



Lymphoma Hírmondó



Malignus Lymphoma Konferencia

[www.mhht.hu]

2018. május 26.

Elkezdődött a XXI. Malignus Lymphoma Konferencia Debrecenben

A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság és a szervezők nevében *Illés Árpád*, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar nevében *Mátyus László* dékán, valamint a Klinikai Központ nevében *Berényi Ervin* elnök 2018. május 24-n megnyitotta a konferenciát és köszöntötte a résztvevőket. Jelentős az érdeklődés, 340-en regisztráltak a tudományos összejövetelre.

Az utóbbi időben a hematológián, onkohematológián belül az elméleti és biológiai ismeretek robbanásszerű változáson mentek át, ami a diagnosztikában és a kezelésben is innovatív, gyors fejlődést hozott. Az újdonságok bevezetése a gyakorlatban új lehetőségeket jelentenek a kezelőorvosok számára, és ez nagymértékben javítja a betegek életminőségét és

életkilátásait. A két évenkénti Malignus Lymphoma Konferencia nemcsak egymás munkájába nyújt betekintést, de egy olyan szakmai fórum, ahol a gyors fejlődés nyomán követhető minden hematológiai betegséggel foglalkozó szakember számára. Összesen 23 referátum, 39 előadás és 44 poszter kerül bemutatásra. Néhány referátum összefoglalója a Hírmondóban is megtekinthető.

Nagy megtiszteltetés, hogy három 70 éves hematológus kollégát köszönhetünk rendezvényünkön.

A korábbi hematológiai konferenciák tapasztalatait felhasználva és a kor új kihívásainak is eleget téve jelen összejövetelünket bizonyos mértékig megújítottuk, frissítettük, mind formailag, mind tartalmilag. Továbbra is fontos szempontnak



tartjuk a továbbképző jelleg megtartását felkért, nagy tapasztalatú kollégák referátumai által, de nagyobb teret biztosítottunk a fiatalabb hematológusok számára is. A poszterek megtekintése mellett rövid ismertetésükre is lehetősége nyílik a szerzőknek.

További jó szakmai tanácskozást, és baráti találkozást kívánunk mindenkinek!

Dr. Illés Árpád
az MHTT elnöke

A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság és a Tudomány Kiadó kiadványa a Malignus Lymphoma Konferenciára

Főszerkesztő:

Prof. dr. Illés Árpád

e-mail:

illesarpadr@gmail.com

Kiadói szerkesztő:

Béki János

Tudomány Kiadó Kft.

e-mail:

bekij@tudomany-kiado.hu

A szerkesztőség címe:

Tudomány Kiadó Kft.

1023 Budapest, Ürömi u. 56.

Tel.: (1) 273-2840

Nyomtatás:

Pauker Nyomdaipari Kft.

1047 Budapest,

Baross utca 11-15.

Felelős vezető:

Vértes Gábor ügyvezető

Tipográfia:

Engárd Viktor

viktor@engard.hu

Helyszíni fotó:

Nagy Balázs

Kiadja:

Tudomány Kiadó Kft.

1023 Budapest,

Ürömi utca 56.

Tel.: (1) 273-2840

Fax: (1) 384-5399

Felelős kiadó:

Guti Péter ügyvezető

Lapalapító:

Dr. Vándorfi Győző

e-mail:

gyozo.vandorfi@diabet.hu

HU ISSN 2063-5370

TUDOMÁNY
KIADÓ



A Nagyerdei Víztorony – a nagy túlélő

A Nagyerdei Víztorony azon kevés ipari műemlékek egyike, ahol felújítás után az új funkció mellett megmaradt az eredeti feladata, a klinikatelep biztonsági vízellátása.

A víztorony 1913-ban készült el *Fried Aladár Sándor* építési vállalkozó és *Adorján Dezső* gépészmérnök munkája eredményeként. Az egyetem, a klinikák és a hozzájuk kapcsolódó villanegyed vízellátását volt hivatott biztosítani.

A funkció adta kötöttségek ellenére is izgalmas építmény született, amelyben a nyers vasbeton szerkezet önmagában is különleges esztétikai élményt nyújt. Nyolc, felfelé karcsúsodó pillér és a nyomóvezetékeket rejtő középső hengeres törzs tartja az 1000 m³-es víztartályt, amelyet szép rajzolatú arkádíves terasz, valamint a felső szinten egy másik, koronaként futó terasz övez. A szintek között látványos, lendületes ívű lépcsősor vezet. A víztartály külső vörösréz burkolatát időközben acélra cserélték, de más, komoly szerkezeti változás az épületen azóta sem történt.

A sajátos hangulatú építmény más célú használata már az építés után szóba jött. 1914-ben egy kávézó kialakításában gondolkodtak. Az alapozáskor kitermelt föld által megemelt szinthez látványos felvezető lépcső, klinkertéglából épült támfal készült. A kávézó ugyan nem valósult meg, de 1933-ban egy vendéglőt alakítottak ki a földszinti részben. 1969-ben az épület az egyetem kezelésébe

került, a földszint szolgálati lakásként funkcionált tovább.

A víztorony 1994-ben kapott helyi védettséget, végül egy uniós pályázat adott lehetőséget a rekonstrukcióra. 2015-ben adták át az immár teljesen megújult épületet. *Győrffy Zoltán* és *Novák Róbert* építésszek a lehető legkevesebb szerkezeti változtatással próbálták az új funkciókat beépíteni az eredeti létesítménybe. A legalsó szinten egy környezeti síkba simuló kiállító- és koncerttermet hoztak létre, az első szinten, az üvegezett arkádósor mögött bár és kávézó veszi körül a vasbeton törzset, a következő szintről indulva a cső felületén egy 12 m magas mászófalat alakítottak ki. Debrecen híján van a magaslatoknak, ezért mindenki örömmel fogadta a 34 méteres magasságban, a félgömbkupola körül húzódó kilátóként üzemelő teraszt. Tiszta időben a Bihari-hegyek szabad szemmel is láthatók innen. A pillérek mögé rejtett ledek által hangulatos világítás színezi sötétben a víztorony homlokzatát.

Az építmény körül kialakított víztoronykert kedvelt külső programhelyszín lett. A torony a konferencia idején a II. Rozé és Habzóbor Fesztiválnak ad helyet.

Hodosi Katalin



70 évesek köszöntése

A XXI. Malignus Lymphoma Konferencia péntek délutáni, 6. szekciójának keretében került sor az MHTT kutatói pályázatának eredményhirdetésére, majd *Borbényi Zita és Illés Árpád* köszöntötték a 70 éves előadókat. *Boda Zoltán* A ristomycintől az őssejtterápiáig – Klinikai hemostasis-kutatás az elmúlt 40 évben című előadását *Radványi Gáspár* visszaemlékezése követte – Életpályán át ívelő küzdelem egy vidéki hematológiai centrum felépítéséért és megmaradásáért, végül *Udvardy Miklós* 46 évem a klinikai hematológiában című visszatekintése hangzott el.

Dr. Udvardy Miklós

1972-ben végzett a Szegedi Orvostudományi Egyetemen summa cum laude minősítéssel. 1977-ben belgyógyászat, 2000-ben hematológia szakképesítést szerzett.

1972-ben a Debreceni Egyetem II. belklinikájának gyakornoka, majd tanársegéd, adjunktus, docens, habilitált docens, professzor. 1994-ben a klinika igazgatója és egyetemi tanár, 2000–2012 között az egyesített Belgyógyászat Intézet és Hematológia Tanszék igazgatója. 2003-ban elindította az autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációt Debrecenben. Azóta részben a vezetésével, részben a megújult tanszékkel való együttműködésben több mint 700 ilyen beavatkozásra került sor. 2012-től társprofesszorként (65 éves kora között) a felnőtt csontvelő-transzplantációs részleg szakmai vezetője volt, kiváló együttműködésben a B épület és hematológia tanszék vezetésével. Jelenleg ugyanitt emeritus professzor. Hematológus szakambuláns tevékenységet végez helyben és másutt.

