogy az optimális határértékek szervenként eltérők lehetnek.

A stádium megállapításához az AJCC/UICC 2010 elején közölte az új TNM-sémát, amely a GI NET-eket is tartalmazza, azonban ez több ponton eltér az ENETS előző éveken kidolgozott ajánlásától, ami ezért meglepő, mert az előző kiadás beosztását gyakorlatilag az ENETS munkacsoport dolgozta ki.<sup>5</sup> A különböző osztályozások történetét, illetve az azokat kialakító szakértők közötti vélhetően bonyolult

kapcsolatrendszert majd orvostörténések megfelelő távlatból tudják vizsgálni. A mai, napi gyakorlat szempontjából azonban rendkívül zavaró, hogy több osztályozás fut egymás mellett, immáron ENETS, új AJCC/UICC és NANETS.

Az AJCC/UICC és ENETS stádiummeghatározás több különbsége miatt az ENETS munkacsoport a Virchows Archivesban állásfoglalást tett közzé, kiemelve a pancreas és appendix NET stádiumbeosztása közötti különbségeket.<sup>9</sup> A 2. táblázat az appendix NE tumorok stádiumbeosztásainak eltéréseit mutatja be.

A 2010-es év a klasszifikációk plethorája a GI NET-ek vonatkozásában. Legalább szemléletében egy kicsit más megközelítésű osztályozást javasol egy japán munkacsoport közleménye.<sup>6</sup> A vizsgálat kiindulópontja, hogy a NET-ek többségében különböző szomatosztatinreceptorok mutathatók ki és ezek a receptorok octreotiddal, illetve a közelmúltban kifejlesztett szélesebb spektrumú pasireotiddal blokkolhatóak, és ezzel a sejtproliferáció és a klinikai tünetek is kontrollálhatóak. A NET-ek kialakulásában különböző szignálutak játszanak szerepet és ezek közül az egyik legfontosabb az mTOR aktiválódása lehet, a PI3K/Akt/mTOR jelút szuppresszor génjeinek mutációján keresztül. Ugyanezzel a jelúttal állhat kapcsolatban az IGF-1R is.

A szerzők 52 NE tumoron vizsgálták immunhisztokémiával a szomatosztatin receptor (sstr) 1, 2A, 2B, 3 és 5, az mTOR, az eukarióta iniciációs faktor 4-kötő protein 1 (4EBP1), a riboszomális protein S6, az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) és az inzulinszerű növekedési faktor receptor (IGF-1R) expresszióját. Az eredményeket hierarchikus csoportanalízissel vizsgálva arra a megállapításra jutottak, hogy a NET-ek két nagy csoportba sorolhatók: az első csoportot az sstr1, 2B és 3 nagyobb expressziója, míg a másodikat a PI3K/Akt jelút és az IGF-1R aktivációja és nagyobb proliferáció jellemzi. A második csoport tovább bontható, az egyik alcsoportra az sstr1 és 5 nagyobb expressziója és nagyobb proliferációs aktivitás, míg a másikkra az ERK aktiváció jellemző. A szerzők véleménye szerint az immunhisztokémia eredményeinek hierarchikus osztályozása a NET-ek alcsoportjait oly módon különíti el, ami a kezelés pontosabb alkalmazását teszi lehetővé.

2. táblázat. Az ENETS és a 7. kiadású AJCC/UICC TNM osztályozások T kategóriáinak összehasonlítása az appendix NE tumorainál

|    | ENETS   | AJCC/UICC TNM.                       |
|----|---|--------------------------------------|
| T1 | ≤1 cm; muskuláris propriainvázió                      | T1a, ≤1 cm<br>T1b, >1–2 cm           |
| T2 | ≤2 cm és <3 mm invázió a subserosába/mesoappendixbe   | >2–4 cm, vagy a coecum inváziója     |
| T3 | >2 cm vagy >3 mm invázió a subserosába/mesoappendixbe | >4 cm, vagy az ileum inváziója       |
| T4 | Invázió a peritoneumba/más szervekbe                  | Invázió a peritoneumba/más szervekbe |

## Új neuroendokrin tumor altípusok

2010-ben az appendix neuroendokrin tumorairól megjelent áttekintő cikkek mellett morfológiai újdonságok is leírásra kerültek.<sup>4</sup> A ritka variánsok felismerésének a szokványos carcinoidoktól eltérő biológiai viselkedésük adhat jelentőséget. A NET-ek világos sejtes variánsát már korábban, több lokalizációban (gyomor, tüdő, epehólyag) leírták. A citoplazma „világosságáért” a felhalmozódó lipid, mucin vagy glikogén tehető felelőssé, néha azonban csak a citoplazma vakuolizációja igazolható, ezekben az esetekben ultrastrukturálisan sem igazolható speciális anyag felhalmozódása a citoplazmában. Az appendix predilekciós helye az ún. kehelysejtes carcinoidnak. Ezt a daganatot kettős, NE és mirigyhám differenciáció jellemzi, és a molekuláris vizsgálatok szerint a klasszikus carcinoidokkal mutat jelentős átfedést, azonban azoknál agresszívebb és kombinálódhat intesztinális hám típusú, pecsétgyűrűsejtes adenocarcinomával is. Az elmúlt évben két munkacsoport is közölt kisebb szériát az appendix lipidben gazdag neuroendokrin tumoráról, ami morfológiailag hasonló a kehelysejtes formához, azonban a sejtplazma vakuolizációját nem nyák, hanem zsírnemű anyag felszaporodása okozza.<sup>2,11</sup> A daganat immunhisztokémiaiilag a klasszikus carcinoiddal mutat rokonságot, és szemben a kehelysejtes carcinoiddal, indolens kórlefeljárású. További érdekes adat, hogy a von Hippel–Lindau-szindrómás betegek világos sejtes NET-jei inhibinpozitívak, míg a sporadikus esetekben ez a reakció negatív.

*Chetty és mtsai* az appendix NE tumorainak egy másik új altípusát is ismertették, ebben klasszikus „carcinoid” ötvöződik kehelysejtes „carcinoiddal”.<sup>3</sup> Az appendix glanduláris megjelenésű carcinoid tumorainak eddig ismert variánsai, a tubuláris, a kehelysejtes és a kevert carcinoid-adenocarcinoma mellé tehát egy újabb, valószínű minden eddiginél ritkább variáns sorakozott fel. A szerzők a leírt öt eset kapcsán felhívják a figyelmet, hogy a biológiai viselkedés a szokványos NET-nél agresszívebb, inkább a kehelysejtes carcinoidhoz hasonló.

*Alborez-Saavedra és mtsai* egy másik különleges lokalizáció, a Vater-papilla neuroendokrin tumorairól közöltek statisztikai tanulmányt.<sup>1</sup> A szerzők a National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) segítségével az 1973 és 2006 között diagnosztizált 6081 malignus Vater-papilla-daganat között 82 carcinoid tumort és 57 high grade neuroendokrin carcinomát azonosítottak. A carcinoid tumoros betegek átlagéletkora a high grade tumorosokéhoz képest közel 6 évvel alacsonyabb. Nyirokcsomóáttét a carcinoid csoportban 28,5, a high grade csoportban 62%-ban volt. Az 5 és 10 éves túlélés a carcinoid csoportban 82, illetve 72%, míg a másik csoportban 15,7, illetve 15,7%. (A nevezéktan tisztázatlanságát jelzi, hogy az egyértelmű ajánlások elle-

nére ebben a 2010-es közleményben is visszaköszön a carcinoid elnevezés, a jól differenciált NE tumorok szinonimájaként.)

## Diagnosztikus immunhisztokémia

A neuroendokrin tumorok metasztázisaiból a kiindulási helyre csak korlátozott mértékben lehet következtetni. A fentiekben említésre került a tüdőkiindulású NET tumorok TTF1-, illetve a gyomor-bélrendszer NET tumorainak CDX2-pozitivitása, ezek azonban az esetek egy részében nem expresszálódnak. A gyomor-bélrendszeren belül a lokalizáció szerinti további differenciálás rutin immunhisztokémiával nem megoldott. Ígéretesnek tűnhetnek a PAX8-cal történt vizsgálatok, ezekről egymást követően két különböző szerzőcsoport is beszámolt.<sup>12,17</sup> A PAX (paired box) gének transzkripciós faktorokat kódolnak, amelyek szerepet játszanak az organogenezis szabályozásában. A PAX fehérjék a pancreas szigetsejtjeinek differenciációjában kiemelt szerepűek, és ezek a szigetsejtek intenzív pozitivitást mutatnak PAX8 immunhisztokémiával. *Long és mtsai* összesen 190 neuroendokrin tumor PAX8-expresszióját vizsgálták, 156 primer jól differenciált NET, ebből 63 pancreas-, 31 ileum-, 5 duodenum-, 5 gyomor-, 19 appendix-, 13 rectum- és 20 tüdőcarcinoid, míg 34 májmetasztázis volt (az áttétek közül 18 pancreas-, 16 ilealis eredetű). A PAX-pozitivitást legnagyobb arányban a WHO I-es kategóriában figyelték meg, a (korábban) bizonytalan viselkedésűnek, valamint jól differenciált NE carcinomának besorolt csoportokban az expresszió csökkent. A PAX8-expresszió szervenkénti megjelenése: pancreas 42/63, tüdő 0/20, gyomor1/5, duodenum 5/5, ileum 0/31, appendix 4/19 és rectum 11/13. A szerzők következtetése szerint a PAX8-expresszió mértéke prognosztikai értékkel bír, illetve a differenciáldiagnosztikában is hasznos lehet, mivel segít elkülöníteni az ileum-, illetve pancreaskiindulású NET-ek áttéteit. Hasonló következtetésre jutott a Modern Pathology cikk szerzőcsoportja is. Meg kell jegyezni, hogy ezek az eredmények átültetése a mindennapi gyakorlatba jelen pillanatban nem tűnik meggyőzőnek.

## Következtetések

A párhuzamosan futó osztályozások és a terminológia nem egységes volta miatt a diagnosztika során különös figyelmet kell fordítanunk az alkalmazott terminus technicusra. A neuroendokrin carcinoma vagy neuroendokrin tumor diagnózisát minden esetben ki kell egészítenünk a grade, illetve a differenciáltság megadásával. A *Függelék* tartalmazza a Patológus Szakmai Kollégium ajánlását a neuroendokrin tumorok leletezéséhez. A diagnosztikus és prognosztikai paraméterek meghatározásakor elsősorban az ENETS állásfoglalását tartottuk iránymutatónak.

## Irodalom

1. **Albores-Saavedra J, Hart A, Chablé-Montero F, Henson DE:** Carcinoids and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of Vater: a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program—a population based study. *Arch Pathol Lab Med* 2010; **134:** 1692-1696.
2. **Chetty R, Serra S:** Lipid-rich and clear cell neuroendocrine tumors (“carcinoids”) of the appendix: potential confusion with goblet cell carcinoid. *Am J Surg Pathol* 2010; **34:** 401-404.
3. **Chetty R, Klimstra DS, Henson DE, Albores-Saavedra J:** Combined classical carcinoid and goblet cell carcinoid tumor: a new morphologic variant of carcinoid tumor of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2010; **34:** 1163-1167.
4. **Deschamps L, Couvelard A:** Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2010; **134:** 871-875.
5. **Edge SE, Byrd DR, Carducci MA et al.:** *AJCC Cancer Staging Manual: 7th ed.* New York, NY, Springer 2010.
6. **Iida S, Miki Y, Ono K, Akahira JI, Suzuki T, Ishida K, Watanabe M, Sasano H:** Novel classification based on immunohistochemistry combined with hierarchical clustering analysis in non-functioning neuroendocrine tumor patients. *Cancer Sci* 2010; **101:** 2278-2285.
7. **Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen CY, Washington MK, Wiedenmann B, Yao J:** Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010; **34:** 300-313.
8. **Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S:** The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; **39:** 707-712.
9. **Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS:** The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; **456:** 595-597.
10. **Kulchitsky N:** Zur Frage über den Bau des Darmkanals. 1897, **49:** 7-35.
11. **La Rosa S, Finzi G, Puppa G, Capella C:** Lipid-rich variant of appendiceal well-differentiated endocrine tumor (carcinoid). *Am J Clin Pathol* 2010; **133:** 809-814.
12. **Long KB, Srivastava A, Hirsch MS, Hornick JL:** PAX8 Expression in well-differentiated pancreatic endocrine tumors: correlation with clinicopathologic features and comparison with gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; **34:** 723-729.
13. **Oberndorfer, S:** Karzinoide Tumoren des Dünndarmes. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1907; **1:** 426-429.
14. **Oberndorfer, S:** Karzinoide. *Handbuch der Speziellen. In: Henke F, Lubarsch O (Editors): Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie.* Verlag von Julius Springer, Berlin, Germany 1928; 814-847.
15. **Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; and all other Frascati Consensus Conference participants:** European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS): TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; **449:** 395-401.
16. **Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B:** TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; **451:** 757-762.
17. **Sangoi AR, Ohgami RS, Pai RK, Beck AH, McKenney JK, Pai RK:** PAX8 expression reliably distinguishes pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors from ileal and pulmonary well-differentiated neuroendocrine tumors and pancreatic acinar cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011; **24:** 412-424.
18. **Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL:** NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; **39:** 713-734.
19. **<http://www.cap.org/apps/cap.portal>**

Levelezési cím: Dr. Orosz Zsolt  
Department of Pathology, University Hospital  
Galway, Newcastle Road, Írország  
E-mail: zs.orosz@gmail.com

## Függelék

*A Patológus Szakmai Kollégium ajánlása a patológiai leletek minimális tartalmára gyomor-bélrendszeri neuroendokrin tumorok esetén (NANETS és ENETS ajánlás felhasználásával, a PSzk egyetértésével összeállította a közlemény szerzője)‡*

Reszekált primer tumorok:

A tumor anatómiai helye:

Diagnózis:

(Alkalmazott nevezéktan pl. WHO, ENETS, egyéb feltüntetése. Javasolt az ENETS vagy a WHO 2010 beosztás használata)§

Méret (3 dimenzióban, mm-es pontossággal mérve):

Nem szokványos szövettani jellemzők jelenléte (oncocytás, világos sejtes, mirigyképző stb.)

A daganat multicentrikus: igen/nem

[Opcionális: általános neuroendokrin markerekkel immunhisztokémiai reakciók végzése]

Javasolt a kromogranin és szinaptofizin. Az NSE és a CD56 kevésbé specifikus, ezért diagnosztikus alkalmazásuk nem javasolt. Peptidhormonok kimutatását csak akkor végezzük, ha a klinikai háttér miatt ez a funkcionális szindrómával összevetve előnyös.

Grade (megadva az alkalmazott „grading” rendszert, ld. lent)

Osztódási aktivitás (10 nagy nagyítású látóterre vagy 2 mm<sup>2</sup>-re eső osztódások száma; az osztódásokat a legaktívabb területeken, 50 nagy nagyítású látótérben kell megszámolni és 10 nagy nagyítású látóterre vetíteni)

Ki-67 index [a legerősebben jelölődő területen kell számolni, mikroszkópos becslés bizonyos tapasztalattal elelendő; a standard 2000 sejt leszámolása a mindennapi gyakorlatban nem megoldható]

Nem ischaemiás tumornecrosis jelenléte.

Más komponens jelenléte (pl. nem neuroendokrin komponens).

Az invázió kiterjedése (az analóg lokalizációjú nem neuroendokrin daganatok ENETS vagy AJCC/UICC T stádiumokkal egyezően).

Gyomor: az invázió mélysége a gyomorfalba vagy azon túl

Vékonybél: az invázió mélysége a vékonybélfalba vagy azon túl

Vastagbél: az invázió mélysége a vastagbélfalba vagy azon túl

Appendix: az invázió mélysége az appendix falába vagy azon túl; mesoappendix infiltráció jelenléte vagy hiánya

Pancreas: extrapancreaticus vagy epeút-, duodenum- vagy ampullainvázio

Minden lokalizációban: a serosa/peritonealis felszín érintettsége: környező szervek vagy struktúrák beszűrtsége; vér- és nyirokér-invázio [Opcionális: endothelmarkerek szükség szerinti alkalmazása érinvázio kimutatására]

Perineurális invázio jelenléte vagy hiánya

Nyirokcsomók:

Pozitív nyirokcsomók száma:

Legnagyobb áttét mérete (tizedmilliméter pontossággal)

Összes vizsgált nyirokcsomó száma:

TNM stádium (az alkalmazott rendszer, AJCC/UICC, ENETS feltüntetésével. Ajánlott az ENETS rendszer alkalmazása)

Reszekációs szél állapota (pozitív/negatív/közeli; közeli szél esetében ennek pontos megadása mm-ben)

A nem neoplastikus neuroendokrin sejtek proliferatív elváltozásai vagy egyéb abnormalitásai

‡ NANETS – North American Neuroendocrine Tumor Society; ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society

§ A gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumorok felosztása (ENETS)

Neuroendokrin tumor, grade 1, (G1)

Neuroendokrin tumor, grade 2, (G2)

Neuroendokrin tumor, grade 3, (G3), kissejtes carcinoma

Neuroendokrin tumor, grade 3, (G3), nagysejtes NE carcinoma

A gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumorok felosztása, WHO 2010

Neuroendokrin neoplasma, grade 1

Neuroendokrin neoplasma, grade 2

Neuroendokrin carcinoma, grade 3, kissejtes carcinoma  
 Neuroendokrin carcinoma, grade 3, nagysejtes NE carcinoma

A neuroendokrin tumorok grade-megállapítása

|  | Grade             | Gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumorok<br>WHO és ENETS |
|--|-------------------|--|
| Jól differenciált neuroendokrin daganatok    | Low grade         | <2 mitózis / 10>NNL<br>ÉS <3% Ki-67 index                      |
|  | Intermedier grade | 2–20 mitózis / 10>NNL<br>VAGY 3–20% Ki-67 index                |
| Roszul differenciált neuroendokrin daganatok | High grade        | > 20 mitózis / 10>NNL<br>VAGY >20% Ki-67 index                 |

Reszekált neuroendokrin tumor metasztázisok leletezése:

Metasztázisok helye

Diagnózis

Reszekált metasztázisok száma

A reszekált szövet beszűrtségének mértéke (százalékban megadva)

A legnagyobb áttét legnagyobb átmérője

Nem szokványos szövettani jellemzők jelenléte (oncocytás, világos sejtes, mirigyképző stb.)

A daganat multicentrikus: igen/nem

[Opcionális: általános neuroendokrin markerekkel immunhisztokémiai reakciók végzése]

Javasolt a kromogranin és szinaptofizin. Az NSE és a CD56 kevésbé specifikus, ezért diagnosztikus alkalmazásuk nem javasolt. Peptidhormonok kimutatását csak akkor végezzük, ha a klinikai háttér miatt ez a funkcionális szindrómával összevetve előnyös

Grade (megadva az alkalmazott „grading” rendszert)

Osztódási aktivitás (10 nagy nagyítású látótérre vagy 2 mm<sup>2</sup>-re eső osztódások száma; az osztódásokat a legaktívabb területeken, 50 nagy nagyítású látótérben kell megszámolni és 10 nagy nagyítású látótérre vetíteni)

Ki-67 index [a legerősebben jelölődő területen kell számolni, mikroszkópos becslés bizonyos tapasztalattal elegendő; a standard 2000 sejt leszámolása a mindennapi gyakorlatban nem megoldható]

Nem ischaemiás tumornecrosis jelenléte

Más komponens jelenléte (pl. nem neuroendokrin komponens)

Reszekációs szél állapota (pozitív/negatív/közeli; közeli szél esetében ennek pontos megadása mm-ben)

Primer tumor helyének meghatározása érdekében: CDX2 és TTF1 immunhisztokémia

Metasztázisokból vett biopsziák leletezése:

Metasztázisok helye

Diagnózis

Nem szokványos szövettani jellemzők jelenléte (oncocytás, világos sejtes, mirigyképző stb.)

Immunohisztokémia általános neuroendokrin markerekkel (biopsziák esetében kötelező):

Kromogranin

Szinaptofizin

[Opcionális: Peptidhormonok kimutatását csak akkor végezzük, ha a klinikai háttér miatt ez a funkcionális szindrómával összevetve előnyös]

A grade megállapítása korlátozott, csak megfelelő méretű biopsziából lehetséges. (Megadva az alkalmazott grading rendszert). Vékonytű-aspirációs biopszia erre valószínűleg nem alkalmas.

Osztódási aktivitás (10 nagy nagyítású látótérre vagy 2 mm<sup>2</sup>-re eső osztódások száma; az osztódásokat a legaktívabb területeken, 50 nagy nagyítású látótérben kell megszámolni és 10 nagy nagyítású látótérre vetíteni)

Ki-67 index [a legerősebben jelölődő területen kell számolni, mikroszkópos becslés bizonyos tapasztalattal elegendő; a standard 2000 sejt leszámolása a mindennapi gyakorlatban nem megoldható]

Nem ischaemiás tumornecrosis jelenléte

Más komponens jelenléte (pl. nem neuroendokrin komponens)

Primer tumor helyének meghatározása érdekében:

CDX2 és TTF1 immunhisztokémia

# ÚJDONSÁGOK A NEUROENDOKRIN DAGANATOK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

Dr. Igaz Péter,<sup>(1)</sup> Dr. Rác Károly,<sup>(1)</sup> Dr. Tulassay Zsolt<sup>(1,2)</sup>

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

(2) MTA-SE, Budapest, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A neuroendokrin daganatok kezelésében az utóbbi években számos új gyógyszeres lehetőség merült fel. Különösen a lassú progressziójú, jól differenciált neuroendokrin daganatok kezelésében jelentek meg új gyógyszerek. Klinikai vizsgálatok igazolták a szomatostatinanalógok, a sunitinib és az everolimus daganatnövekedést gátló hatását. Egyre több adat támasztja alá a szomatostatin peptid receptor radionuklid endoradioterápia kedvező hatásait is. A szerzők összefoglaló közleményükben az új kezelési lehetőségek legfőbb jellemzőit ismertetik.

**Kulcsszavak:** neuroendokrin daganat, szomatostatin, sunitinib, everolimus, endoradioterápia

Igaz P, Rác K, Tulassay Zs: NOVEL TREATMENT MODALITIES FOR NEUROENDOCRINE TUMORS

**SUMMARY:** Several novel drug treatment options have recently emerged for the therapy of neuroendocrine tumors. Especially for well-differentiated, slowly progressing neuroendocrine tumors are novel drug treatments possible. Clinical trials have confirmed the activity of somatostatin analogues, sunitinib and everolimus for the inhibition of tumor growth. Many data support the applicability of somatostatin peptide receptor radionuclide endoradiotherapy, as well. In this review article, the authors present the most important features of these novel treatment options.

**Key words:** neuroendocrine tumor, somatostatin, sunitinib, everolimus, endoradiotherapy

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 142–145.

1. táblázat. Gyógyszeres lehetőségek a neuroendokrin daganatok kezelésében a WHO patológiai beosztása alapján

| WHO osztály | Ki-67 index | Kezelési lehetőségek  |
|-------------|-------------|---|
| WH01        | <2%         | Biológiai kezelés: - szomatostatinanalógok<br>interferon-alfa<br>Kemoterápia: - everolimus<br>bevacizumab<br>Szomatostatin peptid radionuklid<br>endoradioterápia   |
| WH02        | 2–20%       | Biológiai kezelés: - szomatostatinanalógok<br>Kemoterápia: - streptozotocin* +<br>5-fluorouracil/doxorubicin<br>everolimus<br>temozolamid + capecitabin<br>Szomatostatin peptid radionuklid<br>endoradioterápia |
| WH03        | >20%        | Kemoterápia: - ciszplatin + etopozid<br>temozolamid<br>+ capecitabin<br>+ bevacizumab   |

\*Megjegyzés: a streptozotocin hazánkban nem érhető el

A neuroendokrin daganatok gyakorisága egyre növekszik.<sup>5</sup> Többségük az emésztő- és légzőrendszer elszórt neuroendokrin sejtjeiből indul ki.<sup>1,2,5,6</sup> Kezelésüket alapvetően patológiai besorolásuk, differenciáltságuk, hormonális aktivitásuk és kiterjedtségük foka határozza meg.<sup>10</sup> A WHO patológiai beosztása a neuroendokrin daganatokat három fő csoportba osztja: 1. jól differenciált neuroendokrin daganat (Ki-67 index <2%), 2. jól differenciált neuroendokrin carcinoma (Ki-67 index: 2–20%), 3. rosszul differenciált neuroendokrin carcinoma (Ki-67 >20%).<sup>10</sup>

Bár a kuratív lehetőséget esetükben is a sebészi beavatkozás jelenti, 70%-uk már a felismeréskor áttétet képzett, így ez ritkán kivitelezhető. A neuroendokrin daganatok többsége hormonálisan inaktív, míg a hormontermelő daganatok jellegzetes paraneoplasztikus szindrómákkal társulnak, amelyek közül a carcinoid szindróma a leggyakoribb. A jól differenciált neuroendokrin daganatok általában lassú progressziójúak, ezért még többszörös áttétek jelenléte esetén is számos kezelési lehetőség kísérelhető meg progressziójuk lassítására, a betegség stabilizálására ill. a daganattömeg csökkentésére. A gyógyszeres kezelés mellett több intervenció radiológiai eljárás (kemoembolizáció, radiofrekvenciás abláció, kriobláció stb.) is rendelke-



zésre áll, elsősorban a májjáttétek kezelésére. A rossz differenciált daganatok kórjósolata ezzel szemben rossz és kezelésükben a platinaalapú szisztémás kemo-  
terápia alkalmazása az elsődleges.<sup>1,2,5,8,10,11</sup> Az 1. táblázat a neuroendokrin daganatok kezelésében szóba jövő gyógyszeres kezelési lehetőségeket foglalja össze.

Összefoglaló közleményünkben a jól differenciált neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelésében a szomatostatinanalógok, a sunitinib, valamint az everolimus alkalmazhatóságára vonatkozó eredményeket foglaljuk össze.

### Szomatostatinanalógok

A neuroendokrin daganatok jelentős része expresszálja a szomatostatin receptorait, és a szomatostatin a hormonútermelést hatékonyan gátolja. Természetes formájában a szomatostatin nem használható kezelésre nagyon rövid felezési ideje miatt. A szomatostatin szintetikus analógjai (octreotid, lanreotid) ezzel szemben stabilak, és manapság elsősorban lassú felszívódású (depot) készítményeiket alkalmazzuk 2–6 hetente adandó intramuszkuláris vagy mély szubkután injekciók formájában.<sup>1,9,11</sup>

A szomatostatinanalógok hormontermelést gátló hatása jól ismert, és ezt a gyakorlatban széleskörűen ki is aknázzuk a hormontermelő neuroendokrin daganatok kezelésében. A carcinoid szindróma tüneteinek gátlásában a szomatostatinanalógok alkalmazása az elsődleges.<sup>1,2,10</sup>

Korábbi vizsgálatok már jelezték, hogy a szomatostatinanalógok nemcsak a hormonális tünetek, hanem a daganatnövekedés gátlására is alkalmasak lehetnek.<sup>20</sup> A 2009-ben megjelent PROMID vizsgálat volt az első placebóval ellenőrzött, véletlen besorolású vizsgálat, ami ezt igazolni látszik.<sup>15</sup> E vizsgálatba 85 metasztatikus, jól differenciált középbél-kiindulású neuroendokrin daganatban szenvedő beteget vontak be, akik havonta egy alkalommal 30 mg octreotid LAR, vagy placebo adásában részesültek. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő volt. Az octreotid LAR a progresszióig eltelt időt szignifikánsan megnyújtotta, hiszen az octreotiddal kezelt csoportban ez 14,3 hónap volt, míg a placebo csoportban csak 6 hónap. Az octreotidra adott válasz azokban a betegekben volt a legnagyobb mértékű, akikben a máj tömegéhez viszonyítva az áttétek tömege 10%-nál kevesebb volt. A hormontermelő és hormonálisan inaktív daganatok válaszában nem volt különbség. E vizsgálat több szempontból is nagy jelentőségű: 1. elsőként bizonyította, hogy a szomatostatinanalóg daganat növekedésének gátlásában, a progresszióig eltelt idő meghosszabbításában is hatékony; 2. a szomatostatinanalóg nemcsak a hormontermelő, hanem a hormonálisan inaktív neuroendokrin daganatok kezelésében is alkalmazható.<sup>15</sup>

Saját betegeink körében is előfordult, hogy a szomatostatinanalóg-monoterápia számottevően csökkentette a daganat tömegét. Esetünkben 1-es típusú, atrophias gastritishez társuló gyomorcarcinoid és májjáttéteinek számottevő csökkenését észleltük octreotid-monoterápia során.<sup>12</sup>

A szomatostatin 5 receptora közül a szomatostatinanalógok csak a 2-es és 5-ös szubtípushoz kötődnek nagy affinitással, ami nem teszi lehetővé a szomatostatin terápiás repertoárjának teljes kihasználását. Egy újabb analóg, a SOM230 (pasireotid) a 4-es szubtípus kivételével valamennyi receptortípushoz nagy affinitással kötődik, és elképzelhető, hogy ez a neuroendokrin daganatok kezelésébe is bevezethető lesz a jövőben.<sup>3,16,19</sup>

Egy másik szomatostatinanalóg is fejlesztés alatt áll, aminek különlegessége, hogy nemcsak a szomatostatinreceptorokhoz, hanem a neuroendokrin daganatok számottevő hányada által szintén kifejezett dopamin 2 receptorhoz is kötődni képes. E molekuláris kiméra (dopastatin) klinikai alkalmazhatóságáról azonban még nincsenek adatok.<sup>10</sup>

**Szomatostatin peptid receptor radionuklid endoradioterápia**

### Szomatostatin peptid receptor radionuklid endoradioterápia

A szomatostatinanalóghoz kötött szövetdestruáló izotópok alkalmazása az áttétes neuroendokrin daganatok kezelésében jelentős fejlemény. E daganatok a külső sugárzásra kevésbé érzékenyek,<sup>17</sup> a szomatostatinanalóghoz kötött izotópok viszont endocitózis révén kumulálódnak a daganatsejtekben és ez hatékony kezelést tesz lehetővé.<sup>4,7</sup>

A szomatostatin peptid receptor radionuklid endoradioterápia javallata a sebészileg nem megoldható, progresszív, szomatostatinreceptort expresszáló neuroendokrin tumorok kezelése. A kezelés előtt szomatostatinreceptor-szcintigráfia végzése szükséges. Minél nagyobb mértékű a szcintigráfias felvételen az izotópfelvétel, annál jobb hatás várható a kezeléstől.

Az endoradioterápiához a  $\beta$ -sugárzó <sup>90</sup>itrium (<sup>90</sup>Y) és  $\beta$ - +  $\gamma$ -sugárzó <sup>177</sup>lutécium (<sup>177</sup>Lu) a legmegfelelőbb. A <sup>90</sup>Y elsősorban a nagyobb méretű, míg a <sup>177</sup>Lu a kisebb, többszörös neuroendokrin daganatok kezelésére javasolt, de együttes alkalmazásuk is felmerül. Az eddigi adatok szerint teljes vagy részleges remisziót (a tumor méretének >50%-os csökkenése) a neuroendokrin tumorok kb. 10–30%-ában lehet elérni. Kissé nagyobb arányt mutattak ki a gastroenteropancreaticus eredetű neuroendokrin tumorokban, ahol a kezelés hatására kialakuló remiszió 30–35% körüli. A kezelték 34–70%-ában az endoradioterápia stabilizálta a beteg állapotát, a progresszió megjelenésig eltelt időt átlagosan 30–46 hónappal nyújtotta meg. A kezelés fő mellékhatásai a ritka vese- és csontvelő-károsító hatás.<sup>4,7,14,18</sup>

Saját anyagunkban eddig 51 betegben 105 kezelést végeztek a bázeli Nuklárís Medicina Intézet felügyeletében: 74 esetben <sup>90</sup>Y,

29 esetben <sup>177</sup>Lu izotópot alkalmaztak. Egy betegnél négy alkalommal, 11 betegnél három alkalommal, 31 betegnél két alkalommal, 6 betegnél pedig egy alkalommal végezték el a kezelést. 40 beteg adatait tudtuk feldolgozni. Teljes remisszió egy esetben sem alakult ki, de 40 betegből 23 betegnél (57%) a kezelést követő 3 vagy 6 hónapon belül elvégzett ellenőrző képalkotó vizsgálatok regressziót mutattak ki. A gastroenteropancreaticus kiindulású daganatban szenvedő betegek közül 21 beteg adatait dolgoztuk fel, akik közül 16 betegben jelentkezett a kezelést követően regresszió (76%). Súlyos mellékhatást négy betegben észleltünk (3 irreverzibilis vesekárosodás, 1 akut myeloid leukaemia).<sup>14</sup>

### A kemoterápia újdonságai jól differenciált neuroendokrin daganatokban

A legtöbb újdonság a pancreas-kiindulású neuroendokrin daganatok kezelésére vonatkozik. Az alábbiakban két új, placebokontrollált, randomizált vizsgálat eredményeiről számolunk be.

