

75

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



ISSN 0133-5464

LXXV. ÉVFOLYAM



2-3/2022

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

	57	IN MEMORIAM DR. JAKAB LAJOS
DR. ALTORJAY ISTVÁN	58	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK TÁPCSATORNAI LYMPHOMÁK
DR. MICSIK TAMÁS DR. JAKAB ANNA	72	A TÁPCSATORNA DAGANATAINAK MOLEKULÁRIS GENETIKÁJA
DR. SZEKANECZ ZOLTÁN DR. VÁLYI-NAGY ISTVÁN	93	POSZT(AKUT) COVID-SZINDRÓMA
DR. NAGY VIKTOR DR. KALABAY LÁSZLÓ	105	A HYPERTONIÁS KRÍZIS KEZELÉSE A LEGÚJABB MÓDSZERTANI IRÁNYELVEK ALAPJÁN
		MŰVÉSZET
PALLÓS TAMÁS	112	AZ ÖRÖKKÉVALÓSÁG FÉNYEI. MEGNYÍLT A FELÚJÍTOTT OPERAHÁZ
MÉSZÁROS ÁKOS	115	A MŰVÉSZETNEK KÜLÖN HAJLÉKRA VAN SZÜKSÉGE. ÁTADTÁK A RESTAURÁLT LOTZ-FRESKÓKAT A RÉGI MŰCSARNOK FOLYOSÓIN
DR. KRUTSAY MIKLÓS	118	KIRÁNDULÁSOK EGER KÖRNYÉKÉRE
BÁN BÉLA	124	AZ ÚJ- ÉS AZ ÓVILÁG KÖZÖTT. FERDINANDY GYÖRGY ÚJ KÖNYVEIRŐL
DR. KRUTSAY MIKLÓS	127	SÉTA NYÍRBÁTORBAN

GONDOLJUNK A FABRY-KÖRRÁ!

KEZELJE A FABRY-KÓRT

1 mg/kg
dózissal kéthetente



Kérjük olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_hu.pdf

Ártáblázat	Bruttó fogyasztói ár	TB támogatás (eü 100 %)	Térítési díj (dobozdíj)
Fabrazyme 5 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	129 931 Ft	0 Ft	129 931 Ft
Fabrazyme 35 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	903 269 Ft	0 Ft	903 269 Ft

Referenciák:

- Weidemann F, Krämer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):837-849.
- Warnock DG, Mauer M. Fabry disease: dose matters. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):653-655.

Sanofi-Aventis Zrt., 1138 Budapest, Váci út 133., E épület 3. emelet
Tel: (+36 1) 505 0050- Fax: (+36 1) 5051470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, www.sanofi.hu
MAT-HU-2200309 Lezárás dátuma: 2022. 06. 01.

A dózis számít^{1,2}


Fabrazyme[®]
agalsidase beta

sanofi

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Altorjay István

Belgyógyász, gasztroenterológus és klinikai onkológus szakképesítésekkel rendelkezik, egyetemi tanár, az MTA doktora, 2001 és 2021 között a Debreceni Egyetem Gasztroenterológiai Tanszékét vezette, 2005 óta regionális gasztroenterológiai szakfelügyelő, 2014–16. között a Magyar Gasztroenterológiai Társaság elnöke volt, 2016–22. között az MTA Orvosi osztályának közgyűlési képviselője, jelenleg a MOTESZ elnöke.

Dr. Micsik Tamás

Rövid klinikusi kitérő után patológus szakvizsgáját 2008-ban, molekuláris genetikai szakvizsgáját 2014-ben szerezte meg. 15 évig főállásban dolgozott a Semmelweis Egyetem I. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben. Itt leginkább gasztroenterológiai, pulmonológiai, transzplantációs és pediátriai anyagok leletezésében vett részt. 2021-ben a székesfehérvári Szent György Egyetemi Oktatókórház patológia osztályvezető főorvosává nevezték ki. Munkatársaival megalapította a Semmelweis Interdiszciplináris Gasztroenterológiai Munkacsoportot (semmelweis.hu/iga) és ennek keretén belül számos TDK-sal és PhD-hallgatóval alapvetően gasztrointesztinális témában végeznek klinikopatológiai kutatásokat. Érdeklődési területei a molekuláris genetika, valamint a digitális patológia fegyvertára és annak mindennapos rutinban történő hasznosítása.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikán, illetve annak jogutódján, a Belgyógyászati és Hematológiai Klinikán, vezeti a klinikán működő Hypertonia Központot. 2019-ig tagja volt a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, és vezette előbb a Társaság Hypertonia, majd a Gyógyszerterápiás és Biomarker Munkacsoportját. Felnőtt transthoracalis és hypertonia licencevizsgákkal, továbbá Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap szerkesztője.

Dr. Szekanecz Zoltán

A DOTE-n szerzett diplomát 1988-ban. Ezt követően belgyógyászatból, reumatológiából, valamint allergológiából és klinikai immunológiából szerzett szakképesítést. 2001 óta a Debreceni Egyetem ÁOK Reumatológiai tanszék vezetője. 1995-ben szerzett kandidátusi fokozatot, 2000-ben habilitált, 2001 óta az MTA doktora. Főbb érdeklődési területei az arthritisek és az autoimmun betegségek patogenezeise és modern kezelése, különös tekintettel a társbetegségekre. A Magyar Reumatológusok Egyesülete korábbi elnöke, jelenleg az Európai Reumaliga (EULAR) alelnöke és az Immunológiai Szemle fő-szerkesztője.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczy Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Czákó László

Dr. Dank Magdolna

Dr. Domján Gyula

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Hunyady Béla

Dr. Járai Zoltán

Dr. Krutsay Miklós

Dr. Karádi István

Dr. Kempler Péter

Dr. Masszi Tamás

Dr. Patai Árpád

Dr. Poór Gyula

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szekanecz Zoltán

Dr. Taller András

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann István

International Editorial Board

Fabio Farinati (Padua)

Gergely István (Marosvásárhely)

Günther Krejs (Graz)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Harthmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Bede Tamásné

Nyomdai munkálatok:

Mega-Galaxis Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2022

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írással és képi anyaggal 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: medkiad@medicinazrt.hu

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum következő számainak tervezett tartalmából:

Dr. Taller András: COVID-19 betegség elleni vakcináció gyulladássos bélbetegségekben

Dr. Rác István: A nem varix eredetű akut felső gasztrointesztinális vérzések diagnosztikája és kezelése

Dr. Szauder Ipoly: A hipertonia hatékony, individuális kezelése a gyakorlatban

Dr. Szauder Ipoly: Microvascularis angina-coronariabetegség a klinikai gyakorlatban

Dr. Takács István: D-vitamin-hiány hatása a halálózásra

Dr. Lázár Imre: Pszichoimmunológia

A Magyar Belgyógyász Társaság Nagygyűlésének programja és az előadások összefoglalói

Művészeti cikkek

IN MEMORIAM DR. JAKAB LAJOS

Elhunyt Dr. Jakab Lajos a Semmelweis Egyetem nyugdíjas egyetemi tanára, az MBT tagja, a Magyar Belgyógyász Társaság Emlékérmével kitüntetett professzor.

Borsodszemerén született 1929. október 29-én tizenkét gyermekes földműves családban. Az elemi iskola elvégzése után az Országos Magyar Falusi Tehetségmentési Mozgalom keretében felvételt nyert a mezőkövesdi Szent László Gimnáziumba és az Érseki Konviktusba. Kitűnő eredménnyel érettségizett 1950-ben.

A jó gimnáziumi érettségivel felvételt nyert a Budapesti Orvostudományi Egyetemre. Summa cum laude minősítést elérve, 1956-ban felvették a Gömői Pál professzor vezette III. sz. Belgyógyászati Klinikára.

Egész orvosi tevékenysége a vándorló III.sz. Belgyógyászati Klinikához kapcsolódik. 1969-ben megvédte kandidátusi értekezését: „Kísérletes gyulladás, pharmaconok és szénhidrát-származékok hatása a glicoprotein és a proteoglycan anyagcserére”. 1980-ban a glükózaminoglikánok, glikoproteinek témakörben írt értekezésével az MTA doktora lett.

Klinikai tudományos kutató munkásságát – korán elkezdve – döntően az immunológiának szentelte. megszervezte a klinikán az immunológiai kutató tudományos csoportot. A munkacsoportból hárman lettek a Semmelweis Egyetem professzorai. Nyugdíjazásáig a klinika igazgatóhelyetteseként tevékenykedett. Több évig a Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Karán a belgyógyászat előadó tanára volt.

Négy könyvrészlet, egy tudományos kötet szerzője. Közleményeinek száma meghaladja a 150-et, közöttük számos német és angol nyelven rangos folyóiratokban jelent meg.

Több tudományos társaságnak, közöttük a Magyar Immunológiai, az Atherosclerosis, a Gasztroenterológiai, a Hematológiai, a Korányi Sándor és a Belgyógyász Társaságnak volt a tagja. Az utóbbi társaság Emlékérem kitüntetését 2016-ban nyerte el.

2022. április 3-án hosszú, munkával és küzdelemmel teli élete végén otthonában csendesen örökre elaludt. Requiescat in pace!

Emlékét a Magyar Belgyógyász Társaság kegyelettel megőrzi.

A tanítvány megemlékezése

Jakab Lajos professzor úrral 1981-től dolgoztam együtt. Hatalmas klinikai tapasztalata és tudományos eredményei ellenére végtelenül szerény ember volt. Rendszertete, munkabírása, kitartása mindenkiben tiszteletet ébresztett. Munkatársai mind a mai napig emlékeznek kiemelkedő latin műveltségére és nyelvtudására.

A mindennapi életben bármilyen problémával meg lehetett őt keresni. Jakab professzor úr egyforma figyelemmel foglalkozott a klinika minden hozzá forduló dolgozójához, munkakörtől, beosztástól függetlenül.

Iskolateremtő munkásságát jelzi a számos sikeres OTKA és ETT pályázat, melyek segítségével folyamatos támogatást biztosított a klinika Immunológiai munkacsoportja, így legközelebbi munkatársai dr. Cseh Károly, dr. Pozsonyi Teréz, dr. Jakab László és a magam tudományos munkájához.

A szervezeti akut fázis reakció, az akut fázis reakciók, különös tekintettel a glikoproteinek szerkezetének és működésének vizsgálata, az autoimmun betegségek patogenezise és immundeficienciák képezték tudományos érdeklődésének fő területeit. Ő hívta fel a figyelmet az 1980-as évek elején-közepén az akkor alfa2HS-glikoproteinek, ma humán fetuin-A-nak nevezett fehérjére. Ezt a fehérjét akkor hazánkban még nem ismerték, és amelynek vizsgálatából később e sorok írójának tudományos munkája született.

A holtig tanuló orvos megtestesítője volt. Akárhányszor léptünk be a szobájába, őt mindig belgyógyászati tankönyvek, folyóiratok és tudományos közlemények elmélyült tanulmányozása közben találtuk. Publikációs aktivitása egészen kimagasló volt: még 2019-ben, 90 éves korában is jelent meg tudományos összefoglaló közleménye az időközben impakt faktort szerzett Orvosi Hetilapban, sőt egy évvel később hozzászólása a *Lege Artis Medicinae* hasábjain.

Kitartó következetessége, a tényekhez való ragaszkodása, a gyógyító és a tudományos munkában megaluvást nem ismerő pontossága és alaposága példamutató volt az ifjabb generációk számára és példaként áll ma is.

Tisztelettel emlékeznek rá a III. sz. Belgyógyászati Klinika munkatársai.

DR. KALABAY LÁSZLÓ
egyetem tanár, az MTA Doktora
egykori tanítványa és munkatársa

TÁPCSATORNAI LYMPHOMÁK

Dr. Altorjay István

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika és ÁOK, Belgyógyászati Intézet
Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A tápcsatorna az extranodalis lymphomák leggyakoribb előfordulási helye, az esetek harmada sorolható ide, túlnyomó többségük B-sejtes eredetű. A tápcsatornai lymphomák kb. 60%-a a gyomorban alakul ki, a *Helicobacter pylori* fertőzéshez kapcsolható, ún. MALT lymphoma és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) formájában. Fontos csoportot képeznek a gluténszenzitív enteropathiához társuló T-sejtes intestinalis lymphomák (EATL) is. A klasszifikációban ma leginkább a módosított Lugano-beosztást használjuk. Az elmúlt másfél évtizedben a tápcsatornai lymphomákkal kapcsolatos ismereteink jelentősen bővültek, főként a kromoszómaeltérések és az immunhisztokémiai jellemzők vonatkozásában, ami a kezelési lehetőségek bővülését is eredményezte. A közlemény áttekinti a gasztrointesztinális lymphomák klinikumát, diagnosztikáját, szövettani és immunhisztokémiai sajátosságait és a korszerű kezelési módokat.

Kulcsszavak: tápcsatornai lymphoma, *Helicobacter pylori* fertőzés, MALT lymphoma, DLBCL, EATL, CHOP, rituximab

Altorjay I: GASTROINTESTINAL LYMPHOMAS

SUMMARY: The non-Hodgkin lymphomas occurring in the digestive tract belong to the greatest group of extranodal lymphomas, they represent about 30–40%, in majority they are of B cell origin. About two-third of gastrointestinal lymphomas develop in the stomach, in form of MALT lymphoma attached to *Helicobacter pylori* infection and as diffuse large B cell lymphomas (DLBCL). An important entity is the enteropathy associated T cell lymphoma (EATL), mainly in celiac patients. Nowadays we use mainly the modified Lugano classification. During the last two decades our knowledge about GI lymphomas has increased a lot, especially regarding chromosomal alterations, immunohistochemical markers that has resulted also in the development of treatment modalities. A short summary is presented about the clinical pictures, diagnostic tools, microscopic and immunohistochemic properties of GI lymphomas, as well as about the ways of treatment.

Keywords: gastrointestinal lymphoma, *Helicobacter pylori* infection, MALT lymphoma, DLBCL, EATL, CHOP, rituximab

Magy Belorv Arch 2022; 75: 58–71.

A lymphomák a szolid malignomák közé sorolhatók, két fő formájuk a Hodgkin-lymphoma (Morbus Hodgkin) és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL). Az USA-ban egy év alatt kb. 8500 új Hodgkin-kóros beteget és kb. 73 000 új NHL-es beteget kórisméznek. A tápcsatornában gyakorlatilag csak NHL fordul elő. Ennek egyik fő formája az ún. elsődleges gasztrointesztinális lymphoma (PGIL), amikor a betegség fő tömege a tápcsatornában található, amely érintheti a környező nyirokcsomókat is. Az elnevezés Dawsontól származik.¹ Az összes gasztrointesztinális (GI) malignoma 1–4%-a tartozik ide, az összes NHL mintegy 10–15%-a, az extranodalis lymphomáknak pedig 30–40%-a.² Ezzel a tápcsatorna az extranodalis lymphomák leggyakoribb előfordulási helye. Leggyakrabban a gyomorban fordul elő (60–70%), ezt követi a vékonybél és az ileocecalis régió. A PGIL incidenciája 100 000 lakosra 0,58 és 1,31 közötti, földrajzi eltérésekkel, a kórismézés álta-

lánban 50 és 70 közötti életkorra esik. Azokat az eseteket, amelyek érintik ugyan a tápcsatornát, de a betegség fő tömege a nyirokcsomókra lokalizálódik, ugyanúgy kezelik, mint amelyek nem érintik a tápcsatornát! A tápcsatornai lymphomák eloszlását az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A lymphoid sejteket a csontvelő és a thymus termeli, innen terjednek szét a nyirokcsövetbe, ami a nyirokcsomókból, lépéből, Waldeyer-gyűrűből és a mucosa-asszociált nyirokcsövetből (MALT) tevődik össze. A tápcsatornai MALT típusos formái a terminális ileumban lévő Peyer-plakkok. A MALT különböző mértékben differenciált B-lymphocytákat tartalmaz, amelyek zónákba csoportosulnak. Azok a B-sejtek, amelyek a mucosán átjutó antigénekkal találkoznak a MALT germinális centrumába kerülnek, ahol ismételt immunglobulin génmutációkon (szomatikus mutációk) mennek át, és az ennek eredményeként megjelenő B-sejt szub-

1. táblázat. GI Lymphomák előfordulási gyakorisága típus és elhelyezkedés szerint

Típus	Gyomor	Vékonybél	Vastagbél
MALT lymphoma	40–50%	10–15%	25%
DLBCL	40–50%	40–50%	30%
Mantle cell lymphoma	1–2%	2–3%	25%
T-sejtes lymphoma	ritka	15%	ritka
Follicularis lymphoma	<1%	1–10%	<1%
Burkitt-lymphoma	<1%	2–5%	<1%
GI lymphomák	60%-a	25–30%-a	10–15%-a
Primer malignomák	5%-a	30%-a	<1%-a

klónok közül azok a legéletképesebbek, amelyek az antigénre a legspecifikusabb immunglobulint termelik. Ezek a specializált B-sejtek kikerülnek a centrum germinativumból a keringésbe, ahol vagy memória B-sejttekké differenciálódnak, vagy pedig antitestet termelő plazmasejttekké, és így térnek vissza a bélhámába. A memória B-sejtek a MALT marginális zónájába csoportosulnak. A marginális zóna B-sejtjeiből néhányan a Peyer-plakkok epithelburkát infiltrálják, ezeket hívjuk intraepithelialis marginális zóna B-sejteknek. Azok a B-sejtek, amelyek nem találkoztak antigénnel a MALT ún. mantle (köpeny) zónáját foglalják el. A T-sejtek, amelyek az immunrendszer koordinálásában játszanak szerepet, szintén megtalálhatók a MALT-ban. Malignus elfajulás bármely sejt bármely differenciálódási fokán kialakulhat, ennek megfelelően a WHO-felosztás több mint 60 változatot különböztet meg a NHL klinikopatológiai altípusai között.³

A tápcsatornai lymphomák közül a legtöbb B-sejt eredetű és a marginális zónából származik, ezeket extranodalis marginális zóna B-sejt lymphomáknak nevezik. Az elnevezés és az első részletes leírás Isaacsontól ered, 1983-ból.^{4,5} A centrum germinativumból származó lymphomák az ún. follicularis lymphomák, a mantle zónából származók pedig a mantle cell (köpenysejt) lymphomák. Külön kategóriát képeznek a nagy B-sejtes lymphomák. A T-sejt eredetű lymphomák ritkábban fordulnak elő, rendszerint az intraepithelialis T-lymphocyták malignus transzformációjáról van szó, pl. coeliakiában.

A hisztopatológiai leletekben agresszív és indolens formák különböztethetőek meg, amelyek B-, T- és NK-sejteket tartalmaznak. Az intestinalis B-sejtes lymphomák hatszor gyakrabban fordulnak elő, mint a T-sejtes lymphomák.⁶ A két leggyakoribb forma a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) és a marginális zóna lymphoma (MALT lymphoma). További gyakrabban előforduló típusok még a follicularis lymphoma (FL), a köpeny sejt – mantle cell – lymphoma (MCL), a Burkitt-lymphoma (BL), az enteropathiához társuló –

enteropathy-associated – T-sejtes lymphoma (EATL), a post-transplant lymphoproliferatív betegség (PTLD).

A PGIL leggyakrabban a gyomorban és a vékonybélben jelenik meg, a garat, a nyelőcső, a vastag- és végbél jóval ritkábban érintettek. A nyugati országokban a gyomorlymphoma akár 60%-ot is kitehet, míg a Közel-Keleten a vékonybél-lymphoma a leggyakoribb.

A klinikai képet általában az elhelyezkedés határozza meg, leggyakrabban hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, felszívódási zavar szokott jelentkezni. Ritkábban vérzés, illetve elzáródási tünetek is felléphetnek.⁷

Lokalizáció szerint az oropharyngealis lymphomák főleg a Waldeyer-gyűrűt érintik, mintegy 2,5%-ot képviselnek. Dysphagia, hallásvesztés, fájdalom jellemzők, döntően DLBCL formában jelentkezik, vírusfertőzések elősegíthetik a kialakulását. Kemoterápia és radioterápia jön szóba kezelésként.⁸

A nyelőcsőben nagyon ritkán fordul elő lymphoma, itt is a DLBCL forma a jellemző, kialakulásában az immunhiány, főleg a HIV-fertőzés játszhat szerepet.

A gyomor az elsődleges tápcsatornai lymphomák leggyakoribb előfordulási helye, a gyomortumoroknak ez 3–5%-át jelenti. Klinikailag a fájdalom, a hányás és a súlyvesztés a legjellemzőbb. A kórismézésben az endoszkópia mellett az endoszkópos ultrahang (EUS) jelentősége emelhető ki.

Az elsődleges vékonybél lymphomák az összes tápcsatornai lymphoma 20–25%-át teszik ki, ami kb. a vékonybél daganatoknak is mintegy 20%-át jelenti. Főleg az ileumban fordulnak elő, szövettanilag valamennyi fentebb felsorolt forma előfordul. A kórismézésben a ballon-enteroszkópia, kapszula és az MR-enterográfia segíthet. A follicularis és a köpenysejtes lymphoma inkább polypoid formában jelentkezik, a Burkitt-lymphoma nagyobb, körülírt tömeget képez, az EATL heges, fekélyes képet mutat.

A colorectalis lymphoma mintegy 6–10%-ban fordul elő, legritkábban a rectumban. A nyugati világban döntően B-sejtes lymphomák (pl. köpenysejtes lym-

phomák) figyelhetők meg, Ázsiában növekszik a T-sejt eredetű bélymphomák előfordulása.

Kórismzés

A lymphomák diagnosztikájában a többszörös biopszia indokolt, a vékonytű-aspiráció (FNA) nem elégséges, hiszen nincs mélységi információtartalma. A kórbonctani feldolgozás lépései: mikroszkópia, immunfenotipizálás, immunhisztokémia, áramlásos citometria. Fontos az immunglobulin könnyűlánc megfestése a monoklonalitás eldöntéséhez, amikor könnyűlánc restrikció jelenik meg, a $\kappa/\lambda > 10$, ami B-sejtes lymphoma mellett szól. Southern blot analízis, PCR assay szükséges a monoklonális immunglobulin vagy T-sejt receptor gén átrendeződés dokumentálásához. A legfontosabb, immunhisztokémiai diagnosztikában használatos antigéneket a 2. táblázatban tüntettük föl.

Az NHL kiterjedtségének vizsgálatához az anamnézis és fizikális vizsgálat mellett a nyak, mellkas, has és medence CT-vizsgálata, csontvelővizsgálat, az ún. high grade (nagyobb agresszivitású) NHL esetében PET, a tápcsatornában endoszkópos ultrahang (EUS) vizsgálat szükséges. A Waldeyer-gyűrű gyakran érintett a GI lymphomák esetén, ezért a pharynx vizsgálata is mindig fontos. A kezelés megkezdése előtt tisztázni kell a HBV, HCV szerológiát, a HIV gyanúját kizárni, illetve tisztázni a *Helicobacter pylori* státuszt. Az Ann-Arbor-i klaszifikációt eredetileg a Hodgkin-kórra dolgozták ki, majd később az NHL esetén is ezt használták, de a tápcsatornai lymphomák osztályozására kevésbé alkalmas. Itt alternatív megoldások születtek.^{10, 11}

A prognózis megítéléséhez a klinikai jellegzetességek mellett a tumor stádiuma, a beteg életkora, általános állapota, valamint a szérum LDH-szint ismerete is szükséges.

Az endoszkópia az első diagnosztikus módszer, polypoid laesiók, fekélyek, necrotikus területek, infiltratív folyamatok, hyperplasiás nyirokszövet láthatók leginkább. Az EUS ad lehetőséget a fal rétegeinek pontosabb megítélésére, egyúttal a környező nyirokcsomók érintettsége is megállapítható. Különösen fontos ez az indolens formáknál a kezelés megtervezéséhez. A MALT gyomorlymphoma esetében alkalmazható, EUS leleten alapuló beosztás során felületesen terjedő, infiltratív, tömegképző és kevert formát különböztetünk meg. A CT és az MRI fontos kiegészítő adatokat adhatnak a tápcsatorna környezetéről, a regionális lymphadenomegaliáról, a CT azonban kevésbé alkalmas a nyálkahártya pontos megítélésére. Az MR jobban érzékeli a fali megvastagodást, a vastosabb redőzetet, a körkörös szűkületek megjelenését. A 18-fluorodeoxiglükóz-pozitron emissziós tomográfia (18-FDG-PET) értékes módszer, főként a kezelés hatékonyságának megítélésében, de esetenként hamis pozitív leletek előfordulhatnak. A képalkotásnak az is feladata, hogy a szisztémás betegség lehetőségét kizárja, ezért a mellkas vizsgálata is hozzátartozik a korrekt staginghez.⁷

Szövetteni kép, immunhisztokémia, citogenetika

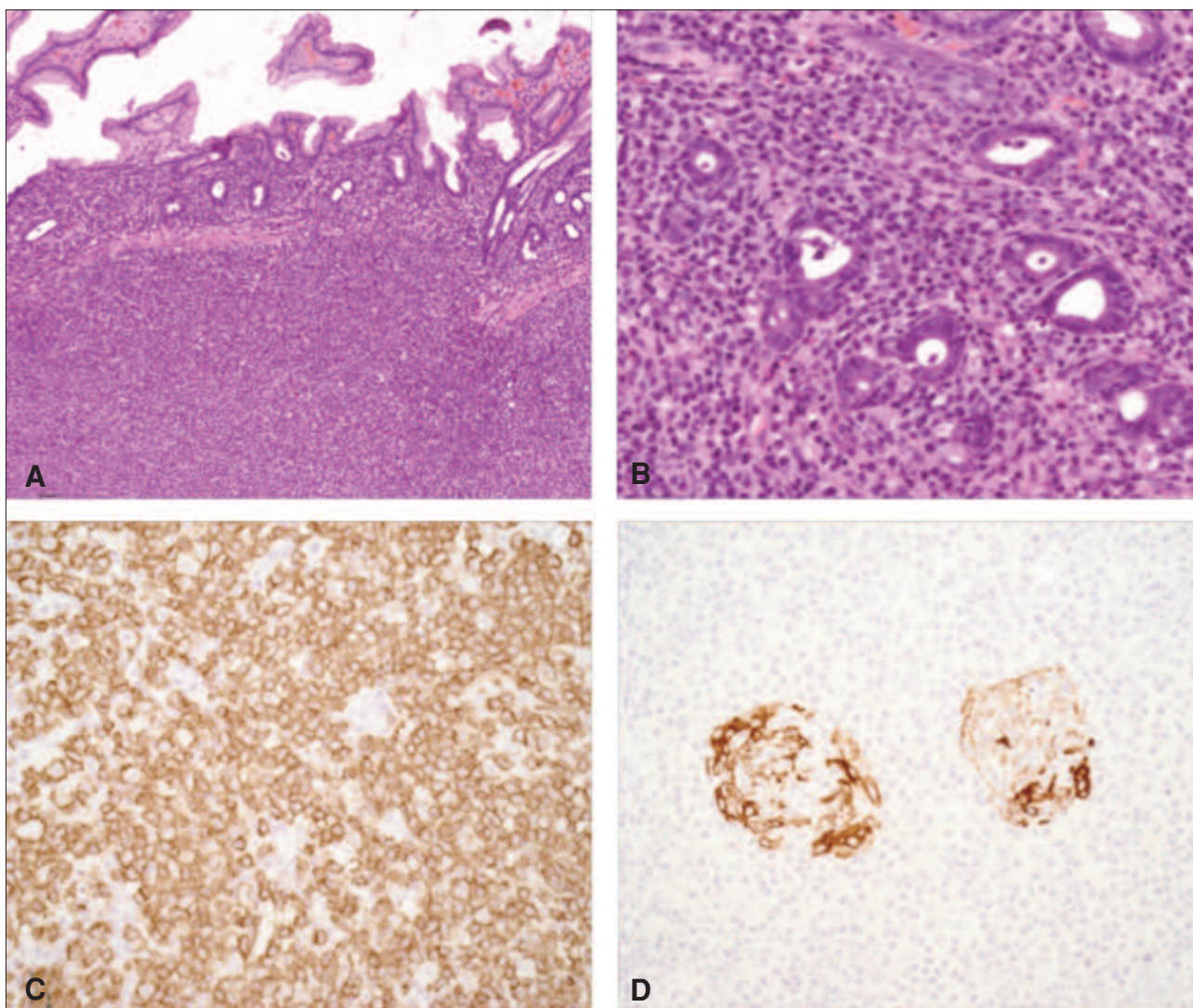
A MALT lymphoma esetében kis, érett sejtek tömege látható, enyhe nuclearis atípiával, tiszta cytoplasmával, továbbá kis érett plazmasejtek is láthatók, főleg a