1995–1999-ig a Debreceni Egyetem oktatási rektorhelyettese (1 ciklus), majd 2006 után 2 ciklusban szak- és továbbképzési centrum elnökhelyettese.

Tudományos teljes terjedelmű közleményei száma 280, impakt faktora 175, idézettsége (Google Scholar) 2065. Az utolsó 5 évben megjelent közleményei száma 20.

Több könyv szerzője, szerkesztője: *Tulassay-féle* Belgyógyászat tankönyv első és második kiadása (hematológia fejezet, szerkesztő és fejezetíró); Magyar Hematológia Atlasz (*Matolcsy András, Kopper László, Udvardy Miklós*;

társzerkesztő és fejezetíró). Klinikai endokrinológia kézikönyv (szerk.: *Leövey András*, Diabetológia fejezet szerzője); *Rák K, Udvardy M*: Belgyógyászat fogorvostan-hallgatóknak. *Rák K., Boda Z., Udvardy M.*: Klinikai Haemostaseologia. Számos egyéb rövidebb lélegzetű onkológia, hematológia, haemostasis témájú fejezet szerzője.

Fulbright-ösztöndíjjal 6 hónapot töltött Oklahoma Cityben 1992-ben. Több munkatársa külföldi tanulmányútját megszervezte. 9 PhD-fokozat témavezetője volt. A Laki Kálmán doktori iskola tagja.

A Magyar Hematológiai Szakmai Kollégium korábbi elnöke, a Magyar Hematológiai Társaság, illetve a Thrombosis és Haemostasis Társaság korábbi elnöke 1-1 ciklusig, a megújult tagozat tanácsadói bizottságának tagja 4 évig. Az Európai Hematológiai Társaság vezetőségi tagja 4 évig (CME Unit vezetője). 4 évig az Északkelet-magyarországi Belgyógyász Szakcsoport elnöke. A Nemzeti Haemopoeticus Őssejttranszplantációs Bizottság tagja, a Belgyógyász Társaság alelnöke. Korábban a Gasztroenterológia és a Belgyógyászat szakmai kollégium tagja, a Magyar Diabetes Társaság elnökségi tagja volt. Jelenleg a Belgyógyász Társaságok elnökségi tagja, a Magyar Myeloproliferatív Munkabizottság alapító elnöke, társelnöke.

Számos oktatási és egyetemi kitüntetésben részesült: tisztikereszt, Apáczai-díj, Markusovszky-díj 3 alkalommal, Batthyány-Strattman-díj, Pro facultate, ismételt év oktatója, Krompecher-, Tankó-, Fornet- és Petrányi-díj.

Dr. Boda Zoltán

1972-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetemen. Belgyógyász és hematológus szakorvos. 1987-ben kandidátus, 1996-ban az MTA doktora. Korai munkáiban a vancomycin antibiotikumcsalád, kiemelten a ristomycin thrombocytá-aggregációra kifejtett hatását vizsgálta. Kutatómunkája eredményezte az Aggristin és Aggristin Plus laboratóriumi diagnosztikai kiteket, amelyek szabadalmi tulajdonosa. A hazai irodalomban több ritka vérzékenységet elsőként publikált. Később nemzetközi vonatkozásban is az elsők között foglalkozott a thrombophilias terhesek LMWH-profilaxisával. Ezt követően perifériás artériás érbeteg-gek őssejtterápiáját végezte sikeresen,

Magyarországon mindmáig egyetlenként. Korán bekapcsolódott az új típusú direkt antikoagulánsok klinikai kutatásába. Több nagy idézettségű és impakt faktorú cikk szerzője. Az ország első thrombosis-haemostasis tanszékének vezetője. Fornet Béla-, Petrányi Gyula- és Laki Kálmán-díjas. Két közleménye Markusovszky János-díjat nyert. Teljesítményét a Magyar Köztársasági Érdemrend tisztikeresztjével ismerték el. Tanszékvezető egyetemi tanár, jelenleg professor emeritus. Nyolc szakkönyv szerkesztője, írója. Impakt faktora: 330, citációs indexe: 4312, Hirsh indexe: 21. Sokat tett a Debreceni Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikája épületének és szakmaiságának fejlesztéséért.



Dr. Radványi Gáspár

Emődön születtem 1947. március 23-án. Apám régi vasutas családból származó vasúti tisztviselő, anyám női szabó volt. Egy testvéremmel (nővéremmel) nagy szeretetben nőttünk fel a háromgenerációs családban.

Természettudományos érdeklődésemet egy kiváló biológia-kémia szakos tanárnő keltette fel már az általános iskolában. Az első orvos példaképem családunk falusi körzeti orvosa – Dr. Sereg Péter – volt, aki „keresztfiának” tekintett, mivel én voltam praxisában az első farfekvéses szülés. (Már akkor is szembe mentem az „árral”).

A középiskolát a Mezőkövesdi Szent László Gimnáziumban végeztem, ahol mindent megkaptam ahhoz, hogy az orvosi hivatás iránti érdeklődésem megerősödjön. Az érettségi után mindjárt felvételt nyertem a Debreceni Orvostudományi Egyetemre, ahol 1971-ben „summa cum laude” minősítésű diplomát szereztem. Az egyetemi évek alatt szubdemonstrátor voltam a Biokémiai és a Műtéttani Intézetben.

Orvosi pályámat (1971) azon az osztályon kezdtem (Miskolc, Semmelweis Kórház), ahol később osztályvezető főorvos lettem és ahol jelenleg is dolgozom. Az osztályt akkor *dr. Cseley Márton* vezette, aki egy hallatlanul művelt kitűnő belgyógyász volt. Diplomáját Prágában a Károly Egyetemen szerezte, orvosi pályáját

Kassán *Engel professzor* klinikáján kezdte, majd Budapesten *Haynal Imre* akadémikus klinikáján volt tanársegéd. *Cseley főorvos* kedvenc érdeklődési köre a hematológia volt, azon belül a hematocitológiai diagnosztika. Elvárta a jártasságot ezen a területen a tanítványoktól is. A közös mikroszkopizálások élménye később meghatározó lett a hematológia iránti elköteleződésben. A *Cseley főorvos* hirtelen halála miatt megüresedett osztályvezető főorvosi állásra 1976 áprilisában *Berkessy Sándort* nevezték ki. Magam éppen az év júniusában szakvizsgáztam belgyógyászatból *Rák Kálmán professzornál*.

Az új főorvos érkezésével megkezdődött az a szakmai építkezés, amelynek révén az osztály később Hematológiai Centrummá fejlődhetett (1991). Büszke vagyok rá, hogy ennek a korszaknak magam is tevékeny részese lehettem.

Bár szárnypróbálgatásaimat *Cseley főorvosnál* kezdtem, de igazi mestermennek *Berkessy Sándort* tekintem, aki személyes barátságával is kitüntetett. Széleslátókörűsége, imponáló lexikális tudása, dinamizmusa mindnyájunkra inspirálólag hatott.

A hematológia iránti végleges elköteleződésben jelentős állomás volt a



70 évesek köszöntése – Dr. Radványi Gáspár

Folytatás a 2. oldalról

Szombathelyen *István Lajos* professzor osztályán 1979-ben eltöltött egy hónapos tanulmányi út. 1983-ban egy eszterdőt az Országos Hematológiai Intézetben töltöttem *prof. Hollán Zsuzsa* akadémikus asszonytól.

1984-ben szakvizsgáztam hematológiából. 1993–1995 között Szikszón vezettem egy 100 ágyas általános belgyógyászati osztályt, amelynek keretein belül megteremtettük egy alapszintű hematológiai ellátóhely feltételeit is. 1995. november 1-jén vettem át a miskolci Hematológiai Osztály vezetését az akkor nyugdíjba vonult *Berkessy Sándortól*.