### Sunitinib a pancreas jól differenciált neuroendokrin daganatainak kezelésében

A sunitinib tirozinkináz-gátló molekula, amely több receptor, így a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor, PDGF) receptor és az érrendszeri endoteliális növekedési faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) receptor jelátvitelét gátolja. Utóbbi hatása következtében az érújdonképződés folyamatait hatékonyan gátolja.

*Raymond és mtsai* 171 jól differenciált, előrehaladott stádiumban lévő, pancreas-kiindulású neuroendokrin daganatban szenvedő beteget vontak be vizsgálatukba. Az egyik csoport napi 37,5 mg sunitinib, a másik placebo adásában részesült. A vizsgálat elsődleges végpontja a progresszióig eltelt idő volt. Míg a placebo csoportban a progresszióig eltelt medián túlélési idő 5,5 hónap volt, addig a sunitinibbal kezelt csoportban ez 11,4 hónap. A sunitinib a progressziómentes túlélést egyértelműen javította az alacsony proliferációs (Ki-67 <5%) indexszel jellemzett betegek körében.<sup>13</sup>

### Everolimus a pancreas jól differenciált neuroendokrin daganatainak kezelésében

Az everolimus az mTor (mammalian target of rapamycin) szerin-treonin kináz aktivitását gátolja, ami a sejtproliferáció és angiogenezis folyamatában alapvető jelentőségű fehérje. *Yao és mtsai* 410 jól differenciált pancreas neuroendokrin daganatos beteg vizsgálatáról számoltak be. A betegek 90%-ában májajttétek voltak kimutathatók. A placebokontrollált, randomizált, 3. fázisú vizsgálat egyik ágában a betegek placebo, a másikban napi 10 mg everolimust kaptak. Az

everolimus hatékonysága hasonló volt, mint a sunitinib-monoterápiáé, amennyiben a progressziómentes túlélést a placebo csoportban észlelt 4,6 hónapról 11 hónapra nyújtotta.<sup>21</sup>

### További lehetőségek

Az új szerek távlati kezelési lehetőségeit ezek kombinációi jelenthetik. Jelenleg még nincs adat arról, hogy az everolimus és a sunitinib együttesen alkalmazható-e. A szomatostatinanalog octreotid és everolimus együttes adásáról ugyanakkor már vannak kedvező megfigyelések.<sup>21</sup> A temozolamid, capecitabin és bevacizumab hatékonyságát is számos vizsgálat támasztja alá.<sup>1,10</sup>

### Összefoglaló megjegyzések

A jól differenciált neuroendokrin daganatok kezelésében az utóbbi évek kutatása számos új eredményre vezetett. Mivel e daganatok növekedése lassú, több kezelési mód közül is választhatunk. A szomatostatinanalogok, az új citosztatikus szerek közé tartozó sunitinib és everolimus, valamint a szomatostatintin peptid receptor radionuklidkezelés új, hatékony kezelési lehetőségeket jelentenek. Számos kérdésben vita van a különböző kutatócsoportok között: például a szomatostatintin peptid radionuklid kezelést egyes centrumok második, míg mások harmadik vonalbeli kezelésként alkalmazzák. További gyógyszeres kezelések is fejlesztés alatt állnak, ill. ezek kombinációja is több távlati lehetőséget jelenthet.

### Irodalom

1. **Igaz P, Rácz K, Tulassay Z:** Az emésztőrendszeri carcinoid daganatok gyógyszeres kezelésének lehetőségei. Magyar Belorv Arch 2008; **61:** 379-383.
2. **Igaz P, Rácz K:** Carcinoid tumorok: sokszínű megjelenés és kezelési lehetőség. Lege Artis Med 2009; **19:** 493-495.
3. **Kvols LK, Öberg K, de Herder W:** Early data on the efficacy and safety of the novel multi-ligand somatostatin analog, SOM230, in patients with metastatic carcinoid tumors refractory or resistant to octreotide LAR. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; **23:** 4084.
4. **Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP:** Radiolabeled somatostatin analog [177-Lu-DOTAOTyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. J Clin Oncol. 2005; **23:** 2754-2762.
5. **Modlin IM, Sandor A:** An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer 1997; **79:** 813-829.
6. **Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusova M, Eick G:** Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; **4:** 526-547.
7. **Nisa L, Savelli G, Giubbini R:** Yttrium-90 DOTATOC therapy in GEP-NET and other SST<sup>2</sup> expressing tumors: a selected review. Ann Nucl Med 2011. DOI 10.1007/s12149-010-0444-0

8. O'Toole D, Hentic O, Corcos O, Ruzniewski P: Chemotherapy for gastro-enteropancreatic endocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; **80**(S1): 79-84.
9. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruzniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; **15**: 966-973.
10. Öberg KE: Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Annals of Oncology* 2010; **21**(Suppl 7): vii72-vii80.
11. Petrányi Á, Bodoky G: Neuroendokrin daganatok gyógyszeres kezelése. *Orv Hetil* 2011; **152**: 379-391.
12. Raizer G, Igaz P, Pregon I, Dabasi G, Rác K: Neuroendokrin daganat májmetasztázisainak teljes és tartós remissziója szomatostatinanalóg-kezelés hatására. *Orv Hetil* 2011; **152**: 407-410.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzniewski P:
14. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 501-513.
15. Reismann P, Kender Z, Dabasi G, Sréter L, Rác K, Igaz P: Neuroendokrin daganatok szomatostatin-receptor endoradioterápiája: hazai betegek szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil* 2011; **152**: 392-397.
16. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R: Placebo-controlled, double-Blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4656-4663.
17. Schmid HA: Pasireotide (SOM230): Development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol* 2008; **286**: 69-74.
18. Schupak KD, Wallner KE: The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**: 489-495.
19. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Müller-Brand J: The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; **12**: 941-945.
20. Weckbecker G, Briner U, Lewis I, Bruns C: SOM230: A new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rat, primates and dogs. *Endocrinology* 2002; **143**: 4123-4130.
21. Welin SV, Janson ET, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D, Skogseid B, Öberg K, Eriksson BK: High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 107-112.
22. Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C, Wolin EM, van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 514-523.

Levelező szerző: Dr. Igaz Péter  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: igapet@bel2.sote.hu

# AZ IMMUNHIÁNY ÉS A MALIGNITÁS KLINIKAI ÖSSZEFÜGGÉSEI

Dr. Múzes Györgyi, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika  
Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A veleszületett, elsődleges és a szerzett, másodlagos immunhiányos állapotok a gyakori, súlyos fertőzések mellett autoimmun eltérésekre és rosszindulatú daganatos megbetegedésekre is hajlamosítanak. A malignitás típusa általában az adott immundefektus, a beteg kora és a társuló vírusinfekció/k függvénye.*

**Kulcsszavak:** *kombinált immundefektusok, antitestdeficienciák, immunhiány-szindrómák, szerzett immunhiányos állapotok, malignus betegségek*

Múzes Gy, Tulassay Zs: CLINICAL ASPECTS OF IMMUNODEFICIENCY RELATED MALIGNANCY

**SUMMARY:** *Congenital, primary and acquired, secondary immunodeficiency disorders predispose not only to frequent and severe infections, but also to autoimmune manifestations and malignant diseases. The type of malignancy overall depends on the form of immunodeficiency, the age of the patient and possible viral infection/s.*

**Key words:** *combined immunodeficiencies, antibody deficiencies, immunodeficiency syndromes, acquired immunodeficiencies, malignant diseases*

*Magy Belorv Arch. 2011; 64. 146–155.*

**RÖVIDÍTÉSEK:** **AD:** autoszomális domináns; **ADA:** adenzin-dezamináz; **AR:** autoszomális recesszív; **Btk:** Bruton-féle tirozinkináz; **CMV:** cytomegalovírus; **CVID:** közönséges variábilis immundefektus; **DLBCL:** diffúz nagy B-sejtes lymphoma; **EBV:** Epstein-Barr-vírus; **HBV:** hepatitis B-vírus; **HCV:** hepatitis C-vírus; **HHV:** humán herpeszvírus; **HIV:** humán immundeficienciavírus; **HTLV:** humán T-sejt lymphotrop vírus; **IALPD:** immunhiánnyal társult lymphoproliferatív betegség; **Ig:** immunglobulin; **JRA:** juvenilis rheumatoid arthritis; **NEC:** neuroendokrin carcinoma; **PCNSL:** primer központi idegrendszeri lymphoma; **PID:** primer immunhiány; **PNP:** purinnukleozid-foszforiláz; **PTLD:** poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség; **RA:** rheumatoid arthritis; **RAG:** rekombináz-aktiváló gén; **SCID:** súlyos kombinált immundefektus; **SLE:** szisztémás lupus erythematosus; **TCR:** T-sejt-receptor; **T<sub>reg</sub>:** reguláló T-sejt; **XL:** X-kromoszómához kötött; **XLA:** X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia

A szervezet homeostasisának fenntartásában az immunrendszer alapvető feladata a saját és a nem saját (azaz a megváltozott saját vagy idegen) struktúrák felismerése és megkülönböztetése, vagyis az egyéni antigénintegritás védelme.

Az immunhiányos állapot az immunrendszer károsodott (csökkent, esetleg hiányzó) működését jelenti, amely a nem specifikus (veleszületett, természetes/natív) és a specifikus (szerzett, adaptív) védelmi rendszert, a komplex szabályozó mechanizmusokat egyaránt érintheti. Az immunrendszer törzsfejlődése során a legfontosabb szelektációs tényezőt a fajjal együtt fejlődő patogének képezik, és a rendszer felismerő és végrehajtó funkciói is elsősorban ennek megfelelően alakultak ki. A jól működő immunrendszer egyúttal azonban a kóros működésű, károsodott

vagy malignus sejtek felismerésére és eltávolítására is képes: ez a védekezési (felügyeleti) készség az „immunsurveillance” jelensége. A tumorgenezis dinamikus, a gazdaszervezet és a tumor kölcsönhatásán alapuló, többlépcsős folyamatában az egyensúlyi állapot felborulásához, vagyis a tumor definitív kialakulásához az immunológiai felügyelet sérülése mellett egyéb immunmechanizmusok is hozzájárulnak. Ilyen az ún. „immunoediting”, azaz a nem immunogén tumorsejt-variánsok előtérbe kerülése, és az „immun-subversio”, ami a protektív immunválasz tumorsejtek általi aktív gátlását jelenti.

Az immunhiányos állapotok heterogén betegségcsoportot jelentenek. Felosztásuk szerint elsődleges és másodlagos immundefektusokat különböztetünk meg.

A primer immundefektusok (PID) az immunrendszer intrinszik jellegű, általában veleszületett, nem átmeneti és nem reverzibilis, többnyire ritkábban előforduló rendellenességei. A jóval gyakoribb szekunder immunhiányos állapotok mindig szerzett megbetegedések: a védelmi funkciók előzőleg ép immunitású egyedben károsodnak, valamilyen, a szervezetet aktuálisan kedvezőtlenül érintő kiváltó ok, kór-állapot következtében.

Az immunhiány állapotát elsősorban a gyakori, visszatérő vagy perzisztáló, elhúzódó, a szokásos antimikrobás terápiára nem megfelelően reagáló, sokszor szövődményes lefolyású, szervkárosodást okozó, olykor szokatlan (alacsony virulenciájú, opportunistá) fertőzések jellemzik. Ugyanakkor az érintettekben (többszörös) autoimmun történések (definitív kórképek) és rosszindulatú daganatok is lényegesen gyakrabban fordulnak elő.

### Immunhiány és malignitás

A rák genetikai betegség, hiszen a malignus klonális sejtpopuláció kialakulásának alapját a szomatikus sejtekben felhalmozódó genetikai változások (mutációk, kromoszomális eltérések, epigenetikai módosulások) teremtik meg. A daganatsejtek legalapvetőbb sajátosságait az autonóm proliferáció, a gátolt differenciálódás, az apoptózis elkerülése, az immortalizáció képessége, az inváziós és érújdonképződési készség és a fokozott genominstabilitás képezik.

Rosszindulatú daganatok kialakulásával elsősorban az idültén fennálló immunhiány állapotában kell számolni. Míg primer immundeficienciákban (PID) a malignitás (összesített) becsült relatív rizikója (az életkor függvényében) 100–1000-szeres, addig az transzplantált betegekben kb. 80-szoros, AIDS-ben pedig kb. 60-szoros (de 20 éves kor alatt 360-szoros!). Vagyis minél korábbi életkorban jelentkezik az immunhiány, annál nagyobb a malignitás kialakulásának kockázata. PID-ben a társuló rosszindulatú daganatok összesített becsült incidenciája – részben ellentmondó irodalmi adatok alapján – átlagosan kb. 25%, ami az infekciók után a második leggyakoribb halálok. A malignitás típusa az adott PID-forma, a beteg kora és a társuló vírusinfekció/k függvénye, azaz szinte minden esetben eltérő patomechanizmus valószínűsíthető. Immunhiányban a sejtek malignus átalakulását számtalan folyamat elősegítheti, így a károsodott tumor immun-surveillance, a genotoxikus noxákra adott kóros sejtválasz, az onkogén vírus által fertőzött sejtek hibás kontrollja, a krónikus antigénstimulus, ill. az apoptózis hibája.

PID-ben a rosszindulatú daganatok többségükben lymphoid eredetűek: az összes ráktípus kb. 67%-a non-Hodgkin-lymphoma (NHL, főleg B-sejtes), míg Hodgkin-lymphoma közel 10%-ban fordul elő, és az akut leukaemiák is kb. 20–30-szor gyakrabban mutakozhatnak. A szolid tumorok közül elsősorban epite-

liális carcinomák előfordulásával lehet számolni. Számos veleszületett immunhiányos állapotban a rosszindulatú daganat kialakulása már a csecsemő-gyermek életkort érinti. PID-ben a rosszindulatú daganatok összesített becsült gyakorisága széles tartományban, kb. 4–40% között ingadozik, míg az másodlagos immunhiányban, így transzplantált betegekben kb. 10–15%, AIDS-ben a lymphomák vonatkozásban kb. 3–6%, míg Kaposi-sarcoma esetében közel 16%.

Az immunrendszeri daganatok közé sorolt betegségek kiváltó oka többnyire ismeretlen. A lehetséges rizikófaktorok között kiemelt fontosságúak a veleszületett és a szerzett génhibák, melyek főleg kromoszóma-transzlokációban nyilvánulnak meg (ami onkogén aktivációt és a tumorszuppresszorgén inaktivációját egyaránt kiválthatja). A szerzett géndefektusok hátterében (ismert fizikai és kémiai okok mellett) biológiai és immunológiai tényezők egyaránt szerepet játszanak. A vírusok közül az EBV, HHV-4, HHV-8 HTLV-1, HIV a lymphomagenesis ismert tényezői, de egyéb fertőző ágensek (pl. a *Helicobacter pylori* vagy a *Borrelia burgdorferi*) provokatív szerepét is feltételezik. A veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok – részben a (T-sejtes) szabályozási mechanizmusok kisiklása okán – bizonyítottan hajlamosító tényezőt jelentenek az immunrendszeri malignomák kialakulásában. Az alapvető klinikai megnyilvánulás a lymphoproliferatio, mely a poliklonális (kontrollálatlan) B-sejt-hyperplasiától a nagy malignitású lymphomáig terjedően széles tartományban mutakozhat. Az ún. immundeficienciával társult lymphoproliferatív betegségek (IALPD) számos közös vonást mutatnak: így előtérben áll az extranodális megjelenési forma (főként a központi idegrendszer és a gyomor-bél rendszer vonatkozásában), jellemző a kezelés hiányában bekövetkező gyors klinikai progresszió, az elsősorban B-lymphocytás, szövettanilag nagysejtes megjelenés és a gyakori EBV-asszociáció. Altalában a fiatalabb férfiak érintettek. Az immunreguláció zavara mellett az EBV patogenetikailag nemcsak elhúzódó B-sejt-proliferációt, de egyértelműen malignus transzformációt is okozhat, részben a fertőzött B-lymphocytákban kifejeződő különféle virális proteinek révén. Az IALPD becsült gyakorisága PID-ben széles tartományban mozog, kb. 0,7-15-25%. Extranodális megjelenés kb. 69%-ban fordul elő. Különösen gyakoriak az agyi lymphomák, kb. 28%, a normális populációhoz képest igen nagy kockázattal. Közel 75%-ban primer és szolid tumorok (PCNSL), eltérően a nyirokcsomó-disszemináció révén az NHL késői stádiumában mutakozó agyi lymphomáktól. A PCNSL a szisztémás lymphomáktól celluláris és molekuláris szinten egyaránt lényegesen különbözik. Az immunhiányban kialakuló lymphomák – főként az EBV/HHV-4 asszociált NHL-k – általában diffúz nagysejtes (DLBCL), immunoblastos típusúak, némely közülük az anaplasticus nagysejtes (ALCL) kategóriába sorolható, míg megint mások elkülöníthe-

tetlenség a Burkitt-lymphomától. A Burkitt-szerűnek minősített lymphomák AIDS-ben a leggyakoribbak, az átlagnépességhez képest kb. ezerszeres gyakoriságúak. A ritkább primer testüregi (effusion) lymphomák (PEL) többnyire HHV-8-, némelykor EBV-aszociáltak, és leginkább HIV-fertőzöttekben mutatkoznak. A Hodgkin-lymphomás esetek egy részében szintén kimutatható EBV-DNS. A Hodgkin-kór szövettanilag a klasszikus formának felelhet meg, ám noduláris sclerosis (NS) szinte sosem mutatkozik.

### Primer immundeficienciák

A molekuláris biológiai ismeretek, módszerek robbanásszerű fejlődése révén napjainkban már több mint 150 (és folyamatosan növekvő számú) primer immunhiányos kórképet (PID) ismerünk, beleértve azok pontos genetikai hátterét és részben patomechanizmusuk alapjait is. A természetes és a szerzett védelmi rendszer immunkompetens sejtjeinek inherens károsodása a következményes funkcionális rendellenességekkel a sejtek fejlődésbiológiai (differenciálódási/érési) zavarára vezethető vissza. Az egyébként rendkívül változatos kórállapotok közös fenotípusos megnyilvánulásait az infekcióra való fokozott hajlam, az elhúzódó gyulladásos állapot és a gyakran társuló autoimmun folyamatok és rosszindulatú daganatok jellemzik. Egyes kórképek akár már a születést követően vagy csecsemő- és kisgyermekkorban drámaian megnyilvánulnak, míg mások esetleg csak felnőttkorban, vagy érdemi tünetek hiányában véletlenszerűen kerülnek felismerésre.

A legtöbb PID-forma monogénes természetű, vagyis a kóros gén öröklődése a klasszikus Mendel-szabályokat követi, míg a poligénes (multifaktoriális háttérű) típusok klinikailag jóval heterogénebb kórképek, és a lehetséges gendefektusoknak még csupán a töredéke ismert.

Az IgA-hiányállapot kivételével a PID-formák inkább ritka megbetegedések: születéskori összesített gyakoriságukat kb. 1:10000-re becsülik (Európa, USA, Ausztrália).

A PID osztályozása általában az érintett immunrendszeri sejttypus/ok, a jellemzően károsodott funkció/k alapján történik. Az alábbiakban csak a klinikai gyakorlat számára lényegesebb kórfarmákat említjük.

#### *Kombinált (T / B-sejt) immunhiányos állapotok*

#### Súlyos kombinált immundefektus (SCID)

Az összes PID kb. 15%-át képviseli. Ritka, gyakorisága kb. 1:50000–100000, főként fiúk érintettek. A betegség már újszülöttkorban megnyilvánulhat visszatérő vírus-, baktérium-, protozoon- és gombafertőzések formájában. Felismerés hiányában 1-2 éven belül halálos. Súlyos infekciók jelentkeznek: különösen gyakori a *Pneumocytis jiroveci* okozta pneumonia vagy a

CMV-, adeno-, RSV-vírusok által kiváltott intersticiális tüdőbetegség. Fulmináns EBV-infekció is felléphet. Társuló krónikus hasmenés gátolhatja a súlygyarapodást. Bőrkiütések megjelenése részben az anyai eredetű T-sejtek okozta GVH-reakció következménye lehet, de aktivált autológ T-lymphocyták is eredményezhetik. A gyakran megnyilvánuló, társuló autoimmun történések elsősorban az ún. homeosztatisz lymphocytaproliferáció következményei.

Immunfenotípus-osztályozása alapján a SCID heterogén betegségecsoport: a T-sejt-hiány mellett lehetséges B-lymphocyták jelenléte (ún. T-B+ SCID, azonban a szérumimmunglobulinok [Ig]-szintje ilyenkor is jelentősen csökkent), ugyanakkor a B-sejtek is hiányozhatnak (ún. T-B- SCID, intrinszik B-sejt-defektus vagy nem megfelelő Th-aktivitás miatt). A jellemző klinikai tünetek mindkét alcsoportban azonosak. Az NK-sejtvonal érintettsége változó. A SCID patogenezise szerteágazó, a T-sejt-fejlődés különböző lépéseit befolyásoló reakcióutakat feltételez.

A T-B+(NK-) SCID esetében a leggyakoribb ok a citokin mediálta jelátvitel károsodása az IL-2R  $\gamma$ -gén mutációja révén, amely számos egyéb citokinreceptor (IL-4, -7, -9, -15, -21) termelődését is gátolja. Ez az ún. SCIDX1 (X-kromoszómához kötött [XL] SCID) a leggyakoribb forma, az összes SCID-eset kb. 40%-a. (Az intracelluláris tirozin [„Janus”] kináz JAK3 gén defektusa a SCID igen ritka, autoszomális recesszív [AR] formáját eredményezi, amely azonban fenotípusa szerint azonos a SCIDX1-gyel.)

A T-B-(NK+) SCID-típusok között a TCR- és Ig-génátrendeződéshez nélkülözhetetlen RAG1 és RAG2 gének mutációja a pre-T- és pre-B-sejt-receptorok expressziójának károsodásához vezet, AR öröklődésű, a SCID-formák 4–20%-a.

T-B-(NK-) SCID-típust (kb. 10–15%) okoz az adozin-dezamináz (ADA) gén mutációja. A toxikus metabolitok intracelluláris felszaporodása révén a csontvelőben és a thymusban fokozott a lymphoid precursorok apoptosisa. Mivel az ADA ún. „háztartási enzim”, a klinikai tünetek nemcsak immunrendszeri defektusban nyilvánulnak meg: bordaporc-rendellenességek, halláskárosodás, viselkedési zavarok, májfunkciós eltérések is kísérhetik. A ritka (1–2%) AR purinnukleozid-foszforiláz (PNP)-deficienciát az immunhiányállapot mellett idegrendszeri tünetek is jellemzik. Némely gén, így a RAG 1/2 germline hipomorf mutációja mellett lehetséges reziduális jellegű T-sejt-fejlődés: *Omenn-szindrómában* a keringésben igazolható T-sejtek, NK-sejtek, a B-lymphocyták száma normális vagy csökkent, az Ig-szintek – az IgE kivételével – csökkentek. Már az élet első heteiben manifesztálódhat. A mutáció főként a thymocyták és a thymusepithelsejtek közötti interakcióra van hatással: károsodik az autoreaktív T-sejtek deléciója és a  $T_{reg}$  sejtek képződése, sérül a centrális immuntolerancia. Az autoimmun történések főként bőrbetegség, desquamatióval kísért erythroderma formájában

nyilvánulnak meg adenopathiával, hepatosplenomegaliával, eosinophiliával kíséren.

SCID-ben a rosszindulatú daganatok közül jellemzően (EBV-asszociált) NHL mutatkozik (akár kb. 70%-ban) azokban az altípusokban, ahol az oblitigát T-sejt-hiány mellett kimutathatók B-sejtek (így SCIDX1-ben és Omenn-szindrómában). Ritkábban (kb. 12%) leukaemiák és Hodgkin-kór is előfordulhat. A malignitás összesített gyakoriságát kb. 9–10%-ra becsülik.

#### Domináló T-sejt-defektus

A *DiGeorge-szindróma* (DGS) komplex, viszonylag gyakoribb (1:4000) rendellenesség, mely elsősorban a thymus, a mellékpajzsmirigyek, a szív, az arc fejlődési zavarában nyilvánul meg, már újszülöttkorban. Autoimmun jelenségek is kísérik. A betegek 35–90%-ában a 22q11 kromoszóma (>3 Mb) deléciója igazolható (a TBX1 gén mutációjával). Az esetek többsége ún. részleges DGS-nek felel meg, főként celluláris immundeficienciával kíséren, autoszomális domináns öröklődéssel. Az igen ritka komplett DGS-ben a thymus egyáltalán nem fejlődik ki, a klinikum SCID-re emlékeztet.

#### Elsődleges antitesthiány-állapotok

Az összes PID kb. 65%-át képviselő betegségsoport. A károsodott antitesttermelés mint immunhiányos állapot főleg sinopulmonalis baktériuminfekciókra hajlamosít (de meningitis, abscessusok, arthritis is felléphet). Enterovírusinfekció és giardiasis is kísérheti. Gyakoriak az autoimmun megnyilvánulások.

#### Agammaglobulinaemia

A pre-B-sejt-receptor (BCR) nélkülözhetetlen a B-lymphocyták fejlődési folyamatában. A pre-BCR komplex működésének feltétele a citoplazmatikus adapter fehérje, a Bruton-féle tirozinkináz (Btk) jelenléte. A BTK gén mutációja X-kromoszómához kötött öröklődésű, totális Ig-hiányt eredményez (XLA). A B-sejtek is hiányoznak a pro-B – pre-B differenciálódás zavara folytán. A *Bruton-féle XLA* bár ritka (1:70000–400000), mégis a korai megjelenésű antitesthiány-állapotok kb. 85%-át jelenti, azok legsúlyosabb formája. A tünetek általában a 3–6. élethónapban jelentkeznek. Kb. 10–20%-ban autoimmun arthritis-szel (RA/JRA) is társul. Rosszindulatú daganatok kb. 4–5%-ban fordulnak elő, többségükben lymphomák és leukaemiák, ritkán adenocarcinomák. Az eddig tisztázatlan genetikai hátterű *Good-szindrómát* a valamennyi Ig-izotípust érintő antitest- és B-sejt-hiány következtében az opportunista infekciók, autoimmun cytopeniák jellemzik. Thymoma a kórképben szinte minden esetben kialakul. Döntően felnőttkorban kerül felismerésre.

#### Hiper-IgM-szindróma (HIGM)

Az antitestválasz érésének meghatározó lépéseit az Ig-osztályváltás, rekombináció és a szomatikus hipermutáció jelentik. A CD40L-deficiencia XL örökletesmenetű génmutációs zavar. A CD40L-ot elsősorban aktivált CD4<sup>+</sup> T-sejtek jelenítik meg. Maga a CD40L-CD40 interakció a B-sejt-aktiváció kulcslépése, elősegítve az Ig-osztályváltást, de emellett még a dendritikus sejtek érését és az IL-12 elválasztását (vagyis a T-sejt primingot) is stimulálja. Főként a férfi nem érintett. Az IgM kivételével valamennyi Ig-izotípus termelődése károsodott. A B-sejtek száma normális. Az érintettek különösen fogékonyak opportunista fertőzésekre, hiszen a kórforma lényegében kombinált immundefektusként értelmezhető. A betegek kb. 60%-ában jellemző a neutropenia (a promyelocyt/myelocyt érés gátlása miatt), valamint a társuló, főleg szervspecifikus autoimmun megnyilvánulások (pl. egyéb cytopeniák, hepatitisek). A betegség klinikailag rendszerint már a 2. életév előtt nyilvánul. (A CD40L-deficienciához hasonló klinikum kíséri az AR, igen ritka CD40-hiányt is.)

Gyakoriak (kb. 65%) a lymphoid rendszer malignus daganatai, melyek többnyire EBV-asszociált lymphomák (főként NHL, ritkábban Hodgkin-kór). A szolid tumorok közül kialakulhat cholangiocelluláris carcinoma. Háttérében felvetik elhúzódó *Cryptosporidium*-infekció szerepét, mely a biliaris epithel dysplasiájára vezethet, de a betegekben gyakoribb primer biliaris cirrhosis (alkalmanként szklerotizáló cholangitis) kóroki jelentősége sem vethető el. Ugyanakkor a szintén gyakran társuló HBV/HCV és CMV-infekciók, valamint az egyes betegekben fellépő autoimmun hepatitis hepatocelluláris carcinomára hajlamosíthatnak. Pancreasrák, sőt gyorsan disszeminálódó neuroendokrin carcinomák (NEC) kialakulásáról is közöltek adatokat. A NEC-ről feltételezik, hogy a primer immunhiányok között leginkább HIGM-ben fordulhat elő.

#### Közönséges (common) variábilis immundefektus (CVID)

Jellemzője, hogy egy vagy több Ig-izotípus mennyisége kifejezetten csökkent, és immunizációt követően sem változik. Gyakorisága kb. 1:10000–50000. A B-sejtek száma általában megfelelő, vagy mérsékelten csökkent. A klinikailag lényeges PID-formák között a CVID heterogén, többnyire sporadikus megjelenésű kórállapot, amelyet inkább felnőttkorban ismernek fel. Autoimmun történések az esetek kb. 25%-ában mutatkoznak, elsősorban szervspecifikus jelleggel, pl. cytopeniák, Hashimoto-thyreoiditis, sicca komplex, vitiligo formájában.

A betegséghez gyakrabban (10–20%) társulnak malignus daganatok, különösen lymphoproliferatív kórképek (NHL) és különböző szervi lokalizációjú (gyomor-bél és genitourinalis rendszeri, bőr, emlő)

carcinomák. A közel ötvenszeres kockázatú gyomor-adenocarcinoma kialakulásában szerepet játszhat az atrophias gastritis, az achlorhydria és a társuló *Helicobacter pylori* fertőzés. A hosszan elhúzódó mukozális gyulladás monoklonális MALT lymphomára is hajlamosít. Az EBV triggerelte nagy B-sejtes, extranodális, Ig-t szekretáló NHL rizikója kb. harmincszoros.

#### Részleges Ig-izotípus/izolált alosztály hiányok

Gyakori, legtöbbször tünetmentes kórállapot/ok, és általában véletlenszerűen derülnek ki. A B-sejtek száma normális. Okozhatja Ig nehéz vagy könnyűlánc mutáció/deléción, bár a géndefektus többnyire még ismeretlen.

Leggyakoribb formája, amely egyben a leggyakoribb (1:500–700) PID-típust is képviseli, a *szelektív IgA-hiány* (IGAD). Bármely életkorban megnyilvánulhat, többnyire azonban felnőttkorban ismerik fel. A kórkép kb. 10–30%-ban társul autoimmun megnyilvánulásokkal, főként coeliakia, arthritis (RA/JRA), psoriasis, vitiligo, thyreoiditis, haemolyticus anaemia formájában. A betegséget lymphoid daganatok és szolid tumorok is kísérhetik. Gyakoribb a gyomor adenocarcinomája, de NHL, így az agresszív enteropathia-aszociált T-sejtes lymphoma (EATL) is kialakulhat.

#### Jól definiált immunhiány szindrómák

Az ebbe a csoportba sorolt kórképek – amelyek az összes PID kb. 5–10%-át képviselik – esetében az immunhiány mellett egyéb jellegzetes klinikai megnyilvánulások is észlelhetők.

#### Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS)

XL öröklődésű betegség, a fertőzésekkel szembeni fogékonyság mellett jellegzetesen ekzémával, gyakran vézést okozó thrombocytopeniával, feltűnően kis thrombocytákkal, kb. 30–70%-ban autoimmun jelenségekkel (pl. haemolyticus anaemia, neutropenia, arthritis, vasculitis) kísértén. Már csecsemő- vagy kora gyermekkorban megnyilvánul. Hátterében a WAS gén mutációja igazolható, amely a hemopoetikus őssejt-citoskeleton károsodását eredményezi. A T-sejtek száma kicsi, a B-sejteké normális, a szérumban IgM csökkent, míg az IgE/A inkább nagyobb. Malignus betegségek előfordulnak, kb. 15–20%-ban, elsősorban (T-sejt-gazdag B-sejtes) lymphomatoid granulomatosis és B-sejtes NHL-ek formájában (kb. 75%), amelyek általában EBV-negatívak, jellemzően központi idegrendszeri érintettséggel.

#### DNS-repair zavarok

Az idesorolt kórképekre egységesen jellemző a kromoszóma-instabilitás és a fokozott radioszenzitivitás.

– Az *ataxia teleangiectasia (AT)* AR betegség, amelyet az immunhiányon túlmenően főleg progresszív cerebellaris ataxia és oculocutan teleangiectasia kísér. Többnyire kisgyermekkorban már felismerik. Molekuláris alapja a hibajavító (repair) ATM gén mutációja. A T-sejt-szám kicsi, a B-sejteké normális, a szérumban IgA/G/E csökkent, míg az IgM emelkedett. A kórképhez társuló lymphomák/leukaemiák inkább a sporadikus lymphoproliferatív betegségekre emlékeztetnek, de fiatalabb korban indulnak. A gyermekek kb. 10–20%-ában 1–5 éves korban döntően T-sejtes, akut lymphoblastos leukaemia/lymphoma alakul ki, míg fiatal felnőttekben inkább T-sejtes promyelocytás leukaemia manifesztálódik. A lymphomák többsége EBV-negatív. A szolid tumorok közül gyakoribbak az agydaganatok, főként a medulloblastoma és a glioma, de a betegséget a gyomor adenocarcinomája, hepatocelluláris carcinoma, bazálsjtes bőrrák (basalioma), a genitourinalis rendszer malignomái, sőt mamma-carcinoma is kísérheti. A daganatképződés gyakran többszörös és szimultán jellegű. A malignitás összesített gyakorisága akár 30–35%.

– Az AR *Nijmegen-törés szindrómát (NBS)* a szintén repair funkciójú NBS1 mutációja okozza. Az immunhiány mellett microcephalia, ún. „madárarc” és alacsonynövés is észlelhető. A T-sejtek száma igen kicsi, a B-sejteké is csökkent lehet, a szérumban IgA/G/E szintje csökkent, míg az IgM-é magas. A betegségben gyakoriak a rosszindulatú daganatok: főleg myeloid leukaemia, különféle lymphomák, valamint szolid epiteliális carcinomák fordulnak elő.

– Az AR *Bloom-szindróma* is repair gén defektus (BLM) következménye. Tünettana a Nijmegen-szindrómára emlékeztet, de fotoszenzitív erythema is kísérheti. A T- és B-sejtszám megfelelő, a szérumban Ig-szintjei csökkentek. Gyakran társul lymphomákkal, leukaemiákkal és hámeredetű carcinomákkal.

Az ATM, az NBS1 és a BLM a tumorszuppresszor-gének heterogén csoportjába tartoznak, ún. „caretaker” vagy stabilitás-gének. Elsődleges feladatuk, hogy a sejtben minimális szintre szorítsák a genetikai változásokat, ezzel hozzájárulva a genom stabilitásához. Inaktiváló mutációik következtében más génekben is fokozódhat a mutációk gyakorisága, ezáltal pedig lényegesen megnő a malignus transzformáció valószínűsége.

#### Immun-ossealis dysplasia

Jellegzetes megnyilvánulási formája az ún. *porc-haj hypoplasia*, AR öröklődésű, előidézője a mitochondriális RNA-áz RMRP gén defektusa. Az immunhiányt végtag-növekedési zavar, dysostosisok, gyér szőrzet kíséri. Gyakori az anaemia, az autoimmun jelenségek. A T-sejtek száma inkább csökkent, a B-sejt-szám normális, a szérumban Ig-ok szintje változó. Lymphomák, szolid tumorok (főként bőrrák) is kialakulhatnak.



## Hiper-IgE szindrómák (HIES)

Jellegzetes képviselője az AD *Jobb szindróma*, rekuráló infekciók mellett atopiás ekzémával és csont- és érrendszeri eltérésekkel (arc-dysmorphia, fogrendellenességek, osteoporosisos törések, hiperextenzív ízületek, aneurysmaképződés). Lymphomák is kísérhetik. Molekuláris alapja a STAT3 gén mutációja, amely a gp130 protein-tartalmú citokin- és növekedési faktor receptorok aktivációjában, a JAK-STAT jelátvitelben szereplő transzkripciós faktort kódolja. A T- és B-sejt-szám normális, de a Th17 jelentősen csökkent, az IgE-szint magas.

### *Elsődlegesen immunregulációs zavarral jellemezhető állapotok*

#### Autoimmunitással társuló szindrómák

Bizonyos speciális immunhiány-állapotokban a regulációs mechanizmusok egyidejű kisiklása, az immunhomeosztázis felborulása miatt előtérben (90–100%) állnak az autoimmun történések, kórképek. A centrális és a perifériás immuntolerancia egyaránt sérülhet.

Az aktivált lymphocytákon expresszálódó FasL és a Fas (CD95) interakciója az autoreaktív T-sejt-apoptosis nélkülözhetetlen eleme.

– Az *autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS)*, amelyet kb. 80%-ban lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, autoimmun cytopeniák (ritkábban glomerulonephritis, Guillain-Barre-szindróma, opticus neuritis) jellemez, a Fas (TNFRSF6 gén) mutációjára vezethető vissza. AD öröklődésű kórkép, általában kora gyermekkorban felismerik. ALPS-t igen ritkán a FasL (TNFSF6) és némely kaszpáz mutációja, ill. a proto-onkogén NRAS defektusa is előidézhet. A keringő B-sejtek száma és az Ig-ok mennyisége normális, míg a kettős negatív T-sejtek száma emelkedett. Lymphoma (NHL) a betegek kb. 30–35%-ában manifesztálódik, de Hodgkin-kór és leukaemiák is felléphetnek.

– Az *APECED* (az autoimmun poliglanduláris szindróma I. típusa) AR öröklődésű, autoimmun poliendocrinopathia (thyreoida, parathyreoida, mellékvesék, pancreas, gonadok) candidiasissal és ektoodermális dystrophiával (alopecia, vitiligo, keratopathia) kísért. Anaemia perniciososa, autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis, sicca komplex is előfordulhat. Az állapot a centrális immuntoleranciához elengedhetetlen transzkripciós regulátort kódoló gén, az AIRE defektusának a következménye. (A T-B sejtek száma és az Ig-szintek megfelelőek.)

– Az IPEX XL öröklésmentű immunregulációs zavar (autoimmun) polyendocrinopathiával (pancreas, thyreoida) és enteropathiával (hasmenéssel) társulva, de lymphadenopathia, hepatosplenomegalia, ekzema, autoimmun haemolyticus anaemia, immunthrombocytopenia is kísérheti. Általában a születést követő hónapokban manifesztálódik. Alapja a

T<sub>reg</sub> (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) sejtek hiánya a nukleáris T-sejt transzkripciós faktort kódoló FOXP3 mutációja révén. A B-sejtek száma normális, az IgA és IgE emelkedett.

#### Lymphoproliferatív szindrómák

Az XL öröklődésű lymphoproliferatív szindrómát (XLP1) többnyire (fulmináns) EBV-infekció váltja ki. A T- és NK-sejtekben a betegség molekuláris alapja egy jelátviteli adapterproteint szabályozó gén, a SH2D1A mutációja. Ezáltal károsodik a T/NK lymphocyták citotoxikus aktivitása, egyebek között az EBV-fertőzött proliferáló sejtek kontrollja. A súlyos EBV-fertőzést gyakran májelégtelenség és haemophagocytosis kíséri. Az igen ritka XLP2 háttérben az apoptosiss-gátló XIAP mutációja áll. A T- és B-sejtek száma megfelelő, viszont az Ig-szintek esetenként alacsonyabbak.

A gyakori aplasztikus anaemia mellett lymphoproliferatív megbetegedés az érintettek kb. 25–40%-ában igazolható. A kialakuló NHL-ek többsége nagy malignitású B-sejtes (extranodálisan főleg a terminális ileum érintettségével), míg kb. 10%-uk T-sejtes NHL vagy Hodgkin-kór. Az EBV triggerszerepe ellenére a lymphomák többnyire EBV-negatívak.

#### Hipopigmentációval kísért immunhiány

A CD8<sup>+</sup> T- és NK-sejtek citotoxicitása a granulumaikban tárolt, majd transzportfolyamatok során a célsejtbe juttatott citolitikus proteinek függvénye. Az *AR Chediak-Higashi-szindrómában* (CHS) a fenti transzport a LYST regulátor gén defektusa miatt károsodik. Óriás lizoszómák jellemzik. Az *AR Griscelli-szindrómában* a károsodott citotoxicitás a szekretoros vesiculumok GTP-áz tartalmát kódoló RAB27A gén mutációjára vezethető vissza. Mindkét esetben a melanin intracelluláris transzportja is sérül, így a kórképek részleges albinizmussal társulnak. A T-B sejtszámok, az Ig-szintek normálisak, viszont csökkent az NK- és a CTL-aktivitás. A betegekben gyakoriak az EBV-aszociált lymphoproliferatív kórképek.

#### Haemophagocytoticus lymphohistiocytosis szindróma (HLH)

A CD8<sup>+</sup> T-NK sejtek citotoxicitásának defektusa AR öröklésmentű perforinhiányban is kialakulhat a PRF1 gén mutációja által. A következményes elhúzódó gyulladáshoz extrém Th1 citokin, főként IFN- $\gamma$ -termelést eredményezhetnek, akár halálos haemophagocytosisal.

#### *Natív immunrendszeri hiányállapotok*

A természetes immunrendszert érintő hiányállapotok az összes PID kb. 10%-át jelentik. A phagocytaka-

pacitású sejtek kulcsszerepet játszanak az antibakteriális és antifungális védelemben, ezért bármely természetű defektusuk súlyos gomba- (főként *Candida*, *Aspergillus*) és baktériumfertőzést eredményez. Előtérben állnak a légúti és bőrfertőzések. Az AD öröklődésű *súlyos congenitalis neutropenia* (SCN) leggyakoribb oka a neutrophil elasztáz kódoló ELA2 gén defektusa. A csontvelőben gátlődik a promyelocytamyelocyta differenciálódás. Myelodysplasia alakulhat ki.

A *krónikus granulomatosus betegség* (CGD) alapja a NADPH-oxidáz komplex károsodása, amely az intracelluláris killing súlyos zavarát okozza. Az esetek 75%-ában a betegség XL öröklésű, és egy elektrontranszport-fehérjét kódoló gén, a CYBB mutációjára vezethető vissza.

Az *AR leukocytá adhézió deficiencia* (LAD) szindrómák alapja a leukocyták károsodott mobilitása. Egyik altípusa a  $\beta_2$ -integrin (CD18) kódoló ITGB2 gén károsodásának a következménye.

A Toll-receptorok (TLR) alapvető szerepe a patogén-asszociált molekuláris mintázatok (PAMP) felismerése. A TLR-k aktivációjához adaptermolekulák szükségesek: a Myd88 és az IRAK fehérjéket kódoló MYD88 és IRAK4 gének defektusa esetén súlyos infekciók lépnek fel. A mycobacteriumok elleni hatásos immunválasz alapja a macrophagok által szekretált IL-12, amely stimulálja a T- és NK-sejtek IFN- $\gamma$ -termelését. Az IL-12/IFN- $\gamma$  tengely genetikai károsodása az IL12RB1 és az IFNGR1 gének mutációjára révén a mycobacteriumokkal szembeni kifejezett fogékonyságot eredményező, AR öröklésű immunhiány-állapotokra vezet. Mycobacterialis infekciókra az NF- $\kappa$ B jelátviteli rendszer inherens zavarai is hajlamosítanak: az NF- $\kappa$ B esszenciális modulátor, a NEMO gén mutációjára XL öröklődésű, kombinált immunhiányos (CID) állapotot okoz, amelyet ektodermális dysplasia is kísér.

A *komplementkomponenseket érintő hiányállapotok* többnyire AR öröklődésű génmutációk következményei. A klasszikus aktivációs út ún. korai komponenseinek (C1q-r-s, C4, C2, C3) defektusa esetén elsősorban autoimmun kórképek, főként SLE-, vasculitisszerű megbetegedések fordulnak elő, a C2-3 hiánya emellett még pyogen infekciókra is hajlamosít. A késői összetevők, így a C5-9 hiánya esetén előtérben állnak az invazív *Neisseria*-fertőzések. A regulatorikus faktor H defektusa nephritist és atípusos haemolyticus-uraemiás szindrómát okoz.

A természetes immunitást érintő hiányállapotokban – eltérően az adaptív rendszer PID-formáitól – a malignitás valószínűsége általában nem különbözik az átlagpopulációra jellemzőtől.

Primer immundeficienciákban a rosszindulatú daganatok, elsősorban a lymphomák kezelése a nemzetközi ajánlások, kemoterápiás protokollok szerint történik, bár e speciális, ritka betegségcsoport vonatkozásá-

ban még elég szerények a tapasztalatok. Ugyanakkor maga az immunhiányos állapot is párhuzamos, speciális ellátást igényelhet. Feltétlenül mérlegelni kell, részben profilaxis céljából, antivirális, antifungális kezelés bevezetését. Az elsődleges antitesthiány legtöbb formájában elengedhetetlen a rendszeres immunoglobulin-pótlás. Az immunrendszer működésének helyreállítása céljából allogén őssejt-transzplantáció főként SCIDX1, WAS, ALPS, XLP1 és CGD esetében jön szóba, míg a kezelési alternatívát képviselő génterápiával eddig főleg SCID, WAS, CGD, és LAD kapcsán történtek próbálkozások.

## Másodlagos, szerzett immundeficienciák

Másodlagos immunhiány-állapotok az elsődleges deficienciákhoz képest lényegesen gyakrabban fordulnak elő. Az eredetileg normális immunitású gazdaszervezetben külső tényezők, kórok (pl. patogének, egyéb környezeti faktorok, gyógyszerek) és különböző megbetegedések (pl. metabolikus zavarok, autoimmun betegségek, tumoros állapotok) az immunválaszt, a védekezési funkciókat előnytelenül befolyásolva általában nem szelektív, elhúzóó immundefektust eredményezhetnek. Amennyiben a kiváltó ok megszüntethető, úgy az immunhiány átmeneti, és elvben reverzibilis.

*Korfüggő sajátosságok.* Átmeneti jelleggel az újszülöttek az immunrendszer „éretlensége” (kevesebb marginális zóna B-sejt, a B-sejtek alacsonyabb CD21-expressziója, még hiányzó memóriasejtek) következtében fokozottan hajlamosak fertőzésekre, és ez különösen érvényes a koraszülöttekre. Időskorban a visszatérő infekciók mellett rosszindulatú daganatok is gyakrabban fordulnak elő. Általánosságban károsodik az elhúzóó típusú (IV.) immunreakció és a lymphocyták mitogén indukálta proliferációs készsége, előtérben áll a T-sejt-oligoklonalitás kialakulása, és a B-sejt-repertoire is jellemzően visszaszorul.

*Genetikai rendellenességek.* A Down-szindrómában szenvedők között gyakoribbak a felső légúti hurutok, a bőrszcessusok, a periodontitis. A T- és B-sejtvonal mellett a granulocyták is érintettek lehetnek, számban és funkcióban egyaránt. A Down-szindróma közismerten rosszindulatú daganatokkal is társulhat, amelyek elsősorban vérképzőszervi eredetűek (többnyire akut leukaemiák), de szolid malignomák (főként adenocarcinomák) is kialakulhatnak (elsősorban kolorektális, gyomor, pancreas, máj ill. genitourinális lokalizációban). A Turner-szindróma szintén (főként légúti) infekciókra hajlamosít, a betegekben hypogammaglobulinaemia észlelhető. Turner-szindrómában az átlaghoz képest gyakoribb a gyermekkori agytumrok, valamint felnőttekben a genitourinális carcinomák és a melanoma előfordulása. Cisztás fibrosisban a gyakran fellépő sinusitisek, pneumoniák hátterében döntően a natív immunrendszer defektusa áll. A betegségben a szolid daganatok közül fő-

ként hepatocelluláris carcinoma és kolorektális carcinomák fordulhatnak elő.

**Akut betegségek.** A súlyos égés, egyéb traumák, nagyobb műtéti beavatkozások az epiteliális, nyálkahártya-barrier és a környező sejtek mélyreható, kiterjedt sérülése révén kezdetben az immunrendszer túlzott mértékű gyulladáshoz vezetnek. A továbbiakban az immunvédekezés kimerülése átmeneti anergiás állapotot, immunhiányt okozhat, mely a natív és az adaptív rendszert egyaránt érintheti (ún. poszttraumás immunhiányos szindróma).

**Táplálkozási zavarok.** Világszerte a szerzett immunhiány leggyakoribb kiváltója a protein-kalória malnutritio. Alultápláltságra vezethet az éhezés, valamint a cachexiát okozó idült, senyvesztő betegségek, főként a rosszindulatú daganatok. Előtérben állnak a gyomor-bél rendszeri és a légúti fertőzések. Ugyanakkor alultápláltság különböző eredetű malabsorptióban, maldigestio némely esetében és fokozott fehérjevesztés (exszudatív enteropathia, nephrosis) során is kialakulhat. A T- és a következményes B-sejt-károsodás mértéke általában a hypoproteinaemia függvénye, bár a specifikus antitestválasz hosszabb ideig megtartott lehet. A phagocytafunkciók és a komplementrendszer is sérül. Nyomelemek és vitaminok hiányában, pl. a cink, a vas és a C-vitamin vonatkozásában a visszatérő fertőzések részben a meggyengült nyálkahártya-barrier következményei, de a (T-, majd a B-) lymphocyták és a granulocyták száma és funkciója is károsodik. Szelénhiányban a cinkhiányhoz hasonló állapot alakul ki. A D-vitamin nélkülözhetetlen a mycobacterium-ellenes macrophagaktivitás kialakításában. A-vitamin- és B<sub>6</sub>-vitamin-hiányban csökken a lymphocyták száma, működése, kóros az antitesttermelés, sérülnek a phagocytafunkciók.

**Idült betegségek.** Számos, a metabolikus rendszert érintő krónikus betegség, így főként diabetes mellitus és uraemia eseteiben az immunválasz jelenősen károsodhat. Diabetesben a phagocytosis és a kemotaxis sérülése mellett T-sejtes anergia, kóros DTH (elhúzódó hyperszenzitív) reakció, ill. kóros lymphocyta-proliferáció tapasztalható. A betegek különösen fogékonyak lehetnek baktérium- és gombaeredetű légúti, valamint szisztémás vírusfertőzésekre. Dializált uraemiás betegekben a sepsis rizikója akár 100–300-szoros. A kialakuló immunhiány a natív (kóros kemotaxis és microbicid aktivitás) és az adaptív (károsodott memória antitestválasz) immunrendszer egyaránt érintheti. A rosszindulatú daganatos betegségek progresszióját gyakran szintén másodlagos immundefektus kíséri, részben a malnutritív állapot talaján, ám kialakulásához a tumor-menekülési (escape) mechanizmusok aktív gátló folyamatai, így a tumorok által termelt immunszuppresszív hatású fak-

torok is hozzájárulhatnak. Általában csökken a T-sejtek, a monocyták száma és funkciója, megnő az interkurrens fertőzések kockázata. Szisztémás autoimmun kórképekben, főleg SLE-ben és RA-ban szintén kialakulhat másodlagos immunhiány, alapjaiban az egyes betegségekre visszavezethető komplex regulációs zavar talaján. Főként a humorális immunitás sérül, következményes, főleg légúti és urogenitális bakteriális fertőzésekkel kísértén, de a gomba- és vírusinfekciók is gyakoribbak.

**Infekciók.** Bizonyos kórokozók különböző mechanizmusok révén képesek károsítani az immunrendszert, ami végső soron átmeneti immunszupprimált állapotot eredményezhet.

A morbilli vírus döntően a T-sejtes választ gyengíti, sérül az immunmemórián alapuló válaszreakció, és az antitesttermelés is károsodhat. Szövődményként a kanyarót így súlyos baktérium- és vírusfertőzések is kísérhetik. Kongenitális rubeolafertőzés esetében specifikus, a T- és B-sejteket egyaránt érintő immunhiány alakulhat ki. Lymphopeniát és T-sejt-anergiát a CMV- és az influenzavírus is okozhat. Az EBV, a CMV és egyéb herpesvírusok, így főként a HHV-6 és a HHV-8 is gyakran társulnak immunszupprimált állapottal, de mégis többnyire már eleve fennálló immunhiány következtében okoznak fertőzést. A baktériumok közül a Staphylococcus szuperantigén indukálta toxikus shock szindrómában az immunrendszer válaszképtelen állapota, elsősorban T-sejt-anergia mutatkozik. A Mycobacterium tuberculosis elhúzódó, generalizált anergiát okozhat, jellemzően a Th1-válasz hiányával.

A kórokozók között kiemelt jelentőségű az RNS-retrovírus HIV. Mindkét altípusa (HIV1/2) humán betegséget eredményez. Megfelelő kezelés hiányában a HIV-fertőzést a betegség előrehaladott stádiuma, az AIDS követi, amelyet a súlyos mértékű lymphopenia és az oppurtunista fertőzésekkel (pl. Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma, Cryptosporidium stb.) szembeni feltűnő fogékonyág mellett rosszindulatú daganatok kialakulása jellemez. A HIV-fertőzés kezdetén a virális gp120 protein a targetsejtek felszínén a CD4-molekulához és a kemokin CCR5-höz kapcsolódik. A HIV-fertőzés akut stádiumában (kb. 1–6 hét) súlyosan depletálódik a GALT, elsősorban a memória CD4<sup>+</sup> T-sejtek száma csökken. A fertőzés következő szakasza a klinikai latencia, a látszólagos tünetmentesség periódusa, mely az AIDS stádium, a súlyos immunhiány megnyilvánulása előtt akár 10 évig is elhúzódhat. Anti-HIV kezelés hiányában az AIDS kialakulása gyakorlatilag elkerülhetetlen.

Generalizált perzisztáló lymphadenopathia a korai HIV-fertőzés jellemzője, míg AIDS-ben lymphoma évente a betegek kb. 3–6%-ában alakul ki. A lymphomagenesis multifaktoriális folyamat: hosszan tartó antigénstimulus és következményes B-lymphocyta-proliferáció, hypergammaglobulinaemia mellett a károsodott T-sejt-immunsurveillance és az onkogén vírusok (EBV, HHV-8) egyaránt a malignus transz-

formáció tényezői. A döntően B-sejtes és többségükben EBV-koasszociált lymphomák megjelenése igen változatos: kb. 5%-ban polimorf lymphoid proliferáció (mely a polimorf PTLD-re emlékeztet), kb. 70%-ban szisztémás, főként extranodális NHL (nagysejtes [DLBCL] immunoblastos vagy centroblastos variánsa, ill. Burkitt-szerű), kb. 3%-ban a szájüreg plasmoblastos lymphomája, kb. 15%-ban primer agyi lymphoma (PCNSL), kb. 4%-ban primer testüregi (effusion) lymphoma (PEL), és alkalmanként Hodgkin-lymphoma. AIDS-ben a PCNSL kockázata az egészséges népességhez képest akár ezerszeres is lehet. A PCNSL-esetek kb. 30%-a egyidejűleg toxoplasmosissal is szövődik. A HHV-8-asszociált PEL AIDS-ben elsősorban Kaposi-sarcomával egyidejűleg fordul elő, többnyire immunoblastos vagy plasmoblastos morfológiával, jellemzően férfi dominanciával, és általában igen rossz prognózissal. HIV-fertőzöttekben a szinte mindig EBV-pozitív Hodgkin-lymphoma agresszív klinikai megjelenésű, kiterjedt extranodális léziókkal, és kb. 50%-ban a csontvelő érintettségével. Előtérben állnak a rosszabb prognózisú szövettani típusok, így a kevert cellularitású (MC) és a lymphocytá-depléció (LD) forma.

A HIV-asszociált lymphomák eseteiben a szövettani típus alapján indokolt kemoterápia mellett, azzal párhuzamosan nélkülözhetetlen az aktív antiretrovirális kezelés, amely önmagában is rendelkezik részleges anti-tumor és anti-angiogén hatással. A vírusellenes szer kiválasztásakor mindig figyelemmel kell lenni a lehetséges gyógyszer-interakciókra. Az azidothymidin potenciózhatja a citosztatikumok myeloszuppresszív mellékhatásait, így kombinált alkalmazásuk ellenjavallt. A nem-HIV-lymphomás betegekkel ellentétben AIDS-ben az átlagos terápiás válaszkészség jóval szerényebb, amire részben magyarázatul szolgál, hogy a multidrug-rezisztencia (MDR) gén HIV-lymphomákban különösen fokozottan expresszálódik. Mivel a lymphomasejtek gyakran CD20-t jelenítenek meg, előnyös lehet a rituximabbal kiegészített standard kemoterápia. Elsősorban CMV-ellenes profilaxis feltétlenül mérlegelendő. Nem csak AIDS-ben, de bármely kiterjedten EBV-asszociált PCNSL lymphoma esetén elvben (autológ és allogén) EBV-specifikus, célzott T-sejt-terápia is szóba jöhet.

A szolid tumorok vonatkozásában HIV-fertőzöttekben HHV-8-asszociált Kaposi-sarcoma közel 16%-ban manifesztálódik. A jellemző mukokután léziók disszeminált lymphadenopathiával is szövődhetnek, elsősorban orofaciális, inguinális-genitális vagy anogenitális lokalizációban. A teljes bőrfelület érintett lehet. Főleg gyermekkori AIDS-ben viszonylag gyakrabban (3–15%) leiomyosarcoma is kialakulhat (tüdő-, agy-, mellékvese-, lép-lokalizációban). HIV-fertőzött nőkben fokozott a HPV-asszociált invazív cervix-carcinoma rizikója, míg férfiakban meg nő a szintén HPV-asszociált anális carcinoma kialakulási valószínűsége.

*Gyógyszerek.* Autoimmun-allergiás kórképek kezelésekor és a transzplantációs gyakorlatban a nemkívánatos immunválasz befolyásolása, mérséklése, vagyis az immunszuppresszió, valamint a daganatos megbetegedések sejtoszlást gátló kezelése széleskörű terápiás beavatkozást képvisel.

A glukokortikoidok szerzteágazó, nem-szelektív immunszuppresszív és gyulladásgátló hatással rendelkeznek. Lymphopenia, a T- és B-lymphocyták provokált anergiás állapota mellett a leukocyták kemotaktikus, adhezív és phagocytafunkciói is károsodnak. A kiterjedt immundefektus alapján a betegek fogékonnyak vírus- (pl. herpes zoster), gomba- (pl. Candida) és baktériumfertőzésekre. A kalcineuringátlók (cyclosporin, tacrolimus) alapvető hatása az IL-2-transzkripció, általában a T-sejt-funkciók célzott blokkolása. Mivel a macrophag- és a neutrophilfunkciók megkíméltek, a kialakuló immunhiány ellenére a lehetséges fertőzések spektruma szűkebb. Kémiai szerkezetükben hasonló molekulák, így a sirolimus és az everolimus célzott immunszuppresszív hatásukat nem a kalcineurin gátlásával, hanem az IL-2 indukálta T-lymphocytá-proliferáció gátlása révén fejtik ki.

A szerv- és csontvelő-átültetéseket követően, elsősorban az immunszuppresszív kezelés következtében ún. poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegség (PTLD) alakulhat ki. A gyermekek e tekintetben különösen veszélyeztetettek. A PTLT-esetek kb. 80%-a EBV-pozitív. A PTLT kialakulásában a befogadó szervezet károsodott immunreaktivitása és a graft mint tartós alloantigénstimulus is lényeges szerepet játszhat. Transzplantációt követően a lymphoma kockázata akár harmincszoros is lehet, az alkalmazott immunszuppresszió intenzitása, a recipiens kora, valamint a transzplantált szerv és az esetleges előző allograft/ok függvényében. PTLT legnagyobb valószínűséggel (kb. 30%) tüdő- és vékonybél-átültetést követően lép fel, míg vese-, máj- és szívtranszplantáció után lényegesen ritkábban (kb. 1–5%), őssejtátültetés (SCT) eseteiben pedig a 10 éves kumulatív incidenciája is csak kb. 1%. A szervátültetést követő lymphoproliferációban a lymphocyták többnyire a recipiensből származnak, de allogén csontvelő-transzplantáltakban gyakoribb a donorsejteredet. A lymphomák döntő többsége (90%) B-sejtes és EBV-asszociált, míg a ritka T-sejtes formák inkább EBV-negatívak. Szövettani típus alapján a következő formák különíthetők el: ún. korai PTLT (reaktív plasmasejtes hyperplasia vagy mononucleosis infectiosa-szerű), polimorf PTLT, monomorf PTLT (DLBCL-hez hasonló, B-, ritkán T-sejtes) és Hodgkin-lymphoma, ill. HL-szerű PTLT. A lymphomák közel 80%-a extranodális megjelenésű (maga a graft is érintett lehet), és jelentős százalékuk primer agyi lymphoma (PCNSL). Amennyiben a tumorsejtek hordozzák az onkogén BCL6 génmutációt, a lymphoma többnyire igen kedvezőtlen kimenetelű. Csontvelő-transzplantáltakban kb. 10%-ban leukaemiák és myelodysplasia is kialakulhat.

Poszttranszplantációs PTLD eseteiben a kezelés alapja az immunszuppresszív terápiát, főként a kalcineuringátlókat érintő, radikális adagsökkentés, párhuzamosan az ajánlásokban szereplő kemoterápiás protokollok alkalmazásával, többnyire az anti-CD20 rituximabbal kombinálva.

A szolid tumorok tekintetében transzplantált betegekben kb. 9–12%-ban bőrrák (főként elszarusodó laphámrák és basalioma, esetenként melanoma) kialakulásával kell számolni, de csontvelő-átültetést követően osteosarcoma is kialakulhat.

Az immunszuppresszív szerek között a citosztatikumok alkalmazásának alapja az immunválasz proliferatív természete. Az alkilálószerek cyclophosphamid, a folsav-antagonista methotrexat, a purin-antagonista azathioprin és micofenolsav végső soron a sejtosztódást, a T- és B-sejt-proliferációt gátolják. Alkalmazásukat elsősorban a hemopoetikus sejtekre (is) gyakorolt toxikus hatásuk (cytopeniák) korlátozza, ami tovább súlyosbíthatja a másodlagos immundefektust, a fertőzések kialakulását.

Az elhúzódó methotrexatkezelés infekciók mellett lymphoproliferatív megbetegedésre is hajlamosít. Döntően B-sejtes NHL alakul ki, változó hisztológiai megjelenéssel. DLBCL mellett folliculáris és köpenysejtes, esetenként lymphoplasmocytás lymphomák, és Hodgkin-lymphoma is felléphet. Gyakori az extranodális megnyilvánulás, de nem jellemző a központi idegrendszer érintettsége. A lymphoproliferatív betegségek kb. 50%-a EBV-asszociált. Az EBV-koinfekció Hodgkin-kór eseteiben a leggyakoribb, kb. 75%-os. A methotrexat közvetlen lymphoproliferatív hatása mellett bizonyíték, hogy a gyógyszer elhagyását követően az esetek kb. 60%-ában a lymphoma (spontán) regressziót mutathat, különösen a lymphoplasmocytás szövettani típusokban. Az anti-CD20 rituximab alkalmazása feltétlenül előnyös, indukciós és fenntartó céllal egyaránt.