2. táblázat. Fontosabb, az immunhisztokémiai diagnosztikában használt antigének⁹

Antigén	Sejttípus, jelentőség
CD20; PAX5; CA79A	B-sejtvonalra jellemző antigének
CD3	T-sejt antigén
CD5	köpenysejtekben gyenge expresszió
CD10	A germinalis centrum B-sejtjei expresszálják
CD21	érett B-sejtek, follicularis dendritikus sejtek
CD23	aktivált B-sejtek, a köpenyzónában is
CD43	pan-T-sejt antigén, monocyták, aktivált B-sejtek
bcl-2	anti-apoptotikus molekula a germinalis centrum B-sejtjeiben alulszabályozott
bcl-6	transzkripciós faktor a germinalis centrum B-sejtjeiben és a follicularis T-helper sejtekben
Cyclin D1	normál B-sejteken nem jelenik meg, endothel sejteken, macrophagokon expresszálódik. Fontos marker Mantle cell lymphomában!
LEF1	aktivált T-sejteken
SOX11	nem jelenik meg normál lymphoid szövetben pozitív lehet Mantle cell lymphomában
Ki67	osztódó sejtek magját jelzi – MALT lymphomában alacsony, Burkittben 100%
κ és λ könnyű láncok	a B-sejtek membránján és a plazmasejtek cytoplasmájában, norm. κ/λ arány 2:1
citokeratinok	normál epithel, mirigyek, crypták – alkalmas a lymphoepithelialis laesiók jelzésére

lymphoid aggregatum széli részein. Ezek mellett gyakran megfigyelhetők lymphoepithelialis laesio is, ami esetenként a mirigyeket is destruáló, intraepithelialis lymphocytás inváziót jelent. Az immunfenotipizálás során a tumorsejtek zöme CD20 pozitív B-lymphocytá, amelyek CD5, CD10, CD23, bcl-6, LMO2, HGAL és Cyclin-D1 negatívak, az esetek felében mutatható ki CD4 koexpresszió. A klonális plazmasejtek jelenléte in situ hibridizáció során kappa és lambda könnyű láncok kimutatásával történhet. A lymphoma sejtekben immunoglobulin génmutációk is előfordulnak. Az esetek kb. 5%-ában történik DLBCL-be történő transzformáció.¹²

A MALT lymphoma (1. ábra) a postgerminális centrum me-mória B-sejtjeiből ered, amelyeknek kétirányú differenciálódási útjuk lehet: marginális zóna sejtek, vagy plazmasejtek. Normál B- és T-sejtek esetén az antigén és az antigén-receptor közötti interakció során keletkező szignál az B-sejteken egy fehérje, a B-sejt leukaemia/lymphoma 10 (Bcl-10) kötődését eredményezi a MALT lymphoma-asszociált transzlokációs protein 1-hez (MALT1). Ez a kötődés további folyamatokat triggerel, amelyek aktiválják a nuclearis faktor (NF) κ B-t, ami a sejtek túlélését támogató transzkripció faktor. Az elmúlt évek során a MALT lymphoma sejteiben 4 kromoszómális transzlokációt írtak le:



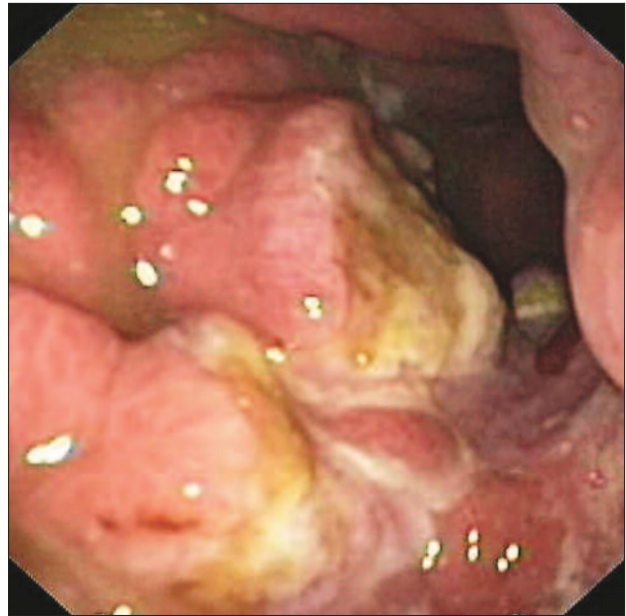
1. ábra. MALT-lymphoma (Prof. Méhes Gábor, DEKK Patológiai Intézet anyagából)

- A: Gyomor MALT kiindulású marginális zóna lymphoma kis nagyítású szöveti képe (HE, 100x nagyítás)
 B: A gyomor mucosa lymphomás infiltrátum lymphoepithelialis laesio (LEL) jelenségével (HE, 400x nagyítás)
 C: A B-lymphoid infiltrátum feltüntetése CD20 B-sejtes immunhisztokémiai reakcióval (400x)
 D: A lymphoma által tönkretett, atrophias gyomornyálkahártya maradványai pancitokeratin immunfestéssel (400x)

t(11;18)(q21;q21), t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32), és t(3;14)(p13;q32). A kromoszóma transzlokációk közül a t(11;18), a t(14;18) és a t(1;14) okozza az NF- κ B aktivációját a Bcl-10/MALT1 szignalizációs komplex kialakulása révén, és ez növeli meg az extranodalis lymphoma sejtek túlélését. Speciálisan: a t(11;18) transzlokáció során az apoptózis inhibitor 2 gén (IAP2) a 11. kromoszómán fuzionál a MALT1 génnel a 18. kromoszómán. A t(11;14)(q32;q21) transzlokáció során pedig a MALT1 gén fuzionál az IgH génnel. A ritkább t(1;14)(p22;q32) átrendeződés során pedig a Bcl-10 kódoló szekvencia az 1. kromoszómán fuzionál az IgH promotor elemekkel. Ennek következménye a Bcl-10 fokozott expressziója lesz, ami túlélési előnyt biztosít a neoplasztikus B-sejteknek. A gyomor MALT területén a Bcl-10 és/vagy az NF- κ B nukleáris kifejeződése, amit az IHC meghatároz, okozza a gyomor-MALT rezisztenciáját az antibiotikus kezeléssel szemben, még a gyakoribb t(11;18) transzlokáció hiányában is! A másik, t(3;14)(p13;q32) transzlokáció a 3. kromoszómán lévő FOXP1 gént fuzionálja az IgH génnel, aminek következtében megnő a nukleáris FOXP1 transzkripciós faktor mennyisége, ami a megfigyelések szerint növeli a DLBCL-be történő transzformáció esélyét, ami a t(11;18) átrendeződés esetén sokkal ritkább.

Differenciáldiagnosztikai szempontból feladatot jelenthet a *H. pylori* indukált gastritistól való elkülönítés, a kiterjedt destruktív infiltráció, a Dutcher-testek jelenléte, a muscularis mucosae infiltrációja, prominens lymphoepithelialis laesiók, valamint a B-sejtek CD43 co-expressziója segíthet a malignus lymphoma kórismezésében.

A MALT lymphoma citogenetikai eltérései a lokalizációtól is függenek. A leggyakoribb a t(11;18)(q21;q21) transzlokáció, főleg a gyomorban és a tüdőben, ezt követi a t(1;14)(p22;q31) és ritkábban a t(3;14)(p14.1;q32), ezek a transzlokációk érintik az API2, MALT1, Bcl-10, IGH, és a FOXP1 géneket, illetve a két első transzlokáció esetén gyakori az antibiotikus kezelésre tapasztalt rezisztencia. A gyomor DLBCL (2. ábra) esetekhez hasonlóan a MALT lymphomában is gyakori – kb. 50%-ban fordul elő – a 3-as trisomia. A transzlokációk és a kromoszomális eltérések következménye a transzkripciós faktorok, köztük az NF- κ B aktivációja, ami a proliferációt és a sejtek túlélését biztosítja. A MALT gyomorlymphomák klinikai viselkedése többnyire indolens, az ötéves túlélés közel 90%-os és a *H. pylori* infekció eradikációja nagy százalékban eredményez remissziót.^{13, 14} Fontos azonban a követés, az első lépésként alkalmazott eradikációs kezelés után 2-3 hónappal fontos biopsziákat venni, és amennyiben remisszió, vagy minimális reziduális betegség látszik, de klinikai aktivitás nem áll fenn, akkor az első 2 év során félévente folytatni az ellenőrzést. Előfordul ugyanis, hogy a teljes remisszió bekövetkezése akár 12–18 hónapig is elhúzódik. Természetesen, ha az antibiotikus kezelés eredménytelen, a szövettan és a klinikai kép progressziót jelez, akkor aktív kezelés szükséges, su-



2. ábra. Gyomor DLBCL endoszkópos képe

gárkezelés, immun kemoterápia formájában. Másrészt a gondos követés azért is fontos, mert a preneoplasztikus epithelialis eltérések – intestinalis metaplasia, atrophias gastritis, dysplasia – gyakrabban fordulnak elő MALT lymphoma után, illetve a gyomorrák esélye is kb. 6× nagyobb.

Az agresszív B-sejtes lymphomák

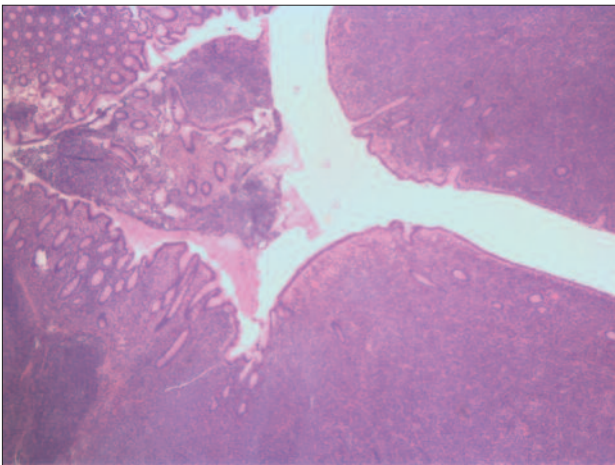
Az újabb felosztások szerint a legnagyobb csoportot képező DLBCL mellett ritkábban előforduló high grade B-sejtes lymphoma (HGBCL) és a Burkitt-lymphoma tartoznak ide. A HGBCL esetében a myc és bcl-2 és/vagy bcl-6 átrendeződés a jellemző, ebben az esetben nevezik „double hit”, vagy „triple hit” kettős vagy hármas ütésű lymphomának az elváltozást.

Diffúz, nagy B-sejtes lymphoma

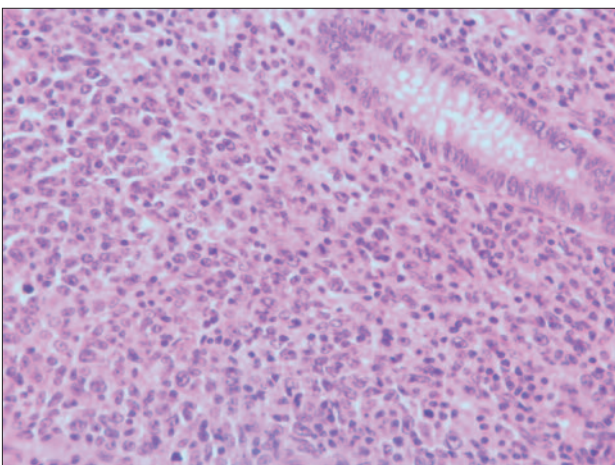
A diffúz, nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) (3–8. ábrák) közepes és nagy B-sejtekből áll, amelyek magmérete rendszerint meghaladja a macrophagokét és legalább kétszerese a normál lymphocyták magjának. A nevének megfelelően diffúz növekedést mutat. Mai tudásunk szerint a gyomorlymphomák közel felét képezi, ami többségében, *de novo* alakul ki, de előfordul low grade MALT lymphoma transzformálódása is. Ilyenkor az *in situ* hibridizációval igazolható plazmasejt komponensek jelenléte lehet diagnosztikus. Mikroszkóposan a lamina propria kiszélesedése és a gyomor mirigyek között nagyméretű lymphoid elemekből álló rétegek láthatók. A sejtmagok kerek vagy szabálytalan alakúak, gyakoriak bennük a vesiculák és nucleolusok is láthatók, a gyér cytoplasma halvány, enyhén eosinophil karakterű.



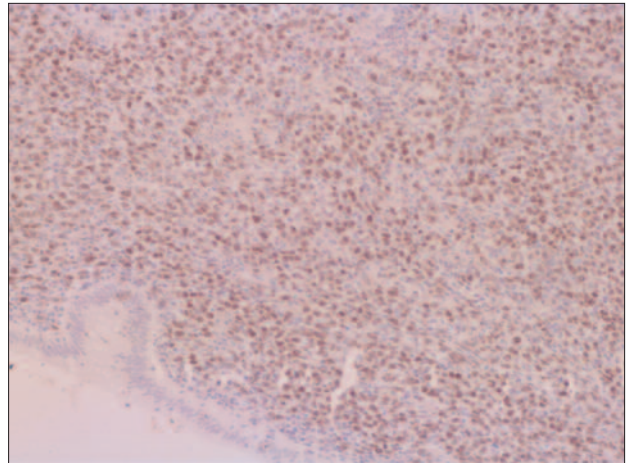
3. ábra. Diffúz nagy B-sejtes lymphoma enteroszkópos képe a jejunumban



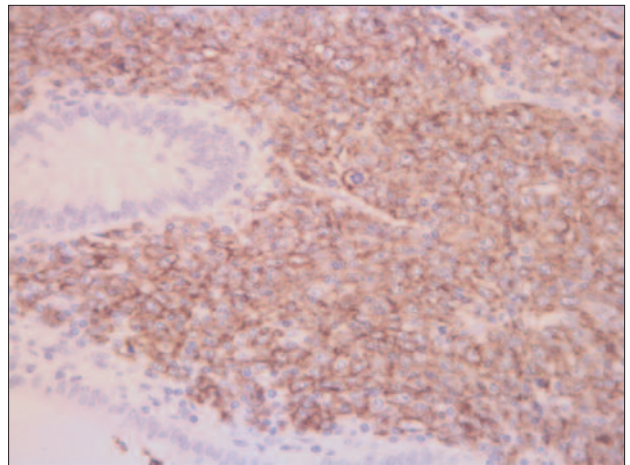
4. ábra. Vékonybél DLBCL, HE festés 40x-es nagyítás (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



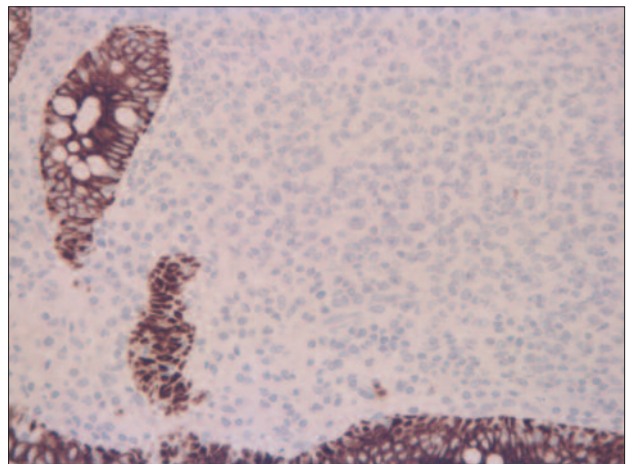
5. ábra. Vékonybél DLBCL, HE festés, 400x-os nagyítás (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



6. ábra. Vékonybél DLBCL, a Ki67 proliferációs marker magas aktivitása látható (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



7. ábra. Appendix DLBCL, CD20 festés, 400x-os nagyítás (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



8. ábra. Appendix DLBCL, CK festés, 400x-os nagyítás, jelzi a megmaradt mirigyhámsejteket a tumortömegben (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)

Immunfenotípus szerint a nagy B-sejtek CD20, CD79a és PAX-5 pozitívak, valamint CD10 negatívak. Az esetek felében bcl-2, bcl-6 pozitivitás és CD43 pozitivitás is kimutatható. A Ki-67 proliferációs index >90%. A citogenetikai tanulmányok gyakran jeleznek komplex eltéréseket, a 6. kromoszóma hiányát, részleges vagy teljes 3-as triszómiát. A myc és a bcl6 amplifikáció még gyakrabban fordul elő, mint a nodalis DLBCL esetekben. A FOXP1-et involváló transzlokációk rendszerint a MALT lymphomából kialakuló DLBCL-re jellemzőek. A de novo DLBCL túlélése valamivel kedvezőtlenebb, mint a MALT lymphomából transzformálódó eseteké, de a modernebb kemoterápia (R-CHOP) mellett sugárkezeléssel, vagy a nélkül is ez a különbség már elenyésző, a komplett remisszió akár a 90%-ot is elérheti. Az elsődleges tápcsatornai diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLBCL) is leggyakrabban a gyomorban fordulnak elő, mintegy 40–50%-ban, a bélben pedig a legnagyobb csoportot képviselik. Kialakulhat de novo, de transzformálódhat indolens MALT lymphomából is. Fontos különbség, hogy a de novo DLBCL formák bcl-2 és CD10 pozitívak, míg a transzformálódott formák többnyire bcl-2 és CD10 negatívak. Az agresszív tápcsatornai lymphomákban gyakoribb a c-myc átrendeződés, mint a nodalis lymphomákban, viszont ez az átlagos túlélést nem befolyásolja annyira negatívan. A MALT lymphomák felszíni immunglobulin markerei a pan-B antigének (CD19, CD20, CD79a) valamint a marginális zónára jellemző CD35 és CD21. A DLBCL esetében az immunfenotípus eltér, mert itt jellemző a CD5, CD10 és CD45 expresszió és a CD10 jelenlétének pedig prognosztikus jelentősége is van.¹²

A bcl-6 onkogén (aminek a génje a 3q27 kromoszómán található) gyakran van jelen az extranodalis high grade lymphomákban. Magas expressziót találtak például a germinális centrum B-sejt (GBC) lymphomákban, míg a bcl-2 onkogén expressziója lényegesen alacsonyabbnak bizonyult a gyomoreredetű high grade lymphomákban az egyéb elsődleges extranodalis lymphomákban tapasztaltakhoz képest, a nuclearis P53 protein expressziójában viszont nem volt eltérés. A kettős ütésű (double hit) lymphomák kifejezést arra használják, amikor a c-myc és a bcl-2 és/vagy bcl-6 átrendeződését egyidejűleg igazolták citogenetikai vizsgálatokkal vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH). Máshogyan, a kettős protein (double-protein) elnevezés arra utal, hogy két onkogén (myc és bcl-2) egyszerre mutatható ki a tumorsejtek jelentős százalékában az immunhisztokémia segítségével.

Burkitt-lymphoma

Ez a forma döntően extranodalis megjelenésű, agresszív, high-grade B-sejtes lymphoma, amelyhez myc transzlokációk tartoznak. Három klinikai változatát szokták elkülöníteni: endémiás forma, sporadikus forma és immunhiányhoz társuló forma. Az EBV (Ebstein-

Barr-vírus) és HIV-fertőzéshez való társulása jól ismert. A nem epidémiás lymphomában az extranodalis megjelenés leggyakoribb helye a tápcsatorna, amit a peritoneum, a vesék és az ivarmirigyek követnek. A sporadikus Burkitt-lymphoma közel 80%-ban a hasüregben jelenik meg, leginkább az ileocecalis régióban, míg az immunhiányhoz társuló forma szokott legkevésbé a tápcsatornában megjelenni. A Burkitt-lymphoma az elsődleges tápcsatornai non-Hodgkin-lymphomás megbetegedések kb. 5%-át jelenti. Mikroszkóposan a közepes méretű sejtek monoton infiltrációja jellemző, elszórtan debrist tartalmazó histiocytákkal, amelyek csillagos égre emlékeztetnek, mitotikus alakokkal és apoptotikus testecskékkel.

A daganatsejtek immunfenotípusa a germinális centrumra erősen jellemző CD10 és bcl-6 pozitivitást mutat a CD20 pozitivitás mellett. A bcl-2 jellemzően negatív. A Ki-67 proliferációs ráta 100%. Immunhisztokémiával magas myc-protein expresszió igazolható. A reaktív CD3+ T-sejtek szerény száma a háttérben szintén jellemzőnek tekinthető. In-situ hibridizációval a HIV-hez társuló esetek harmadában mutatható ki az EBV is. Genetikai eltérésként típusos a myc gént is tartalmazó 8q24.2 köteg áthelyeződése az IGH régióba a 14q32 kromoszómán: t(8;14)(q24;q32). A betegek kisebb részében az IGK lókuszt a 2p12 kromoszómán helyezi át t(2;8), illetve az IGL lókuszt a 22q11 kromoszómán t(8;22). Az esetek 10%-ában, ahol myc átrendeződés nem mutatható ki, a 11q kromoszómán mutattak ki eltéréseket, amit utóbb az immunszuppresszióval hoznak valószínű kapcsolatba.¹²

Follicularis lymphoma

A follicularis lymphoma a germinális centrumból eredő low grade B-sejt lymphoma, ami leginkább a duodenum második felében fordul elő, ritkábban a jejunumban és az ileumban, többnyire véletlenül fedezik föl, az endoszkópos képet apró polypok, mucosalis csomók jellemzik. Mikroszkóposan kiszélesedett bolyhok láthatók és a lamina propriát infiltráló kicsiny, érett centrocyták. Ha nagyobb számban észlelhetők centroblastok, akkor valószínűleg szisztémás follicularis lymphomáról van szó.

Immunfenotípus szerint a sejtek CD20 pozitívak és a germinális centrum eredetnek megfelelően expresszáltnak CD10-et, bcl-6-ot, LMO2-t, viszont CD5, Cyclin-D1 és CD43 negatívak és a Ki-67 proliferációs index alacsony: <20%. A daganatsejtek többnyire IgA immunglobulint termeknek, továbbá gyakori a mucosalis homing receptor $\alpha 4\beta 7$ integrin és a CCR9 kemokin receptor kifejeződés is, amelyek a lymphocyták megjelenését indukálják a nyombél nyálkahártyájában. Citogenetikailag a duodenumban, de a vékonybél egyéb helyein is megjelenő follicularis lymphomák többségében t(14;18)(q32;q21) transzlokáció mutatható ki, IgH-bcl-2 átrendeződést okozva. Miután az ötéves túlélés gyakorlatilag 100%, így itt elsősorban a „watch and wait” koncepciót fogadják el.¹²

A Mantle cell lymphoma

Ez érett B-sejtekből álló daganat, de agresszív klinikai lefolyással. A primer tápcsatornai lymphomák ~ 4%-át adja, viszont az MCL-ben szenvedő betegek kb. 30%-ában mutatható ki a tápcsatorna, főként a vastagbél érintettsége, egyes tanulmányok szerint ez összefüggésben van a daganatos sejteken expresszáldó homing receptorokkal. A tápcsatornai megjelenés aránylag típusos, többszörös polypoid laesiók formájában, amelyek a lumenbe domborodnak, és innen ered a lymphomatosus polyposis elnevezés is. A lelet háttérében az áll, hogy nyálkahártyában lévő lymphoid köpenyzónák megvastagodnak, kiszélesednek, és ez adja a polypoid felszíni megjelenést, ami adenomatosus polypokra hasonlít. Ez előfordulhat multifokális megjelenéssel is. Fontos azonban azt is hangsúlyozni, hogy más lymphoproliferatív betegségek, így a follicularis lymphoma és a MALT lymphoma is járhatnak ilyen endoszkópos megjelenéssel. Másrészt MLC-ben is előfordulhatnak fekélyek, solitaer laesiók, nyálkahártya bedomborodások és térfoglaló megjelenés is.

A mikroszkópos kép diffúz, monoton lymphoid infiltrációt mutat, szabálytalan sejtmagokkal, alig észrevehető nucleolusokkal és szűkös cytoplasmával. A közepes daganatsejtek nodularis, vagy köpenyzóna formában helyezkednek el, hasonlóan a nyiroktüszőkben elfoglalt helyzethez. A környező cryptákban látható lymphocytás beszűrődés, de a lymphoepithelialis laesiók nem jellemzőek.

A daganatsejtek a B-sejtes eredetnek megfelelően CD20, CD 43 és túlnyomó részben Cyclin-D1 pozitívak, de CD5 ko-expresszió is gyakori, ugyanakkor CD10, bcl-6, HGAL, LMO2 és CD23 negatívak. A SOX-11 pozitivitás érzékeny marker, főleg a Cyclin-D1 negatív esetekben, ahol pleiomorf és blastos megjelenés is megfigyelhető, még agresszívabb klinikai képpel. Genetikailag a t(11;14)(q13;q32) transzlokáció jellemző, ami az IgH és a CCND1 géneket involválja és minden esetben kimutatható, kivéve a Cyclin-D1 negatív eseteket. Az átlagos túlélés 3–5 év szokott lenni, a betegség lefolyása nehezen befolyásolható, számos klinikai relapszus jellemzi.¹⁵

T-sejt lymphomák

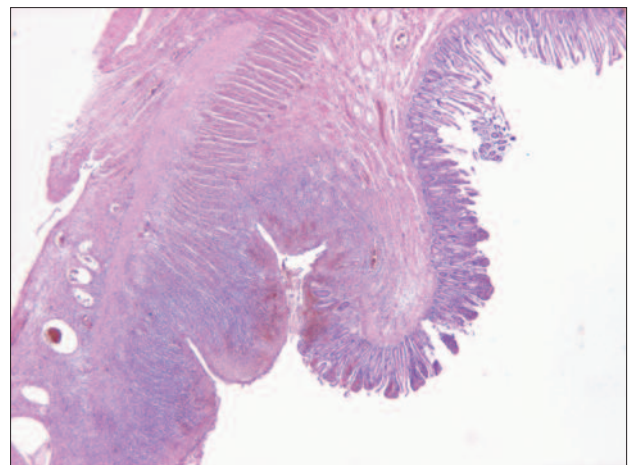
T-sejt lymphoma a gyomorban ritkán fordul elő, az összes tápcsatornai lymphomák kb. 1%-ában, rendszerint humán T-cell leukaemia vírus 1-es típusának fertőzésekor, bár EBV, illetve *H. pylori* fertőzést is jeleztek már. A mikroszkópos képet közepes-nagy méretű lymphoid sejtek jellemzik, amelyek immunfenotípus szerint két fő csoportba sorolhatók, a gyakoribb CD4+/CD8- és CD103+ T helper/inducer formába és a CD4-/CD8+, CD56+ cytotoxikus szupressor T-sejt altípusba.

Az intestinalis T-sejt lymphomák az összes tápcsatornai lymphoma kb. 5%-át jelentik. A hematolympho-

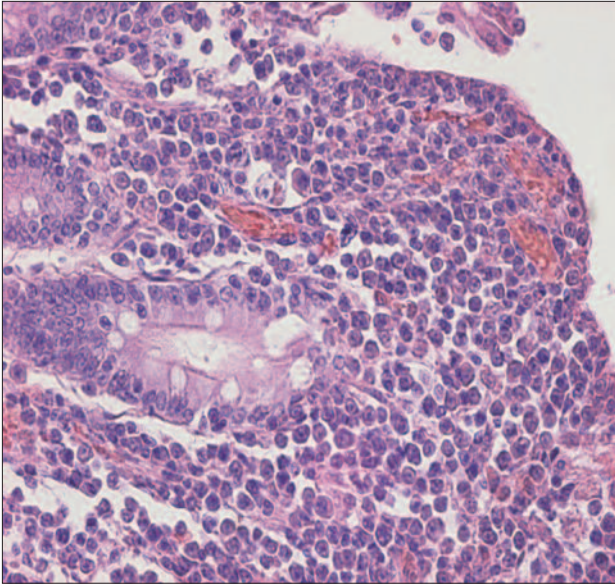
id tumorok 2017-ben módosított WHO klasszifikációja szerint¹⁶ négy különböző entitást nevesítenek: (1) enteropathia-asszociált T-sejt lymphoma, (2) monomorf epitheliotropikus intestinalis T-sejtes lymphoma, (3) a tápcsatornában kimutatható indolens T-sejtes lymphoproliferatív betegség, és (4) a máshova nem sorolható intestinalis T-sejtes lymphoma.