Büszkeség, de egyúttal hálátlan feladat is volt egy nagyformátumú előd utódjának lenni. A feladatnak 7 hematológus szakorvossal láttunk neki. (Pályafutásom alatt az osztályról 12-en szereztek hematológiai szakvizsgát.)

Pályám fontos állomása volt 2003, az új belgyógyászati tömb megépülte, amelyben a kor és a szakma elvárásainak megfelelő, korszerű körülmények között tudjuk a betegeinket ellátni.

Legfőbb érdeklődési területem az onkohematológián belül a plazmasejtes myeloma (előadásaim, írásaim döntő többsége is ebből a témából származik).

A tudományos tevékenységemet 54 magyar nyelvű közlemény (19-ben első vagy utolsó szerző), 21 angol nyelvű

közlemény (3-ban első szerző), 208 magyar nyelvű előadás vagy poszter (első szerző), 12 angol nyelvű poszter (első vagy utolsó szerző), 7 könyvfejezet jelzi.

Pályafutásom alatt 2 EKMO Belgyógyászati Konferenciát (1996, 1999), 2 Malignus Lymphoma Konferenciát (1981, 2000), 7 Myeloma Konferenciát (1991, 2004, 2009, 2012, 2014, 2016, 2018), 1 kihelezett Szakmai Kollégiumi Ülést (1992. 02. 18., MAB) szerveztem.

Szakmai elismerések: Szakmai Kollégiumi tagság (1995–2001), MHTT elnökség (1995–2017), MAB Orvosi és Egészségtudományi Szakbizottság Hematológiai és Immunológiai Munkacsoport társelnök, Regionális Haemophilia Gondozó vezető.

Orvostudományi Társasági tagságok: Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság (MHTT), MHTT Myeloma Munkacsoport vezető, Magyar Belgyógyászati Társaság, Magyar Onkológusok Társasága, Magyar Kemoterápiás Társaság, Magyar Thrombosis és Haemostatis Társaság, Európai Hematológiai Társaság (EHA).

Viszonylag hosszú pályafutásom alatt kitüntetések (főleg szakmai) sem kerültek el. Többek között: Semmelweis-emlékplakett (Semmelweis Kórház 2001), Pro Sanitate Emlékérem (2003), Petrányi Gyula-emlékérem (2012), Transzplantációs Díj (2008), Kelemen Endre-emlékplakett (2016), Pro Urbe díj (Miskolc, 2009).

Szakmai és oktatói munkám elismeréseként 2006-ban a Debreceni Egyetemről c. egyetemi docensi kinevezést kaptam.



Még alig voltam szakmai pályám lezálló szárán, amikor 64 éves koromban nyugdíjazásom mellett döntöttem. (2011. 09. 01.) Ugyanakkor lehetőséget kaptam, hogy önkéntes segítőként (később szerződéssel) hódolhassak „hobbimnak” (ami egyben hivatásom is), a hematológia művelésének, nem mellesleg a beteg emberek segítségének.

Leghőbb vágyam – egy önálló hematológiai osztály megteremtése – csak illúzió marad számomra.

Harminchat esztendőn át éltünk boldog házasságban imádott feleséggel – *dr. Jáger Margittal* –, akinek csaknem 10 évvel ezelőtti váratlan halála máig

pótolhatatlan űrt hagyott bennem. Egyetlen, 41 éves fiúunk többdiplomás közgazdász, aki révén van egy – a Nagymamára nagyon hasonlító – 6 éves leány unokám.

47 éves orvosi pályámat végig Miskolcon töltöttem, de a Debreceni Egyetemről, az „Alma Matertől” – úgy érzem – soha nem szakadtam el, az egyetem kiugrázását, szellemiségét máig hatóan mindvégig éreztem.

Rajongásig szeretem a szakmámat. Szeretném a megszerzett tapasztalataimat még hasznosítani a betegek javára, amíg fizikai, szellemi képességeim engedik, és ameddig az egyéb körülmények azt lehetővé teszik.

Hogyan változott a köpenysejtes lymphoma kezelése az új gyógyszerek bevezetése óta?

A köpenysejtes lymphoma (MCL) patológiai és klinikai jellemzői 3 évtizede körvonalazódtak és 1992 óta elismert entitás. Egy évtizeddel ezelőttig a betegek 3–5 éves medián túléléssel számolhattak. Azóta a rituximab, a nagy dózisu cytarabin és az első remisszióban végzett autológ őssejtátültetés (ASCT) hatására elősorban a fiatalabb betegek túlélése jelentősen javult.

Az MCL megjelenése és patomorfológiája változatos, azonban a ciklin D1, CD200 és SOX11 immunhisztokémia, valamint a t(11;14) FISH vizsgálatok révén a diagnózis egyértelműen megállapítható, pozitív megerősítésen és nem kizáráson alapul. Az MCL klinikai viselkedése az indolensből a blasztoid variánsokig széles spektrumot mutat. A képkalkító vizsgálatok közül a PET/CT-t preferáljuk, amely a betegség követése szempontjából fontos, és az autológ transzplantáció előtti negatív eredménynek prognosztikus jelentősége van. Az apoptózis-útvonalat blokkoló TP53-aberrációk köpenysejtes lymphomában is jelzik a klasszikus kemoterápiás szerekekkel szembeni rezisztenciát és a kedvezőtlen prognózist.

A leukaemiás, nem-nodális indolens esetekben (alacsony Ki67, rendszerint SOX11-negatív) a megfigyelés jelentős kemoterápiamentes időnyereséget jelenthet a beteg számára.

Jó általános állapotú betegeknél a progrediáló MCL standard első vonalbeli

kezelése indukcióból, konszolidáló ASCT és fenntartó rituximab-kezelésből áll. Indukciós kezelésre a Nordic, HyperCVAD és alternáló RCHOP/RDHAP sémák mellett választhatjuk a 4 ciklus RDHAP-t is (LYMA vizsgálat), illetve a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt a cisplatin oxaliplatinnal helyettesíthetjük. Központi idegrendszeri profilaxis blasztoid variáns és egyéb kockázati tényezők (LDH, B-tünetek, magas MIPI, ECOG) esetén javasolt. A lymphomák közül az MCL-ben a legerősebb a CD20-expresszió. A rituximab kötelező eleme az első vonalbeli kezelésnek minden betegnél, alkalmazása előtt a hepatitisvírusok szerológiai vizsgálata szükséges. Nagy létszámú vizsgálatok igazolták a fenntartó rituximab-kezelés kedvező hatását mind a fiatal, transzplantációra alkalmas és az idősebb betegek körében. A rituximab adagolása gyorsabbá vált a szubkután formuláció megjelenésével.

Idősebb vagy számos társbetegségben szenvedő betegeknél kevésbé intenzív

az indukció és az ASCT elmarad, fenntartó rituximab javasolt. Standard indukciós kezelésnek tekinthető a rituximab CHOP-val vagy bendamustinnal kombinációban, illetve ezek cytarabinnal kiegészített változatai (R-CHOP 2×1 g/m² cytarabinnal alternálva, illetve R-BAC). A bendamustin-tartalmú sémák utáni fenntartó rituximab-kezelés biztonságosságával kapcsolatos kérteltek miatt egyelőre rutinszerűen nem javasolható.

A korszerű első vonalbeli kezeléseket a betegek többsége komplett remisszióba kerül, sőt minimális reziduális betegség (MRD) sem mutatható ki. Az MRD kimutatása számos klinikai vizsgálat része és néhányban a kezelést meghatározó tényező.

A kiújult MCL kezelésében a Bruton-féle tirozinkináz gátló (BTKi) ibrutinib nagy teret kapott az utóbbi években, és számos BTKi (acalabrutinib, zanubrutinib, vecabrutinib) áll klinikai fejlesztés alatt. A BTKi-k optimális helyét a terápiás stratégiában és a különböző kombinációkban való alkalmazását még vizsgálják. Közben más lymphomákban is hatékony új szerekek bővül a terápiás arzenál, pl. lenalidomid, venetoclax, obinutuzumab.