A biológiai terápiát jelentő tumor nekrosis faktor (TNF) antagonisták által provokált másodlagos (szelektív) immunhiány főleg mycobacterium-fertőzésre, tbc-re hajlamosít (elsősorban a latens tbc reaktiválódásával), de vírus- (pl. HBV-fertőzés reaktiválódása) és gombafertőzés előfordulásával is számolni kell. A kezeléssel (infiximab) összefüggésben ugyan ritkán és nem egyértelműen, de hepatosplenicus T-sejt-lymphoma (HSTCL) fordult elő, a szolid tumorok közül pedig rosszindulatú (nem melanoma) bőrdaganatok.

## Összefoglalás

Az elsődleges immundefektusokban lehetséges infekciók megelőzése és kezelése tekintetében elért eredmények, valamint az egyes kórállapotok diagnosztikájának nagy ívű fejlődése alapján az érintett betegek hosszú távú életkilátásai napjainkban már lényegesen kedvezőbbek. Nem lehet eléggé kihangsúlyozni a korai diagnózis jelentőségét. A vezető halálokat azonban még mindig a fertőzések jelentik, míg az idő előtti elhalálozás másodlagos leggyakoribb okát a társuló rosszindulatú daganatok képezik. A veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok jelentős része bizonyítottan megnöveli a malignus folyamatok kialakulási kockázatát. Rosszindulatú daganatok megjelenésével főként SCID, CVID, IGAD, AT és WAS fennállásakor kell számolni. Az érintett betegek egész életen át tartó – megfelelő diagnosztikai háttéren és klinikai tapasztalaton alapuló – komplex gondozást és el látást igényelnek.

## Irodalom

1. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: Primary immunodeficiency and autoimmunity: Lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010; **71**: 317-328.
2. Chinen J, Shearer WT: Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**: 195-203.
3. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies: Primary immunodeficiencies: update 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**: 1161-1178.
4. Maródi L, Casanova JL: Novel primary immunodeficiencies relevant to internal medicine: novel phenotypes. *J Intern Med* 2009; **266**: 502-506.
5. Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **125**: 182-194.
6. Notarangelo LD: PIDs and cancer: an evolving story. *Blood* 2010; **116**: 1228-1229.
7. Pizzo PA, Poplack DG (szerk): Principles and practice of pediatric oncology. Chapter 25: Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; pp. 751-763.
8. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res* 2008; **28**: 1263-1269.
9. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK: Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008; **22**: 261-281.

Levelezési cím: Dr. Múzes Györgyi  
Simmelwis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
E-mail: muzes@bel2.sote.hu



teken. A szervezetbe került kórokozók serkentik a macrophagok és monocyták felszínén lévő toll-like 2/1 receptorokat, amelyek növelik a D-vitamin-receptor expresszióját és a 25-hidroxiláz enzim aktivitását. A helyben keletkezett 1,25-OHD-vitamin befolyásolja a T- és a B-sejtek működését, serkenti a T2 védő hatású citokineket, a B-sejtek immunglobulinszintézisét és csökkenti a gyulladást elősegítő T1 citokinek termelését.<sup>7</sup> A vitaminnak szerepe lehet az autoimmun folyamatok megelőzésében.<sup>17</sup> Az 1,25-OHD-vitamin gátolja a renin képződését, fokozza az inzulintermelést és a szívizom összehúzódását.<sup>3,9,18</sup> A lokálisan keletkezett D-vitamin nem kerül a keringésbe, nincs hatása a kalcium-anyagcserére, a helyben keletkezett 24-hidroxiláz enzim inaktiválja.

A betegek kontrollvizsgálatánál a szérumban 25OHD-vitamin-szintjét határozzuk meg, mert az tükrözi legjobban a szervezet D-vitamin-ellátottságát. A 25OHD normális szérumszintjének alsó határa 30 ng/ml (átszámítás: 25OHD 1 ng/ml = 1 µg/l = 2,5 nmol/l). A 10 ng/ml feletti érték megelőzi az angolkór és az osteomalacia kialakulását, a 20 ng/ml-nél magasabb érték izom és csonterősítő hatású, míg 30 ng/ml feletti érték szerepet játszik a szívbetegségek és a tumorok kialakulásának megelőzésében<sup>7</sup> (1. táblázat).

### A D-vitamin-hiány klinikai tünetei

A D-vitamin fontos szerepet játszik a csontanyagcserében. A D-vitamin-hiány súlyos esetben gyermekeknél angolkór, felnőtteknél osteomalacia alakul ki. Enyhébb esetben osteopeniához, osteoporosishoz vezet, valamint izomfájdalom, izomgörcs jelentkezik.

D-vitamin-hiányban nő az emlő-, vastagbél-, prostata-, hasnyálmirigy-rák kialakulásának esélye.<sup>7</sup> Igazolták, hogy D-vitamin-hiányban csökken a baktériumokkal és vírusokkal szembeni védekezőképesség, egyértelmű kapcsolatot találtak az alacsony szérumban 25OHD-szint és az 1-es típusú diabetes mellitus, a gyulladással járó bélbetegségek és a sclerosisszerű multiplex gyakoribb előfordulása között. Összefüggést igazoltak a szérumban alacsony 25OHD-szintje és a magas vér-

### 1. táblázat. A 25OHD szérumszintjei és azok hatásai<sup>7</sup>

- Javasolt szérumszint: 30–60 ng/ml
- >10 ng/ml – véd az angolkór és az osteomalacia kialakulásától
- >20 ng/ml – elősegíti az izmok és csontok megfelelő anyagcseréjét
- >30 ng/ml – véd a szívbetegségek és daganatos betegségek kialakulásától
- Átszámítás: 25OHD 1 ng/ml = 2,5 nmol/l

nyomás, az inzulinrezisztencia, a metabolikus szindróma kialakulása között<sup>7,14</sup> (2. táblázat).

### A D-vitamin-hiány oka májbetegségekben

A D-vitamin-hiány és a kolestatikus májbetegségek közötti összefüggés jól ismert.<sup>6,8,15</sup> Az elmúlt években azonban több olyan tanulmány látott napvilágot, amelyek igazolták, hogy egyéb parenchimas májbetegségekben is nagyon gyakori a D-vitamin-hiány. Enyhe vagy súlyos fokú D-vitamin-hiány a májbetegeknél több mint 90%-ában igazolható.<sup>2</sup> A D-vitamin-hiány megjelenése általánosnak tűnik a májbetegségekben, de a kialakulásának pontos oka nem tisztázott, valószínű több tényező együttesen okozza. Szerepe lehet a csökkent vitaminbevitelnek és az ugyancsak csökkent epesavtermelésnek. A csökkent vitaminfelszívódás hátterében a portális hipertensio miatti belfaloedema áll. Májbetegségben alacsony a D-vitamint kötő fehérje szintje, károsodik a májban a 25-hidroxiláció és sárgaságban kevesebb D<sub>3</sub>-vitamin keletkezik a bőrben.<sup>5,12</sup> A májbetegségekben használt néhány gyógyszer szintén hozzájárulhat a vitaminhiány kialakulásához, mint pl. a rifampin, az adefovir és a tenofovir (3. táblázat). Egyes vizsgálatok egyenes összefüggést találtak a májbetegség és a D-vitamin-hiány súlyossága között, de a két betegség súlyossága közötti kapcsolat nem egyértelmű.<sup>5</sup>

A D-vitamin-hiány jelentős előfordulása ellenére a májbetegeknél csak 16%-ban igazolható másodlagos hyperparathyreosis.<sup>5</sup> Korábbi vizsgálatok primer biliáris cirrhosisban és egyéb májsugorban alacsony vagy normális parathormonszintet találtak, melynek pontos oka nem ismert.<sup>11</sup>

### 2. táblázat. A D-vitamin-hiány klinikai tünetei

- Angolkór, osteomalacia
- Osteopenia, osteoporosis
- Izomfájdalom, izomgörcs
- Fokozódik a daganatos betegségek kialakulásának esélye: emlő, hasnyálmirigy, bél, prostata
- Nő a fertőzésekre és autoimmun betegségekre való hajlam: sclerosisszerű multiplex, 1-es típusú diabetes mellitus, gyulladással járó bélbetegségek
- A hipertónia, inzulinrezisztencia, metabolikus szindróma kialakulására való hajlam fokozódik

### 3. táblázat. A D-vitamin-hiány okai májbetegségekben

- Csökkent epesavtermelés
- Csökkent 25-hidroxiláció a májban
- Csökkent D-vitamin-bevitel
- Csökkent D-vitamin-felszívódás
- Csökkent a D-vitamint kötő fehérje szérumszintje
- Sárgaságban csökken a D<sub>3</sub>-vitamin szintézise a bőrben
- A májbetegségben alkalmazott gyógyszerek: rifampin, adefovir, tenofovir

## A D-vitamin-hiány gyakorisága epepangással nem járó májbetegségekben

Fischer és mtsa 100 nem kolesztatikus májbetegségben szenvedő betegekben vizsgálta a D-vitamin-hiány előfordulását.<sup>5</sup> A betegek 51%-ának májcirrhotisa volt. A vizsgálat során a 25OHD-vitamint határozták meg a vérből. A betegek 68%-ának súlyos és 23%-ának enyhe vitaminhiánya volt. A májcirrhotisos betegeknek gyakoribb volt a vitaminhiány, mint a májsugorban nem szenvedőknél (86% vs. 43%). Child C stádiumban a betegek 46%-ának, míg A stádiumban csak 23%-ának volt vitaminhiánya. A vizsgálatban összefüggést találtak a protrombin INR, a szérumalbuminszint és a 25OHD-szint között.

Arteh és mtsai 118 krónikus májbetegét vizsgáltak, és 92,4%-ban találtak enyhe vagy súlyos fokú D-vitamin-hiányt.<sup>2</sup> Az 25OHD-szinteket a különböző betegcsoportokban a 4. táblázat mutatja be. Súlyos D-vitamin-hiány (<7 ng/ml) gyakoribb volt májsugorban (29,5% vs. 14,1%), a nőkben és az afroamerikaiak között.

Egy, az elmúlt évben megjelent tanulmány az epepangással nem járó májbetegségben szenvedők 51%-ában igazolt súlyos és 16,7%-ában enyhe fokú D-vitamin-hiányt.<sup>10</sup> Szekunder hyperparathyreosis a májbeteg 6,7%-ának volt. Előrehaladottabb állapotú májbetegségben alacsonyabb 25OHD-szintet mértek, de a szérum Ca-, P- és parathormonértékében nem volt különbség. A szerzők kapcsolatot találtak a májbetegség súlyosságára és a vitaminhiány között.

## A D-vitamin-hiány és a kötőszövetes átépülés

A D-vitamin többféle módon befolyásolja a kötőszövetes átépülést. Gátolja a fő mátrix metalloproteináz (MMP) enzim működését és fokozza az MMP enzimgátlók hatását, gátolja a fibroblastok szaporodását és a kollagéntermelést.<sup>3</sup> Artaza és mtsa mesenchimális multipotens sejteken tanulmányozta a D-vitamin hatását a kötőszöveti átépülésre.<sup>1</sup> A kezelés gátolta a fibrózist elősegítő szignálok, a génexpressziót, a kollagénszintézist és erősítette a kötőszövetes átépü-

lést gátló tényezőket. D-vitamin hatására csökkent a kötőszövet-átépülés mértéke.<sup>1</sup>

## D-vitamin-hiány különböző májbetegségekben

Pegilált interferon és ribavirin-kezelésben részesülő, 1-es genotípusú, krónikus C-vírushepatitis (CHC) betegekben tanulmányozták a kötőszövetes átépülés, a terápiás hatás és a D-vitamin-hiány kapcsolatát.<sup>13</sup> A vizsgálatba 197, 1-es genotípusú beteget és 49 egészséges kontrollt vontak be. A krónikus C vírushepatitis betegek 25OHD-szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az egészségesekéhez képest (25,1±9,92 vs. 43,1±10,19 ng/ml). A CHC csoportban a betegek 73%-ának 25OHD-szintje 30 ng/ml-nél alacsonyabb volt és összefüggést mutatott a kötőszövetes átépülés súlyosságával, valamint a nem megfelelő terápiás eredménnyel. Kapcsolatot találtak a 25-hidroxilációt végző citokróm P27A1 enzim csökkent expressziója és a D-vitamin szérumszintje között, ami magyarázhatja az alacsony 25OHD-szintet a CHC-betegeknél. Súlyosabb gyulladás esetén kisebb enzimszintet találtak, ami felveti annak lehetőségét, hogy a D-vitamin-hiány kialakulásában a HCV okozta májkárosodás játszik szerepet.

Egy 60 beteget érintő tanulmányban kapcsolatot találtak a D-vitamin-szint és a kötőszövet átépülés, a májelzsírosodás, a gyulladás mértéke között nem alkoholos zsírmájban (NAFLD).<sup>16</sup> NAFLD-betegek D-vitamin-szintje alacsonyabb volt a kontrollbetegekéhez képest (51±22 vs. 74,5±15 nmol/l). Faletti és mtsai a D-vitamin-receptor polimorfizmusa és a hepatocelluláris carcinoma előfordulása között találtak összefüggést májcirrhotisos betegekben. A Bsm1 b/b és a TaqI T/T genotípusa szignifikáns összefüggést mutatott a májrak jelenlétével. A kapcsolat még szorosabb volt alkoholos etiológia és a BAT A-T-C és a G-T-T haplotípus esetén.<sup>4</sup>

## Kezelési javaslat

A májbeteggekben a 25OHD-szint ellenőrzése, és szükség esetén a D-vitamin-pótlása fontos része a

4. táblázat. A D-vitamin-hiány gyakorisága májbetegségekben<sup>2</sup>

|                                 | Szérum 25OHD-szintje |                   |                  |                |
|---------------------------------|----------------------|-------------------|------------------|----------------|
|                                 | >32 ng/ml n (%)      | 20–32 ng/ml n (%) | 7–19 ng/ml n (%) | <7 ng/ml n (%) |
| HCV okozta cirrhosis (n=43)     | 2 (4,7%)             | 7 (16,3%)         | 21 (48,8%)       | 13 (30,2%)     |
| HCV cirrhosis nélkül (n=57)     | 6 (10,5%)            | 13 (22,8%)        | 30 (52,6%)       | 8 (14,0%)      |
| nem HCV okozta cirrhosis (n=18) | 1 (5,6%)             | 7 (38,9%)         | 5 (27,8%)        | 5 (27,8%)      |
| Összes beteg (n=118)            | 9 (7,6%)             | 27 (22,9%)        | 56 (47,5%)       | 26 (22,0%)     |

HCV: hepatitis C-vírus



kezelésnek. A terápia célja a 25OHD-vitamin szérumszintjének 30 ng/ml fölötti értékre emelése. Napi 800–1000 NE D<sub>3</sub>-vitamin bevetele ajánlott megelőzőként. A táplálékok közül a tej, tejtermékek, tojás, halak, csukamájolaj, máj, gabonafélék tartalmaznak nagyobb mennyiségű D-vitamint. D-vitamin-hiány esetén a vitaminpótlás javasolt adagja 50 000 NE D<sub>2</sub>-vitamin 8 hétig hetente, majd 2-4 hetente. Egyéb lehetőség napi 3000 NE D<sub>2</sub>- vagy 1000 NE D<sub>3</sub>-vitamin szedése.<sup>7,12</sup> A kezelés hatékonyságát elég három-négyhavonta ellenőrizni.

## Összefoglalás

A D-vitamin-hiány gyakori eltérés az epepangással nem járó májbetegekben. A vitaminhiány növeli a fertőzésre, kardiovaszkuláris, autoimmun és daganatos betegségekre való hajlamot. A nem megfelelő D-vitamin-ellátottság befolyásolja a májbetegségekben a kötőszövetes átépülést és a CHC-betegekben gyengíti a kezelés hatékonyságát. A májbetegék kontrollvizsgálatánál javasolt a szérum-25OHD időszakos ellenőrzése, és hiány esetén a D-vitamin pótlása.

## Irodalom

1. Artaza JN, Norris KC: Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol* 2009; **200**: 207-221.
2. Arteh J, Narra S, Nair S: Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 2624-2628.
3. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF: Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 820-825.
4. Falletti E, Bitetto D, Fabris C, Cussigh A, Fontanini E, Fornasiere E, Fumolo E, Bignulin S, Cmet S, Minisini R, Pirisi M, Toniutto P: Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 3016-3024.
5. Fischer L, Fischer A: Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 513-520.
6. Halmos B, Szalay F, Cserniczky T, Nemesánszky E, Lakatos P, Barlage S, Schmitz G, Romics L, Császár A: Association of primary biliary cirrhosis with vitamin D receptor BsmI genotype polymorphism in a Hungarian population. *Dig Dis Sci* 2000; **45**: 1091-1095.
7. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357**: 266-281.
8. Lakatos PL, Bajnok E, Hegedűs D, Tóth T, Lakatos P, Szalay F: Vitamin D receptor, oestrogen receptor-alpha gene and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; **14**: 733-740.
9. Li YC: Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; **88**: 327-331.
10. Miroliaee A, Nasiri-Toosi M, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Abdollahi A, Mazloumi M: Disturbances of parathyroid hormone-vitamin D axis in non-cholestatic chronic liver disease: a cross-sectional study. *Hepatol Int* 2010; **4**: 634-640.
11. Monegal A, Navasa M, Guanabens N: Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; **60**: 148-154.
12. Nair S: Vitamin D deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; **6**: 491-493.
13. Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, DiMarco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A: Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; **51**: 1158-1167.
14. Philips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD: Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2745-2750.
15. Skinner RK, Sherlock S, Long RG: 25-hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977; **1**: 720-721.
16. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G: Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; **17**: 517-524.
17. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C: Vitamin D: pleiotropic hormone. *Kidney International* 2010; **78**: 140-145.
18. Zittermann A: Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; **92**: 39-48.

Levelezési cím: Dr. Werling Klára  
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: werling@freemail.hu

# SEGÍT-E A <sup>18</sup>FDG-PET/CT VIZSGÁLAT A T/NK SEJTES LYMPHOMÁK ELLÁTÁSÁBAN?

Dr. Miltényi Zsófia,<sup>(1)</sup> Dr. Barna Sándor,<sup>(2)</sup> Dr. Magyarai Ferenc,<sup>(1)</sup> Dr. Tóth Zoltán,<sup>(2)</sup> Dr. Garai Ildikó,<sup>(2)</sup>  
Dr. Illés Árpád<sup>(1)</sup>

(1) Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika

(2) Scanomed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft.

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A T/NK sejtis lymphomák klinikai jellemzői jelentősen eltérnek a B-sejtis lymphomákétól, gyakoribb az előrehaladott stádiumban felismert betegség, prognózisuk is rosszabb. T/NK-sejtis daganatokban eddig kevés tanulmány foglalkozott a <sup>18</sup>FDG-PET/CT vizsgálatok jelentőségével. 2007. január és 2011. március között a Scanomed Kft. debreceni és budapesti telephelyén 22 T-sejtis lymphomás betegnek történt PET/CT vizsgálat, továbbá a DEOEC III. Számú Belgyógyászati Klinikáján 15 T-sejtis lymphomás betegen végeztek staging, interim és restaging PET/CT vizsgálatokat. Mind a 22 esetben <sup>18</sup>FDG-felvételt észleltek. Három kután érintettségű lymphomás beteg volt, mindegyik FDG-avidnak bizonyult. Ugyanazon szövettani típusú lymphomában is széles határok között változott a standardized uptake value (SUV)<sub>max</sub> érték, és az agresszív klinikai viselkedés ellenére is észleltek kisebb értéket. Az interim PET/CT vizsgálatkor komplett metabolikus remisszióban (KMR) lévő betegek diagnóziskori átlagos SUV<sub>max</sub>-értéke 16,71 (5,2–33,6), míg a KMR-t el nem érő betegek átlagos SUV<sub>max</sub>-értéke a diagnóziskor 9,27 (5,02–19,7) volt, a különbség a két csoport között statisztikailag nem szignifikáns. A teljes túlélés jobb volt azokban a betegekben, akik komplett metabolikus remisszióba (KMR) kerültek, illetve akikben nagyobb SUV<sub>max</sub>-értéket észleltek. Mindezek alapján inkább számíthatunk kezelésre történő jó reakálásra nagyobb SUV-értékek esetén, és így ezek az altípusok klinikai viselkedésükben agresszív formáknak felelnek meg, míg az alacsonyabb értéknél inkább figyelhető meg indolens viselkedés és ennek megfelelő klinikai válasz. A T-sejtis lymphomákban van létjogosultsága az FDG-PET/CT vizsgálatoknak, főleg a staging és restaging vizsgálatok során. Az interim vizsgálatok szerepe még kérdéses, további adatgyűjtés szükséges.

**Kulcsszavak:** <sup>18</sup>FDG-PET/CT, komplett metabolikus remisszió, teljes túlélés, T/NK-sejtis lymphoma

Miltényi Zs, Barna S, Magyarai F, Tóth Z, Garai I, Illés Á: USEFULNESS OF <sup>18</sup>FDG-PET/CT IN T/NK CELL LYMPHOMAS

**SUMMARY:** T/NK-cell lymphomas has different clinical features, than B-cell lymphomas, thus advanced stage and extranodal disease is more often, their prognosis is worse. Only a few studies were investigating the role of <sup>18</sup>FDG-PET/CT at T/NK cell lymphomas. The T cell lymphoma patients were examined between January of 2007-May of 2010 at Scanomed Co in Budapest and Debrecen. Twenty-two T-cell lymphoma patients underwent PET/CT, and 15 T-cell lymphoma patients were examined with staging, interim and restaging PET/CTs at University of Debrecen. FDG uptake was observed in every cases. Three cutan lymphoma patients were enrolled, all of them proved to be FDG-avid. Our patients showed a wide range of SUV<sub>max</sub> value within the same histological subtype also, and against the aggressive clinical feature, lower SUV<sub>max</sub> values were also observed, Patients achieving complete metabolic remission (CMR) – at interim PET/CT – had an average SUV<sub>max</sub> value of 16.71 (5.2–33.6) at the time of staging, whereas the patients who did not achieve CMR, had an average SUV<sub>max</sub> value of 9.27 (5.02–19.7) at staging, but this was not significant. Overall survival was higher in patients, who were in CMR, than who were not (not significant). Overall survival was higher in patients who had higher SUV<sub>max</sub>, than who had lower SUV<sub>max</sub> (not significant). Based on these findings, we expect more a better outcome after treatment at higher SUV values, thus these subtypes match clinically aggressive forms, while at lower SUV values indolent behaviour and thus matching clinical outcome can be expected. Based on all of these findings at T-cell lymphomas, PET/CT has the authority particularly through staging. The role of interim examinations are still challenging, further studies are needed to evaluate its exact role.

**Key words:** <sup>18</sup>FDG-PET/CT, complete metabolic remission, overall survival, T/NK-cell lymphoma

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 160–166.

A non-Hodgkin-lymphomák többsége B-sejtes eredetű, mindössze 10–15% a T/NK-sejtes lymphoma. A T/NK-sejtes lymphomák a B-sejtes lymphomáktól eltérő klinikai jellemzőkkel bírnak, így gyakoribb az előrehaladott stádiumban felismert betegség, az extranodális megjelenés, és prognózisuk is rosszabb, valamint sokkal heterogénebbek/változékonnyabb.<sup>4,20,25</sup> A 2008-as WHO-lymphomaosztályozás az egyre bővülő ismereteknek köszönhetően már sejtszintű osztályozás, ami a T/NK-sejtes lymphomák új alcsoportjait vezette be, de az egyes alcsoportokban változatlanul kevés a beteg. Több tanulmány igazolta, hogy az FDG-felvétel mértéke a lymphomák egyes altípusai között különböző, ami az eltérő szövettani képpel, a daganatos sejtek különböző proliferációs képességével, illetve az életképes tumorsejtek és a reaktív környezeti sejtek arányával magyarázható.<sup>13</sup> Ezek a megfigyelések B-sejtes lymphomákban végzett vizsgálatokon alapulnak, s a vizsgálatot hasznosnak találták mind a staging során, mind a terápiás válasz lemerésében a 2.-3. kemoterápiás ciklust követően (interim vizsgálatok). Számos (meta)tanulmány igazolta a kezelés utáni reziduüm életképességének megítélésében betöltött szerepét, a <sup>18</sup>FDG-PET kitűnő negatív prediktív értékét. Ezzel ellentétben a T/NK-sejtes daganatok esetében kevés tanulmány foglalkozott a FDG/PET vizsgálatok jelentőségével.<sup>13</sup> Célul tűztük ki a T-sejtes lymphomában szenvedő betegek-

ben megvizsgálni a PET/CT vizsgálatok alkalmazásának lehetőségeit: FDG-avidak-e a különböző szövettani altípusok, az interim és restaging PET/CT vizsgálatok segítenek-e a terápiás válasz lemerésében, és így van-e prognosztikai szerepük, nyújt-e segítséget a vizsgálat az extranodális lokalizációk kimutatásában, és így van-e különbség a T- és B-sejtes lymphomákban észlelhető alkalmazhatóság között.

## Betegek és módszerek

Huszonkét T-sejtes lymphomás beteg adatait, vizsgálati eredményeit tekintettük át. 2007. 01. 01–2011. 03. 01. között a Scanomed Kft. budapesti telephelyén T-sejtes lymphoma diagnózissal hét betegnél történt PET/CT vizsgálat, míg a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának III. Számú Belgyógyászati Klinikáján 15 T-sejtes lymphomás betegnél végeztünk/végzünk staging, interim és restaging PET/CT vizsgálatokat. A szövettani altípus meghatározása a 2000-es és a 2008-as WHO-osztályozás<sup>7</sup> alapján, a klinikai stádium meghatározása az Ann Arbor-i<sup>2</sup> beosztás alapján történt. Az elsődleges polikemoterápia CHOP (cyclophosphamid, adriamycin, vincristin, prednison) 14 vagy 21 napos ciklusban, illetve hyperCVAD (1. ciklus cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, dexamethason, 2. ciklus methotrexat, arabinosid C, GCSF-ral) volt.

A PET/CT vizsgálatra minimum 6 órás éhezést követően került sor, lehetőség szerint 12 mmol/l alatti vércukorszint mellett. A betegek a vizsgálat előtt 1 liter, 2%-os gasztrografinoldatot it-

1. táblázat. A staging, interim és restaging PET/CT vizsgálattal követett T-sejtes lymphomás betegek jellemzői

| Szövettan  | Stádium | Kezelés   | SUV <sub>max</sub> | Túlélés (hónap) | Reagálás interim PET/CT |                                  |
|--|---------|-----------|--------------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------|
| 1. Sc. panniculitis like lymphoma                      | IV/AE   | CHOP-14   | 5,9                | 27              | PMR                     | tx, exit alapbetegség            |
| 2. T-sejtes LBL  | IV /BX  | hyperCVAD | 5,2                | 7               | KMR                     | exit, alapbetegség               |
| 3. Perifériás T-sejtes lymphoma                        | IV/BES  | hyperCVAD | 5,75               | 10              | PMR                     | exit, gombasepsis                |
| 4. T-sejtes LBL  | IV/AXE  | hyperCVAD | 12,5               | 24              | KMR                     | él, relapszus                    |
| 5. AIBL  | III/B   | redCHOP   | 5,02               | 25              | NR                      | exit, alapbetegség               |
| 6. Anaplasziás nagy sejtes ALK+<br>(1. ábra., 2. ábra) | IV/BX   | CHOP-14   | 33,6               | 30              | KMR                     | él, restaging PET/CT<br>KMR      |
| 7. T-sejtes LBL  | IV/A    | hyperCVAD | nincs adat         | 27              | PMR                     | exit, PR-ben                     |
| 8. Anaplasziás nagy sejtes ALK-                        | II/AE   | CHOP-14   | 13,1               | 31              | KMR                     | él, restaging PET/CT<br>KMR      |
| 9. Anaplasziás nagy sejtes ALK+                        | II/B    | CHOP      | 6,2                | 25              | KMR                     | él                               |
| 10. Anaplasziás nagy sejtes ALK-                       | II/A    | CHOP-14   | 9,0                | 20              | NR                      | él, tx                           |
| 11. AIBL   | IV/BES  | CHOP-21   | 19,6               | 10              | KMR                     | exit, restaging PET<br>relapszus |
| 12. AIBL   | III/BS  | CHOP-21   | 13,1               | 14              | KMR                     | él, restaging PET/CT<br>KMR      |
| 13. Anaplasziás nagy sejtes ALK+<br>(3. ábra)          | IV/BXE  | CHOP-14   | 33,28              | 6               | KMR                     | exit, alapbetegség               |
| 14. Perifériás T-sejtes lymphoma                       | IV/B    | CHOP-14   | 19,7               | 9               | PMR                     | él, tx-ra vár                    |
| 15. Perifériás T-sejtes lymphoma                       | IV/BXE  | CHOP-14   | 10,3               | 2               | NR                      | él                               |

KMR: komplett metabolikus remisszió; PMR: részleges metabolikus remisszió; NR: nem reagáló; KR: komplett remisszió; PR: parciális remisszió; tx: transzplantáció; LBL: lymphoblastos lymphoma; AIBL: angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma; ALK: anaplasziás lymphoma kináz

tak, majd 0,12 mCi/tskg  $^{18}\text{F}$ -FDG-t kaptak. Hatvan perc múlva PHILIPS GEMINI TF 64 PET/CT kamerával végezték a vizsgálatot. Első lépésként teljes test digitális röntgenképet készítettek, majd ezt követően a kiválasztott régióról spirál-, illetve csak koponya esetén axiális CT-t készítettek az anatómiai lokalizáció és a gyengítés korrekciója céljából a következő paraméterekkel:

- 80 kg alatt: 120 KV, 100 mAS,
- 80–110 kg: 120 KV, 150 mAS,
- 110 kg fölött: 120 KV, 200 mAS,
- csak koponya, felnőtt esetén: 120 KV, 300 mAS.

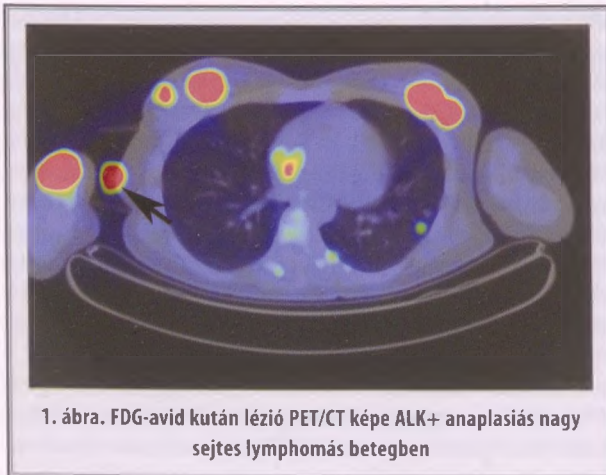
Ezt követően a CT-vel szkennelt régiókról 50%-os overlapping gyűjtéssel 3-D TF (Time-of-Flight) technikával, 30 cm-es lá-

tómezővel, testsúlytól függő frame-idővel PET készült: 80 kg-ig 90 sec/frame, 80–110 kg között: 120 sec/frame, 110 kg felett: 150 sec/frame. A gyengítéskorrekció során 5 mm-es szeleteket készítettek. A PET/CT képeket nukleáris medicina és radiológus szakorvosok közösen lelelték. A vizsgálat értékelése kvalitatív módszerrel történt,<sup>10</sup> 14 esetben volt kvantitatív mérés is,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -érték meghatározásával.