Az EATL (enteropathiához kapcsolódó T-sejtes lymphoma) (9–11. ábrák)

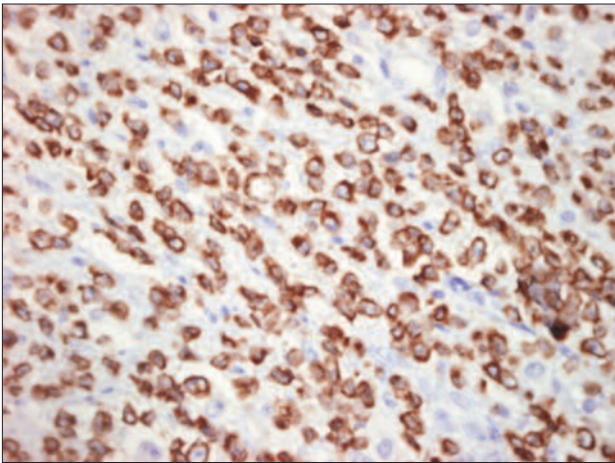
Az intraepithelialis T-sejtekből fejlődik ki, amelyek általában coeliakiában jelennek meg nagyobb számban és genotípus szerint humán leukocytá antigén (HLA) DQ2, vagy DQ8 típusba tartoznak. A tünetek hasonlóak a lisztérzékenység klinikumához, úgymint fogyás, hasi diszkomfort, hasmenés, mérsékelt anaemia, előfordul a gluténmentes étrendre tapasztalt refrakteritás is. Endoszkóposan általában felszínes fekélyek és diffúz infiltrátság látszik, mikroszkóposan közepes-nagy atípusos lymphocyták láthatók, prominens nucleolusokkal, a környező szövetben kis lymphocyták mellett eosinophil sejtek, plazmasejtek és histiocyták is nagyobb számban fordulnak elő, illetve a coeliakiának megfelelően boholyatrophia, crypta-hyperplasia, intraepithelialis lymphocytosis és a lamina propria domináló lymphoplasmocytás infiltrációja. Immunfenotípus szerint a daganatsejtek CD3, CD7 és CD103 pozitívak és CD4, CD5, CD8 és CD56 negatívak, citotoxikus granulomaik perforint, granzyme-B-t tartalmaznak és gyakori az alfa/béta T-sejt-receptor (α/β TCR) expressziója is. A Ki-67 proliferációs index magas (~50%). A genetikai eltérések közül a 9q34 megjelenése és a 16q12.1 deléciója fordul elő. A klinikai lefolyás kedvezőtlen, megalapozott prognosztikai faktor nem ismert.



9. ábra. Vékonybél EATL, HE festés, 20x-os nagyítás (Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



10. ábra. Vékonybél EATL, HE festés, 400x-os nagyítás
(Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)



11. ábra. Vékonybél EATL, CD3 festés, 400x-os nagyítás
(Dr. Tóth László, DEKK Patológiai Intézet anyagából)

A monomorf epitheliotrop T-sejtes lymphoma

Korábban EATL II. típusának jelezték, ez is az intraepithelialis T-sejtekből fejlődik ki, azonban itt nincs szigorú kapcsolat a coeliakiával és a HLA haplotípussal. Gyakrabban fordul elő az ázsiai és a hispán populációban, leggyakoribb előfordulási helye a jejunum (~70%), ezt követi az ileum (27%). A klinikai manifesztációban itt a fentiek mellett az elzáródás és perforáció is előfordul. Mikroszkóposan diffúz transmuralis infiltráció jellemző mucosalis fekélyekkel, szembevető az inkább kisméretű, sötét, finoman diszpergált kromatint tartalmazó daganatsejtek felszaporodása az epitheliumban (epitheliotropismus). A szöveti kép egyhangú, monomorf karakterű és az EATL-től eltérően a

környezeti gyulladásos infiltráció nem jellemző. A daganatsejtek CD3, CD8, CD56, TIA-1 pozitívak és CD5 negatívak, valamint dominál a gamma/delta T-sejt receptor (γ/δ TCR) expresszió. A Ki-67 proliferációs index többnyire > 50%. Genetikailag a leggyakoribb eltérések az aktiváló mutációk a STAT5B lókuszon, illetve a JAK3, GNA12 géneken, illetve a változások a SETD2 tumor szupresszor génen.

Az indolens T-sejtes lymphoproliferatív betegség

A betegséget a WHO a tápcsatorna mucosáját a traktus bármelyik szakaszán érintő nem agresszív, nem epitheliotrop, klonális T-sejtes lymphoproliferatív betegségként definiálja, amely leginkább a vékony és vastagbélben fordul elő. A klinikai képet a nem specifikus krónikus tünetek jellemzik, fogyás, hasi fájdalom, hányás, hasmenés stb. Endoszkóposan a nyálkahártya megvastagodása, hyperaemiája, polypoid laesiók és felszínes eróziók megjelenése szokott előfordulni. Mikroszkóposan a lamina propriát a kis lymphocyták monoton infiltrációja szélesíti ki, ami a cryptákat eltolja, de nem destruálja. Granulomák is előfordulhatnak. Az intraepithelialis lymphocyták száma nem nagyobb, de fókálisan előfordulnak a crypták belsejében.

A daganatsejtek immunfenotípusa az érett T-sejt markereknek felel meg, tehát CD2, CD3, CD5 és CD7 pozitívak, illetve CD56 és CD103 negatívak. Előfordul CD4, CD8 és TIA-1 pozitivitás is, viszont, ha az utóbbiak (CD4, CD8) negatívak – ilyen változatot is leírtak már, akkor az mindenképpen agresszívabb klinikai lefolyást valószínűsít. A Ki-67 proliferációs ráta általában alacsony, ~10%. Bár a betegekben a TCR gén klonális átrendeződése jelen van, egyéb lényeges és következetes genetikai eltérést még nem írtak le.⁹

A másképpen nem osztályozható intestinalis T-sejtes lymphoma

Ez természetesen egy kizárásos kórisme, ami a T-sejtes lymphomák heterogén csoportját jelenti, ahol a fenti morfológiai és fenotípusos kritériumok nem állnak fent. Ide sorolhatók például az extranodalis perifériás T-sejtes lymphomák közül a tápcsatornában ritkán előforduló agresszív T/NK-sejtes lymphomák, amelyek rendszerint már a kórismézéskor is kiterjedt betegséget jelentenek, kedvezőtlen klinikai lefolyással.

A főbb kórképek rövid jellemzése

A marginális zóna B-sejt lymphoma (MALT lymphoma) nagyjából a primer tápcsatornai lymphomák felét képezi, leggyakoribb a gyomorban, ahol szoros összefüggést mutat a *Helicobacter pylori* fertőzéssel, endoszkóposan multiplex felszínes eróziók képében szokták felfedezni, leginkább I-II. stádiumban. 50 éves életkor felett jelentkezik, minimális férfi dominancia figyelhető meg. A vékonybélben csak kb. 10–15%-ban, míg a

vastagbélben kb. 25%-ban mutatható ki. Az utóbbiakat esetenként nem könnyű megkülönböztetni a lymphoid hyperplasiától. A MALT gyomorlymphoma esetében az első lépés mindenképpen a korrekt módon kivitelezett *H. pylori* eradikáció, amit 6–8 hét után UBT-vel, vagy széket antigén teszttel ellenőrizni kell. Sikeres eradikációs kezelés és ezt kísérő klinikai és endoszkópos remisszió esetén legalább egy évet érdemes várni az esetleges kemoterápia indítása előtt. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy azokban a betegekben, akiknél t(11;18)(p21;p21) transzlokáció igazolható, nem várható érdemi remisszió a *H. pylori* eradikációtól. Az eradikációra nem reagáló, de lokalizált megbetegedések esetén a sugárkezelés eredményes lehet, míg kiterjedtebb formában az immunkemoterápia indokolt. Az antibiotikus kezelésre nem reagáló MALT lymphomák többségében t(11;18) transzlokáció mutatható ki, ugyanakkor ebben a csoportban ritkább a high grade DLBCL-be történő transzformáció és összességében a lefolyás inkább indolens.

2017-ben egy újabb MALT-IPi prognosztikus indexet vezettek be, ennek három eleme a 70 év feletti életkor, az Ann Arbor III és IV stádium, valamint a magas LDH szint.^{7, 18} Az index alapján három csoportot különítenek el: low grade (0), intermediate (1-2), high grade (>2), az ötéves, eseménymentes túlélés vonatkozásában 70, 56, illetve 29%-ot állapítottak meg.

Az elsődleges tápcsatornai diffúz nagy B-sejtes lymphomák (DLBC; 1., 2. ábra) is leggyakrabban a gyomorban fordulnak elő, mintegy 30–40%-ban, a bélben pedig a legnagyobb csoportot képviselik (3., 4. ábra). Általában a 6. életévétizedben jelenik meg, itt is megfigyelhető némi férfi túlsúly. A gyomorban a kialakulásában az atrophianak is szerepet tulajdonítanak. A bélben kialakulhat, *de novo*, de transzformálódhat indolens MALT lymphomából is. A magas LDH és béta-2 mikroglobulin szint kedvezőtlen prognózist jelez. A DLBCL esetére ún. international prognosis index (IPI) is kialakításra került: 60 év feletti életkor, előrehaladott stádium, gyenge általános állapot (performance status PS) és magas LDH szint. A tápcsatornában a DLBCL-t általában korai stádiumban fedezik fel és a kezelésre valamivel jobban reagál, mint a nodalis vagy más extranodalis formák.

A Burkitt-lymphoma agresszív, de kemoszenzitív betegség, ami főként az ileocecalis régióban jelenik meg összefüggő tumortömeg formájában. A hagyományos kemoterápiát (CHOP: cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednisolon) rendszerint rituximabbal szokták kombinálni.

A mantle-cell lymphomában (MCL) a tápcsatorna érintettsége 10–30%-ra tehető, és inkább az alsó traktusban figyelhető meg, multiplex lymphomatosus polyposis képében. Sajnos az FDG-PÉT ennek kimutatásában nem eléggé hatékony. Ugyanakkor az elsődleges tápcsatornai MCL ritka betegség (kb. 2-3%-ban fordul elő), definíciójában az ún. Dawson-kritériumokat szokták alkalmazni, ami szerint 1. nincs tapintható periféri-

ás nyirokcsomó-megnagyobbodás, 2. mellkasi röntgenen nincsenek nagyobb mediastinalis nyirokcsomók, 3. normális fvs-szám és kvalitatív vérkép, 4. a primer tápcsatornai manifesztációhoz nem tartozik az elsődleges régiót meghaladó nyirokcsomó-érintettség, 5. nincs máj- és lépérintettség. A kórkép lefolyása meglehetősen agresszív, a túlélés egyértelműen rosszabb, mint a nodalis formában. Miután autológ csontvelő-transzplantációra a betegek zöme nem alkalmas, rituximabkezelést és ennek kombinációit szokták alkalmazni.¹⁵

Az enteropathiához társuló T-sejtes lymphoma (EATL) az összes NHL kb. 1,4%-át jelenti, az elsődleges béllymphomáknak pedig 10–25%-át adja. Főként a gluténmentes étrendre nem reagáló, refrakter coeliakiás betegekben találkozunk vele, ez a csoport az összes coeliakiás beteg 2–5%-át jelenti. Ilyenkor intraepithelialis monoklonális lymphocita infiltráció alakul ki, és ebből fejlődik ki a lymphoma. A vezető klinikai tünetek a felszívódási zavart kísérő hasi fájdalom, heveny panaszként pedig vérzés, perforáció, bélelzáródás léphet fel. Rendszerint a 6. életévétizedben jelentkezik, nemi különbség nincs. Bár a tápcsatornában bárhol előfordulhat, leggyakrabban a jejunumban találkozunk vele, többszörös fekély, strictura, tumoros szűkület formájában. Az esetek 80%-a az I. típusba sorolható, ez a forma a sorvadtt bolyhok és a crypta hyperplasia talaján jön létre, közepes-nagy pleiomorf sejtekből áll, a tumort gyulladáshoz infiltrátum és necrosis jellemzi, és a sejtek rendszerint CD30 pozitívak. A II. típus – újabb nevével monomorf epitheliotrop T-sejtes lymphoma – inkább Ázsiában gyakoribb, nem szükséges hozzá a coeliakia fennállása, a sejtek monomorfak, kisméretűek és CD30 negatívak, necrosis nem jellemző.

Az immunproliferatív vékonybélbetegség (IPSID), amit korábban alfa-nehézlánc betegségnek is neveztek, az intestinalis MALT lymphoma ritka formája, ugyanakkor Ázsiában, illetve a Közép-Keleten a tápcsatornai lymphomák közel 30%-át adja. A nyugati országokban inkább a bevándorlóknál fordul elő, a fiatal felnőtt korosztályban, 20–30 éves korban. A visszatérő *Campylobacter jejuni* fertőzés szerepét feltételezik, azonban ezt bizonyítani nem könnyű, mivel az infekció nem permanens.

Az elsődleges extranodalis follicularis lymphoma (FL) ritka betegség, a tápcsatornában leginkább a duodenumban szokott megjeleni. Általában középkorú nőkben diagnosztizálják, indolens mucosalis polypus formájában, amelynek szövettani gradusa I-II. Szisztémás kezelést általában nem igényel.

A lymphomatoid granulomatosis (LG), rendszerint angiodestruktív Epstein-Barr-vírus pozitív lymphoma, típusos formában a tüdőben jelentkezik, de ritkán tápcsatornai manifesztáció is előfordul, rossz prognózissal, 2 évnél rövidebb túléléssel.

A plasmoblastos lymphoma (PBL) a diffúz nagy B-sejtes lymphoma agresszívebb formája, ami rendszerint immunszupprimált, HIV-pozitív betegekben fordul elő, leginkább a szájüregben és az anális csatornában.

A posttranszplant lymphoproliferatív betegség (PTLD) az átültetett szervvel élők között fordul elő, néha a disszeminált betegség első megjelenési helye a tápcsatorna, főleg a vékonybél distalis szakasza.

Kockázati tényezők

Első helyen a *Helicobacter pylori* fertőzés áll, főként a MALT gyomorlymphomák vonatkozásában, de szerepe lehet a DLBCL és a BL kialakulásában is. A bél szempontjából fontos tényező a *Campylobacter jejuni* fertőzés, főleg az immunproliferatív vékonybélbetegség (IPSID) kialakulásában, illetve a HIV-fertőzés, bár ennek jelentősége a hatékony kezelés miatt csökkenni látszik. A nem fertőző, krónikus gyulladással járó kórképek közül a Crohn-betegség és a nem megfelelően kezelt coeliakia fontossága érdemel még kiemelését.⁸

Lokalizáció szerinti összefoglalás

Az elsődleges gyomorlymphoma a gyomortumrok kb. 5%-át jelenti, és egyúttal ez a leggyakoribb extranodalis előfordulási helye is az NHL-nek, az összes tápcsatornai lymphomák mintegy 60%-át képezik. A két leggyakoribb formája a MALT típusú marginális zóna B-sejt lymphoma, illetve a diffúz nagy B-sejtes marginális zóna B-sejt lymphomát, amit röviden MALT lymphomának is hívunk, Isaacson és Wright írták le 1983-ban, és az összes NHL-nek kb. 8–10%-át jelenti.¹⁹ Ezek a MALT marginális zónájában lévő B-sejtek malignus transzformációjából alakulnak ki, akár olyan MALT-ból, ami élettani körülmények között is jelen van, pl. a Peyer-plakkokban a bélben, vagy olyan MALT-ból, ami fertőzéshez, vagy autoimmun folyamathoz társul.

Az utóbbira példa, hogy a gyomorszövetben szabályos körülmények között nincs MALT, de kialakulhat krónikus *H. pylori* fertőzésre adott válaszként. Az ún. lymphocytás „homing” jelensége, ami a keringő lymphocyták és az endothelialis venulák között lymphocytáknak és szövetspecifikus addresszinek közreműködésével kialakuló interakciókon alapul, az extranodalis lymphomaképződés egyik kulcsszereplője. Malignus elfajulás a szerzett gyomor MALT-tal rendelkező páciensek kicsiny százalékában alakul ki, és úgy tűnik, hogy ezt nagymértékben a krónikus *H. pylori* fertőzés segíti elő, miután ennek eradikációja az esetek 50–80%-ában vezet regresszióhoz. A MALT típusú marginális zóna B-sejt lymphoma a gyomor lymphomák 38–48%-án adják, ez nyilván attól is függ, hogy az adott népességben milyen a *H. pylori* átfertőzöttség. Észak-kelet Olaszországban, ahol ez magas, az incidencia 13-szor nagyobb, mint az Egyesült Királyságban.²⁰ Kórismézéskor az átlagos életkor 60 év körül van, férfi-női arány azonos. A MALT gyomorlymphomában olyan T-sejtek találhatók, amelyek specifikusan reaktívak a *H. pylori* irányában és ezek a T-sejtek

támogatják a neoplasztikus B-sejtek proliferációját. Érdekes módon leírták a *H. pylori* eradikáció jótékony hatását vékonybél és rectalis lymphomák esetében is, bár ezek kialakulásában a fertőzés szerepe nem világos. Másrészt, találtak lymphomát *Helicobacter heilmannii* fertőzésben is, ami szintén jól reagált az antibiotikus kezelésre. A B-sejtek immunglobulin variabilis régiójának génjei szomatikus hipermutáción mennek át az antigénre adott T-sejt függő B-sejtes válasz során, ami új antigén receptorok megjelenését eredményezi, amelyek antigénkötő affinitása megváltozik. Az így kialakuló nagy antigénaffinitású receptorokat expresszáló B-sejt klónoknak túlélési előnyük van az alacsonyabb antigénaffinitású receptorokkal rendelkező B-sejtekkel szemben. Így a szomatikus mutáció a B-sejt klónok antigén által provokált szelekciójának markere.

A vékonybéllymphomák a tápcsatornai lymphomák kb. negyedét teszik ki, és a vékonybéllymphomáknak kb. 20%-át. A két leggyakoribb forma itt is a DLBCL és a MALT, de két további forma is figyelmet érdemel, a follicularis lymphoma, ami leginkább a duodenumban alakul ki, de kifejezetten jóindulatú indolens lefolyású kórkép, továbbá a döntően a vékonybélben kialakuló T-sejtes lymphomák különböző formái, leggyakrabban az EATL – enteropathiához, coeliakiához társuló T-sejtes lymphoma –, ezek viszont agresszív és nehezen kezelhető kórképek.²¹

A vastagbélben ritkábban diagnosztizálunk lymphomát, az összes tápcsatornai megbetegedések mintegy 15%-a sorolható ide, és a vastagbéllymphomáknak csupán 0,2%-a. Túlnyomó többségük B-sejtes eredetű, leggyakrabban a caecum (~60%), a felszálló colonban ~15%, a transversumban 10%, a leszálló colonban 5%, a rectum területén 10%. A bal colon, rectum és az analis régió érintettsége többnyire HIV-pozitív immunhiányos betegekben fordul elő. A vastagbél lymphomái leggyakrabban MALT eredetűek, de előfordul MCL (mantle-cell lymphoma), DLBCL és Burkitt-lymphoma is. A klinikai kép nem specifikus, hasi fájdalom, véres székletürítés, hasmenés, tumoros tapintatú elváltozások a jobb alhasban stb. A gyulladással járó bélbetegséggel történő társulás ellentmondásos, néhány tanulmányban valamivel fokozottabb kockázatot írtak le az immunmodulátorokkal és a TNF-alfa-gátlókkal folytatott kezelése során. Az endoszkópos vizsgálatkor leírt szolid, kifeléyesedett laesiók inkább rákra emlékeztetnek, viszont típusos a lymphomatosus polyposis endoszkópos képe az MCL-ben.¹⁵

Staging

A betegség stádiumbeosztásában az Ann-Arbor-i klasszifikáció korlátai miatt inkább a Lugano-i beosztást alkalmazzák.^{11, 16, 23}

Az Ann Arbor-i klasszifikáció

I. stádium: a nyirokdaganat (lymphoma) csak egy nyirokregióban vagy egyetlen nyirokszervben igazol-

ható. I/E A daganat egyetlen szervben igazolható, a nyirokrendszeren kívül.

II. stádium: a daganat 2 vagy több nyirok-régióban mutatható ki, de a rekesznek csak egyik oldalán. II/E A daganat a nyirokcsomókból egy környező szerve ráterjed.

III. stádium: a lymphoma a rekesz mindkét oldalán megtalálható, III/E környező szervre, vagy III/S a lépre ráterjed, vagy mindkettőre: III/ES.

IV. stádium: a lymphoma távoli szervre is ráterjed, vagy a csontvelőben, májban, agyban, gerincvelőben vagy pleurán kimutatható.

A módosított Lugano-osztályozás

I. stádium: a lymphoma a tápcsatornában mutatható vagy több, nem összefüggő elváltozás formájában (Párizs: T1-2 N0M0).

II. stádium: a tumor a primer helyről a hasüregbe terjed; II/1. regionális nyirokcsomót érint. II/2. távolabbi nyirokcsomókat (pl. inguinalis stb.) érint (Párizs: T1-3, N0-2, M0).

II/E a tumor penetrálja a serosát, és egyéb szervet is érint, pl. pancreas: II/E pancreas (Párizs: T4, N0-2, M0).

III. stádium nem használatos.

IV. stádium: távolabbi extranodalis érintettség, illetve a rekesz fölötti nyirokcsomó-érintettség igazolható. Esetleg csontvelői érintettség (Párizs: T1-4, N1-3, M1, Bx).

Kezelés

A kezelés a lymphoma altípusa és stádiuma alapján dől el. A tápcsatornai formák esetében gyakran csak kisebb szériák alapján történnek az ajánlások, illetve a nodalis lymphomák tapasztalatainak extrapolálásával. A szisztémás kezelés előtt mindig fontos tisztázni a fertilitási kérdéseket, igényeket, másrészt mindenekelőtt indokolt a krónikus fertőzések kezelése, hiszen a low-grade MALT lymphomáknál spontán regresszió is előfordulhat a *H. pylori* fertőzés kezelése után.⁷

Az ún. korai stádiumú gyomor *H. pylori* pozitív, lokalizált MALT lymphomák többsége indolens természetű, *H. pylori* eradikáció során újabban általában 14 napos kezelést javasolnak. Az első eradikációs kezelés általában kb. 70%-ban szokott sikeres lenni, ezért fontos az antibiotikumrezisztencia tisztázása. Az eredményes kezelés az esetek kb. 70%-ában lassú remissziót eredményez, ami több hónapon át is tarthat, és követést igényel. A kilégzési teszt mellett 3 hónap után mindenképpen célszerű endoszkópos vizsgálatot végezni és felmérni a sikeres eradikáció mellett a szövettani remisszió mértékét. Ennek során alaposan meg kell vizsgálni a lamina propriában a reziduális lymphoid elemek, illetve lymphoepithelialis laesiók jelenlétét vagy hiányát. Ezt követően félévente indokolt az endoszkópos ellenőrzés, két éven keresztül. A betegség indolens lefolyása lehetővé teszi, hogy akár egy évet is várjunk egy esetleges következő kezeléssel.

A MALT gyomorlymphomák kb. 10%-ában nem igazolható *H. pylori* fertőzés, erre két hipotézis jelent meg, egyrészt más fertőző tényező (pl. *Campylobacter jejuni*) lehetséges szerepe, másrészt speciális genetikai konstelláció: t(11;18) transzlokáció és NF- κ B aktiváció jelenléte. Az irodalmi tapasztalatok szerint *H. pylori* negatív esetekben is érdemes megkísérelni az antibiotikus kezelést, ennek hatékonysága azonban csak 6–9 hónap alatt igazolható. A kezelés eredménytelensége akkor prognosztizálható, ha a gyomor különböző területein is kimutatható a lymphoma, másrészt a jelzett genetikai konstelláció áll fenn. Ilyen esetekben sugárkezelés jön először szóba, 30 Gy összdózisban, 4 héten át. Ennek eredményességét igen jónak tartják, és ebben a dózisban az elviselhető mellékhatásokon (nausea, anorexia, hányás) túl fekély, vérzés nem szokott előfordulni. Korábban sebészi megoldást is mérlegeltek, de ma már ez gyakorlatilag csak súlyos, heveny, helyi szövődmények – perforáció, súlyosabb vérzés, gyomor kimeneti elzáródás – esetén történhet, egyébként a sugárkezelés, illetve a kemoterápia a választandó megoldás.

A DLBCL a gyomor leggyakrabban előforduló lymphomája, korábban high grade gyomor lymphomának is nevezték, és lényegesen rosszabb prognózissal bírt. Az utóbbi években azonban a kemoterápia fejlődésével ez a különbség lényegében eltűnt. Ma az általános elfogadott kezelés nodalis DLBCL esetén a CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednisolon) kombináció, vagy ennek rituximabbal kiegészített formája, az R-CHOP.

A gyomor esetében Lugano szerinti I. és II. stádiumban az első kezelés 4 ciklusú kemoimmunterápia (R-CHOP), amit lokális sugárkezelés követ. Előrehaladottabb stádium (Lugano IV, Ann Arbor III, IV.) esetén 6–8 ciklusú (21 naponként adott) R-CHOP indokolt a komplett remisszió eléréséhez. Ilyenkor a sugárkezelés legfeljebb konszolidációs kezelésként merül fel, inkább nodalis DLBCL esetén. A kezelés végén célszerű a PET-CT elvégzése az esetleges reziduális betegség felismerésére.

Második lépésben – és főleg az ún. double hit (c-myc+, bcl2+, bcl6+) HGBCL esetekben a – DA-R-EPOCH kezelés jöhet szóba (rituximab + etoposid, prednisone, vincristin, cyclophosphamid, doxorubicin), illetve salvage formákban még ifosfamid-, carboplatin-, etoposid/gemcytabin-, dexamethasonkezelés és ezt követően autológ csontvelőátültetés jöhet szóba.

Néhány esetben gyomor DLBCL esetén is jó hatásúnak látszott a *Helicobacter pylori* eradikációs kezelés clarithromycin, metronidazol, omeprazol kombinációval, ami arra utal, hogy a DLBCL esetek bizonyos hányada MALT lymphomából transzformálódott.

Mantle cell lymphomában az átlagos túlélés 3–5 év szokott lenni, a betegség lefolyása nehezen befolyásolható, számos klinikai relapszus jellemzi, a standard kemoterápia (CHOP) és rituximab mellett, cladribin, bendamustin, cytarabin, nagy dózisú metothrexatkeze-

léssel is vannak részleges eredmények, R-HyperCVAD + ASCT is szóba jön, valamint újabban próbálkozások történnek ibrutinib-, lenalidomid-, bortezomib-, temsirolimus- és venetoclaxkezeléssel is.¹⁵

Az EATL a hagyományos, anthracyclintartalmú kemoterápiára rosszul válaszol, az 5 éves túlélés mindössze 10% körül van. Ezért folytak agresszívebb kemoterápiákkal is kísérletek – ifosfamid, etopozid, epirubicin, methotrexat, majd autológ csontvelőátültetés –, amivel sikerült a kilátásokat javítani, továbbá az alemtuzumab (Campath, anti-CD52 antitest) adásával és újabban brentuximab, vedotin kombinációval indulnak reménykeltő vizsgálatok.²¹

A tápcsatornai lymphoma kezelésében alkalmazott főbb gyógyszerek⁷

Rituximab – anti-CD20 antitest, marginális zóna és MALT lymphoma esetén monoterápiában és kombinációban is hatékony gyógyszer, 70% körüli remissziós rátával. Adagja 375 mg/m² 4 hetente.

Chlorambucil – alkilálószer, ami jól tolerálható és Rituximabbal kombinációban az első vonalbeli kezelés disszeminált MALT lymphomában, illetve antibiotikus kezelés utáni relapszus esetén. Jó hatásfokkal adható idősebbeknek és t(11;18) transzlokáció esetén is.

Bendamustin – jól tolerálható és Rituximabbal kombinációban az extragastrikus MALT lymphomában is eredményes, általában 6 ciklust javasolnak a tartós eredmény érdekében.

Purinanalógok – cladribin, fludarabin, gyomor és extragastrikus MALT lymphomában egyaránt hatékonyak, de a viszonylag kifejezett hematológiai toxicitás miatt inkább fiatalabb betegeknek adják, rituximabbal kombinálva.

Anthracyclinek – második vonalban jönnek szóba nagy tumortömeg, egyértelmű aktivitási tünetek és viszonylag elfogadható általános állapot esetén.

Proteosoma-inhibitorok – felmerülhetnek, miután a MALT lymphomában is előfordul monoklonális immunoglobulin termelés, bortezomibbal voltak kezdeti adatok.