A lenalidomiddal kedvező eredményeket értek el rituximab kombinációban először relapszusokban, majd első vonalban is. Fenntartó kezelésre rituximabmal együtt adva igazolták kedvező hatását. A visszatérő betegség kezelésére szintén széles körben elfogadott a kombinációban adott rituximab, még akkor is, ha a fenntartó kezelés során progrediált a betegség.

Az MCL esetében továbbra is minden betegnél számítani kell a relapszusra, de a korszerű kezeléseknél köszönhetően az első remisszió hosszabb, és hatékony mentő kezelések állnak rendelkezésre a kiújuló betegség esetén. A célzott hatásmechanizmusú szerek palettájának bővülése előrevetíti bizonyos szituációkban a kemoterápiamentes sémák alkalmazásának lehetőségét.

Dr. Modok Szabolcs

Amyloidosis

Amyloidosis a gyűjtőneve azon kórfolyamatoknak, amelyek közös sajátosága, hogy homogén, vízben nem oldódó, elektronmikroszkóposan sajátos fibrilláris szerkezetű fehérje rakódik le egyes szövetekben. Az amyloid név *Virchowtól* származik, aki a betegségben lerakódó anyag sajátos jódeakciója alapján azt keményítőszerű (amyloid) anyagnak tartotta. Az amyloid különböző fehérjékből és fehérjehasadási termékekből álló anyag, amely a sejtközi állományban rakódik le. A lerakódó amyloid a parenchymasejtek és az erek közötti elhelyezkedésénél fogva rontja a szövetek vérellátását, a parenchymasejtek atrofizálnak. Az amyloid 90%-át fibrillumok, 10%-át pedig rövid, pálcika alakú struktúrák (P-komponens) alkotják. Az amyloid szekunder szerkezete egységes, a polipeptidláncok b helyzetben való, leperellőszerű elrendeződése magyarázza. Primer formánál a háttérben a humorális immunrendszer zavara állhat, a ritka idiopathiás formát kivéve a betegség úgyszólván monoklonális gammopathiákhoz társul, a szekunder forma krónikus infekciók, illetve gyulladások részjelensége lehet. Két fő típus amyloidosist ismerünk:

1. Generalizált amyloidosisok (primer, szekunder, monoklonális gammopathiához társuló vagy atípusos amyloidosis, heredofamiliáris amyloidosis).
2. Lokalizált amyloidosis.

Patomechanizmus

A primer és a monoklonális gammopathiákhoz társuló, valamint a lokális amyloidosis némely formájában az amyloidot alkotó polipeptidek, polipeptid-fragmentumok aminosavösszetétele azonos az immunoglobulinok alfa-, lambda- és kappa-könnnyűláncának aminosavösszetételével, ezért ezt az amyloidot AL-amyloidnak (amyloid light chain) nevezzük. A szekunder amyloidosisokban és a heredofamiliáris amyloidosisban a lerakódott amyloid polipeptidláncainak aminosavszekvenciája viszont semmi hasonlóságot nem mutat az immunoglobulinokéhoz. Ezt AA-típusú amyloidnak nevezik, amely az alfa-1-globulin csoportba tartozó, SAA-ként jelölt szérumszűrő hasadási terméke. Az amyloidosisok többi formájában még további négy proteint különítettek el. Az amyloidosis etiológiája nem tisztázott. Keletkezésében genetikai és kórtényezők,

az immunrendszer daganatai és perzisztáló antigénstimulációval járó állapotok játszanak szerepet. A primer amyloidosis ritka, nincs kimutatható alapbetegség vagy familiáris hajlam. A szekunder amyloidosisok típusos, generalizált formája krónikus fertőzések eredetű és nem fertőzések eredetű krónikus gyulladással társul. Szekunder amyloidosisokkal járhat egyéb rosszindulatú daganat. Az AA-típusú amyloid elsősorban a lépben, a májban, a vesékben, a mellékvesékben és a bélfalban rakódik le. Az alapbetegség legtöbbször myeloma multiplex, Waldenström-macroglobulinaemia, illetve néhány más B-sejtes lymphoma. Heredofamiliáris amyloidosisnak több formája ismert. Leggyakoribb a Földközi-tenger térségében élő zsidó, arab és örmény populációban előforduló autoszomális recesszív öröklődésű, AA-típusú amyloidlerakódás által jellemzett familiáris földközi-tengeri láz. Lokalizált amyloidosis esetén a lerakódás helye főként a gége, nyelv, bőr, orrpolypok területe.

Diagnosztika

Az amyloidosis klinikai tünetei párhuzamban állnak a lerakódás helyével és súlyosságával. A szívizomzat amyloidosisa szívizom-elégtelenséghez vezethet, mely digitálisra refrakter. A vesék amyloidosisára proteinuria hívhatja fel a figyelmet, és igen gyakran nephrosis-szindróma alakul ki. A belek érintettsége felszívódási zavarokhoz, kifelévesedéshez, vérzéshez, proteinvesztéshez, diarrhoeához, a mellékvesék érintettsége hypotóniához vezethet. A nyelvben és az oesophagusban történő amyloidlerakódás dysphagiát okozhat. Amyloid lerakódhat a légzőszervekben, a pajzsmirigyben, a hypophysiben, a perifériás idegekben, illetve a központi idegrendszerben. Fizikálisan hepatosplenomegalia, purpura, oedema, macroglossia a leggyakoribb elváltozás.

Céltzott vizsgálatok: Biopszia (hasfali zsír, rectum-, vese-, gingiva-, csontvelő-biopszia).

Pronosztikai faktorok

A prognózis megítélésének alapvető szerepe van a terápiás terv felállításában. Jelentős előrelépést jelentett a diagnosztikában a szervérintettség kezdeti, korai szakaszának detektálására szolgáló markerek meghatározása, amelyek alkalmasak a prognózis becslésére és a terápia hatékonyságának követésére is.

A troponin T (>0,035 µg/l), NTproBNP (N terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide) (>332 ng/l) és β2-mikroglobulin emelkedett (>3,5 mg/dl) szérumszűrő koncentrációja, a thrombocytopenia (<100 G/l) rossz prognózist jelent rossz általános állapot, pozitív kardio-MRI-lelet, csökkent GFR, 20%-ot meghaladó plazmasejtarány, perifériás neuropathia jelenléte esetén. A terápiára adott kedvező válasz, a könnnyűlánc mennyiségének jelentős csökkenése, komplett remisszió kialakulása esetén hosszabb túlélés várható.

Kezelés

A kezelési lehetőség az amyloidosis típusától függ. Az AL-amyloidosis terápiaja a malignus plazmasejtklon elpusztítására irányul. Az utóbbi évtizedekben a terápiás eszköztár igen jelentősen bővült, több új hatásmechanizmusú gyógyszer is rendelkezésre áll (immunmodulátor ágensek, proteosomagátló szerek, monoklonális antitestek). Az alkalmas betegeknél ma a standard kezelést a nagy dózisz kemoterápiát követő autológ haemopoeticus őssejtátültetés jelenti.