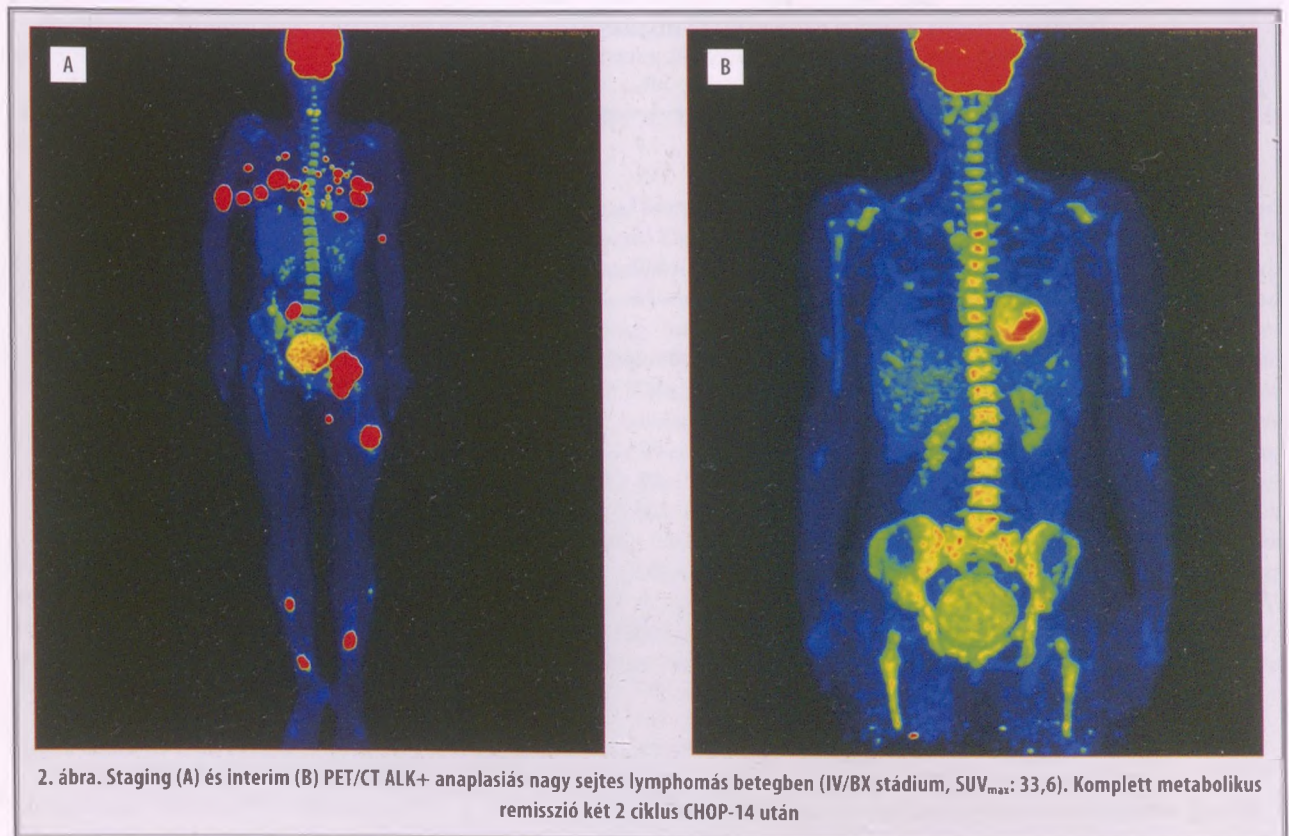
### Eredmények

Huszonkét (12 nő és 10 férfi) betegnél történt PET/CT vizsgálat T-sejtes lymphoma miatt. Szövetani altípusok szerint 1 szubkután panniculitis like lymphoma, 3 angioimmunoblastos lymphoma (AIBL), 4 limfoblastos lymphoma, 9 perifériás T-sejtes lymphoma (PTCL), 5 anaplasias nagy sejtes (ALCL), egy közülük ALK-, 2 ALK+ lymphoma volt. Minden esetben FDG-felvételt (aviditást) észleltünk.

Tizenöt betegnek (8 nő, 7 férfi) végeztünk staging, interim és restaging vizsgálatokat is, átlagéletkoruk a diagnózis felállításakor 55 (22–72) év volt. A betegek jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza. Tíz esetben volt a betegség előrehaladott stádiumban a diagnóziskor, B-tünete hét betegnek volt. Az interim PET/CT vizsgálat 12 esetben a 2. kemoterápiás ciklus után, egy-egy betegnél pedig az első, illetve 5. ciklus után került elvégzésre. A staging vizsgálat során az átlagos  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -érték 13,99 (5,02–33,6) volt. Az interim vizsgálat során a komplett metabolikus remisszi-



1. ábra. FDG-avid kután lézió PET/CT képe ALK+ anaplasias nagy sejtes lymphomás betegben



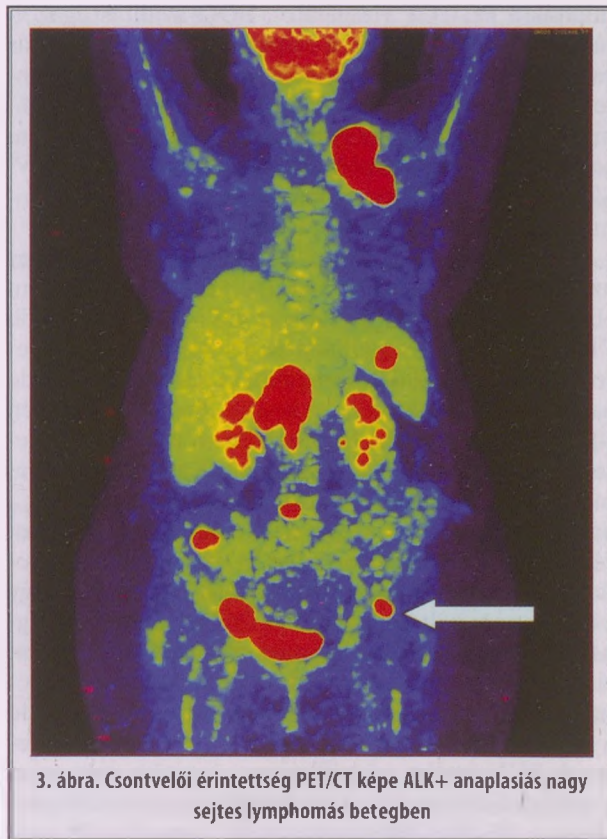
2. ábra. Staging (A) és interim (B) PET/CT ALK+ anaplasias nagy sejtes lymphomás betegben (IV/BX stádium,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ : 33,6). Komplett metabolikus remisszió két 2 ciklus CHOP-14 után

óba (KMR) került betegek átlagos SUV max-értéke a staging vizsgálatnál 16,71 (5,2–33,6), míg a KMR-t el nem érő betegek átlagos SUV<sub>max</sub>-értéke a diagnóziskor 9,27 (5,02–19,7) volt. Nyolc beteg halt meg, hat az alapbetegség, ketten az elhúzódó mieloszuppresszió miatti súlyos fertőzés (mindketten angioinvaszív *Aspergillus*-fertőzés) következtében. Három beteg relabált, egy refrakternek bizonyult az elsődleges kezelést követően, kettő közülük autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációban (ASCT) részesült, két beteg életkora miatt ASCT-ben nem részesülhetett, így náluk salvage kemoterápia indult, 3 beteg halt meg közülük (egy a transzplantációt követő relapsusban). Három betegnél a restaging vizsgálatok során KMR volt igazolható. Két beteg kezelése folyamatban van. A betegek átlagos követési ideje és túlélése 18,92 (2–31) hónap.

### Megbeszélés

Számos tanulmány igazolta az FDG-PET vizsgálat hasznosságát a staging során mind HL-ben, mind NHL-ben,<sup>19,21</sup> és a terápiás válasz lemerésében is,<sup>12,18,31</sup> illetve még inkább mint korai prognosztikai tényező 2-3 ciklus kemoterápia után.<sup>6,17</sup> A lymphomák egyes altípusai között eltérő intenzitású FDG-felvételt igazoltak, ami az eltérő szövettani képpel, a daganatos sejtek különböző proliferációs természetével/képességével, illetve az életképes tumorsejtek és a reaktív környezeti sejtek arányával és kapcsolatával magyarázható.<sup>1,15,26</sup> Ezek a vizsgálatok döntően B-sejtes lymphomákban (HL és DLBCL) történtek, míg a T/NK-sejtes daganatokban viszonylag kevés, kis betegszámú tanulmányt végeztek. A staging vizsgálatok során az extranodális manifesztációk kimutatásában, a stádium pontos meghatározásában fontos szerepük van, s ezáltal prognosztikai jelentőséggel is bírnak. A T/NK-sejtes lymphomák altípusai eltérő patológiai jellemzőkkel bírnak, mint a feltűnő gyulladásos háttér az angioimmunoblastos T-sejtes lymphomában (AILT), a gyakori szöveti necrosis extranodális NK/T-sejtes lymphomában (ENKL), melyek befolyásolhatják az FDG-PET eredményeket.<sup>13</sup>

*Elstrom és mtsai* ALCL-ben 100%-ban, PTCL-ben csak a betegek 40%-ában észleltek FDG-avid léziót,<sup>3</sup> így a T-sejtes lymphomákban kevésbé szenzitívnek gondolták az FDG/PET vizsgálatokat, mint a B-sejtes lymphomákban. *Tsukamoto és mtsai* 100%-ban FDG-avidnak találták a T/NK-sejtes daganatokat.<sup>28</sup> Egy izraeli munkacsoport 766 lymphomás betegben végzett <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT vizsgálatot, összességében az agresszív viselkedésű lymphomák 97%-a volt FDG-avid, míg az indolens lymphomatípusoknak „csak” a 83%-a. Az anaplasticus nagy T-sejtes lymphomák 100%-a (14/14 beteg), az angioimmunoblastos esetek 100%-a (4/4 beteg), az T/NK-sejtes lymphomák 100%-a (2/2 beteg) bizonyult FDG-avidnak, ez hasonló a *Kako és Tsukamoto* által végzett



3. ábra. Csontvelői érintettség PET/CT képe ALK+ anaplasziás nagysejtes lymphomás betegben

vizsgálatok eredményeihez.<sup>13,21</sup> A perifériás T-sejtes lymphomás esetek 90%-a bizonyult FDG-avidnak (9/10 beteg), az enteropathia-asszociált T-sejtes lymphomás (EATL) esetek 67%-a (2/3 beteg), és a primer kután anaplasticus nagy T-sejtes lymphomák 40%-a (2/5 beteg) volt FDG-avid. Az FDG-aviditás jobban korrelált a szövettani altípusokkal, mint a klinikai jellemzőkkel.<sup>30</sup>

Vizsgálatunkban minden esetben FDG-aviditást észleltünk, de hasonlóan az eddigi tanulmányokhoz, kis betegszám mellett. A staging során a PET/CT vizsgálat minden esetben hasznosnak bizonyult. Az interim vizsgálatok a későbbi kimenetellel nem mutattak egyértelmű összefüggést (interim vizsgálatnál KMR-be került beteg halt meg az alapbetegség miatt, míg nem reagáló beteg is tartós túlélőnek bizonyult), de a kis betegszám és a nem egységes kezelési formák mellett ebből egyértelmű következtetést levonni nem lehet. A restaging vizsgálatok prognosztikai szerepének vizsgálatához hosszabb követési idő szükséges.

Kután T-sejtes lymphomákban kevés a vizsgálat a PET/CT-vel kapcsolatban, esetismertetésekben túl<sup>23,24,27</sup> csak néhány tanulmány foglalkozott az FDG-aviditás vizsgálatával. *Kong és mtsai* betegénél mind a kután, mind a nodális érintettséget jól jelezte a vizsgálat (SUV<sub>max</sub> 17,3).<sup>14</sup> *Valencak és mtsai* I. stádiumú betegeknél nem, de IV. stádiumú betegeknél minden esetben FDG-aviditást észleltek.<sup>29</sup> *Kuo és mtsai* 7 kután T-sejtes lymphomás betegnél is hasznosnak

találták a PET/CT vizsgálatot, FDG-aviditást igazoltak.<sup>16</sup> Korábbi vizsgálatok alapján a kután lymphomás esetek mintegy harmada nem volt FDG-avid, tekintet nélkül a szövettani altípusra, és korábbi, kisszámú (1–24 beteg) kután lymphomás betegek vizsgálata során is nagyon változó FDG-aviditást észleltek.<sup>13,28,30</sup>

Vizsgálatunkban három kután érintettségű lymphomás beteg volt, mindegyik FDG-avidnak bizonyult.

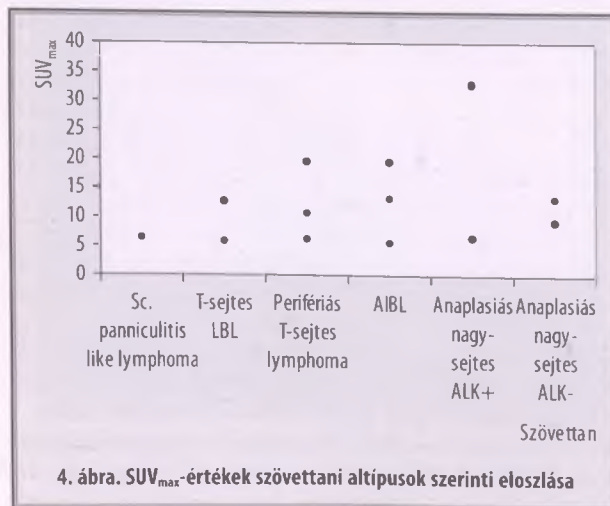
A <sup>18</sup>F-FDG-PET vizsgálat szenzitívebb módszer az enteropathia-asszociált T-sejtes lymphomában (EATL), mint a hagyományos CT.<sup>5</sup> Bár a nagyobb <sup>18</sup>F-FDG-felvétel gyulladáshoz eltérésekben/szövetekben is előfordul (mint például coeliakiában), de a SUV-érték ilyenkor is kisebb, mint EATL-ben (0,0–4,6 vs. 6,4–8,0).<sup>5</sup> Hoffman és mtsai 4 EATL-betegnél végeztek PET/CT vizsgálatot a staging során, minden esetben FDG-aviditást igazoltak, a SUV<sub>max</sub> értéke 6,4–8,0 volt, kezelés után (műtét vagy kemoterápia) nem volt kóros mértékű FDG-felvétel.<sup>8</sup> 12 coeliakiás betegben is végeztek PET/CT vizsgálatot, négy esetben nem volt emelkedett FDG-felvétel, öt betegnél kismértékű, diffúz intesztinális FDG-akkumuláció volt megfigyelhető (SUV<sub>max</sub> 2,2–4,6), és három betegben diffúz intesztinális FDG-felvételt észleltek, de a SUV-értéket nem határozták meg. Az EATL-es betegek SUV-értéke szignifikánsan nagyobb volt, mint a coeliakiás betegeké. A coeliakiában szenvedők esetében a <sup>18</sup>F-FDG-felvétel mértéke nem függött össze a betegség aktivitásával.<sup>8</sup> Egyik coeliakiás betegnél sem alakult ki EATL a követés átlagos 22 hónapja alatt (4–32 hónap az első FDG-PET vizsgálat után),<sup>8</sup> ebben a lisztmentes diétának szerepe lehet. Vizsgálatunkban nem volt EATL-es beteg. Az ALCL-es betegeknél nem volt az FDG-aviditás szempontjából különbség az ALK-negativitás vagy -pozitivitás szempontjából, a SUV<sub>max</sub>-értékek rendkívül széles határok között mozogtak (6,2–33,6), az irodalomban nem találtunk erre vonatkozó adatot.

Az a néhány tanulmány, amely a <sup>18</sup>F-FDG-PET vizsgálatok szerepét elemezte a szövettani alcsoportok el-

különítésében azt igazolta, hogy az FDG-aviditás jól korrelál a lymphoma agresszivitásával, és az agresszív betegség valószínűsége párhuzamosan nő a SUV-értékkel,<sup>9,11</sup> de nincs egyenes összefüggés mindig. Tsukamoto és mtsai 255 lymphomás betegben vizsgálta a SUV<sub>max</sub>-érték jelentőségét/használhatóságát. Az átlagos SUV<sub>max</sub>-érték összehasonlítva a T/NK-sejtes lymphomákat (27 beteg), a DLBCL-t (81 beteg), az indolens B-sejtes lymphomákat (106 beteg) és a Hodgkin-lymphomát (HL) (23 beteg), 9,4, 9,9, 3,3 és 6,6 volt.<sup>28</sup> Schoeder és mtsai a SUV-érték segítségével próbálták elkülöníteni az agresszív és indolens lymphomákat.<sup>26</sup> Kilencvenhét non-Hodgkin-lymphomás (NHL) betegnél (közülük mindössze egy volt T-sejtes lymphomás) végeztek PET vizsgálatot, és bár volt átfedés a SUV-értékek tekintetében az indolens (SUV<sub>max</sub> 2,3–13) és az agresszív (SUV<sub>max</sub> 3,2–43) csoportok között, minden indolens lymphomában a SUV-érték 13-nál kevesebb volt.<sup>26</sup> Kako és mtsai 41 T/NK-sejtes lymphomában szenvedő betegnél végeztek FDG-PET vizsgálatot, a SUV<sub>max</sub>-érték rendkívül széles skálán mozgott ugyanazon szövettani altípuson belül is.<sup>13</sup> Betegeink között ugyanazon szövettani típusú lymphomában is széles határok között változott a SUV<sub>max</sub>-érték (4. ábra), és az agresszív klinikai viselkedés ellenére is észleltünk kisebb értéket, így úgy tűnik Schoeder megállapításai a T-sejtes lymphomákban nem érvényesek.

Okada és mtsai 34 kezeletlen lymphomás (3 HL, 31 NHL) betegnél vizsgálták a relapszus előfordulását a kezelés előtti SUV-értékkel összefüggésben. 22 beteg került komplett remisszióba, és nem relabáltak a 15–50 hónapos követési idő alatt (SUV 6,4±3,0), hat beteg komplett remisszióba került és relabált (SUV 7,0±2,9), hat beteg nem került remisszióba (SUV 14,4±5,5).<sup>22</sup> Azoknak a betegeknél a túlélése, akiknél a SUV kisebb volt, mint 8,0, hosszabb volt. Vizsgálatunk során ezeket a megfigyeléseket megerősíteni nem tudtuk. Míg az a beteg, akinél 30 feletti SUV<sub>max</sub>-értéket észleltünk, KMR-t ért el két ciklus kezelés után és a követés 30 hónapja alatt azóta is komplett remisszióban van, addig akinél a kezdeti érték 5,2 volt és KMR-be került az interim vizsgálatnál a kezelést követően refrakternek bizonyult, és meghalt az alapbetegség következtében. Az interim PET/CT vizsgálatkor KMR-ben lévő betegek diagnóziskori átlagos SUV<sub>max</sub>-értéke 16,71 (5,2–33,6) volt, míg a KMR-t el nem érő betegek átlagos SUV<sub>max</sub>-értéke a diagnóziskor 9,27 (5,02–19,7) volt. Mindezek alapján inkább számítunk kezelésre történő jó reagálásra nagyobb SUV-értékek esetén, és így ezek az altípusok klinikai viselkedésükben agresszív formáknak felelnek meg, míg az alacsonyabb értéknél inkább figyelhető meg indolens viselkedés és ennek megfelelő klinikai válasz.

A T-sejtes lymphomákban mindezen vizsgálatok alapján van létjogosultsága az FDG-PET/CT vizsgálatnak, főleg a staging vizsgálatok során. Az interim



vizsgálatok szerepe még kérdéses, további, nagyobb betegcsoporton végzett vizsgálatok szükségesek pontos szerepük meghatározásához.

Készült az ETT 200/2009 támogatásával.

## Irodalom

1. **Buck AK, Reske SN:** Cellular origin and molecular mechanisms of 18F-FDG uptake: is there a contribution of the endothelium? *J Nucl Med* 2004; **45:** 461-463.
2. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K:** Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971; **31:** 1860-1861.
3. **Elstrom R, Guan L, Baker G, Nakhoda K, Vergilio JA, Zhuang H, Pitsilos A, Bagg A, Downs L, Mehrotra A, Kim S, Alavi A, Schuster AJ:** Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; **101:** 3875-3876.
4. **Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhaddallah R, Diebold J:** Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1998; **92:** 76-82.
5. **Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF:** 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006; **47:** 1622-1627.
6. **Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, Gaulard P, Garderet L, Lepage E, Reyes F, Meignan M:** 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005; **106:** 1376-1381.
7. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD:** The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathol* 2000; **36:** 69-89.
8. **Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, Zettinig G, Chott A, Raderer M:** 18F-FDG-PET for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2003; **52:** 347-351.
9. **Hutchings M, Loft A, Hansen M, Ralfkiaer E, Specht L:** Different histopathological subtypes of Hodgkin lymphoma show significantly different levels of FDG uptake. *Hematol Oncol* 2006; **24:** 146-150.
10. **Illés Á:** Interim <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT a lymphomák kezelésében. *MBA*, 2009; **62:** 207-218.
11. **Israel O, Keidar Z, Bar-Shalom R:** Positron emission tomography in the evaluation of lymphoma. *Semin Nucl Med* 2004; **34:** 166-179.
12. **Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, Fillet G:** Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999; **94:** 429-433.
13. **Kako S, Izutsu K, Ota Y, Minatani Y, Sugaya M, Momose T, Ohtomo K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M:** FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. *Ann Oncol* 2007; **18:** 1685-1690.
14. **Kong EJ, Cho IH, Chun KA, Bae YK, Choi JH, Hyun MS:** F-18 FDG PET/CT Findings of Subcutaneous Panniculitis - Like T-Cell Lymphoma: A Case Report. *Nucl Med Mol Imaging* 2009; **43:** 240-244.
15. **Kubota K, Kubota R, Yamada S:** FDG accumulation in tumor tissue. *J Nucl Med* 1993; **34:** 419-421.
16. **Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, Wilson LD, Edelson RL, Heald PW, Girardi M:** FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2008; **10:** 74-81.
17. **Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR:** FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005; **16:** 1514-1523.
18. **Mikhaeel NG, Timothy AR, O'Doherty MJ, Hain S, Maisey MN:** 18-FDG-PET as a prognostic indicator in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma - comparison with CT. *Leuk Lymphoma* 2000; **39:** 543-553.
19. **Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Kolokythas O, Herrmann F, Reske SN:** Lymphoma: role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiol* 1997; **203:** 795-800.
20. **Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, Haioun C, Feugier P, Offner F, Recher C, Stamatoullas A, Morschhauser F, Macro M, Thieblemont C, Sonet A, Fabiani B, Reyes F:** All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol* 2004; **15:** 1790-1797.
21. **Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, Kühnel G, Kropp J, Hänel M, Laniado M, Kotzerke J, Ehninger G:** Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004; **90:** 620-625.
22. **Okada J, Oonishi H, Yoshikawa K, Itami J, Uno K, Imaseki K, Arimizu N:** FDG-PET for predicting the prognosis of malignant lymphoma. *Ann Nucl Med* 1994; **8:** 187-191.
23. **Ravizzini G, Meirelles GS, Horwitz SM, Grewal RK:** F-18 FDG uptake in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Clin Nucl Med* 2008; **33:** 903-905.
24. **Rodriguez VR, Joshi A, Peng F, Rabah RM, Stockmann PT, Savaşan S:** Positron emission tomography in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; **52:** 406-408.
25. **Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, Armitage JO, Diebold J, MacLennan KA, Nathwani BN, Ullrich F, Müller-Hermelink HK:** Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 2002; **13:** 140-149.
26. **Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, Larson SM, Yeung HW:** Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; **23:** 4643-4651.

27. **Shapiro M, Yun M, Junkins-Hopkins JM, Vittorio CC, Schulman N, Saidman BH, Fried RG, Rook AH, Alavi A:** Assessment of tumor burden and treatment response by 18F-fluorodeoxyglucose injection and positron emission tomography in patients with cutaneous T- and B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 623-628.
28. **Tsakamoto N, Kojima M, Hasegawa M, Oriuchi N, Matsushima T, Yokohama A, Saitoh T, Handa H, Endo K, Murakami H:** The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18) F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; **110**: 652-659.
29. **Valencak J, Becherer A, Der-Petrossian M, Trautinger F, Raderer M, Hoffmann M:** Positron emission tomography with [18F] 2-fluoro-D-2-deoxyglucose in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2004; **89**: 115-116.
30. **Weiler-Sagies M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O:** 18F-FDG-avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010; **51**: 25-30.
31. **Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, Alinari L, Farsad M, Musuraca G, Gabriele A, Marchi E, Nanni C, Canini R, Monetti N, Baccarani M:** Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. *Br J Cancer* 2004; **91**: 850-854.

Levelező szerző: Dr. Miltényi Zsófia  
DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika  
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.  
E-mail: mil03@freemail.hu



# AZ ELSŐ TAPASZTALATOK RITUXIMAB–BENDAMUSTIN KEZELÉSSSEL HODGKIN-LYMPHOMA AUTOLÓG PERIFÉRIÁS ÖSSEJT-TRANSZPLANTÁCIÓT KÖVETŐ PROGRESSZIÓJÁBAN

Dr. Magyarai Ferenc,<sup>(1)</sup> Dr. Páyer Edit,<sup>(1)</sup> Dr. Barna Sándor,<sup>(2)</sup> Dr. Simon Zsófia,<sup>(1)</sup> Dr. Miltényi Zsófia,<sup>(1)</sup>  
Dr. Udvardy Miklós,<sup>(1)</sup> Dr. Váróczy László,<sup>(1)</sup> Dr. Illés Árpád<sup>(1)</sup>

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet

(2) Scanomed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft., Debreceni Központ

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A Hodgkin-lymphoma (HL) autológ perifériás összejt-transzplantációt (autológ-HSCT) követő relapszusának kezelése jelenleg nem megoldott, a jó remisszióban elvégzett allogén összejt-transzplatáció (allogén-HSCT) esetleg gyógyulást eredményezhet. A 22 éves betegben 2007 márciusában II/AX stádiumú, kedvezőtlen prognózisú, noduláris sclerosis altípusú HL igazolódott. 2008 januárjában 8 ciklus ABVD és 36 Gy összdózisú érintett mezős irradáció követően a CT-vizsgálat alapján komplett remisszió (KR) alakult ki. 2008 áprilisában 3 hónap KR-t követően <sup>18</sup>FDG-PET/CT-vel disszeminált relapszus igazolódott. Salvage kezelésként DHAP-t indítottak, 2 ciklust követően a <sup>18</sup>FDG-PET/CT-n progresszió volt észlelhető. IGEV kemoterápiára váltottak, melynek 2 ciklusát követően komplett metabolikus remisszió (KMR) volt igazolható. 2008 augusztusában IGEV-mobilizációt követően sikeres CD34-pozitív összejtyűjtés történt, majd októberében 12 Gy teljes test-besugárzás és R-mini-BEAM kondicionálást követően jó parciális remisszióban autológ-HSCT-t végeztek. A 100 napos posztranszplantációs <sup>18</sup>FDG-PET/CT multiplex nodális és extranodális (csont, tüdő) progressziót mutatott. A mentő kezelésként alkalmazott csökkentett dózisú ICE terápiát korai szövődmények miatt felfüggesztették és a kevésbé toxikus és nem keresztregáló rituximab–bendamustin (RB) kezelést kezdték. A restaging <sup>18</sup>FDG-PET/CT KMR-t mutatott 6 ciklus RB-t követően. 2011 februárjában ismételt disszeminált extranodális progresszió volt észlelhető a <sup>18</sup>FDG-PET/CT-n, emiatt ismét RB-kezelést indítottak. A rituximab–bendamustin mentő kezelés alkalmas lehet a HL posztranszplantációs relapszus/progresszió kezelésére és a csökkentett intenzitású kondicionálásban (RIC) végzett allogén-HSCT előkészítésére.

**Kulcsszavak:** rituximab, bendamustin, Hodgkin-lymphoma

Magyarai F, Páyer E, Barna S, Simon Zs, Miltényi Zs, Udvardy M, Váróczy L, Illés Á: FIRST EXPERIENCES WITH BENDAMUSTINE-RITUXIMAB TREATMENT AFTER POST-TRANSPLANT PROGRESSION OF HODGKIN-LYMPHOMA

**SUMMARY:** Treatment options for relapsing Hodgkin lymphoma (HL) are controversial after autologous hemopoietic stem cell transplantation (HSCT). Nevertheless, allogeneic-HSCT may be curative if it is performed in complete remission. In March 2007 a 22-year-old female patient was diagnosed with nodular sclerosis subtype of classical HL. Her clinical stage was II /AX with unfavorable prognosis. 8 courses of ABVD chemotherapy and involved field irradiation were applied but after 3 months of complete remission disseminated relapse was recognized by <sup>18</sup>FDG-PET/CT scan. After 2 cycles of salvage DHAP therapy, further progression was noticed so the treatment was modified to IGEV regimen. After 2 cycles of IGEV regimen she achieved a complete metabolic remission (CMR), which was confirmed by a <sup>18</sup>FDG-PET/CT scan again. She was referred for autologous-HSCT and a successful stem cell collection was performed in August 2008. However, a rapid progression was detected again, so total body irradiation was applied before the conditioning therapy with R-mini-BEAM regimen. The <sup>18</sup>FDG-PET/CT scan performed 100 days after the AHSCT was still positive. In December 2009 multiple nodal and extranodal progression was detected so ICE rescue treatment was started, but it was ineffective. Based on sporadic data of the literature, rituximab–bendamustine (RB) therapy was started in March 2010. After 6 cycles she achieved CMR, which was verified by <sup>18</sup>FDG-PET/CT. The patient has been referred for an allogeneic-HSCT with reduced intensity conditioning. In February 2011, after six months in CMR, a disseminated relapse was recognized with <sup>18</sup>FDG-PET/CT, so repeatedly RB regimen was started. Based on the experience of the authors, bendamustine-rituximab salvage therapy can be a suitable option for the treatment of posttransplant progression or relapse of HL.

**Key words:** rituximab, bendamustine, Hodgkin-lymphoma

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 167–169.

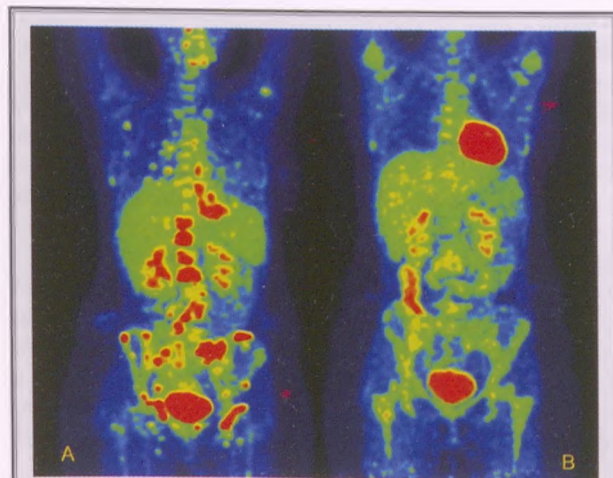
Jelenleg a frissen felismert klasszikus Hodgkin-lymphomás (HL) betegek 80%-a a kombinált polikemo- és radioterápiának köszönhetően meggyógyul. Azoknak a betegeknek, akiknél a pimer kezelést követően relapszus/progresszió jelentkezik és a salvage terápia (másodvonalbeli kezelés, majd autológ perifériás őssejt-transzplantációt [autológ-HSCT]) hatására nem gyógyulnak meg, a várható túlélése kevesebb, mint 3 év.<sup>1,4</sup> A HL autológ-HSCT utáni relapszusának kezelése jelenleg nem megoldott, a betegek többségét elveszítjük. A komplett (KR) vagy jó részleges remisszióban végzett allogén őssejt-transzplantáció (allogén-HSCT) eredményezhet gyógyulást, azonban a transzplantációhoz kapcsolódó mortalitás nagyon nagy.<sup>7</sup> Újabb lehetőséget jelenthetnek majd a célzott terápia (brentuximab vedotin, mTOR-inhibitorok, lenalidomid, hisztondeacetiláz-gátlók), amelyek jelenleg még csak különböző fázisú klinikai vizsgálatok keretében, centrumokban érhetőek el.<sup>3</sup>

A bendamustin HL-ben történő alkalmazásával kapcsolatban nagyon kevés és döntően régi irodalmi adat áll rendelkezésre,<sup>1,5</sup> ugyanakkor egyre több vizsgálat bizonyítja, hogy a monoklonális anti-CD20 antitest, a rituximab eredményesen használható nemcsak a CD20-pozitív noduláris lymphocytá predománns, hanem a CD20-negatív klasszikus HL-ben is, ahol az elsődleges támadáspontot a környezeti poliklonális B-sejtek jelenthetik.