Immunmodulátorok közül a *lenalidomiddal* vannak adatok rituximabbal kombinálva, illetve limitált adatok *thalidomiddal*.

Zucca 2017-es közlése alapján MALT lymphomában a rituximab + chlorambucil kombinált kezelés tekinthető a leghatékonyabbnak és választandó első vonalbeli kezelésnek, ugyanakkor azonban a chlorambucil monoterápia, illetve a rituximab monoterápia eredményessége között nem volt lényeges túlélésbeli különbség, tehát anyagi és toxicitásbeli megfontolások ezeket a kezelési módokat is támogathatják.²⁴

Irodalom

1. Dawson, IM, Cornes, JS, Morson BC: Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases

with a study of factors influencing prognosis. Br J Surg 1961; 49: 80–89.

2. Bautista-Quach MA, Ake CD, Chen M és mtsa: Gastrointestinal lymphomas: Morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol 2012; 3: 209–225.
3. Praveen RG, Syen MR: Gastrointestinal lymphomas. In Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease. Eleventh Edition, Elsevier, Philadelphia 2021, 442-457.
4. Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer.1983; 52: 1410–1416.
5. Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 1987; 11: 445–462.
6. Foukas PG, de Leval L: Recent advances in intestinal lymphomas. Histopathology 2015; 66: 112–136.
7. Juarez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC és mtsa: Primary Gastric Lymphoma, Epidemiology, Clinical Diagnosis, and Treatment. Cancer Control 2018; 25: 1-12.
8. Olszewska-Szopa M, Wróbel T: Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. Adv Clin Exp Med 2019; 28: 1119–1124.
9. Foukas PG, Bisig B, de Leval L: Recent advances in upper gastrointestinal lymphomas: molecular updates and diagnostic. Histopathology 2021; 78: 187–214. DOI: 10.1111/his.14289
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB és mtsai: Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989; 7: 1630–1636.
11. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B és mtsai: Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5: 397–400. [PMID: 8075046]. Modified Lugano classification.
12. Alvarez-Lesmes J, Chapman JR, Cassidy D és mtsai: Gastrointestinal tract lymphomas. Arch Pathol Lab Med 2021; 145: 1585–1596.
13. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B és mtsai: Long-term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive Helicobacter pylori eradication therapy: experience from a large prospective series. Gut 2004; 53: 34–37.
14. Wündisch T, Thiede C, Morgner A és mtsai: Longterm follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol 2005; 23: 8018–8024.
15. Castellino A, Tun AM, Wang Y és mtsai: Clinical characteristics and outcomes of primary versus secondary gastrointestinal mantle cell lymphoma. Blood Cancer J 2021; 11: 8.
16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL és mtsai: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 4th ed. vol 2. Lyon, France: IARC publications; 2017.)
17. Nakamura S, Matsumoto T: Gastrointestinal lymphoma: Recent advances in diagnosis and treatment. Digestion 2013; 87: 182–188.
18. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A és mtsai: A MALT lymphoma prognostic index. Blood 2017; 130: 1409-1417.
19. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD és mtsa: MALT lymphomas Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001; 241-58.
20. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A és mtsai: High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. Lancet 1992; 339: 834–835.

21. **Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K és mtsai:** Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; **115**: 3664–3670.
22. **Shirwaikar Thomas A, Schwartz M és mtsa:** Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. *BMJ Open Gastro* 2019; **6**: e000320.
23. **Lightner LA, Shannon E, Gibbons MM és mtsa:** Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma of the Small and Large Intestines: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* DOI 10.1007/s11605-015-3052-4.
24. **Zucca E, Conconi A, Martinelli G és mtsai:** Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 1905-1912.

Levelezési cím: Dr. Altorjay István
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika és ÁOK,
Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: altorjay@med.unideb.hu

A TÁPCSATORNA DAGANATAINAK MOLEKULÁRIS GENETIKÁJA

Dr. Micsik Tamás^(1, 2), Dr. Jakab Anna⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

(2) Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórház, Székesfehérvár

ÖSSZEFOGLALÁS: Mára a modern orvostudomány szinte elválaszthatatlan része lett a különböző daganatokban és betegségekben modern technológiákkal (szekvenálás, (RT-)PCR, NGS (New Generation Sequencing), génexpressziós vizsgálatok stb.) feltárt molekuláris eltérések ismerete. E vizsgálatok forradalmi fejlődésének köszönhetően szinte naponta jönnek ki újabb információk, amelyek követése egyre lehetetlenebbnek tűnő kihívás, és minden újdonságot tartalmazó összefoglalása is aligha kivitelezhető. Mivel számos genetikai eltérés a klinikumban is előbb-utóbb terápiát befolyásoló információval bír, ezek rövid, lényegretörő összefoglalása hasznos lehet. Ezek egyfelől diagnosztikailag is segíthetik a kórképek mielőbbi azonosítását, ugyanakkor számos esetben célzott terápia bevetésével lényegesen jobb és hosszabb betegségkontroll megvalósítását is elősegíthetik. A fontosabbnak tartott daganatokat és azok molekuláris jellemzőit szervenként tárgyalja a közlemény. Az összefoglaló a gasztrointesztinális tumorok legújabb WHO-kiadványa (5th Edition of Digestive System Tumours: Who Classification of Tumours, 2019)¹ alapján készült, ezért csak az ettől eltérő referenciákat jelezzük külön.

Kulcsszavak: gasztrointesztinális rendszer, daganatok, új generációs szekvenálás, genetikai eltérések, WHO, összefoglaló

Micsik T, Jakab A: MOLECULAR GENETICAL CHARACTERISTICS OF GASTROINTESTINAL TUMORS

SUMMARY: For nowadays, the recent advances in molecular investigations have penetrated into our everyday practice. These modern methods, like detection of various mutations and (epi)genetical changes by new generation sequencing, PCR-examinations, gene expression examinations and in situ techniques yield new and enormous amount of information. Newer and newer entities turn out to harbour special genetical changes, but on the other hand, special genetical changes are shared by many diverse entities. Thus, the proper knowledge of the genetic background for various diseases not only can help us in diagnosing the special diseases, but also in prescribing targeted treatment which might secure better and longer disease-control for affected patients. As this continuously and revolutionary evolving field is hard to cope with hereby we try to give a summary on it regarding the most important and clinically relevant genetic information. We describe the entities organ-by-organ and according to the most recent WHO-Book, the 5th Edition of Digestive System Tumours: Who Classification of Tumours, published in 2019.

Keywords: Gastrointestinal, Tumour, new generation sequencing, genetic changes, WHO, review

Magy Belorv Arch 2022; 75: 72–92.

Nyelőcső

Barrett-metaplasia

A nyelőcső malignitásainak a Barrett-metaplasia és a squamous dysplasia teremt alapot, amelyeken az igen rossz prognózisú nyelőcső-adenocarcinoma vagy lap-hámcarcinoma fejlődhet ki. A nyelőcsőben kialakuló Barrett-metaplasia a krónikus irritáció hatására létrejövő adaptációs mechanizmus, amelyben később genetikai eltérések kapcsán maladaptáció és dysplasia fejlődhet ki. A Barrett-dysplasia definíciója a neoplasticus metaplasticus columnaris hám megjelenése a nye-

lőcsőben. Korábban a kehelysejtek megléte is feltétele volt a Barrett-metaplasia diagnózisának, de mára világossá vált, hogy azok nélkül is elindulhat a carcinogenesis. Legfőbb rizikófaktor a krónikus reflux talaján kialakuló inflammatio-metaplasia-dysplasia-carcinoma szekvencia, amelynek rettegett, de igen hosszú távú következménye az adenocarcinoma. Szintén növeli a kockázatot az obesitas, a férfi nem, a dohányzás és újabb adatok szerint a PPI-k szedése, míg a *Helicobacter pylori* fertőzés inkább rizikócsökkentő hatású. A folyamatosan akvirált (epi)genetikai eltérések érintik a sejtciklust, az apoptosist, az adhéziós és szignál-transzdukciót szabályozó fehérjéket. A magas prolifere-

rációs index mellett az *AMACR*, *CCND1*, *IGF2BP3*, *IMP3*, *p16*, *PCNA*, *SMAD4*, *TP53* gének érintettsége jellemző. Utóbbiak kimutatására, vagyis a dysplasia megerősítésére immunhisztokémiai módszerek is alkalmazhatóak.²

Adenocarcinoma

A jellegzetesen Barrett-dysplasia talaján kialakuló *gastroesophagealis junkció (GEJ) tumorainak* döntő többsége adenocarcinoma. Klinikailag néha kihívás a tumor epicentrumát fellelni, ami azért fontos, mert a GEJ tumoroknak definíció szerint a GEJ-től 2 cm-en belülnek kell lennie és onnan terjednie a nyelőcsőre. A GEJ tumorok incidenciája kifejezett növekedést mutat, főképp a jóléti társadalmakban. A TCGA (The Cancer Genome Atlas Consortium) adatbázis eredményei szerint a GEJ-tumorok leginkább a kromoszómainstabil gyomorrákokhoz állnak közel molekuláris szempontból. Az adenocarcinomákra jellemző az *ARID1A*, *CDKN2A*, *PI3KCA*, *SMAD4*, *TP53* mutáció, de *CCNE1*, *EGFR*, *IGF1R*, *KRAS*, *SMARCA4*, *VEGFA* is gyakran érintettek. További eltérések lehetnek a *CCNE1*, *DOCK2*, *ELMO1*, *FGF3/4/19*, *SMAD2*, *TLL1*, *TLR4* génekben. A *GATA4* amplifikáció és a *SMAD4* mutáció rosszabb prognózist jelezhet. Az adenocarcinomák esetében az EGFR, HER2 (ERBB2) overexpresszió terápiás célpontként is szolgálhat. Az EGFR gátlása nem tűnt sikeresnek, de az anti-HER2 terápia a metasztatikus és HER2-t expresszáló nyelőcsőrákban mára standard kezeléssé vált. Emellett a mikrosatellita instabilitás (MSI), emelkedett tumor mutációs terhelés (TMB) vagy PDL1 expresszió a sikeres immunterápia előjelzője lehet. A homogén rekombináció útvonalának érintettsége (CDK4/6, DNA Damage Response gének pl *ARID1A*, *NFR2*) esetén a PARP inhibitorok és DNS-modifikáló kezelés vehető be. Béta-katenin, Porcupine-mutáció, WNT10a, WIF1 kiesés esetén a WNT-gátlók működhetnek. Az anti-VEGFR2 monoklonális ramucirumab monoterápiában is hatékony lehet.²

Laphámdysplasia, laphámcarcinoma

A másik fontos carcinogenetikus folyamat a nyelőcsőben a *laphámdysplasia*, mely a *laphámcarcinoma* előszobájának tekinthető. Diagnosztikájában a *CDKN2A* (p16INK4a) és *TP53* gének érintettségének kimutatása segíthet. Rizikótényezői a folyamat végén kialakuló laphámcarcinomáéval (ESCC) egyeznek meg: magas BMI, obesitas, rossz szocioökonómiai körülmények, alkohol- és nikotinabúzus, forró folyadékok fogyasztása; de genetikai és egyéb betegségek is hajlamosító tényezők lehetnek. A korábban felmerült humán papillomavírus (HPV) rizikófaktorként nem igazolódott. A dysplasia carcinomába történő progressziója során alapvetően az *AKT*, *CDKN2a*, *EGFR*, *PI3KCA*, *PTEN*, *RAS*, *TP53* gének érintettek. Ezen kívül felmerül a következő gének szerepe is: *AJUBA*, *AMH*, *BAP1*, *BRCA2*,

CHEK1, *CHEK2*, *CCND1*, *CDK4*, *CDK6*, *CDKN2A*, *CREBBP*, *CUL3*, *DCDC1*, *EIF5A2*, *FBXW7*, *FGF2*, *FGFR1*, *FAT1*, *FAT2*, *JAK3*, *KDM6A*, *KISS1R*, *KMT2D* (*MLL2*), *MDM2*, *MNX1*, *MSH3*, *NAV3*, *NF1*, *NFE2L2*, *NOTCH1*, *NOTCH3*, *PBRM1*, *PRKRIR*, *PTCH1*, *RB1*, *RHBDF2*, *RIPK4*, *SOX2*, *TENM3*, *TGFBR2*, *USP8*, *VANGL1*, *WNK2*, *XPO1*, *ZFP36L2*, *ZNF750*, amelyek némelyike akár terápiásan is célozható lehet. A miR-4707-5p és MYBL2 magasabb kópiaszáma (somatic copynumber alterations – SCNAs) fokozottabb sejtproliferációhoz és metastasishajlamhoz társult. Emellett jellemző az acetaldehid indukálta G:C>A:T tranzíció.

Kiemelendő alcsoport az ún. *verruccosus laphámcarcinoma*, amely HPV51 és HPV11 asszociációt mutathat, és kifejezetten jól differenciált, lassan növvő és jobb prognózisú betegséget jelöl.³

A nyelőcső-adenocarcinomák (EAC – Esophageal AdenoCarcinoma), és laphámcarcinomák (ESCC – Esophageal Squamous Cell Cancer) jellegzetessége a magasabb intratumorális heterogenitás: laphámrákoknál 90%, míg EAC-oknál 56%, ami magasabb más tumorokénál és részben magyarázhatja a rossz prognózist. A genetikai változatosságra jellemző, hogy az EAC a melanoma és a tüdőrák utáni legmagasabb mutációs rátával bír. Az 1. táblázatban összefoglaltuk a két nyelőcsőmalignitás leggyakoribb genetikai eltéréseit. Az eddigi legnagyobb összehasonlító genomikai vizsgálatot a TCGA (The Cancer Genome Atlas) konzorcium végezte, és 90 ESCC, 72 EAC, 359 gyomorrák és 36 GEJ (GastroEsophageális Junctio) tumor mélyreható genetikai elemzésével (Whole Genome Sequencing – WGS, Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-profiling, Somatic Copy Number Alterations – SCNA, DNS-metilációs, mRNS és miRNS analízis alapján) 3 nyelőcsőrák altípust különített el. ESCC1 csoportban főképp a *NRF2*, *SOX2*, *TP53* útvonal volt érintett, ami terápiás refrakterséget és rossz prognózist jelzett. Ez az altípus leginkább a tüdő és fejnyak laphámcarcinomáihoz hasonló genetikai lenyomatot mutatott. Az ESCC 2 altípus *NOTCH1*, *ZNF50* mutációkkal, *PTEN* kieséssel és *CDK6* amplifikációval volt jellemezhető. A ritka ESCC3 altípusban a *PI3KCA* érintettség volt a leggyakoribb. Az ESCC altípusok jellegzetes földrajzi eloszlást is mutattak: ESCC1 Ázsia, ESCC2 Kelet-Európa és Dél-Amerika, ESCC3 Észak-Amerika országaira volt jellemzőbb. Az EAC és GEJ tumorok leginkább kromoszómainstabilnak mutatkoztak, és így a gyomor konszenzus molekuláris altípus 4 (CMS4, lásd később) csoportba álltak legközelebb.²

A génexpressziós mintázat alapján a nyelőcsőrákokat jó és rossz prognózisú csoportokra lehetett megbízhatóan szétválasztani. Egy 59 génből álló prognosztikai panelben a *CDKN2A* központi szerepet töltött be. A nagy rizikójú csoport a viszonylag korai stádiumú rákokban is hamar progrediált és általában halálos kimenetellel járt, vagyis a *CDKN2A*-n alapuló rizikóbesorolás független és erős prognosztikai érvénnyel bírt.⁴

A közelmúltban a miRNS-ek nagy jelentőségre tet-

1. táblázat. A két alapvető nyelőcső-malignitásban, az adenocarcinómákban, illetve a laphámcarcinómában előforduló gének érintettségeinek gyakorisága (MSI: mikroszetallita instabilitás)

Oesophagus adenocarcinoma		Oesophagus laphámrák	
Gén	Gyakoriság, %	Gén	Gyakoriság, %
<i>TP53</i>	14–59	<i>TP53</i>	60–93
<i>PI3KCA</i>	7–36	<i>CCND1</i>	33–46
<i>CDH1</i>	4–36	<i>CDKN2A (p16)</i>	12–47
<i>ERBB2 (HER2)</i>	2–32	<i>KRAS</i>	5–27
<i>ARID1A</i>	8–27	<i>FAT1</i>	14–27
<i>PTEN</i>	0–27	<i>KMT2D</i>	19–26
<i>KRAS</i>	0–27	<i>EGFR</i>	6–24 (amplifikáció 75%)
<i>RHOA</i>	0–23	<i>TERT</i>	0–22
<i>APC</i>	3–14	<i>NOTCH1</i>	9–19
<i>ERBB3</i>	0–10	<i>RB1</i>	0–11
<i>CTNNB1</i>	2–9	<i>PI3KCA</i>	4–10
<i>MET</i>	0–9	<i>MYC</i>	0–9
<i>FBXW7</i>	2–6		
<i>SMAD4</i>	4–6		
<i>EGFR</i>	0–6		
<i>NRAS</i>	0–5		
<i>MSI</i>	22–23		

tek szert stabilitásuk és viszonylag könnyű vizsgálhatóságuk miatt. A miRNS expressziós mintázat alkalmas lehet az ESSC, EAC és Barrett Esophagus, valamint High Grade dysplasia elkülönítésére, a nagyobb rizikójú dysplastikus területek kiszűrésére, illetve prognosztikus markerként is.⁵

Egy potenciálisan igen hasznos noninvazív vizsgálóeljárás lehet a liquid biopszia, amikor vérben keringő tumorspecifikus genetikai eltéréseket (pl. mutáció, metiláció) mutathatunk ki. 55 EAC beteg NGS (New Generation Sequencing) vizsgálatával a betegek 76%-ában találtak vérből kimutatható eltéréseket, leginkább a *TP53*, *PI3KCA*, *HER2* és *KRAS* génekben.⁶

Gyomor

A gyomorrákok előfordulásában nagy fokú földrajzi heterogenitás tapasztalható: míg a nyugati országokban a cardia és GEJ tumorok meredeken emelkednek, addig a noncardia (vagy distalis) tumorok főképp Ázsiára, Afrikára, Kelet-Európára és Dél-Amerikára jellemzőek és csökkenő tendenciát mutatnak. A korábban használt Lauren-féle 2 fő adenocarcinomatípust (intestinalis versus diffúz) mára a WHO 5 fő kategóriába sorolja. A distalis gyomorrák főbb rizikófaktorai az étrend, a *Helicobacter pylori* (HP) okozta fertőzés és a

dohányzás, míg a reflux, az obesitas, magas BMI főképp a GEJ-tumorokra hajlamosítanak. A gyomorrákok döntő többsége különböző differenciáltságú adenocarcinoma, de ritkábban egyéb hisztológiai típusok is előfordulhatnak. A nagyon ritka gastroblastomára jellemző a *MALAT1-GLI1* fúzió kimutathatósága.

Az öröklődő gyomorrákok ritkák (kb. 1–3%). A Hereditary Diffuse Gastric Carcinoma (HDGC) esetében *CDH1* (ekkor lobularis emlőrák is jellemző a betegekre) vagy *CTNNA1* mutációk öröklődnek. Li–Fraumeni-szindróma esetén a *TP53*, Peutz–Jeghers-szindrómában (PJS) az *STK11*, Lynch vagy HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma) esetében a Mismatch Repair (MMR) gének, familiáris adenomatous polyposis (FAP) esetén az *APC*, *MUTYH*-Associated Polyposisban a *MutYH*, juvenilis polyposisban (JPS) a *BMPRI* vagy *SMAD4*, míg Cowden-szindrómában (CS) általában a *PTEN* mutálódik. Gyomor adenocarcinoma és proximális polyposis szindróma (GAPPS) esetében az *APC* YY1 promoterének eltérése igazolható. A gyomor hyperplastikus polyposis szindrómája (GHPS) esetében még nem ismert a kiváltó genetikai eltérés.

A gyomorrákok kialakulásában a *Helicobacter pylori* (HP) nagy szerepe van. A HP által kiváltott krónikus gyulladás során a Correa-kaszkádnak elneve-

zett útvonal aktiválódik, melyben az inflammatio-atrophia-metaplasia-dysplasia lépcsőfokokon keresztül alakul ki a carcinoma. A krónikus HP-fertőzés során a rákrizikót befolyásolja a HP törzs (különböző virulenciafaktorok), az étkezési szokások és az adott beteg genetikai jellemzői, amely utóbbiak leginkább a gyulladás jellegét befolyásolva (IL1 β , TNF termelés) fejtik ki hatásukat. A számos különböző virulenciafaktort hordozó HP-törzsek közül a cagA tartalmúak növelik leginkább a rákrizikót, míg a szintén gyakori vacA hordozók rákrizikó emelő hatása földrajzi különbségeket mutat. A nagyobb rákrizikóval bíró esetek kiszűrésére nemzetközileg elfogadott rizikóstratifikációs módszer az OLGA (Operative Link on Gastritis Atrophy Assessment), vagy OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). Az OLGIM-rendszer reprodukibilitás szempontjából megbízhatóbb.⁷

A TCGA és az Asian Cancer Research Group (ARCG) konzorciumok a gyomorrákok esetében 4 molekuláris altípust tudtak elkülöníteni (2. táblázat).

Az inkább férfiakban és corpusban előforduló, jobb prognózisú CMS1 (9%) az EBV asszociált gyomorrákok csoportja, ahol a *PI3KCA*, *ARID1A* mutációk, extrém hipermetiláció és *CDKN2A* csendesítés, *JAK2*, *PDL1*, *PDL2* amplifikáció volt jellemző még. Kiemelkedő ebben a csoportban a tumort övező masszív im-

munreakció, illetve a jó immunterápiás (Immun Checkpoint Blocker/Inhibitor, PD(L)1-inhibitor) válasz. Az inkább distalisan előforduló CMS2 (22%) az MSI tumorok alcsoportja, amire jellemző a CIMP-fenotípus (CpG Island Methylator Phenotype), illetve további onkogének mutációja. CMS3 (20%) a genomikailag stabil, leggyakrabban diffúz gyomorrákokat jelenti, nem ritkán fiatalabb, családi halmozást mutató nöbetegek-nél, és itt a *RHO* géncsalád mutációja/fúziója is visszatérő jelenség. A leggyakoribb típus a CMS4 (50%), vagyis az intestinalis típusú és kromozómainstabil, gyakran aneuploid és tirozin-kináz eltéréseket (RAS, HER2, EGFR, MET, FGFR2) vagy *TP53* mutációt mutató gyomorrákok.²

Főképp a CMS1, vagyis EBV-asszociált gyomorrákoknál emelendő ki a PDL1/2 felülregulációja, amely igen hatékony célpontot biztosíthat az immunterápiára. Egy korai vizsgálatban e betegek közel 100%-ban reagáltak ICI (Immune Checkpoint Inhibitor) terápiára. Az immunterápia emellett a CMS2, vagyis MSI csoportban is hatékony (ugyanaz a vizsgálat 87%-os responderrátát talált). Mivel a CMS1 és 2 csoport közel 30%-át teszi ki a gyomorrákoknak, mára rutinszerűen javasolják az MSI-státusz meghatározását gyomorrákok esetében is. Egyrészt az MSI daganatok kissé jobb prognózissal bírnak, illetve 5FU-alapú terápiára kevés-

2. táblázat. A gyomorcarcinómák TCGA Network 2014 konszenzus molekuláris altípusainak jellegzetességei (WHO GI tumors 5. kiadás alapján) (GEJ: gastroesophagealis junctio; TCGA: The Cancer Genome Atlas)

Alcsoport	Előfordulás	Jellegzetesség
EBV-asszociált gyomorrákok	CMS1: 9%	inkább fundus és corpus lokalizáció, férfi predominancia kifejezett immunaktiváció, tumor körül kifejezett lymphoid stroma PD-L1/2 overexpresszió – Immun checkpoint inhibitor terápia! CpG sziget metilátor fenotípus – CIMP <i>CDKN2a</i> csendesítés majdnem minden esetben <i>PI3KCA</i> , <i>ARID1A</i> mutáció gyakori
Mikroszatellita instabil (MSI) gyomorrákok	CMS2: 22%	idősebb korban, női predominancia hipermutáns CpG sziget metilátor fenotípus – CIMP MLH1 hypermetiláció: dMMR/MSI fenotípus, terápiás konzekvencia <i>CDKN2a</i> csendesítés gyakori mitotikus jelűt aktiváció <i>TP53</i> , <i>KRAS</i> , <i>PI3KCA</i> , <i>ARID1a</i> , <i>RTK</i> mutációk jellegzetesek
Genomikailag stabil (GS) gyomorrákok	CMS3: 20%	Lauren-féle diffúz morfológia, inkább fiatalabb korban családi halmozódás lehet – cadherin1 gén csírasejtes mutációja sejtdhéziós jelutak fokozott aktivitása <i>CDH1</i> , <i>RHOA</i> , <i>CATNNA1</i> mutációk <i>CLDN18-ARHGAP</i> fúzió
Kromoszóma instabil (CIN) gyomorrákok	CMS4: 50%	Lauren-féle intestinalis morfológia inkább GEJ és cardia lokalizáció Sok számbeli genetikai eltérés (Somatic Copy Number Alteration) aneuploidia <i>TP53</i> mutáció gyakori tirozin-kináz aktiváció gyakori: RAS, EGFR, HER2, MET, FGFR2

bé reagálnak, másrészt az MSI státusz önmagában az ICI-terápiára való alkalmasságot jelenti. A változékony genetikai hátterű MSI tumorok általában magasabb neoantigén kifejeződéssel járnak, amelynek másik mérőszáma lehet a magas tumor mutációs terhelés (TMB), vagy a magasabb intraepithelialis CD8+ T-lymphocytás infiltráció, így ezek is jelenthetik alapját az ICI-terápia megkezdésének. Az *EGFR* és *MET* státusz független prognosztikai tényezők gyomorrákokban. Emellett számos más genetikai eltérés (*EGF/TGF α* , *VEGF α* , *CD44*, *E-Cadherin*, *MMP1/7/10*, *SPC18*, *protocadherin B9*), valamint a miRNS-ek szerepét is vizsgálják gyomorrákokban, de ezek még nem kerültek klinikai gyakorlatba.⁸

Az intestinalis típusú gyomorrákok 18–38%-a mutat *HER2* amplifikációt (főképp a CMS4, illetve GEJ-tumorok), ennek alapján a célzott anti-*HER2* terápia jó hatásának bizonyult metasztatizáló gyomorrákokban a TOGA-vizsgálat szerint. Mára rutinból minden gyomorráknál meg kell határozni immunhisztokémiával a *HER2* státuszt.⁹

Gastro-entero-pancreatikus neuroendokrin tumorok – GEPNET

A GI traktusban számos olyan sejtféleség honos, amelyből neuroendokrin daganatok, régebbi nevükön carcinoid tumorok fejlődhetnek ki. Szerencsére mára a nem teljesen jól definiált carcinoid elnevezés kikerült a használatból, most ezeket a tápcsatornára lokalizált GEPNET-eket *neuroendokrin neoplasiáknak (NEN)* nevezzük, amelyeken belül két nagy csoportot, a *jól differenciált neuroendokrin tumorokat (WD-NET)* és a *rosszul differenciált neuroendokrin carcinomákat (PD-NEC)* különítjük el. A mitózisszám és/vagy a Ki67 proliferációs ráta alapján a WD-NET csoporton belül 3 fokozat lehet: Grade 1 (<3%), Grade 2 (3–20%) és Grade 3 (>20%). A definíció szerint alapvetően magas grádusú (grade 3) PD-NEC csoportban a morfológia alapján *kissejtes (SCNEC)* és *nagysejtes (LCNEC)* variánsról beszélünk. A NEN-ek közös jellemzője, hogy valamilyen morfológiai, vagy immunhisztokémiai (CD56, szinaptofizin, kromogranin A, INSM1) módszerrel azokban neuroendokrin differenciáció azonosítható, de a két nagy csoport egymástól merőben eltérő úton alakul ki.

A GEPNET-ek 5–10%-ban MEN1, neurofibromatosis 1, Cowden, sclerosis tuberosa (TS) vagy von Hippel–Lindau-szindrómákhoz társulhatnak, de inkább a sporadikus megjelenésük jellemző. A WD-NET csoport lényeges tulajdonsága lehet a hormontermelés, amely a daganatok elnevezésében is tükröződik. A legtöbbször a hasnyálmirigyből indulhat ki, de a gyomor és vékonybél, appendix is számos NEN-variánszt nyújt (lásd ott). A WD-NET-ekre jellemző lehet a jól differenciált csoporton belüli lassú progresszió során emelkedő grádus, és nem ritka az *ATRX*, *BRCA2*, *CHEK2*, *DAXX*, *MEN1*, *MUTYH* gének érintettsége.