Irodalom

1. Baden EM, Sikkink LA, Ramirez-Alvarado M: Light chain amyloidosis – current findings and future prospects. *Curr Protein Pept Sci* 2009; 10: 500-508.
2. Binotto G, Cillo U, Trentin L, et al.: Double autologous bone marrow transplantation and orthotopic liver transplantation in a patient with primary light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 2011; 18(Suppl. 1): 127-129.
3. Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, et al.: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011; 118: 4346-4352.
4. Cohen, A D, Comenzo, R L: Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010. 2010; 287-294.
5. Dey BR, Chung SS, Spitzer TR, et al.: Cardiac transplantation followed by dose-intensive melphalan and autologous stem-cell transplantation for light chain amyloidosis and heart failure. *Transplantation* 2010; 90: 905-911.
6. Gado K, Domján Gy: AL amyloidosis. *Orv Hetil* 2012; 153: 563-573.
7. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR: Treatment of immunoglobulin light chain (primary or AL) amyloidosis. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25: 620-626.
8. Giannoni A, Passino C, Vergaro G, et al.: Modern diagnostic and therapeutical approach to cardiac AL amyloidosis and neuroendocrine model of heart failure: lessons from a clinical case. *Amyloid* 2011; 18(Suppl. 1): 119-121.
9. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al.: Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 12-18.
10. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1924-1933.
11. Palladini G, Barassi A, Klersy C, et al.: The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NTproBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010; 116: 3426-3430.
12. Palladini G, Merlini G: Uniform risk-stratification and response criteria are paving the way to evidence-based treatment of AL amyloidosis. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25: 633, 637-638.
13. Rosenzweig M, Landau H: Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol* 2011; 4: 47-55.



A transzplantációra nem alkalmas betegeket kis dózisz alkilálószerrel, dexametazonnal, a kettő kombinációjával vagy valamelyik új gyógyszerrel lehet kezelni. Nagyon fontos a korai diagnózis és a terápia gyors megkezdése, mert a parenchymás szervek kialakuló funkciózavara (elsősorban a szívelégtelenség) útját állja a hatékony kezelésnek. Mivel ritka betegségről van szó, a speciális centrumok tevékenységének jelentős szerepe van a klinikai vizsgálatok végzése terén.

Dr. Hussain Alizadeh

Novel treatment of relapsed refractory Hodgkin lymphoma

Anna Sureda (MD, PhD) is nowadays the Head of the Haematology Department of Institut Català d'Oncologia – Hospital Duran I Reynals in Barcelona, Spain. She has focused her career on clinical investigations into the treatment of Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's

lymphoma and multiple myeloma patients evaluating novel therapies such as immunotherapy combined with stem-cell transplantation. Dr. Sureda has been an active member of the Spanish Cooperative Group of Lymphomas and Haematopoietic Stem Cell Transplantation

(GELTAMO) since 1993 and during her stay in UK she was elected active member of the NCRN Lymphoma Study Group. In April/2004 she was appointed Chairperson of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). After stepping down as chairperson of the Lymphoma Working Party Anna Sureda was elected Secretary of the EBMT, her current position in this organization until April 2016.



A transzplantáció szerepe az amyloidosis kezelésében

A szisztémás könnyűlánc-amyloidosis leggyakrabban klonális plasmasejtes proliferatív folyamatok következtében alakul ki, ami meghatározza a elsődleges terápiás döntéseket is: a cél a kóros könnyűlánc-termelés csökkentése és a célszervek károsodásának megelőzése. A kezelés ennek megfelelően elsősorban a plasmasejtek ellen irányuló, azaz myeloma multiplex terápiás irányvonalakat követ. Mindamellet a szervi érintettségéből fakadó terápia tolerancia lényegesen alacsonyabb az amyloidosisban szenvedő betegeknél, emiatt a szupportív terápia, az előzetes prognosztikai paraméterek felmérése még nagyobb jelentőséggel bír a megfelelő terápiás modalitások kiválasztásában. A régebbi időszak alkilálószerek-alapú, mérsékelt intenzitású kezelése csupán részleges válaszig tudták eljuttatni a betegeket, a myeloma multiplexben az 1990-es években áttörést hozó autológ vérképző őssejt-transzplantáció (ASCT) pedig kiábrándítóan magas mortalitással beavatkozásnak bizonyult. Az Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) 2007-ben publikált prospektív vizsgálata például semmilyen előnyt sem tudott az ASCT javára felhozni.⁵ A szervi érintettséget, biológiai kort jelentősebben figyelembe vevő prognosztikai pontrendszerek felállítása ezen a területen jelentős fejlődést hozott.² Meghatározó valamennyi prognosztikai modellben a szív károsodásának, rezerv kapacitásának a felmérése morfológiai (szív-echo), az NT-proBNP-, illetve troponin-T-értékek

vizsgálatával, utóbbiak a terápia eredményességének monitorozásában is segítséget jelenthetnek.⁶ További fontos prognosztikai marker a hematológiai válasz, amelyet a bortezomib-bázisú kombinált kezelésekkkel a betegek kétharmada elérhet.⁷ A jó hematológiai választ mutató, korábban ASCT-re alkalmatlan betegek további egyharmada kerülhet transzplantációra alkalmas állapotba, akár szívtranszplantáció árán is. A jelentős megterhelést jelentő őssejt-mobilizációs procedúra egyszerűsítése (kolóniasztimuláló faktorok és CXCR-4-gátlók szélesebb körű alkalmazása, cyclophosphamid teljes mellőzése vagy igen jelentős redukálása) további lényeges faktor volt a transzplantáció-asszociált mortalitás csökkentésében.

A fenti betegszelektációs intézkedések eredményeként javuló halálozás az ASCT-t ugyan leszűkített betegkör számára (kb. a betegek 25%-a alkalmas ASCT-re), de ismét igen vonzó lehetőséggé tette.¹ A klasszikusnak mondható nagy dózisú melphalan kondicionáló kezelést követően a transzplantációra nem komplett remisszióban került betegeknél a progressziómentes túlélés további javulását eredményezte a poszttranszplantációs bortezomib-kezelés a teljes hematológiai válasz elérésére. A jelenlegi igen hatékony terápiák mellett amyloidosisban is értelmet kap a minimális reziduális betegség fogalma, amelynek az elérése további távlatokat jelenthet ezen betegek számára.

Mindamellet a jelenlegi 77% körüli 5 éves túlélési arányokat és az erőteljesen lecsökkent transzplantációs halálozást elsősorban a szupportív terápiák jelentős fejlődése és a multidiszciplináris hozzáállás tette lehetővé.⁸

Sajnos a betegek jelentős része a diagnózisakor már alkalmatlan ASCT-re,³ számukra az imidek egyre szélesebb körű alkalmazása, illetve az amyloidfibrillumellenes monoklonális antitest terápia⁴ jelenthet új terápiás lehetőséget akár az ASCT-re való alkalmasság elérésében is.

Dr. Batai Árpád



Irodalom

1. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al.: Improved Outcomes After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3741-3749. doi:10.1200/JCO.2015.62.4015
2. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al.: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004; 22(18): 3751-3757. doi:10.1200/JCO.2004.03.029
3. Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al.: Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3350-3356. doi:10.1200/JCO.2001.19.14.3350
4. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al.: First-in-human phase I/II study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1097-1103. doi:10.1200/JCO.2015.63.6530
5. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al.: High-dose melphalan vs. melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357(11): 1083-1093. doi:10.1056/NEJMoa070484
6. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al.: New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4541-4549. doi:10.1200/JCO.2011.37.7614
7. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al.: A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015; 126(5): 612-615. doi:10.1182/blood-2015-01-620302
8. Sher T, Dispenzieri A, Gertz MA: Evolution of hematopoietic cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(5): 796-801. doi:10.1016/j.bbmt.2015.10.010