Az allogén-HSCT előtti komplett vagy jó parciális remisszió elérésére a bendamustin–rituximab kemo-terápia egy kevésbé toxikus, de effektív mentő kezelés lehet.<sup>3,8</sup>

## Esetismertetés

A 22 éves nőben 2007 márciusában nyaki nyirokcsomó-biopszia szövettani vizsgálata igazolta a noduláris sclerosis altípusú klasszikus



1. ábra. Poszttranszplantációs <sup>18</sup>F-DG-PET/CT-n multiplex nodális és extranodális progresszió (A). 4 ciklus rituximab–bendamustin kezelést követően komplett metabolikus remisszió (B)

HL-t. Immunszerológiai vizsgálat során a CD30- és CD15-pozitív Hodgkin–Reed–Sternberg (HRS) sejtek mellett CD20-pozitív mikro-környezeti B-sejtek is ábrázolódtak. Ekkor a betegnek B-tünete (láz, fogyás, éjszakai izzadás) nem volt, a laboratóriumi paramétereinek közül a gyorsult vörösvértest-süllyedést (We: 49 mm/l óra) kell kiemelni. A stádiummeghatározó CT szupraklavikulárisan, cervikálisan és mediastinálisan mutatott megnagyobbodott nyirokcsomókat, így a beteg klinikai stádiuma II/AX volt (perifériás bulky a nyakon), kedvezőtlen prognózissal (gyorsult süllyedés, bulky tumor). 2008 januárjáig 8 ciklus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin) polikemoterápiát és 36 Gy összdózisú érintett mezős irradiációt (IFRT) kapott a nyak bal oldalára és a felső mediastinumra. A restaging CT-vizsgálat alapján KR volt véleményezhető, amely rövid ideig tartott, mivel 2008 áprilisában <sup>18</sup>F-DG-PET/CT-vel igazolt IV/B (csont, tüdő) stádiumú relapszust észleltünk. Két ciklus DHAP (dexamethason, cisplatin, cytosin-arabinosid) kezelést követően az interim <sup>18</sup>F-DG-PET/CT-n progresszió (nodális és extranodális: csont tüdő) volt látható, amely miatt IGEV (ifosfamid, gemcitabin, vinorelbin, prednisonon) protokollra váltottunk, ennek 2. ciklusa után elvégzett interim <sup>18</sup>F-DG-PET/CT komplett metabolikus remissziót (KMR) igazolt. 2008 augusztusában IGEV-mobilizációt követően sikeres CD34+ őssejtyűjtés történt (5×10<sup>9</sup>/ttkg), majd 2008 októberében disszeminált nodális progresszió jelentkezett, amely miatt teljes test-besugárzást (TBI, 12 Gy) követően R-mini-BEAM (rituximab–carmustin–etoposid–cytosin arabinosid–melphalan) kondicionálás után végeztünk sikeres autológ-HSCT-t. A 2009 márciusában elvégzett poszttranszplantációs <sup>18</sup>F-DG-PET/CT-n továbbra is volt disszeminált metabolikus aktivitásfokozódás, így allogén-HSCT elvégzése merült fel, de tekintettel a beteg jó általános állapotára, és arra, hogy nem volt HLA-identikus testvérdonora, a „figyelmes várákozás” mellett döntöttünk. 2009 decemberében betegünkönél aktivitási tünetként láz, valamint csontfájdalom jelentkezett és az ismételt <sup>18</sup>F-DG-PET/CT jelentős progressziót mutatott (1/A. ábra). A mentő kezelésként indított, 50%-ban csökkentett dózisú ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid, mesna védelemben) mellett is súlyos (grade 3-4) myeloszuppresszió jelentkezett, így ismételt terápiamódosításra kényszerültünk, közben a beteget allogén-HSCT-re felterjesztettük, a donorkeresés elindult. A fiatal, előrehaladott stádiumú, több sikertelen polikemoterápiában részesült betegünk poszttranszplantációs progressziójának kezelésére egy, a többi citosztatikummal nem keresztreaktáló, bendamustin-alapú kezelést választottunk, amelyet rituximabbal egészítettünk ki (rituximab–bendamustin [RB] protokoll: 90 mg/m<sup>2</sup> bendamustin az első és második napon, 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab az első napon és 6 mg pegfilgrastim a harmadik napon). Két ciklus RB-t követően jó terápiás válasz, majd a 4. ciklust követően KMR volt véleményezhető a <sup>18</sup>F-DG-PET/CT alapján (1/B. ábra). A tartós komplett remisszió reményében további 2 ciklus RB-t kapott 2010 augusztusáig. Fél év múlva, 2011 februárjában ismételt aktivitási (B) -tünetek jelentkeztek, az újabb <sup>18</sup>F-DG-PET/CT disszeminált nodális és extranodális progressziót (tüdő, csont) mutatott, így a korábban sikeresen alkalmazott RB-kezelés ismétlése mellett döntöttünk. Eddig egy ciklust kapott, melyre panaszai csökkentek, a donorkeresés továbbra is sikertelen.

## Megbeszélés

A Hodgkin-lymphomás betegek jelentős része a kúratív polikemo- és/vagy radioterápiának köszönhetően

meggyógyul, ennek ellenére sajnos a betegek néhány százaléka a kezelésre refrakter, és mintegy harmaduknál a lymphoma relabál. A másodvonalbeli terápiát (beleértve az autológ-HSCT-t) követően visszaesők és a primeren refrakter betegek kezelése kihívást jelent a hematológus számára. Lokalizált, egy nyirokcsomó-régiót érintő relapszus esetében IFRT jöhet szóba.<sup>9</sup> Az újabb, célzott terápiás lehetőségek (brentuximab vedotin, mTOR-inhibitorok, lenalidomid, hisztondeacetiláz-gátlók) a relapszus kezelésére alkalmasak lehetnek, azonban jelenleg még csak klinikai vizsgálat keretein belül érhetőek el, végleges helyük a visszaeső HL kezelésében még nem ismert.

Az újabb molekuláris és patogenetikai kutatások rámutattak, hogy a HRS-sejtek túlélésében a mikrokörnyezet kritikus szerepet játszik. Az anti-CD20 monoklonális antitest, a rituximab HL-ben tapasztalt hatékonysága egyrészt a környezeti B-sejtek depléciójával, másrészt pedig a feltételezett CD20-pozitív HRS-összejtekre gyakorolt hatásával magyarázható, azon túlmenően, hogy a CD20-pozitív HRS-sejteket is pusztíthatja, és mindezek által a rituximabkezelés fokozhatja a HL-es betegek válaszadási arányát (RR), és javíthatja a túlélésüket is. Nemcsak a relabáló, hanem a frissen felismert Hodgkin-lymphomás betegeknél is kedvező tapasztalatokkal alkalmazzák a rituximabmal kiegészített első vonalbeli ABVD kezelést.<sup>6</sup>

A régi-új kemoterápiás szer, a bendamustin számos, elsősorban indolens B-sejtes lymphomában bizonyul hatékonynak az újabbban közölt vizsgálati eredmények alapján.<sup>8</sup> A bendamustin olyan citosztatikum, mely szerkezeti hasonlósággal bír az alkilálószerekkel és a purinanalógokkal is, azonban sem *in vitro*, sem pedig *in vivo* nem mutat keresztrezisztenciát azokkal.<sup>2</sup> HL-ben a 70-es és 80-as években ígéretes eredményekkel alkalmazták,<sup>1</sup> és az utóbbi években klinikai vizsgálatok keretében ismét biztató terápiás hatékonyságot tapasztaltak, mint például *Moskowitz és mtsai*, akik 16, többszörösen előkezelt, autológ-HSCT vagy nem-myeloablátív allogén-HSCT után relabáló/refrakter HL-es beteget kezeltek bendamustinnal. A II. fázisú vizsgálat interim eredményei alapján a teljes válaszarány (ORR) 75% volt, 38%-os KR és 38%-os parciális remisszió mellett.<sup>5</sup> *In vitro* vizsgálatok alapján a bendamustin és rituximab között szinergista hatás figyelhető meg.<sup>8</sup> Több más, jelenleg is folyamatban lévő, döntően I.-II. fázisú klinikai vizsgálat is zajlik a bendamustin HL-ben várható hatékonyságának megítélésére, amelyek egy részében monote-

rapiában, másik részében rituximabmal és további citosztatikumokkal kombinálva (etoposid, carboplatin, veliparib) alkalmazzák.

A többszörösen előkezelt, autológ-HSCT-n átesett fiatal betegünk disszeminált progressziójának kezelésére egy nem keresztreagáló, kevésbé toxikus citosztatikumot kerestünk, melyre alkalmasnak tűnt az alkilálószerekre, elsősorban a fludarabin ± rituximab kezelésre refrakter non-Hodgkin-lymphomák kezelésére külföldön már törzskönyvezett bendamustin,<sup>8</sup> melyet az irodalmi adatok alapján szintén hatékony rituximabmal egészítettünk ki. Adagolása is kifejezetten előnyös, hosszú infúziós kezelést, hospitalizációt nem igényel. A csökkentett dóziszú kemoterápiákra korábban súlyos myeloszuppresszióval reagáló betegünk-nél mellékhatást nem észleltünk. Jelenleg a bendamustin-rituximab kezelés HL-ben off-label indikáció. A bendamustin-rituximab tapasztalataink alapján effektív és biztonságos kezelésnek bizonyult, amely alkalmas lehet az allogén-HSCT előtt szükséges jó terápiás válasz, komplett remisszió elérésére.

## Irodalom

1. Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A: New drugs in the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1998; **9**(Suppl. 5): 103-108.
2. Cheson BD, Rummel JR: Bendamustine: Rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1492-1501.
3. Jona A, Younes A: Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Blood Reviews* 2010; **24**: 233-238.
4. Miltenyi Z, Simon Z, Payer E, Varoczy L, Gergely L, Illes A: Therapy for patients with primary refracter and relapsed Hodgkin lymphoma-our experience. *Orv Hetil* 2010; **151**: 172-178.
5. Moskowitz A, Hamlin P, Gerecitano J, Horwitz S, Matasar M, Meikle J, Noy A, Palomba M, Portlock C, Straus D, Vanak J, Zelenetz A, Moskowitz C: Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and serves as a bridge to allogenic stem cell transplant (abstract). *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)*. 2009; **114**: 720a.
6. Oki Y, Younes A: Does rituximab have a place in treating classic Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 2010; **5**: 135-139.
7. Qudus F, Armitage JO: Salvage therapy for Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; **15**: 161-163.
8. Tajeja N, Nagi J: Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **66**: 413-423.
9. Yahalom J: Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J* 2009; **15**: 155-160.

Levelezési cím: Dr. Magyar Ferenc  
DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika  
4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.  
E-mail: magyarif@freemail.hu

# SPONTÁN REMISSZIÓ, MAJD GYÓGYULÁS ROSSZ PROGNÓZISÚ, LOKALIZÁLT DIFFÚZ NAGY B-SEJTES LYMPHOMÁBAN

Dr. Sári Eszter,<sup>(1)</sup> Dr. Tamás László,<sup>(2)</sup> Dr. Répássy Gábor,<sup>(3)</sup> Dr. Szabó Péter,<sup>(4)</sup> Dr. Bagdi Enikő,<sup>(5)</sup>  
Dr. Krenács László,<sup>(5)</sup> Dr. Demeter Judit<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika

(2) Jahn Ferenc Kórház, Budapest, Fül-Orr-Gégészeti Osztály

(3) Semmelweis Egyetem, Budapest, Fül-Orr-Gégészeti Klinika

(4) PET-CT Orvosi Diagnosztikai Kft., Budapest

(5) Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Biotechnológiai Intézet, Szeged, Biomedicinális Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Egy malignus tumor kezelés nélküli parciális vagy teljes regressziója esetén spontán remisszióról beszélünk. A jelenség előfordulási gyakorisága kb. 1/100 000, leginkább vesesejtes rák, melanoma malignum, emlőrák, neuroblastoma vagy lymphoma esetén került leírásra. Spontán regresszió low grade lymphomák esetén 5–15% gyakorisággal fordul elő, azonban agresszív, high grade lymphomák esetén extrém ritkaságnak számít, különösen ha egy kifejezetten rossz prognózisú non-Hodgkin-lymphoma mutat kezeletlenül regressziót. A diffúz nagy B-sejtes lymphoma immunfenotípus szerint csiracentrumsejtes és aktivált B-sejtes csoportra osztható fel, utóbbi rossz prognosztikai tényezőnek számít. Az ilyen betegségben szenvedőket mielőbb agresszív immunkemoterápiás kezelésben kell részesíteni, de az esetek 15–20%-ában még ez sem hoz komplett remissziót. A szerzők egy aktivált B-sejtes, agresszív non-Hodgkin-lymphoma spontán gyógyulását és 8 éve tartó remisszióját mutatják be.

**Kulcsszavak:** spontán regresszió, kezeletlen lymphoma, aktivált B-sejtes lymphoma

Sári E, Tamás L, Répássy G, Szabó P, Bagdi E, Krenács L, Demeter J: SPONTANEOUS REMISSION AND RECOVERY IN LOCALISED, DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WITH UNFAVOURABLE PROGNOSIS

**SUMMARY:** Spontaneous regression of cancer is defined as the complete or partial disappearance of malignant tumour in the absence of anti-neoplastic therapy. The prevalence of spontaneous regression is approximately 1: 100 000, and is most often reported in context of renal cell carcinoma, melanoma malignum, breast cancer, neuroblastoma, or lymphomas. Although spontaneous regression in patients with low-grade lymphoma has been reported to occur in 5 to 15 percents of patients, aggressive non-Hodgkin's lymphoma cases showing spontaneous regression is extremely rare. Diffuse large B-cell lymphoma can be subdivided in prognostically significant groups with germinal center B-cell-like and activated B-cell like groups, latter means an unfavourable, high-risk group. Patients with DLBCL must be treated with aggressive immunochemotherapy, however 15 to 20 percents of patients can not achieve complete remission. In this study, the authors report the favorable clinical course of a female patient diagnosed with the activated (malignant) phenotype of DLBCL. Though the patient refused to accept treatment or regular haematological follow-up, nevertheless 8 years later she has neither symptoms nor complaints. As to our knowledge, no cases of spontaneous regression of activated B-cell like DLBCL have been reported until now.

**Key words:** spontaneous regression, untreated lymphoma, activated B-cell like lymphoma.

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 170–175.

A diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) agresszív B-sejtes nyirokrendszeri daganat, amely kezeletlenül fél-két év alatt a beteg halálához vezet. A betegség prognózisát klinikai szempontból az ún. nemzetközi prognosztikai index (International Prognostic Index,

IPI) jellemzi a legjobban. A nemzetközi prognosztikai index tényezői az életkor, a beteg általános állapota (ECOG-státusz), az LDH-szint, a betegség klinikai stádiuma és az extranodális érintettség. Az úgynevezett életkorhoz illesztett prognosztikus index (age-ad-

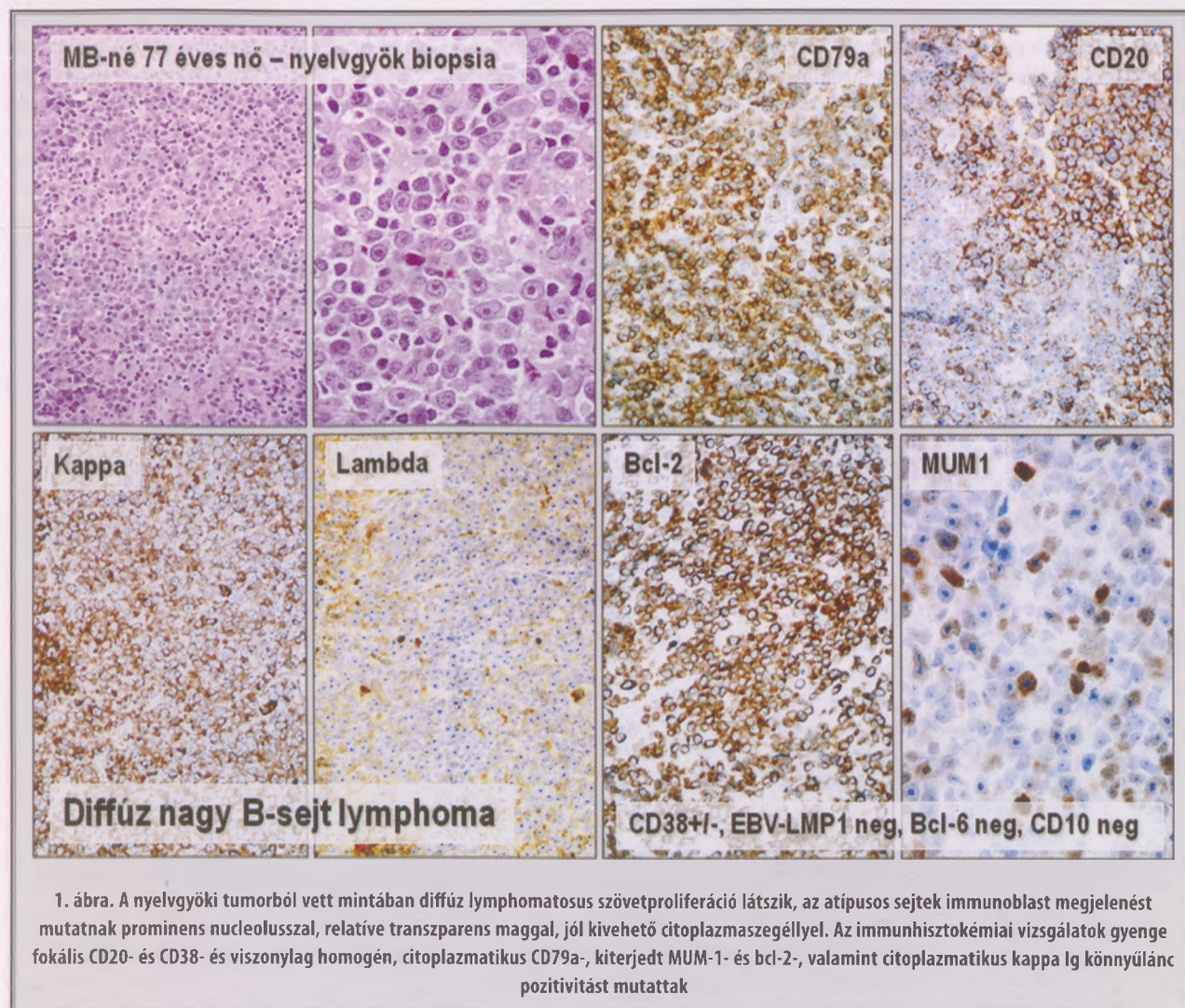
justed IPI, aaIPI) értelmében elkülönítve vizsgáljuk a 60 éve alatti és feletti betegeket, 3 tényezőt figyelve: klinikai stádium, LDH-szint és ECOG-státusz. Prognosztikai jelentősége lehet a morfológiai altípusoknak (pl. az immunoblastos és a plazmoblastos morfológia kedvezőtlenek). Nagy előrelépést jelentett a DLBCL prognosztikájában a daganat genetikai sajátosságainak jobb megismerése. A 2000-ben először leírt génextpressziós vizsgálatok szerint a betegségnek csíracentrumsejtes (germinal center B-cell like, GCB) és aktivált B-sejtes (activated B-cell like, ABC) formáját különböztetjük meg.<sup>2</sup> Az aktivált B-sejtes típusú DLBCL a vizsgálatok szerint lényegesen rosszabb prognózisú.<sup>6</sup> Ezt követően a DLBCL molekuláris felosztása immunhisztokémiailag igazolódott. Bizonyos immunhisztokémiai markerek felhasználásával a GCB és a nem-GCB fenotípus megbízhatóan elkülöníthető.<sup>13</sup> A betegség mindkét típusának túlélési esélyei lényegesen javultak, amióta a kemoterápiát molekulárisan célzott immunterápiával, CD20-ellenes monoklonális antitesttel kombináljuk.

Munkánk során egy olyan beteg igen kedvező kórfolyásáról számolunk be, akinél 2003-ban a DLBCL prognosztikailag kedvezőtlen, aktivált fenotípusa igazolódott. A beteg a kezelést elutasította, és egy idő után hematológiai kontrollvizsgálatokra sem járt, mégis 7 év óta, hematológiai kezelés nélkül is panasz- és tünetmentes. Aktivált B-sejtes, spontán regressziót mutató DLBCL-ről tudomásunk szerint eddig még nem számoltak be.

### Esetismertetés

2003-ban egy 66 éves, jó általános állapotú nőbeteg jelentkezett a fül-orr-gégészeti ambulancián, 3 hete fennálló dysphonia, torkára lokalizált gombócérzés miatt. Kórelőzményében leiomyoma miatti hysterectomia és kétoldali adnexectomia szerepel, az ovariumokban endometrioid adenoplasziát észleltek a szövettani feldolgozás során. Gyógyszert rendszeresen nem szedett.

Fizikális vizsgálattal a bal oldali vallecula-nyelvgyök határon 2x1 cm nagyságú terime volt látható, lymphadenomegalia sem a fej-nyak régióban, sem egyebütt nem volt, hepatosplenomega-



lia nem volt észlelhető. A laboratóriumi vizsgálatok közül a mérsekelt emelkedett süllyedés volt kiemelhető, normál vérképzés mellett. A nyelvgyöki terimből biopszia történt, amelynek histológiai vizsgálata során a hám alatt a szabályos csírcentrummal rendelkező nyirokszövetek mellett, több kicsiny szövetdarab területén malignus tumorszövet látszódott. A tumorsejtek prominens eosinophil nucleolusszal rendelkeztek, a sejtmagok változatos alakúak, világosak voltak, a citoplazma keskeny, eosinophil volt. Számos, többségében atípusos osztódás is megfigyelhető volt. Az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján a daganatsejtek citokeratin-, kappa-, lambda-, CD15-, S100-, citokeratin AE1-AE3, melan -A, CD30-ellenes antitestekkel negatívak voltak. T-sejt elleni markerrel a tumorsejtek negatívak, B-sejt elleni markerekkel szemben azonban pozitívak voltak.

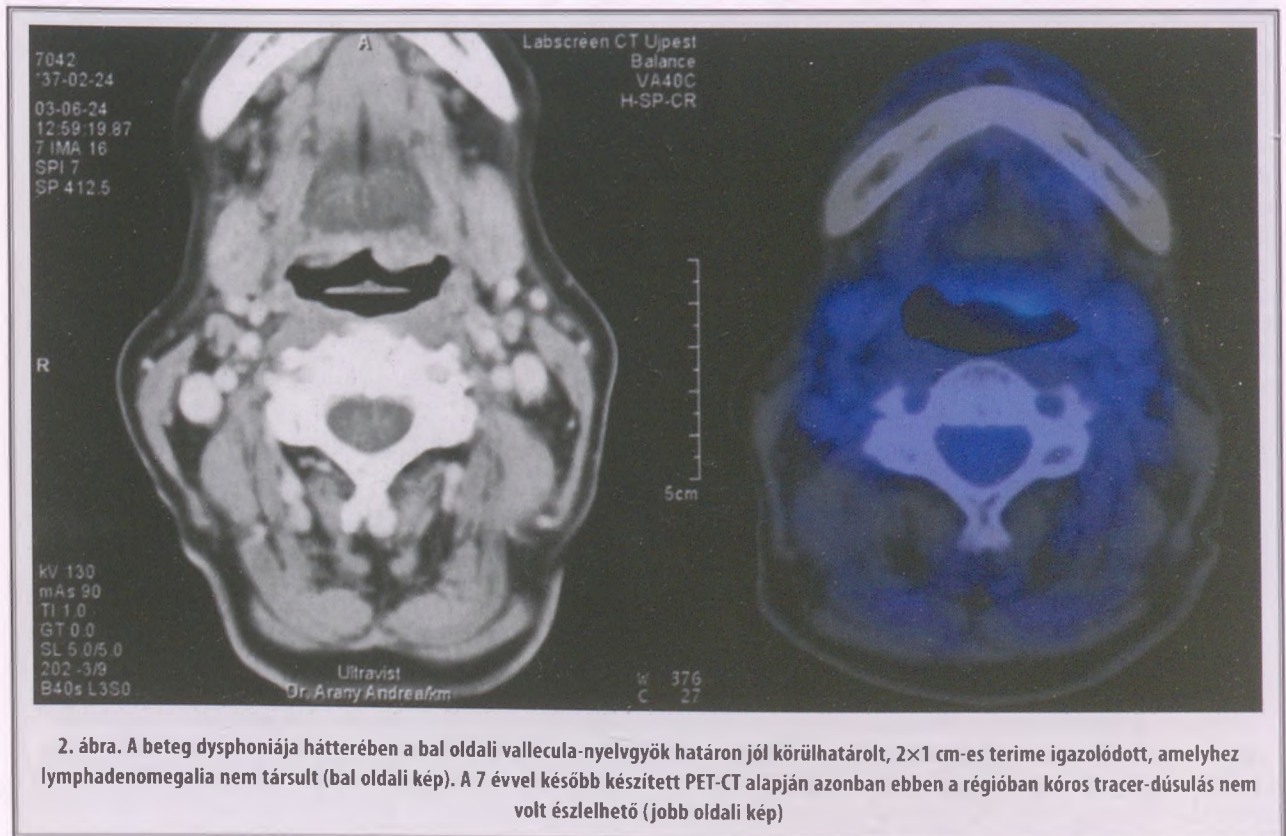
A diffúz nagy B-sejtes lymphoma diagnózisának ismeretében a nyirokcsomóstátusz és szervi érintettség tisztázásának céljából nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei CT-vizsgálatok történtek, de a csontvelővizsgálatot a beteg nem vállalta, nem jelent meg a tervezett időpontban. A CT-vizsgálatok alapján kóros méretű nyirokcsomó sehol nem ábrázolódott. A panaszmentes betegnél fél évvel később kontroll nyaki, mellkasi, hasi és kismedencei CT-vizsgálat történt, lymphadenomegalia ezen vizsgálatok alapján sem volt igazolható.

2004-ben, azaz a diagnózis megszületése után egy évvel a hematológiai kontrollvizsgálaton a beteg továbbra is panaszmentes volt, B-tünetek nem álltak fenn, fizikálisan kóros eltérés nem volt észlelhető, noha a beteg kérésére aktív hematológiai kezelésben nem részesült. Vérképében és a laboratóriumi paraméterekben kóros eltérés nem volt. A kontroll nyaki és mellkasi CT-vizsgálat kóros

nyirokcsomót nem jelzett. A negatív státuszt a fizikális fül-orr-gégészeti vizsgálat is megerősítette, lokális progresszió jelei nem voltak észlelhetők.

Tekintettel azonban arra, hogy az ilyen típusú indolens viselkedés DLBCL-re nem jellemző, a nyelvgyöki biopsziás minta histológiai revíziója céljából a mintát hematopatológiai laboratóriumba küldtük. Az ismételt vizsgálat a DLBCL aktivált B-sejt-szerű immunfenotípussal bíró immunoblastos variánsát jelölte meg. A daganatsejtek gyenge fokális CD20- és CD38-, relatíve homogen, citopazmatikus CD79a-, kiterjedt MUM-1- és bcl-2- és citopazmatikus Ig-kappa könnyűlánc pozitivitást mutattak, a CD5, EBV-LMP1, bcl-6 és CD10 negatívnak bizonyult (1. ábra).

A beteg a továbbiakban a hematológiai kontrollvizsgálatokon hívásra sem jelent meg. 2010 áprilisában a fül-orr-gégészeti kontrollvizsgálaton panaszmentes állapotban jelentkezett, és negatív laboratóriumi vizsgálatok (normális LDH- és béta<sub>2</sub>-mikroglobulin-szint) mellett negatív fül-orr-gégészeti státusz volt észlelhető. Az ellenőrző nyaki CT-vizsgálat azonban apró kontraszthalmozó terimét írt le a nyelvgyökben, amely lehetett a biopsziás mintavételi beavatkozás műtéti reziduuma, de lokális recidíva is, és egy patológiás méretű nyirokcsomót a mediastinumban. A lymphoma kiújulását megítélendő PET-CT vizsgálatot végeztünk, amely a mediastinalis nyirokcsomókat reaktívnek ítélte meg, nyelvgyöki malignitásra utaló aktivitásfokozódás viszont egyáltalán nem volt megfigyelhető (2. ábra). A beteg ezután 2010 novemberében jelent meg hematológiai és fül-orr-gégészeti kontrollvizsgálaton, panasz- és tünetmentes volt, a laboratóriumi leletek normálisak voltak. 2011 márciusi telefonos érdeklődés alapján pedig közérzete jó volt, B-tünetei nem voltak.



2. ábra. A beteg dysphoniája háttérében a bal oldali vallecula-nyelvgyök határon jól körülhatárolt, 2x1 cm-es terime igazolódott, amelyhez lymphadenomegalia nem társult (bal oldali kép). A 7 évvel később készített PET-CT alapján azonban ebben a régióban kóros tracer-dúsulás nem volt észlelhető (jobb oldali kép)

Összefoglalva, egy extranodális, aktivált B-sejtes, kezeletlen DLBCL spontán regressziójának és 8 éve tartó komplett remissziójának lehet(t)ünk – a beteg akaratából passzív – szemlélői.

## Megbeszélés

Spontán tumorregresszióról beszélünk, ha egy malignus daganat kezelés nélkül részlegesen vagy teljesen regrediál.<sup>20</sup> A spontán regrediáló tumorok az irodalomban Saint Peregrine-tumorként is ismeretesek: az elnevezés egy legendából fakad, amely szerint a XIV. század elején egy Saint Peregrine nevű fiatal lelkésznek, agresszív csontdaganat miatt, vitális indikációval az alsó végtagját tervezték amputálni. A lelkész a beavatkozás előtti egész éjszakán fohászkodott, másnapra pedig imái meghallgatásra találtak – a daganat maradéktalanul eltűnt.

Fontos azonban megjegyeznünk, hogy a legtöbb beteg sajnos idővel relabál, azaz nem a malignoma végleges gyógyulásáról van szó. Spontán tumorregressziót leggyakrabban hypernephroma, neuroblastoma, melanoma malignum, emlőtumor és leukemia/lymphoma esetén figyeltek meg.<sup>24</sup> Bár mindegyik daganatnál más-más mechanizmus dominál, felsorolás szintjén szemléltetjük a tumorregresszió alapjául szolgáló főbb mechanizmusokat (1. táblázat).

Lymphomák esetében a spontán regresszió kiváltó okaként bakteriális vagy vírusinfekció,<sup>10</sup> illetve a gazdaszervezet tumor ellen irányuló fokozott immunválasza jelölhető meg.<sup>8,11,16</sup> A non-Hodgkin-lymphoma kórlefolyása során kialakuló spontán remisszió kialakulásában nagy szerepe van a gazdaszervezet éphez minél közelebb álló immunrendszerének. Erre utalnak azok a megfigyelések, amelyeket a szervtranszplantált, illetve az AIDS-es betegeknél kialakuló, Epstein-Barr-vírus-asszociált lymphoma kórlefolyása során tettek. Míg az EBV-asszociált lymphoma szervtranszplantált betegekben az immunszuppresszív terápia befejezése után spontán regrediál, addig AIDS-es betegekben – azaz az immundeficiens státusz irreverzibilitása folytán – a virális infekció kapcsán akvirált lymphoma spontán regressziója nem figyelhető meg.<sup>8</sup>

Noha low grade lymphomák esetén a spontán regresszió gyakorisága mintegy 5–15%, agresszív

lymphomák esetén extrém ritkán lehet spontán regressziót megfigyelni, *Gattiker és mtsai* ezt az arányt a nyolcvanas években közzétett, 69 diffúz lymphomás eseten alapuló retrospektív vizsgálatuk szerint 2%-ra teszik. A gyakorlatban egy malignus lymphoma diagnózisának megszületése után azonnal tumorelles kezelés indul, így a napjainkban előforduló NHL-k spontán regressziós aránya ismeretlen, csak kazuisztikákból lehet értesülni ilyen esetekről. *Abe és mtsai* 2007-ben közölt cikkében 15 spontán regrediáló agresszív lymphoma esetét elemezték.<sup>1</sup> A 15 esetből 8 extranodális lokalizációjú volt. A spontán tumorregresszióra utaló tendencia általában 2 héttel a biopszia után kerül felismerésre. Ha a visszamaradt nyirokcsozó ennyi idő alatt jelentős méretbeli csökkenést mutat, érdemes lehet a „figyelő várakozás” stratégiáját követni.