PD-NEC tumorok is kifejlődhetnek a gyomor-bélrendszer minden részén, és a magas proliferációs/mitotikus ráta mellett jellemzőjük a necrosis és az igen rossz prognózis. A PD-NEC-ek általában a nem neuroendokrin epithelialis prekursor léziókból alakulnak ki (nem ritkán keveredve epithelialis elemmel: Mixed Neuroendocrine Non Neuroendocrine Neoplasia – MINEN) és inkább *RBI* és/vagy *TP53* générinthetiséget hordoznak. MINEN kategóriába sorolandó tumorokban legalább 30%-nyi NET/NEC és másféle komponens kell, hogy legyen. Mivel a neuroendokrin összetevő tipikusan PD-NEC szokott lenni, alapvetően ez határozza meg a daganat (rossz) prognózisát is.

A hasonlóan magas (>20%), G3 csoportba tartozó proliferációs ráta ellenére a WD-NET G3 és PD-NEC csoport elkülönítése klinikailag is lényeges. Ugyanis a PD-NEC csoport általában jól reagál platina bázisú kezelésekre, míg a WD-NET G3 csoport nem reagál, illetve amúgy is jobb prognózissal bír az előbbinél. A szomatostatin receptorok (pl. SSTR2, 5) expressziója a NEN-ek egy részében kifejezetten jó terápiás célpontot szolgáltathat. Habár a WD-NET-ek potenciálisan mindig malignus daganatok, az alacsonyabb grádusú és kis daganatok tipikusan kiváló túléléssel bírnak, de ebben a kiindulási szervek szerint is jelentős különbségek vannak.

A gyomorban is a GEPNET-ekre jellemző *neuroendokrin neoplasia (NEN)* beosztást használjuk, és a WD-NET-ek 3 formáját érdemes kiemelni (3. táblázat). Az 1. típus a leggyakoribb (80–90%) és általában atrophias (gyakran autoimmun) gastritis talaján alakul ki, valamint jellemzően alacsony proliferációs rátával bír (G1 > G2) és 2 cm alatti méretben indolens lefolyást mutat. E daganatokban előfordulhatnak *TGF α* és *bFGF* eltérések is. A 2. típusúak (5–7%) leginkább hypergastrinaemiához társulnak Multiplex Endokrin Neoplasia (MEN), vagy Zollinger–Ellison-szindróma részeként. A 3. típusú WD-NET (10–15%) jelentkezik sporadikusan, normál mucosában, és ez a legveszélyesebb, mert jellemzően magas proliferációs rátával (G2 > G3) és következményesen lényegesen rosszabb prognózissal bír. A gyomor PD-NEC-ek gyakran *DCC*, *FHIT*, *KRAS*, *PI3KCA*, *RBI*, *SMAD4*, *TP53* mutációkkal, magas proliferációs rátával bírnak és rossz prognózisúak.

Vékonybél

Habár a vékonybél a teljes gasztrointesztinális traktus (GIT) 90%-át teszi ki, malignus daganatos betegségei igen ritkák: a GIT malignitásainak mindössze 3%-át teszik ki. Benignus daganatok is előfordulhatnak, főképp mesenchymalis eredettel. A nőket és a férfiakat körülbelül egyenlő arányban érintik ezek a tumorok. Az elmúlt évtizedekben egyre növekszik előfordulásuk, amelynek hátterében vélhetőleg az egyre fejlettebb diagnosztikai eljárások állnak.

3. táblázat. A gyomor neuroendokrin daganatainak jellemzői főbb csoportonként (WHO GI tumors 5. kiadása alapján) (ECL-sejt: enterochromaffin-like-sejt, NET: neuroendokrin tumor)

Jellegzetesség	1. típusú ECL-sejt NET	2. típusú ECL-sejt NET	3. típusú ECL-sejt NET
Férfi:nő arány	0,4:1	1:1	2,8:1
Gyakoriság	80–90%	5–7%	10–15%
Hypergastrinaemia	van	van	nincs
Antralis G-sejt hyperplasia	van	nincs	nincs
Savszekréció	hiányzik vagy kevés	nagy	szabályos
ECL-sejt proliferáció	igen	igen	nem
Grade	G1>G2>>G3	G1>>G2	G2>>G1, G3
Stádium	I,II: 95%		
III: 4%			
IV: 1%	I,II: 70%		
III: 20%			
IV: 10%	I,II: 38%		
III: 32%			
IV: 30%			
Metastasis	1–3%	10–30%	50%
5-éves túlélés	100%	60–90%	<50%

Adenocarcinómák a vékonybélben

A malignus vékonybél daganatok 30–40%-át teszik ki a vékonybél-adenocarcinómák (small bowel adenocarcinoma – SBA), amelyek több mint fele a duodenumban, harmaduk a jejunumban, illetve kb. 10%-uk az ileumban található. Az SBA-k kialakulásának hátterében számos olyan tényező áll, amely vastagbélrák létrejöttében is szerepel, például életmódbeli faktorok (elhízás, dohányzás, rostszegény és/vagy vörös húsban gazdag étrend, alkoholfogyasztás), gyulladásozós bélbetegségek. A coeliakia is jelentős rizikótényező, de főképp a lymphomák irányába.

Az SBA-k kifejezetten ritka daganatok, és több genetikai rákszindrómával hozhatók összefüggésbe (pl. familiaris adenomatous polyposis (FAP), Peutz–Jeghers-, illetve Lynch-szindróma), így genetikai tanácsadás javasolt az ilyen betegséggel diagnosztizált páciensek családjainak. A CRC-khez hasonlóan itt is gyakoriak a *KRAS* és *TP53* gének eltérései, azonban az *APC* mutációk gyakorisága jóval alacsonyabb (kb. 10–25%). *SMAD4* és *CDKN2A* mutációk az esetek kb. negyedében fordulnak elő (lásd 3. ábra). A *BRAF* mutációk ráta a CRC-khez közeli (kb. 7–9%-ban), de ezeknek csak kb. 10%-a a *BRAF* V600E mutáció. Az *ERBB2* (HER2) pontmutációja 8%-ban, amplifikációja 2%-ban fordul elő. Újgenerációs szekvenálással azonosították az *AKT1*, *CDH1*, *ERBB4*, *IDH1*, *FGFR2*, *FLT3*, *KIT*, *MET*, *NOTCH1*, *NPM1*, *PTEN*, *RET* gének mutációit is. Hipermetiláció az esetek 11%-ában fordul

elő, azonban jellemzően nem az *MLH1* vagy egyéb CIMP géneket érintve. Mikroszatellita instabilitás (MSI) vagy dMMR az esetek 5–35%-ában fordul elő, és kb. 10%-ra tehető a magas tumormutációs terhelés (TMB). Ezek alapján a metasztatikus MSI/dMMR SBA-ban van lehetőség immun checkpoint inhibitorok alkalmazására. A PD-1 inhibitorok, pembrolizumab vagy nivolumab önmagukban, vagy CTLA-4 inhibitor ipilimumabbal kombinálva másodvonásban sikeresnek ígérkeznek. *NTRK* fúzió esetén larotrectinib kezelés ajánlható metasztatikus SBA pácienseknek, ha más kezelések kudarcot vallottak. Amennyiben nincs célozható genetikai eltérés, a hagyományos kemoterápiás protokoll kiegészíthető a VEGF-et célzó bevacizumabbal.^{10, 11}

Neuroendokrin neoplasmák a vékonybélben

A vékonybélben található neuroendokrin neoplasmák (small bowel neuroendocrine neoplasm – sbNEN) magukban foglalják a WD-NET és PD-NEC kategóriákat is, illetve ritkán előfordulhatnak kevert, MiNEN daganatként is. Megkülönböztethetünk hormont nem termelő, más néven nem funkcionális NEN-eket és hormontermelő, funkcionális NET-eket. A nem funkcionális NEN-ek első klinikai tünetei általában térfoglaló jellegűkből adódnak, icterushoz, mechanikus ileushoz vezethetnek. Sokszor azonban tünetmentesek, endoszkópos vizsgálatok során diagnosztizált incidentalomaként ismerhetők fel, de 60–90%-ban már májajattal rendelkeznek a diagnózis idején.

A gastrinoma Zollinger–Ellison-szindrómát okoz, amely a fokozott gyomornedvtermelés következtében terápia-refrakter peptikus fekélyvel, hasmenéssel és hypergastrinaemiával jár. Ritkán állhat duodenalis gastrinoma hátterében *MEN1* szindróma.

Somatostatinoma

A somatostatinoma extrém ritka és jellegzetes szindróma képeben jelentkezik (diabetes mellitus, diarrhoea, steatorrhoea, hypochlorhydria, achlorhydria, anaemia és epekövesség együttesével). A carcinoid-szindróma is viszonylag ritka jelenség, csak májajtatétek esetén, és a legfeljebb a páciensek 10%-ánál jelentkezik. Az ampullaris eredetű somatostatinomák kb. tizedét okozhatja neurofibromatosis 1 szindróma.

A vékonybél NET-ekre igen alacsony TMB jellemző, mindössze 0,1 variáns található megabázisonként. A p27-et kódoló *CDKN1B* mutációi kb. 10%-ban találhatóak és egyéb driver mutációk (*APC*, *BRAF*, *CDKN2C*, *KRAS*, *PI3KCA*, *TP53*) is igen kis százalékban fordulnak elő. Számos tumorigenesisben és metastasisképzésben érintett gén hipermetilációja fordul elő, mint pl. a *CHFR*, *CTNNB1*, *RASSF1A*, *RUNX3*, *TP73*. Ugyanakkor gyakoriak a kromoszóma-rendellenességek is. Akár 78%-ban is előfordulhat a 18-as kromoszóma deléciója, ennek következtében *BCL2*, *CDH19*, *DCC* és *SMAD4* allélvesztések az esetek 44%-ában fordulnak elő. Deléciókat megfigyeltek a 3p, 9, 11q, 13 és 16 kromoszómákon, addíciókat pedig a 4, 5, 7, 14, és 20-as kromoszómákon, amelyek közül a 14-es kromoszóma érintettsége metasztatikus vagy előrehaladott sbNET-ekben gyakori eltérés.

Összehasonlító genomikai elemzések alapján három, potenciális prognosztikai jelentőséggel bíró molekuláris alcsoport különíthető el sbNET-ben: az „A” típusú daganatokban csak del18 mutatható ki (55%, ide tartoznak a *CDKN1B* mutáns sbNET-ek), a „B” típusúakban nincsenek kópiaszám-variációk, inkább CIMP jellemző rájuk, „C” típusúban pedig számos kópiaszám-variáció fordul elő (26%, beleértve 4, 5 és 20-as addíció). A legjobb prognóza az „A” csoportnak van, míg a legrosszabb túlélési adatok a „C” csoportra jellemzőek. A májmetastasisokra jellemző a 18 és 19 deléció, valamint 20 és 17q addíció, utóbbi esetében kiemelendő következmény lehet a HER2 amplifikáció. Gyakori továbbá a globális hipometiláció és a fokozott ERBB1, PDGFRbeta, PI3K expresszió, valamint az mTOR jelút fokozott aktivációja is, amely miatt az ezt célzó everolimus kezelés igen hatékony lehet előrehaladott stádiumú betegeknek. Némely microRNS ígértes sbNET biomarkernek mutatkozik: a miR-204-5p, miR-7-5p szintje általában igen alacsony, és a miR-375 expressziójának szintje a legmagasabb.¹⁰

A vékonybél egyik jellegzetes nem epithelialis daganata a GIST, amelyet külön alcím alatt tárgyalunk.

Appendix

Appendicealis mucinosus neoplasmák közé tartozik a low- és high grade appendicealis mucinosus neoplasia (LAMN, HAMN). Ezek klinikailag gyakran appendicitis formájában jelentkeznek.

A LAMN-okra jellemző a *KRAS* aktiváló mutációit kísérő *GNAS* mutáció, ugyanakkor nem jellemző a dMMR/MSI státusz, továbbá a *BRAF* mutációk is igen ritkák. A LAMN prognóza nagyban függ a stádiumtól: az appendixre korlátozódó betegség kiváló prognózisú, míg peritonealis metastasis esetén változó a kimenetel. HIPEC (hipertermiás intraperitoneális kemoterápia) és komplett citoreduktív műtét javíthat a túlélésen.

A HAMN-okban inkább *APC*, *SMAD4* és *TP53* mutációk gyakoriak, a *GNAS* mutációk ritkák. Ennek alapján feltételezhető, hogy a LAMN-ok nem prekursor léziói a high grade entitásoknak. A HAMN ritka entitás, kezelésével és viselkedésével kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

Az appendix adenocarcinómája malignus, mirigyképző, invazív neoplasma, amely klinikailag appendicitis formájában, hasi fájdalomként vagy tapintható terimeként jelentkezhet, amely társulhat gastrointestinális vérzéssel, esetleg ileusszal. A *KRAS* 2-es exonján az esetek 60–80%-ában található mutációk, amelyek gyakran társulnak a 30–70%-ban előforduló *GNAS* mutációkkal. Meglepő módon a mucinosus adenocarcinómákra kevésbé jellemző az MSI státusz és a *BRAF* mutáció, azonban nem mucinosus altípusú carcinómákban előfordulhat MSI státusz. A pecsétgyűrűsejtes szövettani típusban *KRAS* és *GNAS* mutációi igen ritkák, molekuláris patogenezisük kevésbé ismert. Az öt éves túlélés 19%-tól 55%-ig terjedhet. Mucinosus szövettan esetén jobb prognózis várható, csakúgy, mint alacsonyabb szövettani grade esetén.

Az appendix *kehelysejtes adenocarcinómája* (goblet cell adenocarcinoma – GCAC) amfikrin tumor, amely kehelysejtszerű, mucintermelő sejtekből és számos endokrin differenciációt mutató, Paneth-szerű sejtekből áll (korábban ezért kehelysejtes carcinoidnak hívták). Leggyakrabban az appendix distalis részében található tumor.

A kehelysejtes adenocarcinómákban a WNT jelút fehérjéit kódoló génekben (*CTNNA1*, *CTNNB1*, *NOTCH1*, *TRRAP*, *USP9X*), illetve a kromatin remodelingért felelős génekben (*ARID1*, *ARID2*, *KDM6A*, *KMT2D*) találtak mutációkat, de ritkán a gyomor pecsétgyűrűsejtes adenocarcinómában található mutációkat is azonosították (*CDH1* és *RHOA*). A CRC-kre jellegzetes mutációk (*KRAS*, *APC*) GCAC-ban ritkák és *TP53* mutációk leginkább high grade GCAC-ban fordulhatnak elő. A prognózis tumorstádium és grade-függő: míg az alacsonyabb grádusúak gyakran I vagy II stádiumúak, a magasabb grádusúak 50–70%-a a felismerés idején már metasztatizált.

Az appendix *neuroendokrin neoplasmái* ritkák, azokat enyhe női predominancia jellemzi, leginkább 40 éves kor előtt fordulnak elő és kiváló túlélésük van. Többségük incidentálisan vagy akut appendicitist követő műtéti anyagban található. Leggyakrabban az appendix csúcán fordulnak elő, makroszkóposan feltűnő, sárgás színű, jól demarkált lézióként. Carcinoid szindróma extrém ritka, de májmetastasis jelenlétére utal. A gyakori rákasszociált gének mutációi nem jellemzőek, és klinikai szempontból releváns molekuláris eltérés sem azonosítható bennük. Ugyanakkor a NEC-eket és MINEN-eket gyakran előrehaladott stádiumban ismerik fel, és prognózisuk igen rossz.

Vastagbél

A *colorectalis adenocarcinoma* (CRC) a GIT leggyakoribb malignus daganata. Ugyan a CRC-k többsége szűrővizsgálatokon való rendszeres részvétellel megelőzhető lenne, de sajnos a szűréseken való alacsony részvételi aránynak és a rotszegény, húsban, illetve állati eredetű zsírokban gazdag étrendnek „köszönhetően” hazánkban és világszerte is ez az egyik leggyakoribb tumor, amely gyakran kifejezetten rossz prognózissal bír. Hozzávetőlegesen 3–5%-ban örökletes rákszindrómák is hozzájárulhatnak a CRC-k létrejöttéhez. Ezek jellemzően fiatalabb életkorban alakulnak ki, nem ritkán más szervek tumoraival társulva, gyakran pozitív családi anamnézissel.

A CRC-k többsége (60–80%) az ún. kromoszomális instabilitás (chromosomal Instability – CIN) útvonal talaján alakul ki, melyre jellemzőek a számbeli vagy strukturális kromoszóma-rendellenességek. Az egyik legelső lépés általában a tumorszuppresszor gén *APC* deléciója, amelyet a *KRAS* aktiváló mutációja követ. Ezt követően a 18q kromoszóma deléciója következik be, amelyen található a *DCC*, *SMAD2*, illetve *SMAD4* gének, majd a 17q is deletálódik, amelyen a *TP53* tumorszuppresszor gén helyezkedik el. A szekvenciális kromoszómaeltérések következtében alakul ki előbb low grade, majd high grade adenoma, amely végül mikroszatellita stabil (MSS) CRC-t eredményez. A CRC carcinogenezisnek ez az útvonala kifejezetten lassú, általában évtizedekig tart, éppen ezért az adenoma-carcinoma szekvencia útvonal daganatai rendszeres kolonoszkópos vizsgálatokkal idejekorán kiszűrhetőek és még korai stádiumban eltávolíthatóak lennének.

A CRC-k 25–30%-a alakul ki a CpG sziget metilátor fenotípus (CpG Island Methylator Phenotype – CIMP) útvonalon. A CpG szigeteket általában a promóter régiók előtt található, 2-300 bázispár hosszú, citozin-guanin ismétlődéseket tartalmazó szekvenciák. Hipermetilációjuk következtében a promóter régiót követő gén elcsendesedik, transzkripciója és expressziója elmarad. A CIMP típus esetén a leggyakrabban érintett gének a mismatch repair rendszer fehérjéit kódolják, így a CIMP tumorok kb. felére jellemző a mikroszatellita instabilitás (MSI) is.

A mismatch repair rendszer (MMR) felelős a replikációs hibák, például a bázispárok nem megfelelő párosításának (pl.: guanin-timin) érzékelésére. A mismatch felismerését követően az érintett DNS-szakasz excízióját és újraszintetizálását végző enzimeket toboroz a MMR. A rendszer kulcsfehérjéi a MutSa komplexet alkotó MSH2 és MSH6, illetve a MutLa-t alkotó MLH1 és PMS2.

A MMR deficiencia (dMMR) az összes CRC-k 10–12%-ban a fent említett fehérjéket kódoló gének hipermetilációja révén alakul ki, a CIMP útvonal talaján. A CRC-k további 1–3%-ában az MSI genotípusért az autoszomális domináns öröklésű Lynch-szindróma a felelős. Lynch-szindróma esetén a MMR gének csíravonalbeli mutációi (leggyakrabban az *MSH2* és *MLH1*) CRC-n kívül számos egyéb malignitás okozói is lehetnek, mint például endometrium carcinoma, ovariumtumorkok, gyomorrák, emlőrák, és egyéb, pl. urogenitális tumorok.

A CRC-k különböző jellegzetes molekuláris eltéréseit szerencsés esetben célzott terápiás szerekkel is lehet támadni. Ezekből mutatunk be néhányat az alábbiakban.

Az EGFR a sejtfelszíni humán epidermalis növekedési faktor receptor család CRC-ben leggyakrabban, 80–100%-ban overexpresszált tagja. Az EGFR jelút aktivációja többek között a sejtek proliferációjáért és túléléséért, motilitásáért és invazivitásáért felelős. Az EGFR ligandjainak bekötődését gátolja a cetuximab és panitumumab, amelyek nemcsak a jelátvitel gátlásáért felelősek, hanem antitest mediálta sejt-közvetített citotoxicitás révén közvetlenül is károsítják az EGFR-t túl-expresszááló sejteket.

Az EGFR-ellenes terápia csak akkor lehet hatásos, ha az EGFR-útvonal mélyebb részei érintetlenek. Éppen ezért a *KRAS* (kb. 40%) és *NRAS* (10–15%), *HRAS* (1%), illetve *BRAF* V600E (10–15%) aktiváló mutációjának megléte esetén az anti-EGFR terápiától jó hatásra nem számíthatunk. A National Comprehensive Cancer Network ajánlása szerint csak *RAS* és *RAF* vad típusú, bal oldali tumorokban javasolt az EGFR-ellenes terápia. A diagnosztikában ezért mára az ún. kiterjesztett *RAS* és *RAF* panel vizsgálata rutin gyakorlat. A *BRAF* mutáció nem csupán az EGFR-ellenes terápiával szembeni rezisztenciához vezet, hanem önmagában rossz prognosztikai tényező. A *BRAF* gátló kismolekulájú kináz inhibitorok (encorafenib, dabrafenib, trametinib) melanoma malignumban sikeresnek bizonyultak, viszont CRC-ben önmagukban nem hatásosak, csak ún. teljes EGFR blokádban, vagyis EGFR-ellenes terápiával kombinálva hatékonyak.¹²

A vascularis endothelialis növekedési faktor receptorcsalád (VEGFR) ligandjai általi aktivációját követően angiogenezist indukálnak. A ligandokat, illetve a receptorokat célzó antitestek vagy multikináz inhibitorok csökkentik a tumor vaszkularizációját, és ezáltal annak növekedését is. A bevacizumab a keringő VEGF-A-t köti meg. Az anti-EGFR terápiával ellentétben nincs direkt citotoxikus hatása, így mindenképpen

szükséges kemoterápiával kombinálni. A ziv-aflibercept a VEGF-A-t, VEGF-B-t és a PLGF-t (placentaris növekedési faktor) köti meg, így meggátolja a receptorhoz való kötődést és az angiogenetikus kaszkád aktivációját. A ramucirumab közvetlenül a VEGFR2 receptorhoz köt be, meggátolva a ligand-receptor interakciót. A regorafenib igen széles spektrumú multikináz-inhibitor, VEGFR-1, -2, -3, FGFR, PDGFR, RAF-1 és BRAF a célpontjai. Nagyon súlyos mellékhatású szer, azonban hatásossága kérdéses.

Az MSI CRC-kben a nagy mutációs terhelés (TMB) miatt számos neoantigén képződik, amelyet az immunrendszer hatékonyan felismer, így ezen tumortípus túlélése korai stádiumban kifejezetten jó. Előrehaladott/metasztatikus stádiumban azonban a nagyszámú mutáció ellenére csökken az antigének felismerése, így a prognózis is radikálisan romlik. Ennek a hátterében az állhat, hogy a tumor progressziójával párhuzamosan nő a tumorsejtek és a mikro környezeti T-effektor sejtek ún. immun-checkpoint inhibitor expressziója (ilyen például: CTLA-4, PD-1, PD-L1). Az immun-checkpoint fehérjék szerepe a fiziológias immunválasz során az autoimmun reakciók kialakulásának meggátolása, azonban tumorokban overexpressziójuk a tumorelles immunválasz csökkenését okozza. A T-sejtek felszínén található CTLA-4 az antigénbemutató sejtek felszínén

expresszáldó CD80/86-hoz köt, és ez a kapcsolódás gátolja a T-sejtek aktivációját, így antigéntolerancia jön létre. Ezt a folyamatot gátolja az ipilimumab, amely metasztatikus CRC-ben MSI státuszú pácienseknek adható nivolumabbal kombinációban. A tumorsejteken expresszáldó PDL-1 és PDL-2 fehérjék és a T-sejtek felszínén található PD-1 interakciója szintén a T-sejt aktivációjának gátlása révén vezet antigéntoleranciához. A PD-1-hez kötődő nivolumab és pembrolizumab a gátlás gátlásával gyakorlatilag a T-sejtek aktivációját segítik elő, és helyreállítják a tumor neoantigének felismerését és így a tumorsejtek eliminációját.

Az emlőrákban az egyik leggyakrabban overexpresszáldó növekedési faktor receptor, a HER2 amplifikációja a CRC-k néhány százalékában van jelen. Mivel a *KRAS* és *BRAF* aktiváló mutációi a HER2 útvonal downstream aktivációjához vezetnek, csak *RAS* és *BRAF* vad típusú páciensekben jótékony hatású a HER2 inhibitor. Klinikai vizsgálat (HERACLES study) igazolta a HER2 amplifikált metasztatikus CRC-ben a monoklonális antitest trastuzumab és pertuzumab, illetve a kis molekulájú, kettős célpontú (HER2 és EGFR) tirozin-kináz gátló lapatinib hatásosságát, az előbbiekkal kombinációban.¹³

A neurotrofin-tropomiozin-receptorkinázt (NTRK) kódoló gének fúziói CRC-ben mindössze 0,4%-ban

4. táblázat. A vastagbél-carcinómák molekuláris altípusainak jellegzeteségei (CIMP: CpG Island Methylator Phenotype; CMS: Consensus Molecular Subtype; EMT: Epithelialis mesenchymális tranzíció; MSI: Mikroszatellita Instabil; MSS: Mikroszatellita Stabil; SCNA: Somatic Copy Number Alterations; PTL: Peritumoralis lymphocyt; TIL: Tumor Infiltráló lymphocyt; TSR: Tumor stroma ratio)

Jellegzetesség	CMS1 MSI-immun	CMS2 Kanonikus	CMS3 Metabolikus	CMS4 Mesenchymalis
Gyakoriság	14%	37%	13%	23%
Mikroszetellita	instabil (MSI)	stabil (MSS)	stabil (MSS)	stabil (MSS)
CIMP	magas (CIMP-H)	negatív (CIMP-N)	alacsony (CIMP-L)	negatív (CIMP-N)
SCNA	alacsony (SCNA-L)	magas (SCNA-H)	közepes (SCNA-I)	magas (SCNA-H)
Jellegzetes mutációk	BRAF, TGFBR2	APC, TP53	KRAS, APC	
Jellegzetes molekuláris eltérések	hipermetiláció hipermutáció immunaktiváció TIL, PTL – magas JAK-STAT jelút Kaspáz jelút	WNT és MYC jelút sejtciklus jelút epitheliális differenciáció	metabolikus diszreguláció Warburg-effektus epitheliális jelleg	TGFB aktiváció EMT aktiváció mátrix-remodeling, angiogenezis stromális infiltráció TSR-magas
Klinikum	idősebbek nők magasabb grádus proximális colon PDL1-terápia 5FU-terápia kevésbé	bal colonfél és rectum		előrehaladott stádium terápiarefrakter
Prognózis	relapszus után rosszabb túlélés	relapszus után jobb túlélés		legrosszabb relapszusmentes és általános túlélés (RFS, OS)

vannak jelen, ugyanakkor az FDA szövet agnosztikus indikációval jóváhagyta a kismolekulájú NTRK inhibitorokat (entrectinib, larotrectinib, selitrectinib és repotrectinib) metasztatikus CRC-k kezelésére.

A tumorok biológiai viselkedését a genetikai eltéréseken (mutációk, fúziók, amplifikációk) kívül számos egyéb tényező befolyásolja, többek között epigenetikai, poszttranszlációs eltérések, tumor mikroköznyezet, a metabolizmus és immunogenitás is. A konszenzus molekuláris altípusok (consensus molecular subtypes – CMS) megalkotásánál hasonlóan komplex megközelítés volt a cél: több ezer CRC transzkriptomikai, genetikai, illetve epigenetikai profilja alapján hálózat-elemzéssel négy, eltérő klinikai és biológiai viselkedésű csoportot különítettek el (4. táblázat).