Újdonságok az anapláziás nagysejtes lymphoma diagnosztikájában és terápiájában

A kilencvenes évek végén furcsa tünetekkel, szervi érintettséggel járó, T/null sejtes lymphomák halmozódtak a pécsi klinikán. Némely beteg terápiarefrakternek bizonyult, mások a nagyon kiterjedt nodális és extranodális lymphomás érintettség, masszív B-tünetek ellenére gyorsan tünetmentessé váltak, tartós remisszióba kerültek. A szövettani diagnózisuk rendkívüli nehézséget okozott még *Kelényi Gábor professzornak* is. CD30-pozitivitás volt az esetekben a közös, akkoriban Ki-1-pozitív anapláziás nagysejtes lymphomának nevezték őket. Az anti-p80, majd anti-ALK1 festés a 2000-es években kezdett elérhetővé válni, a körlefelet ezen immunhisztokémiai pozitivitással vagy negativitással lehetett megjósolni. Az ALK-pozitív esetek lényegesen kedvezőbb körlefeletűek. A WHO 2016-os klasszifikációja már különálló entitásként kezeli a két formát. Az ALK+ altípusban visszatérő, a 2. kromoszómát érintő transzlokációk figyelhetőek meg: leggyakoribb – közel 90%-ban – a t(2;5)(p23;q35). Ennek jelenlétekor a

mag, magvacska és a citoplazma is festődik ALK1 antitesttel. A többi esetben a mag és a magvacska nem pozitív, csak a citoplazma. Ezek közül a leggyakoribb – az ALK+ esetek 10%-a – a t(1;2)(q25;p23) transzlokáció. Az elmúlt 20 évben 8 ritkább fúziós partnert írtak le, mind citoplazmatikus vagy membránpozitivitással jár. Az ALK-negatív típusok között sokáig nem találtak visszatérő molekuláris genetikai eltérést. Az utóbbi években egy ritka, a Dual Specificity Phosphatase 22 (DUSP22) génátrendezett típus még az ALK+ eseteknél is jobb kimenetelű (5 éves OS: 90%). A tumor protein p63 (TP63) génátrendeződésen átesett esetek viszont rendkívül kedvezőtlen lefeletűek (17%-os 5 éves OS). Az ALK+ forma gyermekkorban és fiatal felnőttkorban halmozódik, gyakori az extranodális megjelenés. Mind az ALK+, mind az ALK-negatív ALCL-ben kezdő kemoterápiaként CHOEP javasolt. A reagáló 60 év alatti betegeknél – hacsak nem lokalizált a betegség – első vonalbeli autológ haemopoeticus őssejt-transzplantációt

(ASCT) tervezünk, kivételt képez az ALK-pozitív ALCL, ahol csak relapszus esetén választandó az átültetés. Mindkét ALCL-típusban, ha ASCT-t tervezünk, salvage közepdózisú kezelés ajánlott, általában platinatartalmú kombinációban (DHAP, ICE). A 2. vagy 3. ciklust kemoszenzitivitás esetén perifériás vérőssejtgyűjtéssel kombinálják. A későbbiekben – többnyire BEAM kondicionálást követően – autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció javasolt. Reménytelen alternatívát jelent a 3 hetente adott 1,8 mg/kg dózisú brentuximab vedotin önmagában vagy bendamustinnal kombinációban. A válaszarány >80% (CR: >50%), az egyéves túlélés 70% körüli. A graft tumormentességét növelni lehet a B-sejtes lymphomákban gyakran alkalmazott *in vivo* purging-nek nevezett beavatkozással, csak ALCL-ben a tervezett őssejtgyűjtés előtt anti-CD30 hatású brentuximabot kap a beteg. A nem kissejtes tüdőrákok (NSCLC) 7%-ában találtak ALK-pozitivitást 2007-ben. Tekintettel arra, hogy mintegy 50-szer gyakoribb



az ALK+ NSCLC, mint az ALK+ ALCL, a kutatások a tüdőtumorban indultak meg szelektív ALK-gátlók kifejlesztésére. 4 évvel később, 2011-ben bevezették az első ALK-gátló kismolekulát, a crizotinibet az említett tüdőcarcinomákban. Az elmúlt 7 évben ALCL-ben is alkalmazták biztató eredménnyel, még előrehaladott, rezisztens esetekben is. Újabb és újabb (második és harmadik generációs) ALK-inhibitorok váltak elérhetővé, ezek a crizotinibre refrakter esetekben is hatásosak lehetnek. Egyszer talán az ALK+ ALCL-ben is eljuthatunk a gyógyulást hozó kemoterápiamentes kezeléshez.

Dr. Szomor Árpád

A B-sejt-antigénreceptor jelátvitelt módosító terápia mellékhatásainak sikeres kezelése

Az indolens lymphomák kezelésében a B-sejt-antigénreceptor (BCR) jelátviteli útvonalon a Bruton-tirozinkináz-gátló (BTK) ibrutinib és a foszfatidilinozitol-3-kináz delta (PI3K δ) gátló idelalisib alkalmazása előrelépést jelent. Ez a jelátviteli útvonal számos B-sejtes malignitás patogenezisében kulcsfontosságú, mivel a B-lymphocyták proliferációjában, túlélésében, migrációjában és a mikroköznyezethez való adhézióban van fontos szerepe. A BTK-gátló ibrutinibet hatékonysága és kedvező toxicitási profilja alapján krónikus lymphocytás leukaemiában (CLL) és köpenysejtes lymphomában törzskönyvezték, míg a PI3K δ -gátló idelalisib CLL-ben és follicularis lymphomában került bevezetésre.

Az ibrutinib- és az idelalisib-kezelés jól tolerálható, azonban a kezelés kapcsán előforduló mellékhatások különböznek a két szer esetén, és eltérnek az immunkemoterápia során észleltektől is. A kezelés megkezdése előtt fontos a

részletes anamnézis felvétele a társbetegségek irányában, hiszen a CLL-ben szenvedő betegek többsége 65 év feletti és legalább 2 vagy több betegséggel is bír, amelyek miatt tartósan egyéb gyógyszereket is szed.

Az ibrutinib-terápia korai szakaszában előforduló gyakori, enyhe, átmeneti mellékhatások (fáradékonyság, hányinger, hasmenés, felső légúti infekció, arthralgia, felületes kis vérzések) általában spontán szűnnek vagy jól kezelhetők és nem igényelnek sem dóziscsökkentést, sem a terápia kihagyását. Grade 3 súlyosságú hematológia mellékhatásként a neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, nem hematológiai mellékhatásként a pneumonia, hypertonia, húgyúti infekció emelhető ki. Ritka mellékhatás (3,3/100 személy/év) a pitvarfibrilláció, amelynek megoldása/kezelése összetett. A szakértői ajánlások a European Society of Cardiology irányelve (ESC guideline 2016)

szerinti akut és hosszú távú pitvarfibrilláció-kezelést javasolják. A kezelésben alkalmazott gyógyszerek választásánál legyünk tudatában az antiarrhythmiaszerek és az ibrutinib közötti interakcióknak. Amennyiben tartós antikoaguláns terápia beállítása szükséges a magas stroke-rizikó miatt, egyértelműen a direkt orális antikoagulánsok (DOAC: apixaban, dabigatran, rivaroxaban) választandók, mivel az ibrutinibbel végzett klinikai vizsgálatokban kumarint szedő beteg nem vehetett részt, így azzal nincs elegendő tapasztalat. A tanulmányokban a pitvarfibrillációval járó mellékhatások felében nem szakították meg az ibrutinib-terápiát és dózismódosítás sem történt.

Major vérzés ritkán fordult elő, gyakorisága nem emelkedett egyidejű thrombocytaaggregáció-gátló (TAG) vagy antikoaguláns kezelés kapcsán. Ugyanakkor mindenképp kerülendő a kettős TAG kezelés vagy a TAG és DOAC



együttes alkalmazása. Ilyenkor az anti-trombotikus kezelés felülvizsgálata és valamelyik szer elhagyása javasolt, illetve ha ez valami miatt nem lehetséges (pl. kettős TAG kezelést igénylő stent esetén), akkor alternatív CLL-terápia választása jön szóba.