A malignus orális lymphomák ritka entitások, a szájüregi carcinomáknak csupán 2–5%-át teszik ki, ugyanakkor a harmadik leggyakrabban előforduló orális malignomák.<sup>9</sup> A fej-nyak régió extranodális B-sejtes non-Hodgkin-lymphomái a nyelvgyökből, légyszájpadból, tonsillákból vagy nasopharynxből eredhetnek, változatos tünetekkel jelentkezhetnek. Az irodalomban néhány esetben beszámoltak spontán (lokális excíziót vagy csupán biopsziás mintavételt követően) regrediáló orális lymphomákról.<sup>7,19,23</sup>

Esetünkben a dysphoniát okozó nyelvgyöki terime hisztológiai vizsgálata során igazolódott a DLBCL, az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján annak is a kedvezőtlenebb, aktivált B-sejtes fenotípusa.<sup>3</sup>

A DLBCL a non-Hodgkin-lymphomák leggyakrabban előforduló formája, de önmagában is rendkívül heterogén entitás: a betegek 40%-a jól reagál a napjainkban alkalmazott kezelésre, de közel a felük túlélési esélyein nem lehet javítani. A tumor igen eltérő viselkedésének eredetét 2000-ben egy amerikai kutatócsoport a DLBCL molekuláris heterogenitásának tulajdonította,<sup>2</sup> ennek pontosabb megismerésére pedig génexpressziós vizsgálatokat végzett. Akkor két, molekulárisan eltérő formáját jelölték meg a DLBCL-nek, amelyek a B-sejt-differenciálódás különböző stádiumait tükrözték. Az egyik forma a csíracentrumsejtes, a másik pedig az *in vitro* aktivált B-sejtekhez hasonló génexpressziós mintázattal bíró, akti-

1. táblázat. Spontán tumorregresszióhoz vezető folyamatok *Papac* nyomán

| Spontán tumorregresszióhoz vezető folyamatok | Példa  |
|--|--|
| Immunológiai mechanizmusok                   | Kaposi-sarcoma regressziója egy psoriasis miatt szteroiddal kezelt betegen, a szteroid felfüggesztése után |
| Hormonfolyamatok                             | Melanoma malignum komplett remissziója az anyában szülés után  |
| A karcinogén faktor eliminációja             | A dohányzás elhagyása a preinvazív bronchuscc. eltűnéséhez vezetett  |
| Apoptosis                                    | IV. stádiumú neuroblastoma spontán regressziója  |
| Epigenetikai mechanizmusok                   | Genom hipo/hipermetiláció retinoblastomában  |
| Pszichológiai tényezők                       | Pszicho-neuro-immunmechanizmusok szerepe tumorok részleges regressziójában                                 |

vált B-sejtes forma. A tumor génexpresszió alapuló molekuláris osztályozása révén korábban ismeretlen és klinikai szempontból jelentősen eltérő viselkedésű altípusait lehet a daganatos betegségeknek felderíteni.<sup>14</sup> Ennek egyik jele, hogy a standard kezelést kapott betegek átlagos öt éves túlélési ideje 52% volt, ezen belül viszont a GCB típusba tartozóké 76%, míg az ABC – formába tartozóké 16% – azaz a különbség szignifikáns volt.<sup>5</sup>

A fő különbség a GCB és az ABC közt az intracelluláris szignáltranszdukció eltéréseiben gyökerezik: az előbbiben az IL-4 jelátviteli utak nagymértékben expresszálódnak, ahogy az IL-4 target-gének is, például Bcl-6 és HGAL. Ezeknek nagyarányú kifejeződése a hosszabb túlélés független prediktorai.<sup>17</sup> Az ABC típusú DLBCL-ek nagyobb proliferációs aktivitásuk folytán agresszívabb klinikai viselkedést mutatnak, már a diagnózis idején emelkedett szérum-LDH-szinttel, közepes vagy magas IPI-score-ral járnak.<sup>4</sup> Egy másik megközelítés szerint viszont az ABC típusú DLBCL kedvezőtlenebb kimeneteléhez az is hozzájárul, hogy általában idősebb korú betegeknél kerül felfedezésre, mint a GCB típusú DLBCL, azaz már önmagában egy rosszabb IPI-score-t hordoz.<sup>3,12,18</sup>

Betegünk az életkor-adaptált IPI-score alapján ugyan kis kockázatú csoportba tartozott, ám az extranodális érintettség miatt ennek a prognosztikai markernek az értékelhetősége korlátozottan volt tekinthető. A pontosabb rizikóstatus meghatározását az IPI-től független immunhisztokémiai markerek segítették: az ABC csoportba való tartozás a centroblastos morfológiai variánsnál kedvezőtlenebb kimenetelt jósol (5 éves túlélés 34%).<sup>8</sup> A két, független prognosztikai jelzőt (aaIPI és Bcl-2 + MUM-1-pozitivitás) figyelembe véve a beteg rizikóstatusa gyakorlatilag a nagy-kockázatú IPI-score-nak felelt meg.<sup>6</sup> A klinikum azonban rácafoltt minderre: mintegy 8 évig (!) tartó kezeletlen (!) állapotot követően a beteg panaszmentes, B-tünetei sincsenek, a PET-CT szerint pedig sem az elsődleges lokalizációban, sem egyebütt nem mutatható ki malignitásra utaló metabolikus aktivitásfokozódás.

A DLBCL-es irodalom figyelembevételével egyértelmű, hogy a betegeket – a génexpressziós mintázattól függetlenül – aktív immunkemoterápiában kell részesítenünk. A közölt eset ugyan biztató, de egy high grade lymphoma diagnózisának megszületésekor nem lehet azt a stratégiát követni, hogy az irodalomban ritkaságként közölt spontán regresszióban bízva az aktív kezelés megkezdését késleltessük. Lokalizált betegség esetén az immunkemoterápiás ciklusok száma csökkenthető, nyolc helyett általában három ciklusra, és azt követően lokális irradiáció mérlegelhető.<sup>19,21,22</sup> A közleményben tárgyalt betegnél, különösen a non-compliance viselkedésre tekintettel, ez a fajta csökkentett kombinált kezelés is szóba jöhetett volna.

Mindenestre a felelős onkohematológusnak nemcsak a kezelést elfogadó betegek nyomon követé-

sét kell felvállalnia, hanem a kezelésbe bele nem egyező beteg egyéni döntését is el kell tudni fogadni. A non-compliance betegek ellenőrzése és kezelése bizonyos szempontból nagyobb kihívás, mint a jól együttműködő betegeké.

## Irodalom

1. Abe R, Ogawa K, Maruyama Y, Abe M: spontaneous Regression of Diffuse Large B-cell Lymphoma Harboring Epstein-Barr Virus: A case report and Review of the Literature. *J Clin Exp Hematopathol* 2007; **47**(1): 23-26.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nat* 2000; **403**: 503-511.
3. Armitage JO: Is lymphoma occurring in the elderly the same disease? *Leuk Lymph* 2008; **49**(1): 14-16.
4. Barrans SL, Carter I, Owen RG, Davies FE, Patmore RD, Haynes AP, Morgan GJ, Jack AS: Germinal center phenotype and bcl-2 expression combined with the International Prognostic Index improves patient risk stratification in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2002; **99**(4): 1136-1143.
5. Camilleri-Broet S, Crinière E, Broet P, Delwail V, Mokhtari K, Moreau A, Kujas M, Raphael M, Iraqi W, Sautes-Fridman C, Colombat P, Hoang-Wuan K, Martin A: A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; **107**(1): 190-196.
6. Chang CC, McClintock S, Cleveland RP, Trzpcu T, Vesole D, Logan B, Kajdacsy-Balla A, Perkins SL: Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* (2004); **28**: 464-470.
7. Daly RM, Healy CM, Toner ME, Flint SR: Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma in the oral cavity after incisional biopsy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; **46**: 223-225.
8. Drobyski WR, Qazi R: Spontaneous regression in non-Hodgkin's lymphoma: clinical and pathogenic considerations. *Am J Hem* 1989; **31**: 138-141.
9. Evans LS, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet* 2003; **362**: 139-146.
10. Fujimoto K, Endo T, Nishio M, Obara M, Yamaguchi K, Takeda Y, Goto H, Kasahara I, Sato N, Koike T: Complete remission of splenic marginal zone lymphoma after an acute flare-up of hepatitis B in a hepatitis B virus carrier. *Int J Hematol* 2009; **90**: 601-604.
11. Gattiker HH, Wiltshaw E, Galton DAG: Spontaneous regression in non-Hodgkin's lymphoma. *Canc* 1980; **45**: 2627-2632.
12. Gutiérrez A, Mestre F, Perez-Manga G, Rodríguez J: Diffuse large B-cell lymphoma in the older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; **78**(1): 59-72.



13. **Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors M, Armitage JO, Chan WC:** Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; **103**(1): 275-282.
14. **Iqbal J, Liu ZF, Deffenbacher K, Chan WC:** Gene expression profiling in lymphoma diagnosis and management. *Best Pract & Res Clin Haem* 2009; **22**: 191-210.
15. **Koga M, Kusakawa J, Hayabuchi N:** Spontaneous regression of extranodal malignant lymphoma occurred in the gingiva. *Oral Onc* 2003; **39**: 323-324.
16. **Krikorian JG, Portlock CS, Cooney DP, Rosenberg SA:** Spontaneous regression of non-Hodgkin's Lymphoma: a report of nine cases. *Canc* 1980; **46**: 2093-2099.
17. **Lu X, Nechushtan H, Ding F, Rosado ME, Singal R, Alizadeh AA, Lossos IS:** Distinct IL-4-induced gene expression, proliferation, and intracellular signaling in germinal center B-cell like and activated B-cell -like diffuse large-cell lymphomas. *Blood* 2005; **105**: 2924-2932.
18. **Liu Y, Xu F, Zhuang H, Lai K, Xie D, Luo D, Li L, Luo X, Xu J, Zhang M, Zhang F, Li H:** Clinicopathologic significance of immunophenotypic profiles related to germinal center and activation B-cell differentiation in diffuse large B-cell lymphoma from Chinese patients. *Hum Path* 2008; **39**: 875-884.
19. **Miller TP, Unger JM, Spier CM:** Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved -field radiotherapy for limited -stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014) *Blood* 2004; **104**: 48a.
20. **Papac RJ:** Spontaneous regression of cancer. *Canc Treatm Rev* 1996; **22**: 395-423.
21. **Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, Rimsza LM, Fisher RI, Miller TP:** Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved -field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2258-2263.
22. **Pfreundschuh M:** How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; in press, DOI 10.1182/blood-2010-07-259333.
23. **Savarrio L, Gibson J, Dunlop DJ, O'Rourke N, Fitzsimons EJ:** Spontaneous regression of an anaplastic large cell lymphoma in the oral cavity: first reported case and review of the literature. *Or Onc* 1999; **35**: 609-613.
24. **Sengupta N, MacFie TS, MacDonald TT, Pennington D, Silver AR:** Cancer immunoediting and „spontaneous” tumor regression. *Path Res and Pract* 2010; **206**: 1-8.

Levelezés cím: Dr. Sári Eszter  
 Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.  
 E-mail: sarieszter@gmail.com



komolyzenei  
fesztiválok

kulturális  
rendezvények



kongresszusok  
konferenciák  
szimpóziumok



[www.regio10.hu](http://www.regio10.hu)

„RÉGIÓ-10” Kft.

cím:  
postacím:  
telefon/fax:  
web:

KONGRESSZUSI IRODA

6720 Szeged, Dugonics tér 12.  
6701 Szeged, Pf.: 898  
+36 62 710 500  
[www.regio10.hu](http://www.regio10.hu)

# TIROZINKINÁZ-GÁTLÓK

Dr. Eggenhofer Judit

Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest

Magy Belorv Arch. 2011; 64. 177–184.

## Növekedési faktorok

A növekedési faktorok a normális és a daganatos sejtek növekedési és proliferációs folyamatában kulcsfontosságú szerepet játszó természetes anyagok. A növekedési faktorok a rákos sejtek membránján elhelyezkedő, számukra specifikus receptorokon megkötődve egy üzenetátvivő rendszer működését indítják be, amely eljutva a sejtmaghoz sejtosztódást indít el. A rákos daganatok növekedését elősegítő növekedési faktorok gátlói a biológiai terápia jelentős képviselői.

Számos növekedési faktort gátló ismert, amelyek közül az alábbiakat emeljük ki:

- *epidermális növekedési faktor* (EGF, epidermal growth factor): a sejtnevekedést kontrollálja;
- *vaszkuláris endoteliális növekedési faktor* (VEGF, vascular endothelial growth factor): a vérerek képződését kontrollálja;
- *vérlemezke-eredetű endoteliális növekedési faktor* (PDGF, platelet derived endothelial growth factor): a vérerek képződését és a sejtnevekedését kontrollálja;
- *fibroblaszt növekedési faktor* (FGF, fibroblast growth factor): a sejtnevekedést kontrollálja.

A növekedésifaktor-gátlók a rákos sejtek osztódását és fejlődését három módon gátolhatják. Vagy csökkentik a szervezetben a növekedési faktor szintjét, vagy blokkolják a rákos sejten a növekedési faktor receptorát, vagy a növekedési faktor receptoron történő megkötődése által kiváltott szignált gátolják.

A növekedésifaktor-inhibitorok közül a tirozinkináz-gátlók az onkológia sikeres gyógyszerei.

## Tirozinkináz-gátlók

A tirozinkináz-gátlók különböző proteinek foszforilációján keresztül a szignáltranszdukciós kaszkádok aktivitását blokkolják. Ezért tirozinfoszforiláció-inhibitoroknak is nevezik őket. Ebből ered a gyakran használt rövidített név, a tyrphostin. Az 1988-ban végzett szisztémás kutatás eredményként sikerült egy olyan kis molekulású tirozinfoszforilációt gátlót kifejleszteni, amely ugyan nem gátolta a proteinkinázokat, de különbséget tett az EGFR kináz domén és az inzulinreceptorok között.<sup>3,4</sup>

## Tirozinkináz-gátlók mint onkológiai készítmények hatóanyagai

### *Imatinib (Glivec készítmények)*<sup>1</sup>

A csoport első képviselője. Protein-tirozinkináz inhibitor. Hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz *in vitro*, celluláris szintű és *in vivo* vizsgálatokban. A Bcr-Abl-pozitív sejtvonalak és a Philadelphia-kromoszóma-pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál. Gátolja még a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), az őssejtfaktor (SCF) tirozinkináz-receptorait.

Orálisan alkalmazva gyorsan felszívódik. Biohasznosulása 98%-os. Az AUC-szint nagy egyéni variabilitást mutatott. Az erősen zsíros ételek kismértékben csökkentik felszívódását az éhomi értékekhez képest.

Fő metabolitja, az N-dimetil-piperazin származék is farmakológiai hatással rendelkezik.

*Terápiás javallatai* a Glivec készítmények alkalmazási előírása szerint:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma (Bcr-Abl)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek és gyermekek kezelésére, akiknek a csontvelő-transzplantáció első vonalbeli kezelésként nem jön szóba;
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa-interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő felnőttek vagy gyermekek kezelésére;
- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőtt betegek kezelésére, kemoterápiával kiegészítve;
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelésére, monoterápiaként;
- PDGFR (platelet derived growth factor receptor) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelésére;
- FIP1L1-PDGFR átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelésére.

*Alkalmazása javallott:*

- felnőttek Kit (CD117)-pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gasztrointesztinális stromális daganatainak (GIST) kezelésére;
- olyan felnőtt betegek Kit (CD117)-pozitív gasztrointesztinális stromális daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akikben jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata kicsi vagy nagyon kicsi;
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

*Az alkalmazás módja:* A Glivec-terápiát a hematológiai malignitások vagy malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

*Gyermekek és serdülőkorúak:* imatinibkezelés esetén gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál leírtak retardált növekedést. A tartós imatinibkezelésnek a gyermekek növekedésére kifejtett késői hatásai nem ismertek, ezért az imatinibkezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt.

*Májkárosodásban:* a májfunkciós tesztek (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizendők a Glivec-kezelésben részesülő betegekben.

*Vesekárosodásban:* beszűkült vesefunkciójú betegekben az imatinib plazmaexpozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezekben a betegekben megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa-glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Beszűkült vesefunkciójú betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése óvatosságot igényel.

*Terhességben:* bár az állatokon végzett kísérletekben reprodukciós toxicitás jelentkezett, a magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert. Terhes nőknél történő alkalmazhatóságára vonatkozóan nincs megfelelő adat. A terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget fel kell világosítani a foetusra gyakorolt potenciális veszélyről. Fogamzóképes nőknél a kezelés alatt hatások fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.

*Szoptatás időszakában:* korlátozott információ áll rendelkezésre az imatinib emberi anyatejbe történő átjutásáról. Két szoptató nőben végzett vizsgálatban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A tej/plazma arányt egyetlen betegben vizsgálták, az érték imatinib esetén 0,5, metabolitja esetén 0,9 volt, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be az anyatejbe. Tekintettel az imatinib és a me-

tabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan csekély lesz (a terápiás adag kb. 10%-a). Mivel azonban ennek a kis dózisnak sem ismert a csecsemőkre kifejtett hatása, az imatinibet szedő nők nem szoptathatnak.

*A Glivec készítmények orphan gyógyszerek.* Az ún. orphan drugs, magyar nevükön ritka betegségek gyógyszerei olyan betegségek gyógyszerei, amelyek az Európai Unió tagállamai 10000 lakosára számítva maximálisan ötnél jelentkezhetnek. Ez az ún. kötelező prevalencia ( $\leq 5/10000$ ). Az orphan gyógyszerek kifejlesztésének, bevezetésének, forgalomba hozatalának költségei az igen kis betegszám és az ebből eredendő alacsony forgalom miatt nem térülnek meg. A gyógyszercégeknek, hogy vállalkozzanak orphan gyógyszerek kifejlesztésére, azaz hogy a ritka betegségekben szenvedők is részesülhessenek megfelelő gyógyszeres terápiában, az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) létrehozta a ritka betegségekkel foglalkozó bizottságot (Committee for Orphan Medicines Products, COMP), melyen belül az ide sorolható gyógyszerek kifejlesztésével foglalkozó cégeknek számtalan szakmai és anyagi segítséget nyújt.

*Dazatinib (Sprycel filmtabletta)<sup>1</sup>*

A dazatinib a nevét a Bristol-Myers Squibb gyógyszer cég neves kutató vegyészéről, *Jagabanhu Da*-ról kapta.

Orálisan aktív tirozinkináz-gátló. Gátolja a Bcr-Abl kinázt és az SRC-családba tartozó kinázokat, valamint számos más onkogén kinázt. Nem gátolja az erbB kinázok közül az EGFR és a HER2 kinázt. Egyaránt kötődik a Bcr-Abl enzim inaktív és aktív formájához.

Számos klinikai vizsgálata közül a 2006-ban végzett I. fázisú vizsgálatába olyan krónikus myeloid leukaemiában (CML) szenvedő betegeket vontak be, akik az előzetes imatinibkezeléssel szemben rezisztensek voltak, vagy ezt a kezelést nem tolerálták. Komplet hematológiai válasz jelentkezett 40, krónikus fázisban levő CML-ben szenvedő beteg közül 37-nél, míg jelentős hematológiai válasz volt tapasztalható 44 akcelerált és blasztos fázisú CML-es vagy Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+) ALL-es betegnél. Klinikai vizsgálataiba összesen 2240 beteget vontak be, közülük 23% volt 65 éves vagy idősebb és 5% volt 75 éves vagy idősebb.

Orálisan adva gyorsan szívódik fel és csúcskoncentrációját 0,5–3 órán belül éri el. Átlagos terminális felezési ideje betegekben kb. 5-6 óra.

*Terápiás javallatai* a Sprycel filmtabletta alkalmazási előírása szerint:

Felnőtt betegek kezelésére javallt:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph+) krónikus fázisban levő krónikus myeloid leukaemia (CML) esetén;

- krónikus, akcelerált vagy blasztos fázisú CML esetén olyan betegeken, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták, beleértve az imatinib-mezilát-kezelést is.
- Ph+ akut lymphoblastos leukaemia (ALL) és lymphoblastos CML esetén, olyan betegeknél, akik az előzetes terápiával szemben rezisztensnek bizonyultak vagy azt nem tolerálták.

(Hatásosságának értékelése folyamatban van számos egyéb rosszindulatú daganatos betegségben, így például előrehaladott prosztatákban.)

*Az alkalmazás módja:* A terápiát a leukaemia diagnosztizálásában és terápiájában jártas orvosnak kell megkezdenie.

A SPRYCEL filmtablettát szájon át kell alkalmazni. A bőrrel való érintkezés kockázatának minimalizálása érdekében azokat egészben kell lenyelni. A tablettákat tilos összetörni vagy szétvágni. Étkezéskor vagy attól függetlenül bevehető, de következetesen vagy reggel, vagy este kell bevenni.

A filmtabletta segédanyagként laktózt tartalmaz, ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intolerancia, Lapp laktáz-hiány vagy glukóz-galaktóz malabszorpció fennállásakor nem szedhető.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

*Idős betegek:* klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket ebben a korcsoportban nem figyeltek meg. Idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra.

*Gyermekekben:* biztonságosságát és hatékonyságát 18 életév alatti gyermekek és serdülőkorúak esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok gyermekekben történő alkalmazhatóságára vonatkozóan. Az Európai Bizottság (European Commission, EC) 1901/2006 számú rendeletének hatályba lépését (2007. január 26.) követően a centrális törzskönyvi eljárással bevezetésre kerülő készítmények törzskönyvezéséhez kötelező gyermekekben történő klinikai vizsgálatok végzése. Néhány esetben azonban, így például a felnőttekben végzett klinikai vizsgálatok elhúzóására hivatkozva, a gyógyszercég halaszthatja a gyermekvizsgálatokat, vagy felmentést kaphat ezek elvégzése alól olyan esetben, amikor igazolja, hogy a szóban forgó készítmény a későbbiekben biztosan nem kerül alkalmazásra gyermekekben. A SPRYCEL filmtabletta esetében az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) halasztást engedélyezett a vizsgálatok eredményeinek benyújtására vonatkozóan a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál, Philadelphia-kromoszóma (Bcr-Abl transzlokáció)-pozitív krónikus myeloid leukaemia és Philadelphia-kromoszóma (Bcr-Abl transzlokáció)-pozitív akut lymphoblastos leukaemia esetén.

*Májkárosodásban:* enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek a javasolt kezdő

adagot kaphatják. A későbbiekben azonban a készítményt fokozott óvatossággal kell alkalmazni.

*Vesekárosodásban:* nem végeztek klinikai vizsgálatokat csökkent vesefunkciójú betegeknél. Mivel a dazatinib és metabolitjai vese-clearance-e 4% alatti, veseelégtelenség esetén nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

*Terhesség alatt:* nem áll rendelkezésre terhes nőkben való alkalmazhatóságára megfelelő adat. Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A terhesség ideje alatt alkalmazására csak akkor kerülhet sor, ha ennek szükségessége egyértelműen igazolt. Amennyiben sor kerül terhesség alatti alkalmazására, akkor a beteget fel kell világosítani a magzatot érintő esetleges kockázatokról.

*Szoptatás időszakában:* nincs elegendő információ arra nézve, hogy a dazatinib kiválasztódik-e az emberi vagy az állati anyatejbe. Fizikai-kémiai és rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok arra utalnak, hogy a dazatinib kiválasztódhat az anyatejbe, ezért a kockázat nem zárható ki szoptatott csecsemők esetében. A dazatinib-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

*Termékenység:* nem ismert, hogy a dazatinib milyen hatással van a spermára, ezért a kezelés alatt a nemi életet élő férfiaknak és nőknek egyaránt hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

*A Sprycel filmtabletta orphan készítmény.*

*Nilotinib (Tasigna kemény kapszula)<sup>1</sup>*

A nilotinib a Bcr-Abl tirozinkináz aktivitásának hatékony gátlója mind sejtvonalakban, mind primer Philadelphia-kromoszóma-pozitív leukaemiasejtekben. A hatóanyag nagy affinitással kötődik az ATP-kötő helyhez.

A nilotinib plazma-csúcskoncentrációja 3 órával az orális beadást követően alakul ki. Felszívódása az orális bevételt követően kb. 30%-os. Egészséges önkénteseken vizsgálva a C<sub>max</sub> 112%-kal, a szérumkoncentráció – idő görbe alatti terület (AUC) 82%-kal nőtt telt gyomor esetében az éhgyomorra történő bevételhez képest. Biohasznosulása telt gyomor esetében 30 perccel, illetve 2 órával az étkezést követően 29%-kal, illetve 15%-kal emelkedett.

*Terápiás javallatai* a Tasigna kemény kapszula alkalmazási előírása szerint

- Felnőtt betegek kezelésére javallt újonnan diagnosztizált, Philadelphia-kromoszóma-pozitív, krónikus myeloid leukaemia (CML) krónikus fázisában.

*Az alkalmazás módja:* A terápiát csak CML-ben szenvedő betegek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos indíthatja el.

A Tasigna kapszula laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

**Időskorban:** a Tasigna klinikai vizsgálataiban a bevont betegek mintegy 12%-a volt 65 éves vagy idősebb. A 65 év feletti életkorban nem figyeltek meg jelentős eltéréseket a hatásosságra, illetve a biztonságosságra vonatkozóan a 18–65 év közötti életkorhoz viszonyítva.

**Gyermekkorban:** a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt alkalmazása gyermekkorban nem javasolt.

**Vesekárosodásban:** célzott klinikai vizsgálatokat nem végeztek. Mivel a nilotinib és metabolitjai nem a vesén keresztül választódnak ki, ezért vesekárosodás fennállásakor nem várható a teljestest-clearance csökkenése.

**Májkárosodásban:** a májkárosodás mérsékelten befolyásolja a nilotinib farmakokinetikáját. Bár májkárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása, de alkalmazása ebben a betegpopulációban óvatosságot igényel.

**Fogamzóképes nők:** a fogamzóképes nőknek a Tasigna-kezelés alatt hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

**Terhességben:** állatkísérletekben reprodukív toxicitás volt kimutatható. Terhesség alatti alkalmazhatóságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat. Terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha a beteg klinikai állapota ezt szükségessé teszi. Amennyiben sor kerül a terhesség alatti alkalmazására, a beteget tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt potenciális kockázatról.

**Szoptatás időszakában:** nem ismert, hogy kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az állatkísérletek toxikológiai adatai szerint a nilotinib kiválasztódik az anyatejbe. Az újszülötteket/csecsemőket érintő kockázat nem zárható ki, ezért a szoptatás időszakában nem alkalmazható.

**Termékenység:** hím és nőstény patkányokban végzett állatkísérletek termékenységre kifejtett hatást nem mutattak.

*A Tasigna kemény kapszula orphan készítmény.*

## Gefitinib (Iressa filmtabletta)<sup>1</sup>

A gefitinib az első szelektív EGFR-tirozinkináz-gátló.

A gefitinib az epidermális növekedésifaktor-receptor-tirozinkináz szelektív, kis molekulájú inhibitora, és bármely terápiás vonalban hatékony kezelést biztosít olyan betegek számára, akiknél a tumorban az EGFR-tirozinkinázt aktiváló mutáció kimutatható. EGFR-mutációra negatív tumorban szenvedő betegek esetén klinikailag jelentős hatás nem mutatkozott.

Orális alkalmazását követően felszívódása mérsékelten lassú. A plazma-csúcskoncentráció az alkalmazás után 3–7 óra múlva alakul ki. Az abszolút bihasznosulás átlaga carcinomás betegekben 59%. Egészséges önkéntesekben végzett vizsgálatban, ha a

gyomorban a pH-t 5 feletti értéken tartották, az AUC 47%-kal csökkent.

**Terápiás javallatai** az Iressa filmtabletta alkalmazási előírása szerint:

- Az Iressa olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem-kissejtes tüdőcarcinómában (non-small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél fennáll az EGFR-TK (epidermális növekedésifaktor-receptor-tirozinkináz) aktiváló mutáció.

**Az alkalmazás módja:** Az Iressa-kezelést az onkoterápiában jártas orvosnak kell bevezetnie és felügyelnie.

A gefitinibexpozíciót az étkezés jelentős mértékben nem befolyásolja.

A filmtabletta laktózt tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktázhiányban, vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban

**Időskorban:** a betegek életkora miatt adagmódosítás nem szükséges.

**Gyermekkorban:** biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Gyermekpopulációban NSCLC esetén nincs releváns adat alkalmazhatóságára vonatkozóan.

**Vesekárosodásban:** nincs szükség dózismódosításra, ha a kreatinin clearance értéke >20 ml/perc. Kevés adat áll rendelkezésre olyan esetekben, amikor a kreatinin clearance értéke ≤20 ml/perc, ezért ezeknél a betegeknél elővigyázatosság javasolt.

**Májkárosodásban:** cirrhosis következtében közepes vagy súlyos (Child–Pugh B vagy C stádiumú) mértékben beszűkült májfunkció esetében a gefitinib plazmakoncentrációja megemelkedik. Ilyen esetben gondosan figyelemmel kell kísérni az esetleges nemkívánatos eseményeket. A plazmakoncentráció nem emelkedett meg azokban a betegekben, akikben a májmetasztázisok következtében az aszpartát-transzamináz- (AST), az alkalikus-foszfátáz- vagy a bilirubin szint magas volt.

**Terhességben:** terhes nőkben történő alkalmazásra nincs adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukív toxicitást mutattak Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

**Szoptatás időszakában:** nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. A gefitinib és a gefitinib metabolitjai laktáló patkányok tejében akkumulálódtak. Az Iressa alkalmazása ellenjavallt a szoptatás ideje alatt, ezért a terápia idejére a szoptatást fel kell függeszteni.

## Erlotinib (Tarceva filmtabletta)<sup>1</sup>

Az erlotinib epidermális növekedésifaktor-receptor (EGFR, más néven HER1) tirozinkináz-gátló. Haté-

konyan gátolja az EGFR intracelluláris foszforilációját. Az EGFR a normális sejtek és a ráksejtek felszínén expresszálódik. Az erlotinib az első EGFR-gátlónak, a gefitinibnek (Iressa) követő molekulája. Hatásmechanizmusuk hasonló. Az EGFR-tirozinkináz jelentős mértékben expresszálódik, és alkalmanként mutációja figyelhető meg különböző típusú ráksejtekben. Reverzibilisen kapcsolódik a receptor ATP-t kötő helyéhez.

Sikeres klinikai vizsgálatait követően került elfogadásra nem metasztázisos és metasztázisos nem-kissejtes tüdőcarcinoma kezelésére, majd ezt követően 2005-ben az FDA (U.S. Food and Drug Administration) alkalmazhatóságát kiterjesztette nem metasztázisos, előrehaladott, inoperábilis, valamint metasztázisos hasnyálmirigy-carcinoma kezelésére. (Ezek az indikációk nálunk is elfogadottak. Lásd később!)

Orális adagolás után az erlotinib csúcs plazmakoncentrációja 4 óra alatt alakul ki. Egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban az abszolút biohasznosulás 59% volt. Az orális adást követően kialakuló expozíció az egyidejűleg elfogyasztott étel hatására növekedhet.

*Terápiás javallatai* a Tarceva alkalmazási előírása szerint:

*Nem-kissejtes tüdőcarcinoma* (non-small cell lung cancer, NSCLC):

- monoterápiaként fenntartó kezelésre javasolt olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos, nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegekben, akiknek a betegsége az első vonalbeli platinaalapú kemoterápia 4 ciklusát követően stabil;
- szintén javasolt olyan, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos, nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére, akik már legalább egy eredménytelen kemoterápiás kezelésen átesetek.