A CMS1 csoportba az MSI tumorok tartoznak, és kifejezetten aktív immunológiai infiltrátum jellemzi az ide sorolható CRC-eket. Ennek köszönhetően korai stádiumban igen jó a prognózisuk, azonban relapszus vagy áttétképződés esetén kifejezetten rossz a páciensek túlélése. A CMS1 tumorok terápiájában az immuncheckpoint inhibitorok különösen hasznosak lehetnek. A CMS2 az ún. kanonikus csoport, epithelialis differenciáció jellemzi, csekély immunológiai és stromalis infiltrátummal. Alapvetően kedvező prognózisú csoport. A CMS3 alcsoportban megfigyelhető a tumorok metabolikus átprogramozása: kifejezett Warburg-effektus, módosult aminosav- és lipidanyagcsere jellemző. Megjelenésében és kimenetelében igen hasonlatos a CMS2 csoporthoz. A CMS4, azaz mesenchymalis alcsoport tumorai a legagresszívabb, legkedvezőtlenebb prognózisú CRC-k. A mesenchymalis tumorokban kifejezett a stromalis infiltráció, a fokozott neoangiogenezis és az immunosuppresszív mikroköznyezet. Mind hagyományos, mind célzott terápiára kevésbé reagálnak.¹⁴

Ugyan a CMS komplex megközelítést alkalmaz, és jól leírja, illetve prediktálja egyes altípusok viselkedését, a rutin diagnosztikában és klinikai döntéshozatalban egyelőre nem terjedt el, mivel a szükséges génexpressziós profilanalízis kifejezetten költséges és nehezebben hozzáférhető módszer. Ugyanakkor jó megközelítéssel immunhisztokémiai alapú klasszifikáció is helyettesítheti a költséges metódusokat és így ez akár a mindennapi patológiai diagnosztika része is lehet idővel.¹⁵

Anus

Analís laphámcarcinoma

Az analís laphámcarcinoma (Anal squamous cell carcinoma – ASCC) nem gyakori daganattípus. Az összes gastrointestinalis tumor kb. 3%-át teszi ki, de incidenciája az elmúlt évtizedekben folyamatosan emelkedett. Klinikailag leggyakrabban rectalis eredetű vérzéssel jelentkezik, az esetek kb. harmadában számolnak be a páciensek fájdalomról vagy rectalis teriméről. A hu-

mán papillomavírus (HPV) infekció és analís laphámcarcinoma közötti etiológiai kapcsolat régóta ismert, az esetek 90%-ában HPV-infekció (leggyakrabban a HPV16 törzs) áll a malignitás hátterében. A HPV-aszociált onkogenezis lényege, hogy a HPV E6 onkoprotein a p53 inhibitora, ezáltal növeli a genetikai károsodást elszenvedett sejtek túlélési esélyeit. Az E7 onkoprotein az RB1 fehérje degradációjához vezet, így hasonlóképp túlélnek a mutációkat hordozó sejtek. További rizikófaktor a sejtes immunitás károsodása, például HIV-infekció vagy immunosuppresszív terápia esetén, analís nemi kontaktus, dohányzás és más nemi betegségek jelenléte. Perianalis Crohn-betegség is növelheti az analís carcinoma kialakulásának esélyét, igaz, csupán elenyésző mértékben.

Az analís rákok tumor mutációs terhelése általában alacsony, ugyanakkor a PI3KCA/AKT/mTOR útvonalat érintő genetikai eltérések, mutációk, azon belül is a *PI3KCA* eltérései igen gyakoriak. A *TP53* mutációk a HPV-negatív esetekre jellegzetesek. Metasztatikus ASCC esetén jöhet szóba a célzott kezelés, azonban a páciensek csupán 10–20%-ában alakul ki távoli áttét, így igen korlátozottak a jelenleg rendelkezésre álló evidenciák. Jelenleg a PD1-ellenes nivolumab tűnik ígéretesnek PD-L1 expresszázó, metasztatikus ASCC-ben.

Máj, epe

Hepatocellularis adenoma

A főképp fertilis korban lévő nőkben kialakuló és differenciáldiagnosztikailag malignitás gyanúját felvető, ugyanakkor alapvetően benignus hepatocellularis adenomának (HCA) jellegzetes molekuláris és ehhez csatlakozó morfológiai megjelenése van. Egyes típusaiban az emelkedett rákrizikó miatt fontos az időbeni diagnózis (5. táblázat).

A HNF1A-inaktivált adenomák (H-HCA, 30–35%) általában lobulált megjelenésűek, és a környezetükben több microadenoma is megjelenhet. Sejtjeik macrovesicularis steatosist mutatnak, amely akár világossejtes fenotípust is eredményezhet. Jellegzetességük a HNF1A inaktiváció, amely lehet csírasejt eredetű is – ilyenkor cukorbetegség (MODY3) kialakulása is valószínű. A *HNF1A* inaktiváció miatt a LFABP1 (Liver Fatty Acid Binding Protein) fehérje expressziója a daganatos részben kiesik, ami jó differenciáldiagnosztikai lehetőség. Ebben az adenomában minimális a carcinoma kialakulásának esélye.

A jellemzően zsírmájban kialakuló inflammatorikus adenomákra (I-HCA, 35–50%) jellemző a sinusoidalis tágulat, pangás, fokális steatosis, fibrosis és inflammatio, ductularis reakció, pseudoportalis terek kialakulása. Növekedésükben az IL6/JAK/STAT3 tengely, valamint *FRK*, *GNAS* szomatikus eltérései játszanak szerepet és emelkedett szérumban amyloid-A (SAA) és CRP szinteket okoznak. Kb. 10%-ukban egyidejű béta-katenin aktiváció is észlelhető.

5. táblázat. A hepatikus adenomák főbb típusainak jellemzői (WHO GI tumors 5. kiadása alapján) (HCA: Hepatocellularis adenoma) (CRP: C-reaktív protein; MODY-3: Maturity onset diabetes of the young type3; SAA: szérúm amyloid-A)

Jellegzetesség	H-HCA	I-HCA	B-HCA és B-IHCA
Gyakoriság	30–35%	35–40%	10% és 10–15%
Molekuláris jellemző	HNF1a biállélikus inaktiváló mutációja 90%-ban szomatikus, nőkben 10%-ban csírasejtes (MODY3) CYP1B1 mutáció predispozíciós tényező lehet H-HCAra	IL6/JAK/STAT aktiváló mutációk: IL6ST gp130 kódoló régió (60%), FRK (10%), STAT3 (5%), GNAS (5%), JAK1 (3%), ismeretlen 20%	CTNNB1 aktiváló mutációk, deléciók, amelyek β -katenin aktivációhoz vezetnek Exon3 (nem S45): erős aktiváció Exon3 S45: közepes aktiváció Exon7/8: gyenge aktiváció
Klinikum	fertilis nők, ritkán férfiak MODY3 esetén familiáris szoliter/multiplex	fertilis nők, ritkán férfiak obesitas, metabolikus szindróma, alkohol háttérben steatotikus máj szoliter/multiplex	nők férfiakban is előfordul androgén hormonok, metabolikus betegségek általában szoliter
Hisztológia	tipikus: lobulált megjelenés, masszív macro/microsteatosis, clear-cell fenotípus, ballonsejtek, néhány pseudoglandularis struktúra májban gyakran máshol microadenomák ritkán: myxoid stroma, kevés steatosis	tipikus: szinuszoidális dilatáció, pangás, lymphocytás infiltrációs fókuszok, vastag arteriák, ductularis reakció, pseudoportális terek esetlegesen: fokális steatosis, fibrotikus sávok, nodularis remodeling	exon 3 mutánsok gyakran citológiai atípiát mutatnak, pseudoglandularis struktúrákkal, pigmenttermeléssel és lokálisan csökkentebb retikulinnal
Immunmarker	Liver Fatty Acid Binding Protein (LFABP) festődés kiesik glutamin szintetáz hiányzik, csak vénák körül vagy foltos festődéssel	CRP/SAA általában diffúz pozitív, környező májtól élesen elkülönülve glutamin szintetáz hiányzik, csak vénák körül, főképp nodulus szélén vagy foltos festődés	beta-catherin festődés: exon3 (nem S45): tipikusan diffúz, homogén és magi festődés exon3 S45: diffúz, de heterogén festődés, csillagos ég, de általában nem magi exon7/8: halvány, inkább perivascularis festődés, de nem magi glutamin szintetáz általában overexpresszált SAA, CRP negatív
HCC-rizikó	csekély	csekély	exon 3: nagy rizikó exon 7/8: kis/elhanyagolható rizikó

A β -katenin-aktivált adenomákban (B-HCA, 10%) megjelenhet atípiá, pseudoglandularis struktúrák, pigmentlerakódás, LFABP1 pozitívítás és SAA, CRP negativitás. Jellegzetes genetikai eltérésük a WNT-jelút, leginkább a *CTNNB1* érintettsége, amit az immunhisztokémiával észlelhető magi béta-katenin festődés is jelez. Az Exon3 mutációk (kivéve exon3 S45) erős aktiválódáshoz és masszív béta-katenin magfestéshez, valamint fokozott rákkockázathoz vezetnek. Ugyanakkor az exon7/8 mutációk enyhébb aktiválódást, foltos magfestést és alig emelkedett rákrizikót eredményeznek.

Az inflammatorikus B-HCA-k (10–15%) kevert morfológiát mutatnak és szintén fokozott rákkockázatot hordoznak.

A két utóbbi adenomatípusban gyakoribb a *TERT* promotor mutáció, ami a hepatocellularis carcinomákra (HCC) is jellemző.

Egy ritkább (4%) adenomatípus a sonic hedgehog

(shHCA), ahol az *INHBE* és *GLII* fúzió a jellemző. Ez immunhisztokémiai vizsgálattal jellegzetes PTGDS (prostaglandin D2 szintetáz) pozitívításként jelenik meg. Az argininoszukcinát-szintetáz-1 enzim overexpressziója is megjelenhet. Ezen csoportban a tumor bevézésének esélye igen nagy.¹⁶

Hepatocellularis carcinoma

A májsejtekből kifejlődő rosszindulatú daganat a hepatocellularis carcinoma (HCC), amely a vezető halálokok között van. Kialakulásában általában vírus, vagy exogén toxinok okozta, ritkábban metabolikus és krónikus májbetegség, cirrhosis szerepel. A hosszantartó májbetegség során akkumulálódó sztochasztikus mutációk mellett onkogének is elszenvedhetnek változásokat, amelyek nem ritkán jellemzőek a kiváltó okra. HBV-fertőzésre jellemző a HBx vírusonkoprotein okozta inzer-

ciós mutagenézis, amikor is a vírus genomja előszeretettel inzertálódik a *CCNA2*, *CCNE1*, *MLL4*, *TERT* génekbe. HCV okozta krónikus hepatitisben a CD117, HCV core protein, NS5A szerepe merül fel.

A HCC-k megelőző állapotai, ún. praecancerosus elváltozásai a low-, illetve high-grade dysplastikus nodulusok. A low grade dysplastikus nodulusokban is megjelenik már a TERT-reaktiváció és a MYC aktiváció, de a high-grade dysplastikus nodulusokban már inkább a HCC-re is jellemző eltérések azonosíthatóak pl. telomer rövidülés, *CTNNB1* és *TP53* mutáció, valamint bizonyos sejtciklus szabályozók inaktiválódása. Ebben a jó hír az, hogy ezen eltérések a tumor minden szubklónjában jelen lévő, közös és célozható ősmutációk, amelyek az intratumoralis heterogenitást kikerülhetik. Ugyanakkor nem ritka egyidejűleg több HCC kialakulása sem, amely intertumoralis heterogenitást okozhat.

A leggyakrabban mutált gének (*CTNNB1*, *TERT*, *TP53*) mellett az *ARID1A*, *ARID2* és *AXIN1* is érintett lehet, ráadásul ezek között pozitív episztatikus interakciókat írtak le a következő lehetséges kombinációkban: 1: *CTNNB1* mutáció és *TERT* promotor, *ARID2* és *NFE2L2* mutáció; 2. *AXIN1* mutációk és *RPS6KA3*, valamint *ARID1A* mutációk; 3. *TP53* mutációk és *KEAP1*, *TSC2* mutációk, valamint *CCND1*/*FGF19* amplifikációk között.

A HCC-ket két nagy osztályba lehet sorolni (1. ábra). Az ún. non/low proliferatív osztályra jellemző a hepatocyták markerek megtartottsága (jól differenciált daganatok) és a kromoszómák stabilitása. E tumorok hátterében általában HCV-fertőzés és alkohol áll. A

nonproliferatív csoport egyik promimens képviselője a Wnt/ β -katenin által aktivált/mutált HCC, amelyre a microtrabecularis, pseudoglandularis megjelenés, a cholestasis és az immunsejtes beszűrődés hiánya jellemző. Ezzel szemben a proliferatív csoportra az alacsony differenciáció és magas osztódási ráta jellemző. Itt gyakoribb a HBV-etiológia. Ebben a csoportban gyakori a kromoszómastabilitás, *TP53* mutáció, *CCND1* és *FGF19* amplifikáció, globális hipometiláció és a PI3K/AKT és/vagy MAPK jelút érintettsége.¹⁷

A HCC-k mintegy harmadát lehet olyan alcsoportokba sorolni, amelyek klinikopatológiailag és molekulárisan is elkülöníthetők (6. táblázat). A steatohepatikus altípusra az IL6/JAK/STAT jelút aktiválódása és ép Wnt/ β -katenin jelút jellemző. A scirrhusos altípusra (5%) a progenitor/össejt jellegű génexpressziós mintázat (Ck7, Ck19, THy1, CD133), aktivált TGF β -jelút és EMT, SMAD4, SNAIL, TWIST és vimentin felülreguláció, valamint *TSC1/2* mutáció jellemző. A macrotrabecularis-masszív altípusra (10–20%) a *TP53* mutáció, VEGFA és angiopoetin2 felülreguláció, *FGF19* amplifikáció és magas TGFB és AFP expresszió jellemző. Rossz prognózisú, kifejezetten angioinvaszív altípus.

Külön kiemelendő a jellegzetesen fiatal, nem cirrhotikus májban kialakuló fibrolamellaris HCC. Erre a ritka altípusra a *DNAJB1-PRKACA* transzlokáció jellemző, amely jellegzetesen HER2 amplifikációval, PCSK1, NTS és CALCA aktivációval társul, és jobb prognózissal jár.

A progenitor-HCC altípus általában éretlen, Ck19 és CAIX pozitív és *AXIN1*, *RPS6KA3*, *TP53* mutáns,

	proliferatív HCC, kb. 50%	nonproliferatív HCC, kb. 50%
klinikai jellegzetesség	rossz prognózisú, rosszul differenciált, agresszív tumorok gyakori HBV etiológia magas AFP szintek és gyakori vaszkuláris invázió	jobban differenciált, kevésbé agresszív tumorok inkább alkohol és HCV etiológia alacsony AFP-szint és ritka vaszkuláris invázió
hisztológiai jellemzők	rosszul differenciált tumor progenitor HCC scirrhusos HCC macrotrabecularis-Masszív HCC	jól differenciált tumorok steatohepatikus HCC CTNNB1 mutáns HCC
epigenetikai eltérések	globális DNS hipometiláció	CDKN2A, CDH1 promotor extenzív hipermetiláció
molekuláris eltérések	kromoszómastabilitás, TP53 mutáció immunaktivált immunsivatag AXIN1 mutáció FGF19 amplifikáció RPS6KA3 mutáció TSC1/TSC2 mutáció	kromoszómastabilitás IFN/7 kromoszóma CTNNB, TERT promotor mutációk
főbb jelutak	sejtciklus-szabályozók, mTOR, RAS-MAPK, MET NOTCH, IGF2 TGF Beta PI3K/AKT angiogenezis	hepatocyták markerek megőrzése IL6/JAK/STAT Wnt/Beta-Catherin immunaktivált immunkizárt

1. ábra. A hepatocellularis carcinomák (HCC) főbb molekuláris jellegzetességei (Calderaro és mtsai, 2019 J Hepatology alapján)

6. táblázat. A hepatocellularis carcinomák (HCC) fontosabb elkülöníthető alcsoportjai (WHO GI tumors 5. kiadása alapján) (AFP: alfa-foetoprotein; CRP: C-reaktív protein; EBV: Epstein-Barr-vírus; HBV: hepatitis-B vírus; HCC: hepatocellularis carcinoma; EMT: epithelialis-mesenchymalis tranzíció; IL6: interleukin 6)

HCC-szubtípus	%	Klinikum jellegzetessége	Prognózis	Hisztológia	Molekuláris eltérés
Steatohepatikus	5-20%	háttérben alkoholos vagy metabolikus eredetű steatohepatitis állhat	mint konvencionális HCC	steatohepatitis jellemző a tumorsejtekre is érinvázio és szatellita nodulusok nem jellemzőek immunsejtes beszűrődés	IL6/JAK/STAT aktiváció Ritkább CTNNB1, TP53, TERT mutációk
CTNNB1-mutáns	10-20%	nagy tumorok	mint konvencionális HCC	enkapszulált glutamin szintetáz expresszió nincs immuninfiltráció	CTNNB1 mutáció
Világossejtes	3-7%	eddig nem ismert	jobb, mint konvencionális HCC	kevés steatosis mellett a sejtek >80%-a mutat világossejtes fenotípust a glikogén akkumuláció miatt	eddig nem ismert
Makrotrabekularis /masszív	10-20%	magas szérums AFP rossz prognózis	rosszabb, mint konvencionális HCC	tumor több, mint 50%-ban macrotrabekularis mintázatot mutat gyakori érinvázio szatellita nodulusok	TP53 mutáció FGF19 amplifikáció HBV-infekció
Scirrhus	5%	képzőanyagokon cholangiocarcinomat utánoz	változó, irodalmi adatok nem egységesek	a tumor több, mint 50%-ában látható denz fibrosis	TSC1/2 mutáció TGFβ jelút aktiváció progenitor profil EMT-aktiváció
Kromofób	3%	eddig nem ismert	mint konvencionális HCC	üres/világos cytoplasma békés magok fokálisan erős magi atípi	telomerek változó meghosszabbodása
Fibrolamellaris	1%	25 éves átlagéletkor háttérben nincs májbetegség	jobb, mint konvencionális HCC	nagy, eosinophil tumorsejtek prominens nukleolusszal masszív intratumorális fibrosis	DNAJB1-PRKACA fúzió miatti PKA-aktiváció HER2 aktiváció
Neutrophil gazdag	<1%	emelkedett neutrophil leukocyt, CRP, IL6 szint vérben	rosszabb, mint konvencionális HCC	tumorban masszív neutrophil leukocytás infiltráció lehet sarcomatoid jellegű	tumor G-CSF-et termel
Progenitor-HCC	<5%	rossz prognózis	rosszabb, mint konvencionális HCC	PDL1 és CK19 expresszió Differenciálatlan	TP53 mutáció kromozómmainstabil TGFβ, NOTCH, IGF2
Lymphocyt gazdag (LELC)	<5%	eddig nem ismert	jobb, mint konvencionális HCC	tumorsejteknel nagyobb számú lymphocyt látható	eddig nem ismert nem EBV-asszociált PDL1 overexpresszió

ERK hiperfoszforilált. Ennek következménye az IGF1R és Akt aktiváció és a következményes rosszabb prognózis. Kialakulásában általában megelőző daganatok locoregionalis ablációs terápiája is szerepet játszhat: egyfajta tumorregenerációs jelenségként lehetne értelmezni e dedifferenciált daganat kialakulását.

A más lokalizációkban EBV-asszociált lymphoepithelioma like (LELC) altípus a májban általában nem vírusfertőzéssel társul, de a nagymértékű lobsejtes beszűrődés és magas PDL1 expresszió itt is jó prognózist jelent (a nem magas TMB és MSS státusztól függetlenül is).

A ritka (<5%) kombinált hepatocellularis-cholangiocellularis (HCC-CCA) altípusban elsősorban az epeúti rákokra jellemző *IDH1* és *FGFR2* eltérések jelennek meg.¹⁸

HCC-kben 5-121 fehérjemódosító mutációt lehet NGS-szel találni, amely igen heterogén képet eredményez, és jelenleg is folyamatban van a HCC-k olyan molekulo-morfológiai osztályozása, amely klinikailag kellően robusztus és hasznos lehet. Az epigenetikai eltérések közül a *CDKN2A* promotor hipermetilációs csendesítése a HCC-k felében fordul elő, de nem ritka az *IGF2* főtális promotérének hipometilációs aktiválá-

sa sem. Ezek alapján nem meglepő, hogy jelenleg a HCC-k kezelése még nem célzott, abban leginkább multikináz gátlók, ICI, c-MET, NTRK, FGF19/FGFR4 gátlók szerepelnek. ICI terápia esetén természetesen fontos a tumort infiltráló lymphocyták, illetve a PDL1 expresszió kimutatása a tumor- és immunsejteken.

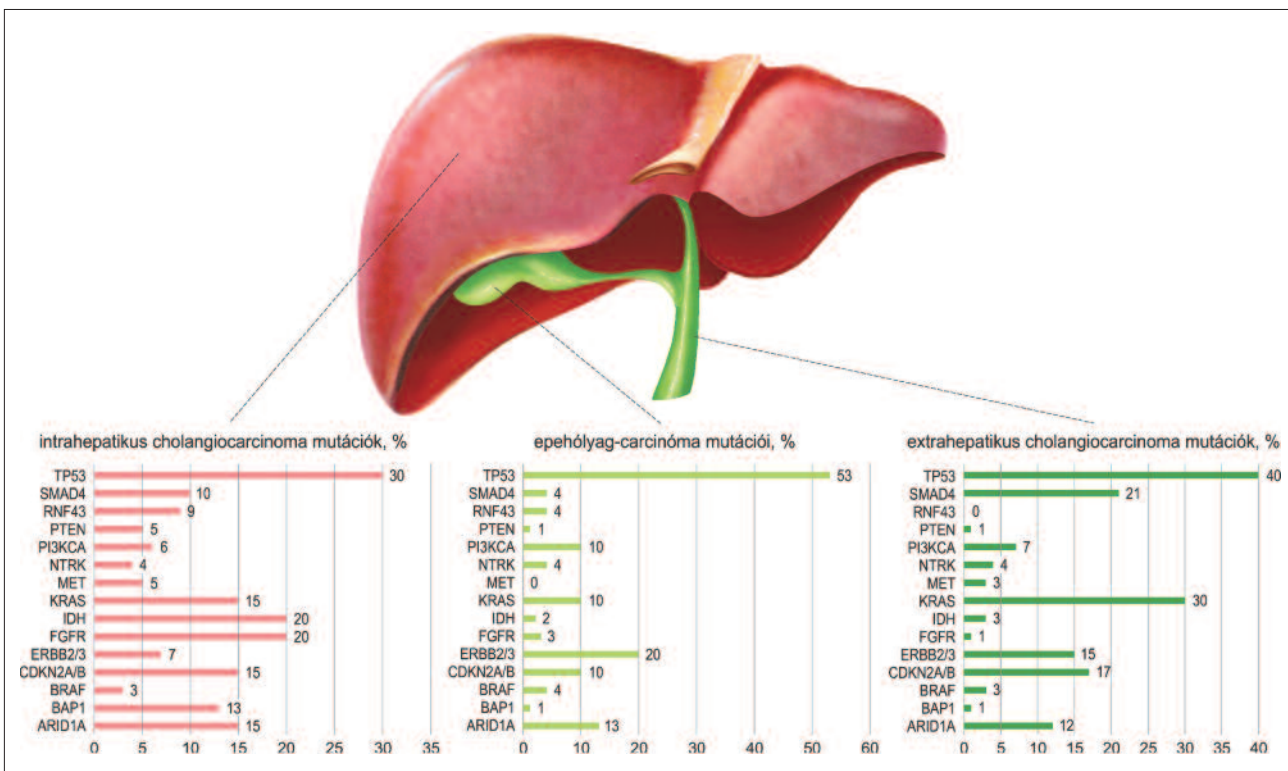
Hepatoblastomák

A ritka és lényegében csak gyerekekben előforduló hepatoblastomák mintegy 80%-ában lehet a WNT/ β -katenin tengely mutációit fellelni, leginkább az *APC*, *AXIN*, *CTNBL1* génekben, amelyek következménye lehet az emelkedett CyclinD1, survivin, MYC expresszió. Génexpressziós vizsgálatokkal az éretlenebb és agresszívabb viselkedésű daganatokban az AFP, CK19, EpCAM és MYC felülregulációját találták.

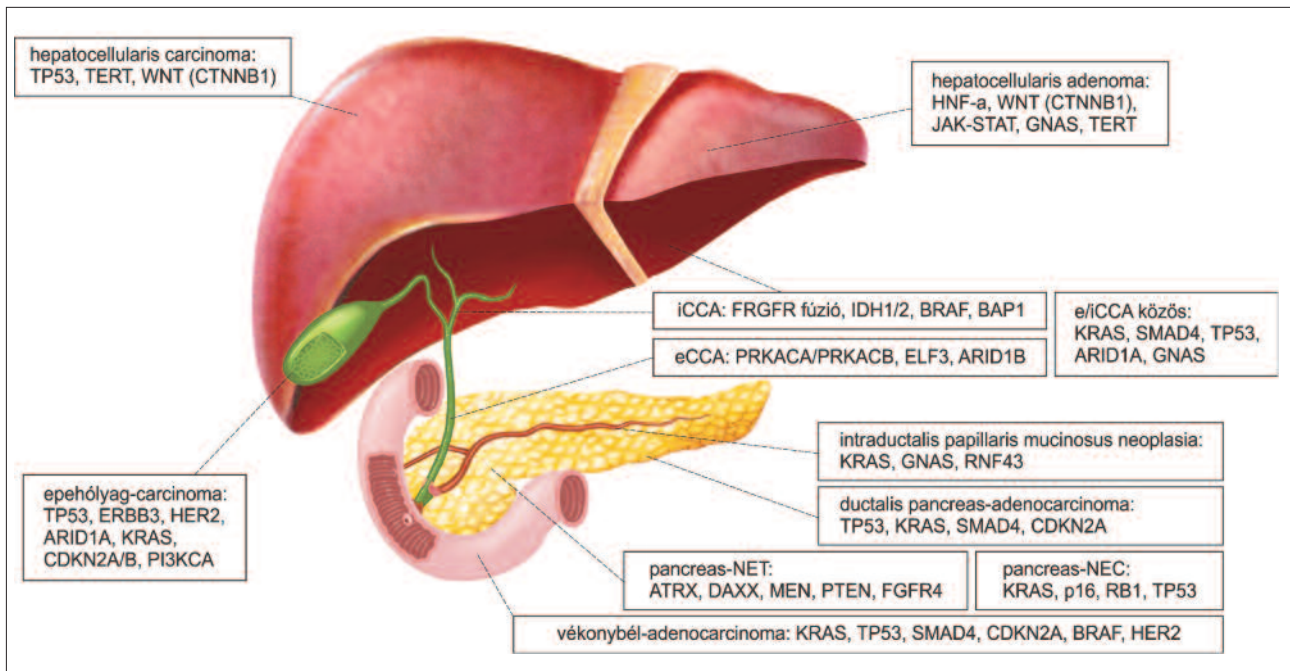
Epeúti carcinomák

Mára közel 50%-ban észlelhető targetálható molekuláris eltérés az alapvetően rossz prognózisú epeúti carcinomákban, amelyek közé tartoznak a Vater-papilla és epehólyagrakok, valamint a cholangiocarcinomák (CCA). Anatómiai elhelyezkedésük alapján a CCA-k lehetnek Intrahepatikusak (iCCA), illetve extrahepatikusak (eCCA), utóbbiak még perihilaris/proximális és distális csoportúak is.

Az iCCA-k morfológiai megjelenésében két típus, a kis és nagy ductus típus különíthető el, amelyek genetikailag is különböznek egymástól, illetve az eCCA-któl (2. és 3. ábra). A kis ductus típusban CD56, CRP, N-kadherin pozitivitas és proliferációs eltérések jellemzőek. Kifejezetten kiemelendők a terápiásan jól célozható *IDH1/2* (10–20%) és *BRAF* mutációk, valamint a *FGFR2*-eltérések (összesen kb. 10–20%, inkább *FGFR2-BICC1* génfüzió és amplifikáció, ritkábban mutáció), amelyek lényegében csak a kis ductus típusú iCCA-kban jelentkeznek. Az iCCA nagy ductus típusában MUC5AC, MUC6, S100, TFF1, AGR2, MMP7 pozitivitas, *STAT3* aktiváció és *KRAS* (25%) mutációk, valamint inflammatorikus eltérések jellemzőek. A morfológiai és molekuláris alcsoportok nem fednek át teljesen, de érdekes módon a különböző genetikai eltérések hajlamosak klasztereződni: az *IDH* mutációk általában *ARID1A* hipermetilációval és így annak csendesítésével jelentkeznek, míg az *FGFR2* alterációt mutató tumorkok főképp *BAP1* mutációval asszociálódnak és jobb prognózist sejtetnek. De az etiológia is befolyásolhatja a mutációkat: *Opistorchis viverrini* aszociált epeúti rákok inkább *KRAS*, *SMAD4*, *TP53* mutánsak és HER2 overexpresszáltak. A primer sclerotizáló cholangitis (PSC) talaján kialakult CCA-k jellegzetesen magas COX2 expresszióval bírnak, míg a májmétely-fertőzés talaján inkább *GNAS*-mutáns (9,2%) daganatok alakulnak ki. A hepatitis indukálta



2. ábra. Az epeúti rákok főbb molekuláris eltérései altípusokra lebontva (Lamarca és mtsai, Journal of Hepatology 2020 alapján)



3. ábra. Az epeúti, pancreas- és májdaganatok főbb molekuláris eltérései altípusokra lebontva (WHO GI Tumors 5. kiadás alapján) (iCCA: intrahepatikus cholangiocarcinoma; eCCA: extrahepatikus cholangiocarcinoma, NET: neuroendokrin tumor; NEC: neuroendokrin carcinoma)

cirrrosis epeúti daganatai kevésbé *KRAS* és *IDH1* mutánsak. Az iCCA-k 45%-a immunológiailag „sivatagnak”, de 11%-a „forrónak” mondható, ami miatt az immunterápia utóbbi esetekben hatásos lehet. A dMMR/MSI státusz ritka (<5%), ugyanakkor a TMB általában magasabb, ami szintén megágyazhat az immunterápiának. Gyakori még a *PI3KCA*, *MET* mutáció, és ritkábban *ALK* (fúzió 2,7%), *BRAF* (V600E, <5%), *NTRK* (3,5% fúzió), *PBRM1*, *RNF43* (5%), *ROS1* (0–8,7%) eltérések szolgálhatnak célpontul a kezelésben.