Elektív invazív beavatkozás esetén vérzéses rizikótól függően az ibrutinib kihagyása javasolt 3–7 nappal a beavatkozás előtt és után. A mellékhatások közül csak a hypertonia gyakorisága

Folytatás a 7. oldalon

Késői kezelési szövődmények csökkentésének lehetőségei a Hodgkin-lymphoma első vonalbeli terápiaja során

A Hodgkin-lymphomás (HL) betegek 80–90%-a kerül komplett remisszióba és meggyógyul a jelenleg standardnak számító első vonalbeli kezelésekre hatására, de későbbi életminőségüket és élettartamukat a kezelések szövődményei jelentősen befolyásolják. Napjainkban a fő cél a HL-beteg meggyógyítása, de a lehető legkevésbé toxikus terápiával. Az utóbbi években intenzív kutatások tárgya, hogy hogyan lehet elkerülni ezeket a túlkezeléseket főleg a korai stádiumú betegeknél, illetve úgy javítani az előrehaladott stádiumú betegek terápiaját, hogy azzal a késői szövődmények előfordulását ne növeljük. Ennek az egyensúlynak a megtalálásában a válasz-adaptált kezelési módszerek (interim PET alapú) és az új, célzott terápiaik nyújtanak segítséget.

A kezelés megválasztása a betegség stádiumán és az ehhez tartozó prognosztikai besoroláson alapszik. Korai, nagyon kedvező stádiumban a GHSG HD10 vizsgálata egyrészt az ABVD ciklusszámát, másrészt az érintett mezős irradáció (IF-RT) dózist csökkentve hasonlított össze négy kezelési modalitást (4 ciklus ABVD+30 Gy IF-RT, 4 ciklus ABVD+20 Gy IF-RT, 2 ciklus ABVD+30 Gy IF-RT és 2 ciklus ABVD+20 Gy IF-RT). Sem a progressziómentes (PFS), sem a teljes túlélésben (OS) nem volt szignifikáns különbség. Ez alapján mindössze 2 ciklus ABVD kezelés és 20 Gy dózisú irradáció is megfelelő tumorkontrollt biztosít, amennyiben a prognosztikai besorolást a GHSG rendszere szerint végezzük.

A RAPID vizsgálatban I-II/A stádiumú, mediastinalis bulky tumorról nem rendelkező betegeknél 3 ciklus ABVD-t követően elvégzett PET/CT eredménye alapján a vizsgálati csoportban a sugárkezelést elhagyták, amennyiben az eredmény negatív volt. Összehasonlítva a hagyományosan kezelt csoporttal, akik

30 Gy IF-RT-t kaptak, nagyobb relapszusarányt észleltek. A 3 éves PFS 94,6% volt az RT-t kapó és 90,8% az RT-ben nem részesülő betegeknél. A 3 éves OS-ben nem volt lényeges különbség (97,1% vs. 99%). Hasonlóan az EORTC H10F vizsgálata sem igazolt non-inferioritást korai, kedvező stádiumban a sugárkezelés elhagyásakor. Mindezeket az eredményeket és a bővülő mentőkezeléseket figyelembe véve személyre szabott rizikófelbecslést szükséges végezni (fiatal nő, mediastinalis vagy axillaris érintettség esetén emelkedett emlődaganat-rizikó sugárkezelést követően, illetve cardiovascularis fokozott rizikónál myocardialis infarctus kialakulásának nagyobb rizikója mediastinalis irradáció után stb.), és válogatott esetekben, a beteggel közös döntés alapján a sugárkezelés elhagyása mérlegelendő.

A jelenleg döntő többségben alkalmazott IF sugárkezelési mezők és dózisos további csökkentése (involved site, involved node) is segít(het) mind a második malignus folyamatok, mind a szervkárosodások kivédésében.

A bleomycin tüdőkárosító hatása régóta ismert. Teljes elhagyása a kezelésből azonban a túlélési eredményeket rontja. Helyettesítése más gyógyszerrel, vagy a harmadik kezelési ciklustól elhagyása toxicitás esetén felmerül.

Előrehaladott stádiumban még mindig a kezelési eredmények javítása a fő cél, hiszen ebben a csoportban nagyobb a relapszusok előfordulásának lehetősége. A BEACOPP kezelés mindenképpen nagyobb toxicitással jár, mint az ABVD, hazánkban első vonalbeli alkalmazása nem terjedt el. Új lehetőséget a brentuximab vedotin-AVD protokoll alkalmazása jelenthet nagy rizikójú (International Prognostic Score >4) betegeknél. Az ECHELON-1 randomizált, III. fázisú vizsgálat az ABVD kezelést hasonlította össze a brentuximab vedotin-AVD kezeléssel. A 2 éves OS-ben nem volt szignifikáns különbség (94,2% vs. 96,6%), a 2 éves módosított PFS viszont szignifikánsan különbözött (77,2% vs. 82,1%; p=0,04). A hosszú távú mellékhatásairól az új kombinációnak még nem tudhatunk, a vizsgálat ideje alatt viszont több neutropeniát (45% vs. 58%, ebből grade ≥ 3 39% vs. 54%) és perifériás neuropathiát (43% vs. 67%, ebből grade ≥ 3 2% vs. 11%) észleltek. A tüdőtoxicitás aránya viszont kisebb volt (7% vs. 2%, ebből grade ≥ 3 3% vs. 1%).

Tekintettel arra, hogy az ABVD kezelésnél jelenleg egyértelműen kedvezőbb nincs, így ebben a csoportban új terápia lehetőség hiányában inkább a



túlkezelések kivédésével előzhetjük meg a késői szövődményeket. Ebben egyrészt az interim PET/CT vizsgálatoknak van szerepe, másrészt új biomarkereknek (pl. TARC, keringő tumor-DNS). Segítségükkel hamarabb kiszűrhetőek a nem megfelelően reagáló betegek, ezzel elkerülve a már nem hatásos, de toxikus kezelés további alkalmazását.

A betegség diagnózisakor bulky mediastinalis tumorról rendelkező betegek esetében jelenleg nincs egységes állásfoglalás arra nézve, hogy szükséges-e a kemoterápia után IF-RT kezelés. A GHSG vizsgálata alapján, amennyiben a restaging PET/CT negatív, úgy ez nyugodtan elhagyható.

Az új, célzott kezeléseket (brentuximab vedotin, PD1-gátlók) és a hagyományos kemoterápiák közül a bendamustin (akár a brentuximab vedotinnal kombinációban történő) alkalmazása is segíthet mind az eredmények javításában (főleg a nehezen és nagyobb toxicitással kezelhető 60 év feletti betegek esetében), mind a szövődmények kivédésében. Az új gyógyszerektől azonban új mellékhatások is várhatóak...

Dr. Miltényi Zsófia

A B-sejt-antigénreceptor jelátvitelt módosító terápia mellékhatásainak sikeres kezelése

Folytatás a 6. oldalról

növekedett a kezelési idő alatt, de a hipertonia kezelése mellett az ibrutinib változatlanul folytatható tovább.

Infekciók ellátása tekintetében az etiológia tisztázása, oportunista kórokozó keresése javasolt és bakteriális infekció esetén a helyi rezisztenciaviszonyoknak megfelelő antibiotikum választása. Bár néhány esetben előfordult *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia, rutinszerű profilaxist az ibrutinib-kezelt betegek csoportjában nem tartanak szükségesnek.

Ibrutinib-terápia alatti mellékhatások gyakorisága a kezelés során csökken (kivéve a hipertonia), az ibrutinib átmeneti kihagyása csak az erős és közepesen erős CYP3A4-inhibitorral való együtt adásakor, illetve grade ≥ 3 nem-hematológiai toxicitás vagy grade > 3 infekció, lázas neutropenia esetén szükséges. Amikor a tünetek enyhültek, illetve elmúltak, az ibrutinib újratekinthető a szokásos kezdő dózissal. Az indokolatlan dóziscsökkentés, 7–14 napnál hosszabb kihagyás a terápia hosszú távú eredményességét

veszélyezteti, hiszen az ibrutinibtól várható jelentős progressziómentes túlélési előnyt csökkenti.