*Hasnyálmirigy-carcinoma:* Gemcitabinnal kombinálva metasztázisos hasnyálmirigy-carcinomában szenvedő betegek kezelésére javasolt.

*Az alkalmazás módja:* A Tarceva-kezelést a daganatos betegségek terápiájában jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

A Tarceva filmtablettát 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után kell bevenni. A filmtabletta laktózt tartalmaz, ezért a ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glukóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban

*Gyermekkorban:* az erlotinib biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták 18 éves kor alatti betegekben. Alkalmazása gyermekek esetében nem javasolt.

*Májkárosodásban:* az erlotinib a májban metabolizálódik és az epével ürül. Bár az erlotinib-expozí-

ció közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh pontszám 7–9) szenvedő betegeknél hasonló volt a normális májfunkcióval rendelkező betegekéhez, májkárosodásban szenvedő betegekben adagolása óvatosságot igényel. Súlyos mellékhatások kialakulása esetén meg kell fontolni dózisának csökkentését, vagy a kezelés megszakítását. Biztonságosságát és hatásosságát súlyos májműködési zavarban (aszpartát-aminotranszferáz-szint [AST/SGOT] és alanin-aminotranszferáz-szint [ALT/SGPT] a normális érték felső határának 5-szörösét meghaladja) szenvedő betegekben nem vizsgálták. Súlyos májműködési zavarban szenvedő betegekben alkalmazása nem ajánlott.

*Vesekárosodásban:* az erlotinib biztonságosságát és hatásosságát vesekárosodásban szenvedő betegekben nem vizsgálták (szérumkreatinin-koncentráció a felső normálérték >1,5-szerese). Enyhe vagy közepes vesekárosodás esetén a farmakokinetikai adatok alapján az adag módosítására nincs szükség. Alkalmazása súlyos vesekárosodás esetén nem javasolt.

*Dohányzó betegeknél:* bizonyítást nyert, hogy a dohányzás 50–60%-kal csökkenti az erlotinib expozícióját. Az erlotinib legnagyobb tolerálható adagja 300 mg volt olyan nem-kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegekben, akik a kezelés alatt dohányoztak. Mivel az erlotinib plazmakoncentrációja csökken a dohányos betegeknél a nem-dohányzókhöz képest, ezért a dohányzó betegeknek javasolni kell a dohányzás abbahagyását.

*Terhességben:* terhes nőkben történő alkalmazásra nincs megfelelő adat. Az állatokban végzett vizsgálatok nem igazoltak teratogenitást vagy más rendelkezésre álló teratogén hatásokat. A terhességre gyakorolt káros hatás azonban nem zárható ki, mivel patkányban és nyúlban végzett vizsgálatok fokozott embrionális/foetalis letalitást mutattak ki. Az emberre vonatkozó potenciális veszély nem ismert. A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell arra, hogy kerüljék el a terhességet az erlotinibkezelés alatt. A kezelés alatt és még legalább két hétig a kezelés befejezése után hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni. A kezelés terhes nőkben csak akkor folytatható, ha az anyára vonatkozó potenciális előny meghaladja a magzatra vonatkozó kockázatot.

*Szoptatás időszakában:* nem ismert, hogy az erlotinib átjut-e az anyatejbe. Erlotinibkezelés alatt az anyákat figyelmeztetni kell, hogy az újszülöttnél potenciálisan ártalmas hatások miatt mellőzzék a szoptatást.

*Termékenység:* az állatokon végzett kísérletek nem igazoltak károsodott fertilitást. Emberben a potenciális veszély nem ismert.

*Lapatinib (Tyverb filmtabletta)<sup>1</sup>*

A lapatinib intracelluláris tirozinkináz domének inhibitora. Gátló aktivitása két onkogén, az EGFR (ErbB1) és a HER2- (ErbB2) receptoron jelentke-

zik. A receptorokról lassan válik le (300 perces vagy ennél nagyobb felezési idővel). *In vitro* és különböző állatkísérletes modellekben gátolja az ErbB által stimulált tumorsejt-növekedést.

A lapatinib plazma-csúcskoncentrációja ( $C_{max}$ ) kb. 4 órával a beadás után alakul ki. Az abszolút biohasznosulás orális alkalmazást követően nem ismert. Táplálékkal bevéve növekszik a lapatinib szisztémás expozíciója. A lapatinib AUC-értéke kb. 3-szorosára, illetve 4-szeresére (a  $C_{max}$  kb. 2,5-szeresére, illetve 3-szorosára) nőtt alacsony zsírtartalmú (5% zsír [500 kalória]), illetve magas zsírtartalmú (50% zsír [1000 kalória]) étellel történt bevitelkor.

*Terápiás javallatai* a Tyverb alkalmazási előírása szerint:

- olyan emlőcarcinomás betegek kezelésére javallt, akiknek a tumora ErbB2 (HER2) overexpressziót mutat;
- kapecitabinnal kombinációban, olyan betegek-nél, akiknek az előrehaladott vagy metasztatizáló betegsége progressziót mutat a megelőző kezelést követően, amelynél antraciklineket és taxánokat kellett tartalmaznia, továbbá ezeknek a betegeknek metasztatizáló betegségükre trasztuzumabot kellett kapniuk;
- egy aromatáz-inhibitorral kombinációban olyan, hormonreceptor-pozitív, metasztatizáló betegségben szenvedő posztmenopauzás nőknél, akiket aktuálisan nem szándékoznak kemoterápiával kezelni. A regisztrációs vizsgálatban szereplő betegek korábban nem kaptak sem trasztuzumab-, sem aromatázinhibitor-kezelést.

*Az alkalmazás módja:* A Tyverb-kezelést csak olyan orvos kezdheti el, aki már gyakorlattal rendelkezik a daganattellenes szerek alkalmazásában.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

*Időskorban:* 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetében a Tyverb és a kapecitabin alkalmazására vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

*Gyermekkorban:* alkalmazása nem javallt a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Az Európai Gyógyszerügynökség tekintet a Tyverb vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál emlőcarcinoma kezelésében.

*Veseelégtelenségben:* nem szükséges dózismódosítás enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Súlyos veseelégtelenség esetén óvatosság szükséges, mivel ebben a populációban nincsenek tapasztalatok

*Májelégtelenségben:* alkalmazását le kell állítani, ha a májfunkció romlása jelentős, és a kezelést nem szabad ismételt megkezdeni. Közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegek esetén a fokozott gyógyszer-expozíció miatt óvatosan kell alkalmazni. Májelégtelenségben szenvedő betegeknek vonatkozóan nem

áll rendelkezésre elegendő adat arról, hogy esetükben szükséges-e a dózis módosítása.

*Terhességben:* terhességben történő alkalmazhatóságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat. Az állatkísérletek reprodukciós toxicitást mutattak. Emberben a potenciális veszély nem ismert. Terhesség ideje alatt csak nagyon indokolt esetben adható. Fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

*Szoptatás időszakában:* nem ismert, hogy kiválasztódik-e az anyatejbe. Tyverb-terápia alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

A Tyverb ún. „ideiglenes forgalomba hozatali engedéllyel” (conditional approval) rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy – bár centrális törzskönyvi eljárással bevezetésre került – de a gyógyszercélinek a készítményre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) évente felülvizsgálja a készítményre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

*Szunitinib (Sutent kemény kapszula)<sup>1</sup>*

A szunitinib orálisan alkalmazható, ún. multi-receptoreális proteinkináz gátló, mivel több, a daganatnövekedésben, a neoangiogenezisben és a daganatáttek progressziójában szerepet játszó receptor-tirozinkináz (RTK) gátlója. Kiemelendő, hogy a trombocita-eredetű növekedésfaktor-receptorokat (PDGFR $\alpha$  és PDGFR $\beta$ ), a vaszkuláris endoteliális növekedésfaktor-receptorokat (VEGFR1, VEGFR2 és VEGFR3) gátolja. Ezek mellett az össejtfaktor-receptort (KIT), az Fms-szerű tirozinkináz-3-at (FLT3), a kolóniastimulálófaktor-receptort (CSF-1R) és a glia-sejtvonalból származó neurotrop faktor-receptort (RET) is gátolja.

A szunitinib orális alkalmazása után a plazma-csúcskoncentráció általában 6–12 óra múlva alakul ki. Fő metabolitjának hatékonysága az anyavegyületéhez hasonló.

A szunitinib volt az első tirozinkináz-gátló, amely egy időben megkapott két rákellenes indikációt.

*Terápiás javallatai* a Sutent kemény kapszula alkalmazási előírása szerint:

- *Gasztrointesztinális stromatumor (GIST):* Gasztrointesztinális stromából kiinduló, nem reszekálható és/vagy metasztatizáló malignus tumorok (GIST) kezelésére javallt felnőtteknél, rezisztencia vagy a beteg intoleranciája miatt sikertelen imatinib-mezilát kezelést követően.
- *Metasztázisos vesesejtes carcinoma (MRCC):* Előrehaladott és/vagy metasztatizáló vesesejtes carcinoma (MRCC) kezelésére javallt felnőtteknél.
- *A pancreas neuroendokrin daganatai (pNET):* A pancreas nem reszekálható vagy metasztatizáló, jól differenciált, progrediáló neuroendokrin daganatainak a kezelésére javallt felnőtteknél.



A Sutent első vonalbeli kezelésként történő alkalmazására vonatkozóan csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

*Az alkalmazás módja:* A szunitinibbel történő kezelést daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

Étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető. Biohasznosulását a gyomor teltsége nem befolyásolja.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

*Gyermekkorban:* biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti betegekben klinikailag nem igazolták. Alkalmazása gyermekekben nem javasolt.

*Időskorban (≥65 év):* klinikai vizsgálatokban a szunitinibkezelést kapó betegek egyharmada 65 éves vagy annál idősebb volt. Nem észleltek jelentős különbséget a biztonságosság és a hatásosság vonatkozásában fiatalabb és idősebb betegek között.

*Májelégtelenségben:* a kezdő adagolás módosítása nem ajánlott, ha a kezelésben enyhe és közepes fokú (Child–Pugh A és B stádium) májkárosodásban szenvedő betegek részesülnek. Súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán adat nem áll rendelkezésre.

*Veseelégtelenségben:* enyhe vagy súlyos vesekárosodásban vagy hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESDR) szenvedő betegekben nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A későbbi dózismódosításoknál az egyéni biztonságosságot és tolerabilitást kell figyelembe venni.

*Terhességben:* állatkísérletekben reprodukciós toxicitást, magzati malformációkat észleltek. Terhes nőkben nem végeztek vizsgálatokat. A Sutent nem adható terhesség alatt, valamint olyan nőknek, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást, kivéve, ha a várható előny meghaladja a magzati károsodás kockázatát. Ha terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a kezelés alatt esik teherbe, akkor tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás veszélyéről. Fel kell hívni a reproduktív korban levő nők figyelmét arra, hogy Sutent-kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazzanak és kerüljék el a teherbe esést.

*Szoptatás időszakában:* a szunitinib és/vagy metabolitjai patkányokban kiválasztódnak az anyatejbe. Nem ismert, hogy a humán anyatejbe is kiválasztódnak-e. A Sutent-kezelés alatt nem szabad szoptatni.

*Termékenység:* állatkísérletes megfigyelések arra utalnak, hogy a Sutent-kezelés veszélyeztetheti a férfi és női termékenységet.

*Szorafenib (Nexavar filmtabletta)<sup>1</sup>*

Kis molekulású, multikináz-inhibitor. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatokban is anti-proliferatív és anti-angiogén hatásának bizonyult. Gátolja a tumorsejtek

ben lévő célpontok aktivitását (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT és FLT-3), illetve a daganat érellátását (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 és PDGFR-β). (A RAF kinázok szerin/treonin kinázok, míg a c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 és a PDGFR-β receptor-tirozinkinázok).

A Nexavar tablettá biohasznosulása a bevételt követően az orális oldatához viszonyítva 38–49%. Abszolút biohasznosulása nem ismert. Maximális plazma-koncentrációja orális bevételt követően körülbelül 3 órán belül alakul ki. Zsíros étellel együtt bevéve felszívódása 30%-kal csökken az éhgyomri bevételhez képest.

*Terápiás javallatai* a Nexavar filmtabletta alkalmazási előírása szerint:

Hepatocellularis carcinoma:

- májsejt-carcinoma kezelésére javasolt.

Vesesejtes carcinoma:

- olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinómában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi alfa-interferon-, illetve interleukin-2-alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekintendők.

*Az alkalmazás módja:* A Nexavar-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie.

Nagy zsírtartalmú étrend esetében a gyógyszert legalább 1-2 órával az étkezés előtt tanácsos bevenni.

Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban

*Gyermekkorban:* nem állnak rendelkezésre adatok. Biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

*Időskorban:* 65 év feletti betegeknek nincs szükség az adagolás módosítására.

*Vesekárosodásban:* enyhe, közepes és súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására. Dializált betegek vonatkozásán nem állnak rendelkezésre adatok. Károsodott vesefunkció veszélye esetén a folyadék- és elektrolit-egyensúly ellenőrzése javasolt.

*Májelégtelenségben:* enyhe és közepes (Child–Pugh A és B) májelégtelenségben szenvedő betegekben nem szükséges az adag módosítása. Súlyos (Child–Pugh C) májelégtelenségben alkalmazhatóságára nincs adat.

*Terhességben:* állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, így például fejlődési rendellenességeket. Patkányokban kimutatták, hogy a szorafenib és metabolitjai átjutnak a placentán, és várhatóan magzati károsodást okoznak. Terhes nőkben történő alkalmazására nincs adat. A Nexavar a terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges, gondosan mérlegelve az anya állapotát és az esetleges magzati kockázat mér-

tékét. Fogamzóképes nőknek a kezelés idején hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

*Szoptatás időszakában:* állatkísérletekben a szorafenib és metabolitjai kiválasztódtak az anyatejbe. Nem ismert, hogy a humán anyatejbe kiválasztódik-e. Tekintettel arra, hogy a szorafenib károsíthatja a csecsemő növekedését és fejlődését, a szorafenib-kezelés idején a nők nem szoptathatnak.

*Termékenység:* állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a szorafenib csökkenti a hím állatok nemzőképességét, illetve a nőtények fogamzóképességét.

*A Nexavar filmtabletta orphan készítmény.*

A fentiekben bemutatott nyolc tirozinkináz-gátló már az onkológiai sikeres készítményeinek hatóanyagai.

A kutatás természetesen tovább folytatódik. A szakirodalomból több mint tíz kifejlesztés alatt álló vegyület ismert. E munka eredményeként reményeink szerint már talán a közeli jövőben is az eddigieknél hatásosabb és kevesebb mellékhatással rendelkező új molekulák jelennek meg.

#### Irodalom

1. Alkalmazási előírások ([www.ogyi.hu](http://www.ogyi.hu), [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))
2. Cancer growth blockers. CancerHelp UK
3. Gazit, A., et al: Tyrphostins 2. J Med Chem 1991; **34**: 1896-1907.
4. Orherov, N. et al: Slective inhibition of the epidermal growth factor and HER2/neu receptors by tyrphostins. J Biol Chem 1993; **268**: 11134-11142.

## A „TULASSAY”

Azt hiszem, hogy egy orvosi tankönyv harmadik kiadása már joggal előrevetítheti létrehozója személy-nevének fogalom-névvé válását a mű forgatói körében. Így halljuk vissza idősebb orvosoktól: „a Magyar-Petrányi-ból tanultam”, vagy „nekem a Kiss nagyon sokat adott”, a maiak a Szentágothai-Réthelyi-re esküsznek

Mindig sérelmeztem, hogy eltűntek olyan könyv-fogalmak, mint Lenhossék vagy Bókai, de akár Semmelweis is (miért tudnak Nyugaton 2011-ben is a XIX. század közepén írt tankönyvet az eredeti nevén megjelentetni? Lásd pl. Gray's Anatomy 38. kiadás).

De vissza a „Tulassay”-hoz. A 2007-ben megjelent kétkötetes „A belgyógyászat alapjai” c. mű, 2008-ban utánnyomásban, 2011-ben pedig teljes átdolgozásban, új fejezetekkel kiegészítve jelent meg 123 szerző közreműködésével *Tulassay Zsolt* professzor szerkesztésében.

Ahogy Réthelyi Miklós professzor, a Nemzeti Erőforrás Minisztériumának vezetője a könyv bemutatója alkalmával fogalmazott, a könyv jelentősége, hogy a belgyógyászat egységét biztosítja a hagyományörzés és a legújabb ismeretek közlésének szoros összetartásával.

A miniszter nem tagadta meg önmagát, amikor a belgyógyászat és az anatómia hasonló szerepére utalt az orvosi kurikulumban, nevezetesen mindkét diszciplína az orvostudomány, az orvosi gondolkodás alapját adja. A miniszter a továbbiakban az elektronikus könyvpiac előretörése mellett, a nyomtatott könyv kiadás jövőbeli maradandó helyét hangsúlyozta.

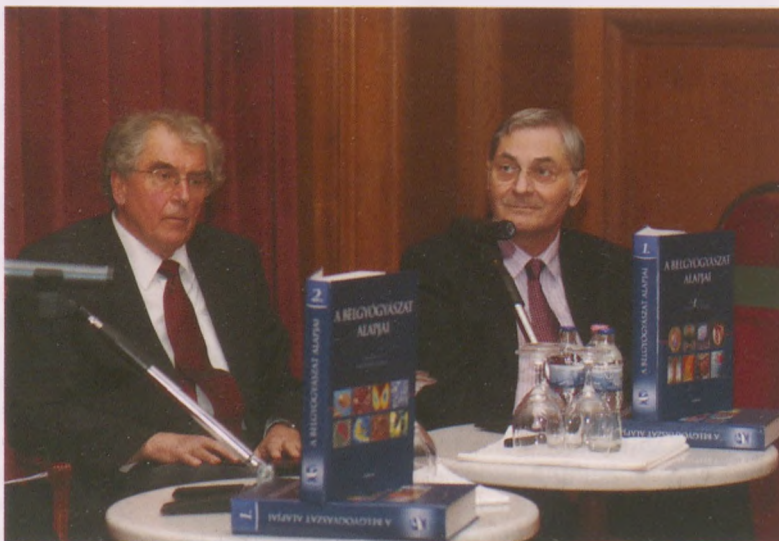
Rácz Károly professzor laudációja első helyen a szerzőknek és a szerkesztőnek szólt. A 123 szerző mindegyike szakterülete hazailag és nemzetközileg is elismert képviselője, személyük biztosíték arra, hogy fejezeteik a legkorszerűbb ismereteket adják. A szerkesztő pedig (aki a héten akadémiai székfoglalójában tett hitvallást az orvosi gondolkodásról vallott nézeteiről) felelősen, az ellentmondásokat feloldva fésülte át az egész anyagot.

A mű szisztematikus tárgyalásmódjával, az epidemiológiától, a kóroktanon, a diagnosztikán, a terápi-

án keresztül mind a belgyógyászati alapképzés, mind a szakképzés, a továbbképzés alapvető könyve.

Rácz professzor külön hangsúlyozta a szerkesztőnek a nyelvi korrekció terén végzett munkáját, mondhatnánk helyenként nyelvújító tevékenységét. Köszimert, hogy Tulassay professzor a magyar orvosi nyelv újjáteremtésének elkötelezett harcosa.

A tartalmi elemeken túl a formát, a külső megjelenítést egyetlen szó jellemzi, az elegancia – fejezte be elemzését a könyvről Rácz professzor.



Végül a könyv szerkesztője, Tulassay Zsolt professzor mondott köszönetet a 123 szerzőnek, a Medicina Könyvkiadó vezetőjének és annak munkatársainak.

Csatlakozva a miniszter gondolataihoz, a nyomtatott könyv szupremáciájára hívta fel a figyelmet az elektronikus könyvkiadás óhatatlanul primitivizáló tendenciáival szemben. Utalt többek között mindazon pozitív érzésre, amit egy könyv kézbe vétele, lapozgatása jelent.

És amiért hadat üzent a hibrid szóhasználatoknak a magyar orvosi nyelv védelmében, az a gondolat és a kifejezőmód szoros egymásra hatásának alapkoncepciója, nevezetesen „a zavaros kifejezőmód mögött a gondolat is zavaros”. A célunk legyen tehát mindenkor a tiszta gondolat és a tiszta kifejezőmód.

*Dr. Donáth Tibor*

# LEVÉL A SZERKESZTŐNEK

## Tisztelt Szerkesztőség!

Az MBA 2010. 6. számában jelent meg *dr. Németh N. és mtsai* „Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia májcirrhosis, IgA-nephropathia és 2-es típusú cukorbetegség következtében” c. közleménye. A szöveg kórfolyamatok-kórfolyamat közötti oksági kapcsolatra utal, a munka a szakterület kiemelkedő műhelyéből származik, az olvasó így fokozott érdeklődéssel fog a dolgot megismeréséhez.

72 éves férfi betegről van szó, aki régi traumát követő kétoldali, alsó végtagi thrombosis következményeit hordozza, hipertenzióról évek óta (??), DM típ. II-ről 15 éve tud, ezenkívül hyperuricaemia és obesitas is megállapítást nyert. A neuropathiára utaló panaszok kezdeti időpontja nem kerül ismertetésre.

A beteg évtizedek óta napi 3-4 dl bort fogyasztott. 4 dl 12%-os bor/nap alapján számítva ez 33-34 g/nap alkoholbevitelnek felel meg. Ez a ma elfogadott álláspont szerint az atherosclerosis vonatkozásában preventív adagnak felel meg (?!). Az echosonographiás vizsgálat „elsősorban cirrhosis lehetőségére utalt”, ez tehát nem diagnózis, amit „a CT-vizsgálat nem tudhatott megerősíteni”. Csak a gamma-GT-szint emelkedéséről értesülhetünk, a szérumbilirubin, alkalis foszfatáz, továbbá koleszterin-, trigliceridértékről nem esik szó. Feltűnő azonban a CRP mérsékelt emelkedett szintje mellett a „95 mm/1. óra” We-érték.

Fontos lett volna a szérum-Ig, különösképpen az IgA-szintek meghatározása. Az IgA-nephropathia két alapvető típusa az ún. idiopathicus, esetleg Henoch-Schönlein-syndroma részeként jelentkező, valamint az ún. másodlagos forma. Az előbbi alapvető oka az, hogy IgA1 rakódik le a glomerulus mesangiumba. Ennek magyarázata pedig az, hogy a nagy szénhidrát-tartalmú IgA-molekulán az aberráns O-glikán csoportokról nem csak a terminális szíálsav, hanem a galaktóz is hiányzik. Ezért az ASGP-R-okon át csökkent az IgA és az IgA1-t tartalmazó immunkomplexek eliminációja, fokozott az IgA ön-aggregáció és ezek következtében az IgA1 lerakódása a mesangiumban. Mannózkötő lektin közbejöttével komplementaktiváció és így elhárító jellegű, de károsító váló inflammatio gerjesztődik (részletek mellőzve).<sup>1,2</sup> A másodlagos

IgA-nephropathia a patológiás folyamatok (gastrointestinalis, respiratoricus, infectiosus, szemészeti) sorához csatlakozhat. Ezekben az esetekben azonban klinikai következmény gyakran nem társul a veseelváltozáshoz. A másodlagos IgA-nephropathiát okozó folyamatok között tehát szerepel az alkoholos eredetű cirrhosis, de szerepel pl. a benignus monoclonalis IgA-gammopathia és myeloma multiplex is.<sup>3</sup>

Kissé szokatlan, de nem kizárható, hogy az említett alkoholfogyasztás megelőzte az atherosclerosis, de cirrhosis hepatist okozott volna.

A közlemény címében és a megbeszélésben megállapított ok-okozati összefüggések vonatkozásában tehát a következők mondhatók.

A DM típ. II. ténye egyértelmű. Az alkoholos eredetű cirrhosis hepatitis nem meggyőzően alátámasztott. Az IgA-nephropathia típusa, jellege, pathogen volta teljesen tisztázatlan. A metabolikus, kardiometabolikus syndroma (DM típ. II., hypertensio, obesitas, hyperuricaemia) tagok külön-külön, de leginkább együttesen eredményezhettek (volna) nephropathiát. Ezért érdemel különös figyelmet a vese hisztológiai vizsgálata, ami a szövegben rendkívül lakonikus leírásban le lehet fel.

Az adatok hiányosak, a Mg-anyagcsere nem kerül szóba, de még így is felmerülhet esetleges mitochondrium/congenitalis seu szerzett laesio lehetősége.

A hozzászólás sine ira et studio született. Remélem a nobilis Szerzők méltónak ítélik fontosabb megállapításait megfontolásra.

*Dr. Jakab Lajos*  
*SE, ÁOK, III. Sz. Belgyógyászati Klinika*

## Irodalom

1. Buzás EI, György B, Pásztói M, Jelinek I, Falus A, Gabius H-J: Carbohydrate recognition systems in autoimmunity. *Autoimmunity* 2006; **39**(8): 691-704.
2. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, and Dwek RA: The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann Rev Immunol* 2007; **5**: 21-50.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition, 2008. McGraw-Hill Comp. New York.

# SÚLYOS AUTONÓM ÉS SZENZOROS NEUROPATHIA MÁJCIRRHOZIS, IGA-NEPHROPATHIA ÉS 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KÖVETKEZTÉBEN

## Válasz Dr. Jakab Lajosnak

*Dr. Kempler Péter, Dr. Németh Nóra, Dr. Istenes Ildikó, Dr. Putz Zsuzsanna, Körei Anna Erzsébet oh,  
Haraszi Réka Agnes oh, Dr. Sallai László, Dr. Martos Tímea, Dr. Keresztes Katalin*

Érdeklődéssel olvastuk dr. Jakab Lajos professzor esettanulmányunkkal kapcsolatban írt levelét. Jogos észrevételek mellett a levélben foglaltak jelentős részével nem értünk egyet. A beteg esetében szerteágazó, a szenzoros, motoros és vegetatív idegeket egyaránt érintő neuropathiás tünetegyüttes állt fenn. A beteg esetében különbözött a szenzoros tünetek sorába tartozó fájdalom és érzészavar, a döntően motoros tünetnek tartható gyengeség, a nyugalmi tachycardia következtében tapasztalt szapora szívdobogás, valamint az elsősorban az igen jelentős mértékű ortosztatikus hypotonia következtében jelentkező szédülés fennállásának időtartama, utóbbit emellett befolyásolta az otthonában felvételét megelőzően alkalmazott antihipertenzív kezelés is.

Merész álláspontnak tűnik az alkoholos eredetű májbetegség súlyosságának a bevitt alkoholmennyiség alapján történő megítélése. Jól ismert az is, hogy a tényleges alkoholfogyasztás a betegek által megjelölt alkoholmennyiséget általában meghaladja. A hasi ultrahangvizsgálat májra vonatkozó megállapításait közleményünkben ismertettük, a leletben egyenetlen kontúrú, durván inhomogén szerkezetű máj szerepelt, amely elsősorban cirrhosis lehetőségére utalt. Jakab professzor levelében ezzel kapcsolatban „amit a CT-vizsgálat nem tudhatott megerősíteni” megállapítás szerepel. Az idézőjelben történő közlés vélhetően arra utal, hogy ez a részlet közleményünkéből került átvételre. Ezzel szemben kazuisztikai közlésünkben az „e diagnózist a hasi CT-vizsgálat is megerősítette” kifejezés szerepelt. A 2009. február 12-én történt hasi CT-vizsgálat vélemény részében definitív cirrhosis hepatitis diagnózis szerepel. Amint azt írtuk, májbiopsziára érdemi konzekvencia hiányában nem került sor, ugyanakkor a cirrhosis hepatitis diagnózisa megalapozottnak tűnt. Megjegyzendő, hogy betegünk esetében a cirrhosis fennállását véltük igazolhatónak, az alkoholos eredet csak Jakab professzor levelében szerepel.

A vesebiopszia hisztológiai leletének leírása Jakab professzor véleménye szerint „rendkívül lakonikus leírásban lelhető fel”. A vesebiopszia vélemény része szó szerint az alábbi volt: „Az immunfloreszcens

vizsgálatok alapján IgA-nephropathia jelenléte egyértelműen igazolható. A látott szöveti kép kismértékű mezangiális kiszélesedését igazol csupán, egy glomerulusban diabeteses glomerulopathiára jellegzetes noduláris megjelenési forma is megfigyelhető. Az intersticium nagymértékben kiszélesedett, melyet tubulus-athrophia is kísér, kismértékű gócos krónikus lobsejtes beszűrődéssel. A kisebb erekben intimális hyalinosis szöveti képe látható.” Megítélésünk szerint a vélemény közleményünkben idézett első, IgA-nephropathia egyértelmű jelenlétét igazoló mondata volt a legfontosabbnak tekinthető.

A Jakab professzor által idézett, az IgA-nephropathiával kapcsolatos, azóta egyébként részben már módosult tankönyvi adatok véleményünk szerint nem tartoznak egy kazuisztikai közléshez. Az IgA-nephropathiában szenvedő betegek mintegy felében az IgA-szint jellemzően nem emelkedett, a betegek másik felére mérsékeltén emelkedett IgA-szint jellemző. A legmagasabb IgA-szintek egyidejűleg alkoholos májcirrhosisban is szenvedő betegekben mérhetők. Betegünk esetében az IgA-érték (2008. szeptember 1-jén) 754 mg/dl, tehát számottevően magasabb, az IgG-érték 2114 mg/dl, mérsékeltén magasabb volt, az IgM-, C3- és C4-értékek normálisak voltak.

Közleményünkben egyetlen alapvető dologra kívántuk felhívni a figyelmet, nevezetesen, hogy tartósan kedvező szénhidrátanyagcsere-helyzethez társuló, súlyos fokú neuropathia esetén a neuropathia potenciális kóroki tényezői sorába tartozó egyéb belgyógyászati betegségek fennállására is érdemes gondolni. A krónikus vesebetegség fennállása a jelentősen beszűkült vesefunkciót is figyelembe véve a beteg esetében nem kétséges. Ugyancsak jól dokumentált,<sup>1,2</sup> bár kevésbé közismert, hogy a krónikus vesebetegségek szövődményeként súlyos fokú idegrendszeri károsodás alakulhat ki, sőt egy tanulmányban krónikus vesebetegekben az alsó végtagi fekélyek előfordulását nagyobbban találták, mint cukorbetegekben.<sup>3</sup>

Magnéziumhiánnyal elsősorban organikus szívbetegségben, idült májbetegségben, valamint cukorbetegségben szenvedőkben kell számolni. A magnéziumhiány a neuropathia tüneteit ronthatja, jelentős

fokú magnéziumhiány a kezelés hatékonyságát kedvezőtlenül befolyásolhatja. A neuropathia részjelenségeként jelentkező izomgörcsök esetén napjainkban elsősorban magnézium adását javasolják, 4 izomgörcsök betegünk esetében nem fordultak elő. A fentiek ismert adatoknak tekinthetők, esettanulmányban való szerepeltetésük nem tűnt indokoltnak. Tapasztalataink szerint az alfa-liponsav infúziós kezelés hatékonyságát magnézium adása javítja, ezért minden esetben, így betegünk esetében is, sor került magnézium-szulfát-infúzió adására.

Ezúton is köszönjük, hogy Jakab professzor hozzászólása még inkább ráirányította a figyelmet továbbra is tanulságosnak gondolt esetünkre.

## Irodalom

1. Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN. Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg* 2008; **48(5 Suppl)**: 55-80.
2. Valikovics A: Az uraemia neurológiai és pszichiátriai szövődményei. In: Kakuk Gy: Klinikai Nephrologia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2004; 709-712.
3. Freeman A, May K, Frescos N, Wraight PR. Frequency of risk factor for foot ulceration in individuals with chronic kidney disease. *Int Med J* 2008; **38**: 314-320.
4. Takács I: Magnézium terápiai alkalmazása – kommentár. *Orvostovábbképző Szemle* 2010; **17(3)**: 47-53.