Az eCCA-k közel fele *TP53* mutáns, harmada *KRAS* mutáns, illetve hatoda targetálható *ERBB2/HER2* amplifikált, *ARID1A* és *SMAD4* mutáns. Gyakoribb még az érintetlen *IDH* melletti *PI3KCA* mutáció, ami szintén targetálható, valamint az *ATPIB-PRKACA/PRKACB* fúzió és *ELF3* mutáció.

Az epehólyagrák a leggyakoribb extrahepatikus epeúti rák, amely bizonyos népcsoportokban (pl. Chile: Mapuche őslakosai) gyakrabban fordul elő, főképp epeköves hölgyekben. Mászol azonban nem jellemző a nem predilekció és epekövesség. Az *ABCG8*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DCC*, *ERCC2*, *OGG1* génekben bizonyos SNP-k az epehólyagrák nagyobb rizikójával társulhatnak, míg a *GNB3* 825 C>T SNP-je jobb prognózissal jár. Az epekövesség az inflammatio-dysplasia-carcinoma útvonalon vezet rák kialakulásához. A kialakult rákok fele *TP53*, 12-33%-a *ERBB3* (rossz prognózis) mutáns, de *ARID1A*, *BRAF*, *CDKN2A/B*, *CTNNB1*, *NTRK*, *PI3KCA*, *PTEN* mutációk, *HER2* amplifikáció (20–

30%) és *MSI* (6%) is előfordul. *KRAS* mutáció leginkább a pancreatobiliaris maljunkció, epekövesség, PSC talaján kialakuló epeúti daganatokban található, metaanalízisek szerint 8–13%-ban.¹⁹

Egy 489 epeúti rák genetikai információit feldolgozó konzorcium 4 különböző molekuláris klasztert tudott elkülöníteni. Az 1. csoportba főleg parazitaasszociált, CIMP-high tumorok tartoztak, amelyekre az *ARID1A* és *BRCAl/2* mutációk voltak jellemzőek. A 2. csoportba főleg *CTNNB1*, *WNT5B* és *AKT1* felülregulált daganatok tartoztak. Ez a két csoport főleg *TP53*-mutáns és *ERBB3*-amplifikált eCCA volt. A 3. volt az immunológiailag forró csoport, míg a 4. mutatott leggyakrabban *BAP1*, *FGFR2* és *IDH1/2* eltéréseket. Utóbbi két csoport jellegzetesen iCCA, parazitamentes és jobb prognózisú volt. Egy másik, 189 extrahepatikus epeúti rákot feldolgozó vizsgálatban 4 molekuláris altípust találtak: metabolikus, proliferáló, mesenchymalis és immunológiailag „forró” típusúakat (7. táblázat). Utóbbi 11%-ban van jelen, jellemzője a kifejezetten emelkedett TIL-szám és az immunterápiára adott jó válaszreakció.²⁰

Látható, hogy a jelenleg is gőzerővel folyó molekuláris vizsgálatok eredményeiben még nem alakult ki konszenzus, de az immunaktivált daganatokat mindenképpen javasolt kiemelni, hiszen ellenük hatékony immunterápia áll rendelkezésre. A célzott kezelés szempontjából másik nagyon fontos eltérés az epeúti tumorok 1–7%-ában (elsősorban az epehólyagrágokban) előforduló *BRCAl/2* mutációk kimutatása, mert esetük-

**7. táblázat. Főbb molekuláris klaszterek epeúti daganatokban. (WHO GI Tumors 5. kiadás alapján)
(dCCA: disztális Cholangiocellularis carcinoma; TIL: Tumor Infiltráló Lymphocytá; ICI: Immune Checkpoint Inhibitor)**

Metabolikus, 19%	Proliferatív, 23%	Mesenchymalis, 47%	Immun, 11%
hepatocytá marker felülreguláció	ERBB2 overexpresszió	epitheliális-mesenchymális tranzíció	PD-1/PD-L1 overexpresszió
epesav metabolizmus	MYC target overexpresszió	hedgheg és TNF-alfa, TGFβ aktiváció	TIL
HDAC8 overexpresszió	AKT/MTOR aktiváció RAS/MAPK aktiváció	rosszabb prognózis	ICI terápia responder
	inkább dCCA		

ben a PARP-inhibitorok jó terápiás hatással bevezethetőek. A főképp az eCCA-kra jellemző PI3K/AKT/mTOR jelút eltérései anatómiai lokalizációtól függetlenül rosszabb prognózist jelentenek.

Pancreas

Pancreas serosus neoplasiák

A főképp nőkben, soliter gócként jelentkező pancreas serosus neoplasiák döntő többsége jóindulatú. Mivel malignitás csak távoli áttét esetében mondható ki, ezek igen ritkák. A von Hippel–Lindau-szindrómás betegek 35–90%-ban alakul ki serosus cystdenoma és ezek alapvetően jó prognózisúak, néha társulhatnak neuroendokrin daganatokkal is.

Pancreas ductalis adenocarcinomája

A hasnyálmirigyben sokféle daganat alakulhat ki, de ezek közül a pancreas ductalis adenocarcinomája (PDAC) a leggyakoribb és sajnos ez mai napig is igen rossz prognózissal bír. E daganatok is hosszas, nem ritkán évtizedes carcinogenetikai úton alakulnak ki, az ún. pancreas intraepithelialis neoplasia (PanIN) eltéréseken át. A PDAC-k többsége *KRAS* mutáns, amely mutáció már a Low Grade PanIN-ekben is megtalálható, de érdekes módon ezek az elváltozások sokáig stationerek maradhatnak. A sokkal gyorsabban progrediáló high grade PanIN-ekben már a carcinomákban talált, akkumulálódó eltérések is megjelennek. A progressziót vélhetően előmozdítják a *CDKN2A* eltérései, de a *TP53* és *SMAD4* mutációk már a carcinomákra jellemzőek. A PDAC-k másik lehetséges prekursorai az *intraductalis papillary mucinosus neoplasiák (IPMN)*.

A PDAC rizikófaktorai közé tartozik a dohányzás, bizonyos étkezési szokások, a sok alkohol fogyasztása, a diabetes mellitus és a krónikus pancreatitis. Magasabb az incidencia a jobb gazdasági környezetben élőknél. Leírták családi halmozódását is, ugyanakkor a nullás vércsoportúakat kevésbé fenyegeti hasnyálmirigyrák. Genetikai vizsgálatokkal négy gyakran vissza-

térő eltérést találtak pancreascarcinomákban: *KRAS* (12,13 vagy 61 kodon: 91%), *TP53* (75%), *SMAD4* (55%) és *CDKN2A*-inaktíváló (p16, 40%–75%) mutáció (lásd 3. ábra). A p16 csendesítés epigenetikus úton, hipermetilációval is történhet. A PDAC-k esetében igen gyakori *KRAS* mutáció egyrészt az anyagcsereutak jellegzetes eltolódásait okozza a glycolysis, glutaminolysis, pentózfoszfát ciklus irányába, illetve emellett a carcinomaasszociált fibroblastokat (CAF) is serkenti. Utóbbi a PDAC-kre jellemző kifejezetten scirrhosus, stromadús megjelenést okoz, és ez terápiabefolyásoló tényezőként is jelentkezik, ugyanis a sűrű sejtközi állomány és rossz keringés a daganatot keringésileg és immunológiaiailag is izolálja, és a gyógyszerek/kemoterapeutikumok, valamint az immunrendszer részére nehezen megközelíthetővé teszi.

A molekuláris genetika korában PDAC-kben kimutatható genetikai eltérések közel negyede terápiásan targetálható (8. táblázat), ilyenek például a DNS-repair gének (*ATM*, *APOBEC*, *BRC1A2* – 20%, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51*). Közel 4%-ban lehet érintett a COMPASS-like komplex [*KMT2C (MLL3)*, *KDM6A*] vagy a *SWI/SNF* komplex [*ARID1A*, *SMARCA4 (BRG)*, *PBRM1*]. Ezen hibás hibajavító mechanizmusokkal bíró PDAC-k esetén a platina alapú kemoterápia vagy PARP-inhibitor terápia (POLO study) vethető be, amely specifikusan a daganatsejtekben okoz szintetikus letalitást és több hónapnyi túlélési többletet is adhat a betegeknek. Mutathat továbbá overexpressziót az *ADAM9*, *ANXA8*, *CD44v6*, *Claudin4/18*, *disintegrin*, *EGF*, *HER2*, *KOC*, *metallothionein*, *PDGFa/b*, *S100A4/6/P*, *TGFa/b*, *VEGF/R*, lehet a daganat *BRAF*, *CTNBB1*, *GNAS*, *RET* mutáns, vagy bírhat *NTRK*-vagy *NRG1*-füzióval (<1%). Ezen mutációk esetében célzott terápia is kezdhető. A ritka, de rosszabb prognózisú *adenosquamosus carcinomákra* jellemző az *UPF1* mutáció.²¹

PDAC-k esetében ritka az MSI-status (1,2%) vagy a magas TMB, ugyanakkor kiemelt jelentőségű, hiszen ezen daganatok kifejezetten jobb prognózissal bírnak, illetve ICI terápiától akár 3–9 hónapos túlélési hosszabbodás várható. Jellegzetesen MSI a medullaris car-

8. táblázat. A hasnyálmirigy ductalis adenocarcinoma lehetséges célzott terápiás megközelítései (Qian et al 2020 Journal of Hematology and Oncology alapján)

Genetikai eltérés	Klinikai jelentőség célzott terápiára
csírasejtes: ATM, BRCA2, BRCA1, CDKN2A, MLH1, TP53	genetikai tanácsadás és család szűrése
BRCA1/2	platina-terápia, PARP-inhibitor
BRAF, KRAS	RAF/MEJ inhibitor
ATM	PARP-inhibitor, ATR-inhibitor
PALB2	PARP-inhibitor
FANCA/C/G	PARP-inhibitor
CHEK1/2	PARP-inhibitor
AKT1/2/3	AKT-inhibitor
STK11	mTOR-inhibitor
TSC1/2	mTOR-inhibitor
CDK4/6 amplifikáció	CDK-inhibitor
FGFR1/2/4	RTK-inhibitor
ALK/ROS,1/NTRK1/2/3-RET fúzió	TrkA/B/C/ROS1/ALK tirozin kináz inhibitorok
MLH1/PMS2/MSH2/6 és/vagy magas TMB, PDL1 expresszió	PD-1/PDL-1 inhibitorok
RNF43	porcupine inhibitor
MYC	bromodomain inhibitor
EBB2/HER2	RTK-inhibitor
PI3KCA	PI3KCA inhibitor

cinoma, de lehet ilyen képe a ritka, EBV-asszociált PDAC-nek is.

A PDAC-k általában stromadúsak, amelyben kitüntetett szerepe van a TGF β /SMAD4 tengelynek. A SMAD4 működése a mutációk miatt megváltozik, ami ellehetetleníti a normál TGF β jelutat és az eredetileg tumorsuppresszorból a kóros SMAD4 tumor promoterré, valamint immunuszuppresszorrá válik. A progresszióban a stroma-epithel interakciónak, illetve az epitheliomesenchymalis transzformációnak (EMT) is sok szerepet tulajdonítanak. Génexpressziós vizsgálatokkal a stroma és az epithelialis részben is két altípust tudtak elkülöníteni. A hám részéről a bazálsejt jellegű (driver: *KMD6a* vesztés, DNp63/YAP1/GLI2 felülműködés) és a klasszikus (driver: GATA6), illetve a stroma részéről a normál és aktivált szubtypust. Ezek klinikopatológiai jelentőségűek, mert a stroma részéről az aktivált, míg a hám részéről a bazálsejtes altípust önmagában is rosszabb, terápiarefrakter lefolyás jellemzi. Ezen felül a bazálsejtes típusra a kifejezetten immunuszupprimált milliő jellemző, ami tovább rontja e tumorok prognózisát, terápiás hozzáférhetőségét.²²

Intraductalis papillaris mucinosus neoplasiák

Az intraductalis papillaris mucinosus neoplasiák (IPMN) a hasnyálmirigy ductusaiban alakulnak ki, és főképp idősebbekben carcinomával is társulhatnak. Nagy/fő ductus, kis/mellék ductus és kevert formáik már általában képalakítókkal elkülöníthetőek, és a nagy ductus típusú IPMN-ek közel 60%-a társul carcinomával. Társulhatnak FAP, PJS és McCune–Albright-szindrómákhoz. Genetikailag 60–80%-ban *KRAS* mutációt, 50–70%-ban aktiváló *GNAS* mutációt és 50%-ban inaktíváló *RNF43* mutációt hordoznak. A *TP53* és *SMAD4* mutáció inkább a súlyos dysplasiával járó vagy már carcinomával társult IPMN-ben jellemző. Differenciáldiagnosztikailag is hasznosítható az a megfigyelés, hogy PDAC-ben a *GNAS* mutációk kivételesek, azok inkább az IPMN-re jellemzőek. Szövet-tanilag gastrikus (70%, általában LG), intestinalis (20%, inkább HG) és pancreatobiliaris (10%, HG) IPMN-k léteznek.

Intraductalis oncocytikus papillaris neoplasia

Az intraductalis oncocytikus papillaris neoplasia (IOPN) is főképp nőkben, a tágult ductusokban növe, exophi-

tikus benignus tumor, amelyhez 30%-ban társulhat carcinoma is. Jellemzően nem az adenocarcinómákban található genetikai eltérésekkel, hanem inkább *ARH-GAP26*, *ASXL1*, *EPHA8* és *ERBB4* mutációkkal bírnak ezek a tumorok.

Intraductalis tubulopapillaris neoplasia

Az intraductalis tubulopapillaris neoplasia (ITPN) is inkább nőkben fordul elő, általában tartalmaz high grade dysplastikus területeket, illetve 70%-ban carcinómával is társul. Szintén nem a PDAC-kre jellemző eltéréseket, hanem inkább *BAP1*, *KMT2A(MLL1)*, *KMT2B(MLL2)*, *KMT2C(MLL3)*, *PI3KCA*, *PTEN* mutációkat és terápiásan megcélozható *FGFR2* fúziókat hordoznak.

A pancreas mucinosus cysticus neoplasia

A pancreas mucinosus cysticus neoplasia tipikusan ovarium jellegű stroma ágyazódó cysticus eltéréseket jelentenek, néha dysplasiával. Hasonló, tulajdonképpen cystadenómának is nevezhető eltérések máshol (például májban) is előfordulhatnak, döntő többségében középkorú nőbetegekben. Kialakulásukban az embriogenezis során eltérő ectopiás petefészekrészek etiológiai szerepe merül fel. A nagyobb méretű, inhomogén szerkezetű és idősebb betegekben fellelt daganatok gyakrabban társulnak carcinómával (15%). Az epithelialis alkotóelemben 50–66%-ban azonosítható *KRAS* 12-es kodon mutáció, melyet *RNF43* inaktiváló mutációk kísérhetnek. *TP53* mutációk ritkák, inkább az agresszívabb és carcinómával társult esetekre jellemzőek.

A pancreas acinarsejtes carcinomája

A pancreas acinarsejtes carcinomája leggyakrabban sporadikus előfordulást mutat, de ritkán Lynch-, FAP-szindrómában, vagy Carney-komplex részeként is jelentkezhet. A *DCC* mutáció a daganat kialakulásban már korai esemény, de az *APC* és *RASSF1* gének is gyakran érintettek. Általában nem a PDAC, PanNET vagy cysticus neoplasia genetikai eltérései jellemzik az acinusejtes daganatokat, de újabb technikákkal az *APC* (génvesztés 48%, promóter hipermetiláció 56%), *ARID1A*, *CDKN2A/B*, *CTNNB1* (8%), *ID3*, *SMAD4*, *TP53* (12–24%, rossz prognózisra utal) mutációk mellett *BRAF-SND1*, illetve *BRAF-HERPUD1* fúziók (23%), illetve mintegy 8–14%-ban MSI-státusz igazolódott a daganatokban. Ez utóbbi eltérés célzott terápiát is indikálhat.

Pancreatoblastoma

Az igen ritka, főleg gyerekekben jelentkező pancreatoblastomára az *APC/β*-katenin útvonal érintettsége (50–80%) jellemző, leggyakrabban az *APC* (FAP szindróma) vagy *CTNNB1* gének elváltozásával.

Szolid pseudopapillaris neoplasia

A hasnyálmirigy szolid pseudopapillaris neoplasiaja (SPN) főképp fiatal nőbetegek alacsony malignitású tumora. Jellegetessége a *CTNNB1* (általában exon 3) mutáció, ami miatt a β -katenin a sejtmagba lokalizálódik és a *MYC*, valamint *CCND1* onkogének és ezáltal a WNT/ β -katenin, illetve Notch-jelút aktivációjához vezet. Más tumoroktól eltérően azonban itt a p21 és p27 ismeretlen okból együttesen fennálló overexpressziója gátolja a teljes aktiválódást, és csak mérsékelt fokú proliferáció alakul ki. Génexpressziós vizsgálatok is a pancreas adenocarcinómáktól, illetve neuroendokrin neoplasiaiktól eltérő jellegre utalnak.

Neuroendokrin neoplasia

A hasnyálmirigy neuroendokrin kompartmentjéből számos, akár hormont is termelő neuroendokrin neoplasia (NEN) alakulhat ki (a nevezéktant a gyomor neuroendokrin daganatainál már ismertettük). Kb. 10–20%-ban hereditaer megbetegedések részeként (*MEN1*, *VHL*, *NF1*, *TSC*) vagy *BRCA2*, *CHEK2*, *MUTYH* mutációt hordozókban alakul ki. A pancreas neuroendokrin daganatai viszonylag alacsony genetikai változatossággal bírnak, TMB-jük mindössze 0,82/MBázis. A PanNET-ek közel 40%-ában érintett a *menin* (*MEN1* gén), és további 40–45%-ban azonosítható *DAXX* vagy *ATRX* mutáció (funkcióvesztés) (lásd 3. ábra). A G1/G2 esetek közel kétharmada sorolható az ún. ADM-mutáns típusba (mutáció az *ATRX*, *DAXX*, *MEN1* génekben), amely genetikai eltérés általában rövidebb relapszusmentes túléléssel társul. 15%-ban érintett az mTOR jelút a *TSC2* vagy *PTEN* gén által, amely esetleges terápiás célpontot is jelenthet. Az *FGFR4* Gly388Arg mutációja a PanNET-ek közel felében mutatható ki, és ennek az everolimusterápiát befolyásoló hatása is felmerült, de ezt biztosan igazolni még nem tudták. A *CDC42BPB*, *FRK*, *GCGR*, *HIF1A*, *MAFA* (familiaris insulinomatosis), *NF1* és *VHL* gének is lehetnek érintettek, emellett az *ARID1A*, *CDKN2A*, *SETD2/H3K36me3* mutációk megjelenése az áttétes esetekben rontja a prognózist. A komplex genetikai analízisek szerint a kromatinremodeláció és a telomerkarbantartás folyamata is gyakran érintett. A PanNET-ekre a genomikai instabilitás inkább a kromozómaeltérések képeiben jellemző, főképp a nem funkcionáló formáknál.²³ Egy lehetséges molekuláris osztályozás szerint a *MEN1* mutáns, de *ATRX/DAXX* vad típusú és a 11-es kromoszómán LOH-ot mutató PanNET-ekre jól differenciált szöveti kép és ehhez társuló jó prognózis jellemző.

A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatait szokták hormontermelésük alapján is felosztani. A nem funkcionáló NET-ek főképp a pancreas fejében helyezkednek el, és a felüket már metasztatikus betegségként ismerik fel. Esetükben az *ATRX+* és *PDX1-*, vagyis A-sejt jellegű fenotípusra jellemzőbb a relapszus, főképp, ha ez még ALT-pozitivitással is társul.

Emellett az ADM mutáns státusz is rosszabb prognózist jelez.

A funkcionáló daganatok neveit a tumor által termelt hormon határozza meg. A leggyakoribb funkcionáló PanNET az *insulinoma*, ami alapvetően a többi PanNET-hez hasonló genetikai eltéréseket hordoz (csak ritkábban *MEN1* és *ATRX* mutáns), amelyhez mintegy 30%-ban az YY1 p.Thr372Arg mutációja is társul. Utóbbi klinikailag fontos, mert mTOR gátlókkal kezelhető. Emellett a *DOCK4*, *EVA1C*, *FRG1* is ritkán érintett lehet. A Zollinger–Ellison-szindrómát okozó *gastrinomák* sporadikus változatainak közel harmadában mutatható ki a szindróma talaján kialakuló gastrinomákra is jellemző *menin* gén mutációja, amely a *FOXP3* (*CHES1*) kóros funkcióját eredményezve agresszív viselkedést ad a tumornak. A hasmenést okozó *VIPomákban* *MEN1*, *PTEN*, *SMAD4* és *VHL* mutációk jelenhetnek meg. A jellegzetes klinikai triádát okozó *glucagonomák* MEN1 szindróma esetén *FOXA2* deregulációval társulnak, míg ez extrém ritka Glycagon Cell Hyperplasia és Neoplasia (GCHN) szindróma esetén a *GCGR* gén érintettsége mutatható ki. A *somatostatinomákra* nem jellemző speciális genetikai eltérés. Az *ACTH-t* termelő PanNET szintén MEN1 vagy VHL szindrómához társulhat. A májmetasztatikus esetekben carcinoid szindrómát is okozó *serotoninintermelő* PanNET-ekben a 18-as kromoszómán találtak eltéréseket.

Neuorendokrin carcinomák

A pancreas neuorendokrin carcinomáira (PanNEC) elsősorban a más neuorendokrin carcinomákban is előforduló *CDKN2A*, *KRAS*, *p16*, *RB1* (71%) és *TP53* (57%) mutációk jellemzőek²⁴ (lásd 3. ábra).

Nem epithelialis daganatok

A GI traktus *mesenchymalis daganatai* igen ritkák, de lényegében bármilyen daganat és bárhol előfordulhat, ezért ezek közül csak a legfontosabbakat említjük. E daganatok egy része benignus.

Gastrointestinealis stromalis tumor

A rosszindulatú daganatok, *sarcomák* közül messze a *gastrointestinealis stromalis tumor* (GIST) a legfontosabb. Érdekes módon a centiméternél kisebb, ún. mikroGIST az egyik leggyakoribb humán neoplasma: a gastrectomiák kb. harmadában lehet ilyen találni, de ezek nem progrediálnak tovább. GIST leggyakrabban a gyomorban, utána vékonybélben, majd vastagbélben és igen ritkán a nyelöcsőben vagy extragasztrointesztinálisan alakulnak ki. A GIST-ek általában sporadikusak, de kb. 5–10%-ban *SDH* mutáció hordozókban (Carney–Stratakis-szindróma), 1. típusú neurofibromatosishoz (NF1) társultan, vagy nagyon ritkán csírasejtes *c-KIT*, *PDGFRa* mutációhordozókban alakul ki. Ilyenkor inkább fiatalabb korban jelentkezik, akár mul-

tiplexen is, és agresszív daganatként viselkedik. Az *SDH*-mutáns GIST-ek jellegzetesen epithelioid morfológiát mutatnak, multinodularis, plexiform megjelenésűek, és előszeretettel terjednek nyirokutakban, ami a sporadikus GIST-re nagyon nem jellemző.

A sporadikus GIST-ek 75%-ban *c-KIT* mutánsak, amely mutációk megoszlása a következő: a 11-es exonon deléciók 45%-ban, szubsztitúciók 30%-ban, inszerciós/deléciós mutációk 15%-ban fordulnak elő. A 9-es exonon (6%) főképp duplikációk találhatóak és ezek leginkább a vékonybélben kialakuló GIST-ekre jellemzőek. Jól ritkábbak az exon 13 p.K642E (1%) és exon17 p.N822K (1%) mutációk. A GIST-ek további 10%-a *PDGFRa* mutáns, leggyakrabban gyomor lokalizációban és általában kisebb metasztazizáló hajlammal. Ez exon 18 (8%), ritkábban exon 14 vagy exon 12 mutációt jelent. Következő leggyakoribb genetikai eltérés az *SDH*-kiesés (A, B, C, D alegység hibái), amely 60%-ban inaktíváló csírasejtes mutáció vagy 40%-ban *SDHC* promotor hipermetiláció során alakul ki. Ritkán *BRAF*, *KRAS* mutáció is előfordulhat. A fenti aktiváló mutációk hatására a RAS/MAPK és PI3K/AKT jelutak konstitutívan aktiválódnak. Az *SDH* mutáns GIST-ek kivételével a tumor progressziója során még számos egyéb genetikai hiba is akvirálódik: *CDKN2A*, *DMD* (már metasztatikus stádiumban), *MAX*, *RB1*, *TP53*, illetve *NTRK3* és *FGFR1* fúziók.

A GIST-ek prognózisát a tumor elhelyezkedése, mérete, a daganatban talált mitotikus alakok száma, a tumorruptura mellett a genetikai eltérések is befolyásolják. Nem metasztatikus esetben a *PDGFRa* mutánsak jobb prognózisúak. Az exon 9-es mutáció esetében dupla dózisu imatinibtől várható terápiás hatás. Ugyanakkor a D842V *PDGFRa* exon 18-as mutáció primer imatinib rezisztenciát okoz, mint ahogy a *KIT*/*PDGFRa*/*BRAF*/*SDH* vad típusú, illetve NF1-asszociált GIST-eknél sem várhatunk hatást az imatinibtől. A különböző típusú mutációk különböző prognózist jelezhetnek, illetve a gyakori másodlagos és harmadlagos mutációk kialakulása is szekunder rezisztenciához vezethet.²⁵

Inflammatorikus myfibroblastos tumor

Az inflammatorikus myfibroblastos tumor (IMT), illetve ennek kifejezetten malignus formája az *epithelioid inflammatorikus myofibroblastos sarcoma* a GI traktusban ritkán kifejlődő intermedier viselkedésű tumor. Az esetek 2/3-ban az *RANBP2-ALK*, vagy *RRBP1-ALK* fúziója, vagy ritkábban a *ROS1*, a *PDGFRb*, *NTRK3*, *RET* gének valamelyikével történő fúziója mutatható ki a tumorban. E génátrendeződések kimutatása terápiás szempontból is fontos lehet.

Desmoid fibromatosis

A desmoid fibromatosis helyben agresszíven, infiltratív módon növekvő, nehezen megjósolható prognózisú myofibroblastos neoplasia, amelyre jellemző a *CTNNT1*, vagy

ritkábban *APC* mutáció (ilyenkor FAP(Gardner)-szindrómához társul).

Solitary fibrosus tumor

A solitary fibrosus tumor (SFT) fibroblastokból kiinduló jellegzetes érmorfológiával és *NAB2-STAT6* génfüzióval bíró és emiatt konstitutív *EGR1* aktivációval jellemezhető, potenciálisan malignus tumor.