Az idelalisib-kezelés során előforduló leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, láz, hidegrázás, neutropenia, thrombopenia, anaemia, AST-, ALT-emelkedés. A súlyos (grade ≥ 3), potenciálisan fatális mellékhatások közül a colitis, transaminitis, pneumonitis emelkedő ki. Az idelalisib-kezelés kapcsán hasmenés bármikor előfordulhat. Az első 8 hétben jelentkező hasmenés általában enyhe, diétára, loperamidra jól reagál, de a beteg szoros követése javasolt. Amennyiben nem javul 3 napon túl, széketbakteriológiai vizsgálat és az idelalisib-kezelés megszakítása javasolt. Az idelalisib indukálta hasmenés/colitis késői kezdetű (medián kezdet 7,1 hó), általában súlyos (grade ≥ 3) és rosszul reagál a motilitáscsökkentő gyógyszerekre, lassan szűnik meg. Jellemzője a napi 7-szeri vagy gyakoribb vizes széklet, hasi görcsök nélkül. Az idelalisib azonnal felfüggesztendő, a diéta, az erélyes orális rehidráció elégtelensége esetén hospitalizáció, intravénás folyadékpótlás és szteroid adása szükséges. A tünetek javulásával az iv. szteroid per os készítményre is váltható. Amikor a tünetek megszűntek, a diéta óvatosan

bővíthető, a szteroid fokozatosan leépíthető. Az idelalisib újratekintése grade > 3 colitist követően csak csökkentett dózisban ajánlott.

A másik jelentős gyakoriságú (~50%) és 16%-ban súlyos fokú mellékhatás a hepatotoxicitás, transaminitis. Az AST/ALT enzimek emelkedése az első három hónapban gyakori, ezért a kéthetenkénti májfunkciós vizsgálat elengedhetetlen. Ötszörös AST/ALT emelkedésig az idelalisib terápia folytatható szoros monitorizálás mellett, de 5–20-szoros emelkedés esetén felfüggesztendő, és csak az értékek normalizálódása után adható vissza csökkentett adagban. 20-szoros emelkedés felett azonban az idelalisib végleg abahagyandó.

A pneumonitis ritkább mellékhatás (3%), mint az infektiiv pneumonia idelalisib-kezelés kapcsán, de súlyossága és a potenciális fatális kimenetel miatt fokozott figyelmet érdemel. Amennyiben a köhögés, dyspnoe, láz nem javul, az oxigénsaturáció romlik, pneumonitisre kell gondolni. Javasolt CT-vizsgálat, majd atípusos radiológiai kép (ha a CT-lelet nem felel meg lobaris pneumóniának) esetén bronchioalveolaris lavage (BAL) végzése javasolt, és a BAL eredményének megérkezéig az idelalisib-kezelés

felfüggesztendő. Negatív BAL esetén szteroid adandó és a grade 3 szövődés tüneteinek teljes megszűnése után adható vissza az idelalisib csökkentett adagban. Életet veszélyeztető respiratorikus mellékhatás után alternatív CLL-kezelés választandó. *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia előfordulása miatt rutinszerű profilaxis javasolt az idelalisib-kezelt betegek csoportjában.

A potenciálisan súlyos idelalisib-aszociált mellékhatások felismerése és megfelelő kezelése csökkentheti a nemkívánatos események súlyosságát.

Mindkét BCR-gátló kezelés indítása kapcsán fontos a társbetegségek ismerete (ibrutinib – kardiális státusz, korábbi infekciók; idelalisib – gastro-intestinalis betegségek, tüdőfibrózis, COPD, májbetegség, korábbi infekciók) az együtt alkalmazott gyógyszerek, interakciók felmérése mindkét BCR-gátló esetében (antithrombotikumok, NSAID – ibrutinib; hepatotoxikus szerek – idelalisib) és a rendszeres monitorizálás (vérkép vizsgálata, infekció jeleinek keresése mindkét gyógyszer esetében; szívfrekvencia, vérzés – ibrutinib; hasmenés, májfunkció, respiratorikus tünetek – idelalisib).

Dr. Marton Imelda

NAGYERDEI STADION

A foci debreceni temploma

A megnyitó ünnepségen – 2014. május elsején három püspök szentelte fel a tervezők által óriási lampionként jellemzett új Nagyerdei Stadiont. A régi stadion kontúrjából kinőtt új létesítmény már nem csak pálya és lelátók, hanem egy multifunkcionális közösségi tér, ami a foci mellett többek között konferenciáknak, kulturális eseményeknek, koncerteknek is helyet ad. A virágkarneváli menet itt ér véget, a Campus fesztivál is a stadion köré szerveződik.

Ritkán kap egy tervező és kivitelező akkora esélyt és kihívást, amit egy stadion tervezése, megépítése jelent. Érdekes, izgalmas, újszerű megoldások születtek a debreceni aréna esetében is.

A stadion helyszíne, a debreceni Nagyerdő a Natura 2000 része, védett terület, ezért az előző stadion határait megtartva, a környezetben a lehető legkevesebb kárt okozva kellett megtervezni és kivitelezni a létesítményt.

A levegőben vezetett, egészen egyedi, hullámzó járdarendszer (összesen 900 m) hídként kapcsolja össze a környezetet az építménnyel, lebegő szerkezetként nem vesz el felesleges területet a természettől. Jól elkülönülő bejáratot biztosít a hazai és vendég

drukkerek számára, lehetőséget ad a stadion körbejárására, lelátóként üzemel a külső, szabadtéri eseményekhez. Az 1100 m hosszú, rekortánnal burkolt, emelkedővel és lejtővel nehezített futópálya nagy része is ezen vezetődik. A 7,5 méter magas lebegőjárda több helyen áttört acélrács



pallóval fedett, ami könnyedebbé teszi a szerkezetet. A járdák és az épület környezetének játékos térburkolata egyébként a focilabda mintázatára rezonál.

A lelátóelemek feszített technológiával és műanyagszál-erősítéssel készültek. 80×60 cm-es keresztmetszetű, 23 m

hosszú tartószerkezeti pillér tartja a 31,5 m konzolkinyúlású acéltetőt. A könnyű, textilszerű, membrán tetőfedés rugalmas, UV-fényálló. A külső homlokzati membránelemek felülete sötétben színes ledvilágítást kap.

A stadion a hatalom, a közösség erejének lenyűgöző jelképe. Aki volt már teltházas eseményen, és hallotta a tömeg morajlását, átérezhette ezt. Az új

környezetvédelmi előírásoknak megfelelően. A pálya rendkívül strapabíró, magyar gypeszönyeggel fedett.

A lebegő bejáratok miatt felszabdalt lelátók alatti rész a stadion kihasználtságát segítő funkcióknak, többek között sportdiagnosztikai központnak, fitneszklubnak, rendezvényteremnek ad helyet.

Az építés folyamatos szurkolói érdeklődés mellett 15 hónapig tartott. A stadiont a Bord Építész Stúdió tervezte, a kivitelezést 'Hajrá, Debrecen!' néven alakult konzorcium végezte el. Az első itt tartott mérkőzés a Magyarország–Dánia barátságos mérkőzés volt, 2-2-es döntetlennel.

Néhány érdekes számadat

A Nagyerdei stadion a második átadott stadion volt a sorban. 20340 férőhelyes, az UEFA 4-es kategóriába sorolták be. Az építés költsége 12,5 milliárd forint volt. Az egyedi vasbeton szerkezetek előregyártása a kivitelezési időt hivatott rövidíteni. 200 km-ről 4640 elemet szállítottak Debrecenbe. 1300 tonna acél került beépítésre a tető és a homlokzati szerkezetbe. A kivitelezés utolsó hónapjaiban a már kész gypfelületre egy 100 ezer forintos büntetési tételt meghatározó tábla szerint tilos volt rálépni. Összesen 8 második világháborús német rombológránátot találtak a tűzszerek az építési terület átvizsgálása során.

Hodosi Katalin

A RENDEZVÉNY KÉPEKBE