Inflammatorikus fibroid polip

Az inflammatorikus fibroid polip, vagy másnéven Va-neck-tumor leginkább a gyomor és ileum jellegzetes, inflammatorikus (jellegzetesen eosinophil leukocytás) háttérű fibroblasztos proliferációja. Jellegzetes genetikai háttere a *GIST*-ekével rokon, a *PDGFRa* gént érinti. Gyomorban a p.D842V exon 18 mutáció, míg vékonybélben a 12-es exon mutációja jellemző. Ritkán családi halmozódást mutathat csírasejtes mutációval.

Plexiform fibromyxoma

A plexiform fibromyxoma jellegzetesen gyomorban alakul ki és *MALAT1-GLII* fúziót hordozhat.

Haemangiómák

A GI-traktusban viszonylag gyakoriak a *vascularis* eredetű jóindulatú daganatok a haemangiómák, amelyeket újabban az ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) klasszifikációja alapján inkább *vascularis/venosus malformációknak* (VM) nevezünk. Ezek jellegzetes tünete az okkult vagy akut GI vérzés. Utóbbi főleg gyerekkorban lehet veszélyes, mert a kis mennyiségű keringő vérvolument a máj egy nagyobb cavernosus haemangiómájának rupturája erősen megingathatja, és akár Kassabach–Merritt-szindrómát is okozhat. Egyre több ilyen érproliferáció/malformáció háttérében lehet valamilyen genetikai hátteret megállapítani: *IDH1* mutációt a Mafucci, *PI3KCA* mutációt a Klippel–Trénaunay, *TEK* gén érintettséget a congenital blue rubber naevus (Bean), *ALK1* gén eltérést a hereditár haemorrhagiás teleangiectasia szindrómában.

Epithelioid haemangioendothelioma

Az epithelioid haemangioendothelioma egy malignus, ér eredetű tumor, a GI-szervek közül leggyakrabban a májat érinti, és háttérében 90%-ban *WWTR1-CAMTA1* vagy ritkábban *YAP1-TFE3* génfüzió diagnosztizálható.

Kaposi-sarcoma

A GI-traktusban is kialakulhat a HHV8 asszociált Kaposi-sarcoma. Háttérében iatrogen immunosuppresszió vagy AIDS áll leginkább, utóbbi esetében a bőr érin-

tettsége után a betegség jellemzően a GI-traktusban progrediál.

Angiosarcomák

Az elsődleges vagy metasztatikus angiosarcomákban leggyakrabban az angiogenezis vagy az endothelreceptorok génjei érintettek (*FLT1*, *KDR*, *PLCG1*, *PTPRB*, *TIE1*, *TEK*), májban gyakoribb az *ATRX*-deficiencia.

Granulársejtes tumor

A granulársejtes tumor egy neuroectodermális differenciációt mutató benignus tumor, jellegzetesen eosinophil és granulált citoplazmával bíró tumorsejtekkel. *NF1*, Noonan- vagy LEOPARD-szindróma részeként a RAS/MAPK jelútban bekövetkező inaktíváló mutációk jellemzik, míg sporadikus esetekben az *ATP6API/2* gének inaktíváló mutációit tudták az esetek 72%-ában kimutatni.

Angiolipoma

Az angiolipoma a PEComák családjába tartozó benignus daganat, amely ritkán a GI-traktusban is megjelenhet. A májban kialakuló angiolipomák kb. 10%-ban sclerosis tuberosához társulnak és biallelikus *TSC2* inaktiváción keresztül az mTOR jelút kifejezett aktiválódását mutatják. Néhány PEComában a *TFE3* is érintett lehet.

Mucosalis melanoma

A GI-traktusba a bőr melanómája is előszeretettel metasztatizál, de kialakulhat primer mucosalis melanoma is, leggyakrabban az anorectalis régióban. Utóbbi esetében nem figyelhető meg UV-sugárzással való összefüggés, és egyéb mutációk (*ARID2*, *ATRX*, *BRAF*-10%, *c-KIT*, *SETD2*, *SF3B1*, *TP53*) is ritkábbak. Ugyanakkor kimutatásuk célzott terápiát alapozhat meg az amúgy igen rossz prognózisú betegség kezeléséhez.

Irodalom

1. **The WHO Editorial Board:** Digestive System Tumours. World Health Organization, 2019, Lyon, France.
2. **Pennathur A, Godfrey TE, Luketich JD:** The Molecular Biologic Basis of Esophageal and Gastric Cancers. *Surg Clin North Am* 2019; **99**: 403-418.
3. **Hasanabad AF, Chegade R, Breadner D és mtsai:** Esophageal carcinoma: Towards targeted therapies. *Cell Oncol (Dordr)* 2020; **43**: 195-209.
4. **Talukdar FR, di Pietro M, Secrier M és mtsai:** Molecular landscape of esophageal cancer: implications for early detection and personalized therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2018; **1434**: 342-359.
5. **Zhao Y, Xu L, Wang X és mtsai:** A novel prognostic mRNA/miRNA signature for esophageal cancer and its immune landscape in cancer progression. *Mol Oncol* 2021; **15**: 1088-1109.

6. **Rubinstein JC, Nicolson NG, Ahuja N:** Next-generation Sequencing in the Management of Gastric and Esophageal Cancers. *Surg Clin North Am* 2019; **99**: 511-527.
7. **Yue H, Shan L, Bin L:** The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; **21**: 579-587.
8. **Joshi SS, Badgwell BD:** Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**: 264-279.
9. **Grieb BC, Agarwal R:** HER2-Directed Therapy in Advanced Gastric and Gastroesophageal Adenocarcinoma: Triumphs and Troubles. *Curr Treat Options Oncol* 2021; **22**: 88-104.
10. **Pandya K, Overman MJ, Gulhati P:** Molecular Landscape of Small Bowel Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; **14**: 1287-1301.
11. **Maguire A, Sheahan K:** Primary small bowel adenomas and adenocarcinomas-recent advances. *Virchows Arch* 2018; **473**: 265-273.
12. **Sun C, España S, Buges K és mtsai:** Treatment of Advanced BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Where We Are and Where We Are Going. *Clin Colorectal Cancer* 2022; S1533-0028.
13. **Mohamed AA, Lau DK, Chau I:** HER2 targeted therapy in colorectal cancer: New horizons. *Cancer Treat Rev* 2022; **105**: 102363-102375.
14. **Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ:** Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch* 2016; **469**: 125-134.
15. **Ten Hoorn S, Trinh A, de Jong J és mtsai:** Classification of Colorectal Cancer in Molecular Subtypes by Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2018; **1765**: 179-191.
16. **Torbenson M:** Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus. *Surg Pathol Clin* 2018; **11**: 351-366.
17. **Calderaro J, Ziol M, Paradis V és mtsai:** Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol* 2019; **71**: 616-630.
18. **Rebouissou S, Nault J-C:** Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; **72**: 215-229.
19. **Malenica I, Donadon M, Lleo A:** Molecular and Immunological Characterization of Biliary Tract Cancers: A Paradigm Shift Towards a Personalized Medicine. *Cancers (Basel)* 2020; **12**: 2190-2209.
20. **Yang W, Sun Y:** Promising Molecular Targets for the Targeted Therapy of Biliary Tract Cancers: An Overview. *Onco Targets Ther* 2021; **14**: 1341-1366.
21. **Qian Y, Gong Y, Fan Z és mtsai:** Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Hematol Oncol* 2020; **13**: 130-150.
22. **Sperb N, Tsesmelis M, Wirth T:** Crosstalk between Tumor and Stromal Cells in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2020; **21**: 5486-5509.
23. **Hu F, Wang J, Zhang M és mtsai:** Comprehensive Analysis of Subtype-Specific Molecular Characteristics of Colon Cancer: Specific Genes, Driver Genes, Signaling Pathways, and Immunotherapy Responses. *Front Cell Dev Biol* 2021; **9**: 758776, 1-14.
24. **Guilmette JM, Nosé V:** Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Adv Anat Pathol* 2019; **26**: 13-30.
25. **Dermawan JK, Rubin BP:** Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumor: A Paradigm for Personalized Medicine. *Annu Rev Pathol* 2022; **17**: 323-344.

Levelezési cím: Dr. Micsik Tamás Szabolcs
 Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórház
 8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.
 06-30/1239356, sztmicsik@mail.fmkorhaz.hu

Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
 1085 Budapest, Üllői út 26.
 Tel.: 06-20-825-0575,
 E-mail: micsik.tamas@med.semmelweis-univ.hu,
 micsikt@gmail.com

POSZT(AKUT) COVID-SZINDRÓMA

Dr. Szekanecz Zoltán⁽¹⁾, Dr. Vályi-Nagy István⁽²⁾

(1) Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen;

(2) Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A poszt(akut) COVID-szindróma (PACS) az akut betegséget követő, 4. és 12. hét közötti szubakut, tünetes szakasz, valamint az ezt követő (>12. hét) krónikus poszt-COVID időszak együttesét jelenti. A PACS szinte minden szervrendszert érinthet. Ebben az összefoglalóban röviden áttekintik a szerzők a PACS kialakulásához vezető patogenetikai és rizikótényezőket. Bemutatják a klinikumot és a diagnosztikát. A PACS ellátása alapvetően háziorvosi feladat, amely a szervi tünetek gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléséből, multidiszciplináris rehabilitációból és gondozásból áll. Kitérnek a háziorvos feladataira, a szakellátásba történő beutalás indokaira, a poszt-COVID hálózat létrehozásának és működtetésének szükségességére is. Emellett hazai példákat is bemutatnak, amelyekkel fejleszthető a poszt-COVID ellátás.

Kulcsszavak: poszt-akut COVID szindróma, COVID-19, poszt-COVID hálózat

Szekanecz Z, Vályi-Nagy I: POST(-ACUTE) COVID SYNDROME

SUMMARY: Post-acute COVID syndrome (PACS) is the combination of the subacute symptomatic phase following acute COVID-19 (between 4 and 12 weeks) and the subsequent (> 12 weeks) chronic post-COVID period. PACS can affect almost all organ systems. In this review, authors briefly discuss the pathogenetic and risk factors leading to the development of PACS. We also present the clinical picture and diagnostics. The GP is primarily responsible for the care of patients with PACS. PACS management includes both pharmacological and non-pharmacological symptomatic treatment modalities, as well as multidisciplinary rehabilitation and care. We also discuss the tasks of the GP, the reasons for referral to specialists and the need to establish and operate a post-COVID network. In addition, we present some examples that can be used to improve post-COVID care.

Keywords: post-acute COVID syndrome, COVID-19, post-COVID network

Magy Belorv Arch 2022; 75: 93–104.

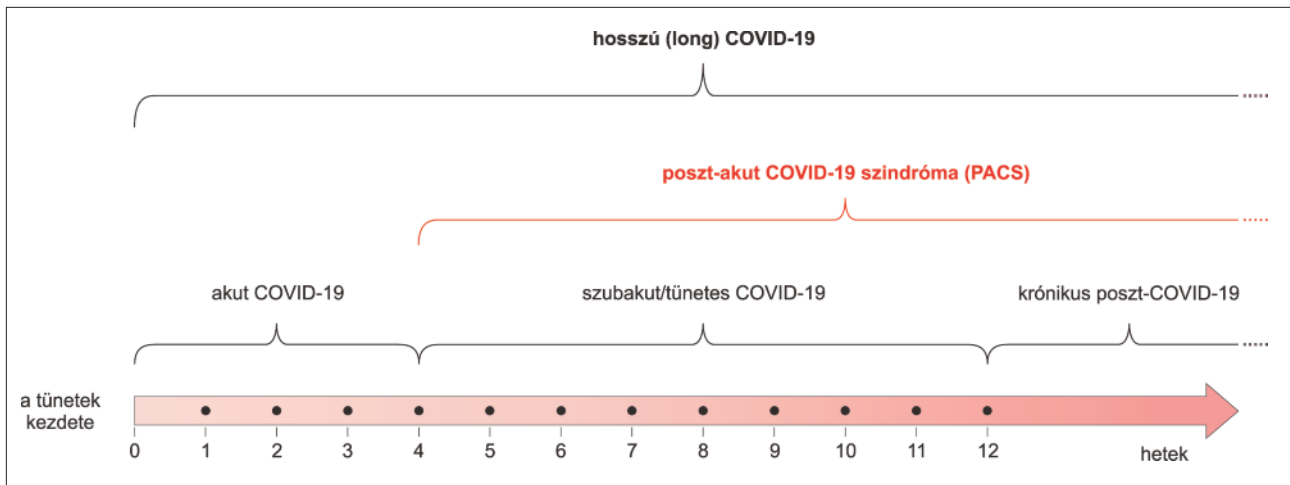
Már 2020 második felében nyilvánvalóvá vált, hogy bár a COVID-19-en átesett betegek nagyobb hányada meggyógyul, egy részükben hetekig, hónapokig tartó klinikai tünetek, elsősorban fáradtság, légszomj, mellkasi fájdalom, szív-ér rendszeri eltérések, kognitív diszfunkció, gyomor-bél rendszeri panaszok, mozgásszervi panaszok maradnak meg, amelyek az életminőség jelentős romlását okozzák.^{1–6} A poszt(-akut) COVID-19 (PACS) gyakoriságát kezdetben 10–30%-osra becsülték, később 6–9 hónapos utánkövetéses tanulmányok kapcsán kiderült, hogy a PACS előfordulása akár 30–80%-ra is tehető.^{3,5,7} A COVID-19 önmagában is nagy terhet ró az egészségügyre és a társadalomra, amit a PACS tovább fokoz. A betegségen átesett, de még tünetekkel és szervi elváltozásokkal rendelkező betegek tartós gondozást, rehabilitációt igényelnek.^{2,3,5,8}

Ami a meghatározásokat illeti, az akut COVID-19 betegség legfeljebb 4 hétig tart. A posztakut COVID szindróma (PACS) elnevezés a tünetek fellépését követő 4 héten túl is fennmaradó tünetek és károsodások összességét jelenti. Utóbbin belül további két szakaszt

különítenek el: az akut fertőzést követő 4–12 hét közti szubakut, tünetes COVID-19-t és a 12 héten túl is fennmaradó tünetekkel jellemzett krónikus vagy valódi poszt-COVID-19 szindrómát. A PACS igazolásához a más hasonló klinikai képet mutató kórképeket ki kell zárni, hiszen sokszor a SARS-CoV-2 fertőzéstől teljesen függetlenül, de a COVID-19 után jelentkeznek tünetek. A szintén elterjedt hosszú (long) COVID-19 elnevezés az akut és szubakut tünetes COVID-19 betegség, valamint a krónikus poszt-COVID-19 szindróma együttesét, vagyis a teljes időszakot jelenti (1. ábra).^{3,7,9} Összességében a PACS multisztémás betegségek tekinthető, amely az érintett betegek holisztikus szemléletű kezelését igényli.^{5,7}

A PACS kórélettana és kockázati tényezői

A PACS kialakulásában számos patogenetikai faktor vesz részt. Ezek többsége a SARS-CoV-2 fertőzés következtében jön létre. Fontos a vírusperzisztencia és a vírusterhelés (viral load). Sok szervben a COVID-19-t követően is kimutatták a vírust. A bejutott vírus meny-



1. ábra. A COVID-19 akut, szubakut és krónikus eseményeinek nevezéktana⁵

nyisége – amely a COVID-19 súlyossági tényezője – is szintén fontos lehet.¹⁰ A vírus egyes fehérjéivel történő keresztreakció miatt autoimmun jelenségek is felléphetnek.^{11, 12} Lényeges a szisztémás gyulladásos szakaszt kísérő citokin- és bradikininvihar időbeli elhúzódása.^{13–15} Patológiai szempontból a szövetekben endotelgyulladás, mikrotrombusok alakulnak ki, aktiválódik a komplementrendszer, fokozódik az angiogenezis.¹⁶ Ezek a súlyos szervi tünetek a COVID-19 kialakulásában is részt vesznek, de e kórélettani események a tartós PACS kialakulásában is fontosak lehetnek.⁵ A PACS bárkiben kialakulhat, akár enyhe, akár súlyos COVID-19 után is.⁵ Valószínű, hogy a súlyosabb lefolyású betegek után nagyobb eséllyel alakulhat ki PACS.^{2, 3, 14, 17}

A súlyos, intenzív terápiát igénylő betegekben definiált entitás a „post-intensive care syndrome” (PICS). A fenti patogenetikai tényezők mellett ilyenkor az intenzív osztályos ápolás, kiemelten az intubálás (mint a kimenetel független tényezője), az immobilitás, a másodlagos szuperinfekció és más tényezők következtében elsősorban fizikai, kognitív és pszichiátriai tünetek formájában jelentkező, elhúzódó állapot alakulhat ki.^{3, 9, 18, 19}

Külön kell szólnunk a *vakcináció* hatásairól. Azt tudjuk, hogy a SARS-CoV-2 elleni vakcináció egyértelműen csökkenti a COVID-19 hospitalizációt és halálozást.²⁰ Egy tanulmányban a védőoltás és a PACS kialakulásának összefüggéseit vizsgálták. Olyan személyeket összehasonlítva, akik egy, illetve két oltást kaptak, a két oltás, mind a 60 év alattiakban, mind az idősebbekben jelentősen csökkentette a 28 napon túl megmaradó tünetek gyakoriságát. Fontos az is, hogy az oltottakban jelentkező áttöréses (breakthrough) fertőzés szinte megfelezte a PACS kialakulásának esélyét, azaz a védőoltás melletti SARS-CoV-2 fertőzés a PACS szempontjából előnyösnek tekinthető.^{21, 22}

A PACS epidemiológiája

A PACS bármelyik COVID-19-en átesett betegben kialakulhat.⁷ Bár a kézirat írásakor hazánkban több mint 20 poszt-COVID járóbeteg-rendelés működik, országos epidemiológiai feldolgozást még nem közöltek. Ezért a 6–9 hónapos követéses nemzetközi, elsősorban kínai, amerikai, olasz, francia, spanyol, brit felmérésekre kell hagyatkoznunk (összegzés^{5, 23}). Ezek alapján a legalább egy klinikai tünetet mutató PACS prevalenciáját 33–87%-nak találták. Az életminőséget a PACS a betegek 40–50%-ában befolyásolja.^{5, 23, 24} Valószínű, hogy a tartós PACS tünetek fennmaradásának esélye a középkorú nőkben a legnagyobb.²⁵

A PACS klinikai tünetei

A PACS fő tünetcsoportjait az *1. táblázat* mutatja. A különböző vizsgálatokban a betegek 54–78%-a igényelt oxigén terápiát, ebből 15–30% noninvazív, míg 1–5% invazív lélegeztetést. A betegek 4–32%-a igényelt intenzív osztályos ellátást 3. Általában a fáradtság és légszomj a két leggyakoribb tünet. Ezt legtöbbször a köhögés és a neuropszichiátriai eltérések (a szaglás és ízézés vesztese, szorongás, depresszió, alvászavar) követik.^{5, 23, 24, 26} A közelmúltban Davis és mtsai²⁶ 56 országban mérték fel mintegy 3800 PACS beteg szervi megnyilvánulásait. Összességében a légzőszervi, kardiovaszkuláris és neuropszichiátriai tünetek a leggyakoribbak, a többi szervrendszer jóval ritkábban érintett.²⁶

A *tüdő és a légzőszervek* kiemelten érintettek. A tüdőinfiltrátum általában 2 héten belül meggyógyul, de PACS-ban elhúzódhat. Immunológiai, trombotikus, érrendszeri történéseknek, végeredményben pedig a fibrosisnak is szerepe van a tüdőt érintő PACS kialakulásában.²⁷ Davis és mtsai²⁶ említett nemzetközi tanulmányában légzőszervi érintettség az összes beteg több

1. táblázat. A PACS klinikai megnyilvánulásai^{3, 5}

Szervrendszer	Kórképek, tünetek
általános	gyengeség láz általános testi fájdalom
légzőszervi	légszomj köhögés
szív-ér rendszeri	mellkasi fájdalom palpitáció
neuropszichiátriai	szorongás/depresszió alvászavar poszttraumás stressz ízézés/szaglás vesztese fejfájás
emésztőrendszeri	hasi fájdalom hasmenés hányinger, hányás
vese	veseelégtelenség (acut)
endokrin/anyagcsere	diabetes mellitus thyreoiditis osteoporosis
bőr	hajhullás kiütés
mozgásszervi	ízületi fájdalom izomfájdalom
hematológiai	thromboembolia

mint 90%-ában fordult elő. A leggyakoribb tünetek a száraz köhögés és nehézlégzés (60–70%) voltak. Emellett 20% felett fordult elő a tüsszögés.²⁶ A betegek 6-7%-a még hónapok után is otthoni oxigént, illetve alvási légzéstartogatást igényelt.²⁸ A csökkent terhelhetőségre utal, hogy a 6 perces sétateszt (6MWT) 6 hónap után a betegek negyedében kóros volt.²⁹ A betegek jelentős részénél csökkent diffúziós kapacitás (DLCO), restriktív légzésvizsgálatra utaló légzésfunkciós lelet, a képalkotókön pedig a tejüveghomály és a gyulladás következtében fibrosis (lépesszövet-tüdő) marad meg a követés során is.^{29, 30} A COVID-19 lezajlása után 6 hónappal a betegek felében látható még tejüveghomály a nagy felbontású CT-n (HR-CT).²⁹ Az intubáció és a tracheotomia szorosan összefüggenek a későbbi tartós légzőszervi panaszokkal.² A progresszió vagy javulás követésére az otthoni pulzoximetria, a légzésfunkció, a 6MWT és a HR-CT javasolt.^{5-7, 23}

A PACS *kardiovaszkuláris* szövődmények kialakulásában az ACE/ACE2 arány megváltozása, valamint a myo- és pericardiumot és az ingervezető rendszert érintő gyulladás vesz részt.^{13, 31, 32} Ismeretes, hogy a proinflammatorikus citokinek proaritmogén hatásúak.³³ A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) diszfunkciója, a felborult ACE/ACE2 egyensúly következtében, döntően bradikininmediált útvonalon vazodilatáció, hypotensio, hypokalaemia és következmé-

nyes arrhythmia, szívelégtelenség, tüdőoedema alakulhatnak ki.¹⁵ Az összes kardiovaszkuláris jellegű tünet gyakorisága 85% körül van. Ezen belül a palpitatio, tachycardia és mellkasi fájdalom a betegek 50–70%-ában jelentkezik.²⁶ Tartósan fennálló tünetek esetén rendszeres klinikai, EKG és echokardiográfiás követés javasolt.³

Kiemelten fontos a sportolók kardiológiai rehabilitációja COVID-19 után, illetve a PACS idején (lásd később). Bár viszonylag ritkák, de szólnunk kell a *thromboemboliás eseményekről*. Ezek hátterében a komplementrendszer, koagulációs kaskád és trombocytá-aggregáció jelentőségét a fentiekben tárgyaltuk.^{16, 34} A COVID-19-hez társuló fokozott alvadási és thrombosis-készség a gyulladáshoz vezető folyamatok velejárája, és nagyban különbözik a konzumpciós coagulopathiától.^{16, 34} A PACS során észlelt trombotikus rizikó összefügg az azt megelőző gyulladáshoz való viszonyával és időtartamával.^{3, 16} Összességében COVID-19 után a vénás thromboembolia gyakorisága 5% alatt marad. Egy felmérésben 30 nappal az elbocsátást követően, trombofilaxissal együtt, a tüdőembolia, az intracardialis trombus és stroke együttes incidenciája 2,5% körüli volt.³⁵

A *neuropszichiátriai* manifesztációk hátterében felvetik a direkt víruskárosítás, a szisztémás gyulladás, a mikrovaszkuláris „leak” és thrombosis, a neuroinflammáció és a neurodegeneráció szerepét.^{10, 13, 36} A vírus közvetlenül károsítja a vér-agy és vér-liquor gátakat, ami kedvez a neuroinflammációnak és a vaszkuláris károsodások kialakulásának.^{16, 37} A magas citokinszinteknek tulajdonítják az elhúzódó vagy később jelentkező kóros kóros, migrénszerű fejfájást is.^{3, 38} A mikrovaszkuláris károsodásról már volt szó.³⁷ Mindenesetre ilyen eltéréseket találtak a n. olfactoriusban is,³⁷ amely azzal együtt, hogy a vírus az olfactorius epithelsejteket is megfertőzi,³⁹ magyarázza a szaglászavart. Számos PACS beteg számol be „ködös agyról” („brain fog”), tompaságról, amelyet ma elsősorban a poszttraumás stressz (PTSD) következményének tartanak.⁴⁰ PACS során elsősorban hangulatzavar, fejfájás, szenzomotoros tünetek, alvászavar, kognitív diszfunkció, memóriazavar, a szaglás és ízézés zavara, a beszéd eltérései és ritkán hallucinációk fordulnak elő.^{26, 36} Ezek közül a leggyakoribb, az érintettek legalább felében jelentkező vagy fennmaradó tünetek a szorongás, hangulatzavar, depresszió, szédülés és egyensúlyvesztés, alvászavar, a gondolkodás és problémamegoldás zavara, a rövid távú memóriazavar és a szótalálási nehezítettség.^{26, 36} A szaglás és ízézés zavara hat hónap után is fennmaradhat a betegek egytizedében. Minél több idő telt el, annál nehezebb kezelni.^{28, 29} A „brain fog” és a kognitív zavarok fluktuálhatnak vagy stabilan fennállhatnak, és a koncentráció nehézségével, memóriazavarokkal, szóértési nehézségekkel járnak.⁴¹ A neurológiai kórképek közül COVID-19 után megnő az ischaemiás vagy vérzéses stroke, a hypoxiás agyi károsodás, a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES), ún. „critical illness” polyneuropathia, a myopathiák és az akut disz-

szeminált myelitis gyakorisága.^{3, 42} Az eddigi egyik legnagyobb vizsgálatban több mint 230 ezer COVID-19-en átesett beteg közül 6 hónap eltelte után 34%-ban maradtak meg neuropszichiátriai tünetek. Közülük 13%-ban újkeletű volt a betegség. A súlyos COVID-19 betegekben a neuropszichiátriai tünetek tartós fennmaradásának kockázata 1,6-szorosa volt annak, mint amit az enyhébb fertőzéskor észleltek.⁴³

A *gasztrointesztinális* tünetek a fentiekhez képest jóval ritkábbak. Leggyakrabban (50% körül) hasmenés és étvágytalanság fordul elő. Hányinger, hasi fájdalom, obstipatio, refluxbetegség 25–30%-ban fordul elő.²⁶ A COVID-19 potenciálisan megváltoztatja a bélmikrobiomot és az oportunistá fertőző baktériumok relatív felszaporodása figyelhető meg.⁴⁴ Jelenleg folynak vizsgálatok a COVID-19 után fennmaradó irritábilis bél szindróma és dyspepsia vonatkozásában.³

A *bőrgyógyászati* tünetek közül a hajhullás és a bőrvizketés fordul elő gyakrabban (30–40%). Egyéb bőrtünetek 10% alatt vannak.²⁶ Az alopecia háttérben a hajnövekedés zavarát, illetve a stressz szerepét vetették fel.²⁹ Az esetleges immunológiai vagy gyulladásoz patogenezis egyelőre nem igazolt.

A SARS-CoV-2 vírust izolálták a veseszövetből és az elhaltak boncolásakor a *vesebetegségek* közül leggyakrabban akut tubularis necrosist (ATN) látnak.⁴⁵ Az akut vesekárosodás a legtöbb COVID-19 betegnél viszszafejlés után, de az eGFR csökkenése PACS esetén 6 hónap után is gyakran kimutatható.^{3, 45} Egy új entitást is leírtak: a COVID-19-asszociált nephropathia (COVAN) a fokális szegmentális glomerulosclerosis egyik speciális variánsa, amely ATN-hez vezet. A COVAN kialakulásában az interferonoknak és kemokineknek lehet kóroki szerepü.⁴⁶

Az *endokrin és anyagcserezavarok* közvetlen vírus hatás, gyulladás révén vagy iatrogén hatásra alakulhatnak ki. Szublinikus diabetest a vírusfertőzés aktiválhat, de a hasnyálmirigy β -sejtjeinek tartós károsodása eddig nem igazolódott.⁴⁷ Tartósan fennálló COVID-19 és a PACS esetén a szisztémás gyulladás, az immobilizáció, a kortikoszteroid kezelés, a D-vitamin-hiány, valamint a korábban már szedett csontritkulás-ellenes szerek kihagyása következtében csökken a csont ásványianyagtartalma is.⁴⁸ Szubakut thyreoiditist szintén leírtak hetekkel a COVID-19 tüneteinek megszűnése után is.⁴⁹ A látens thyreoiditis a SARS-CoV-2 fertőzés által indukált autoimmunitás révén manifeszt Hashimoto- vagy Graves-Basedow-betegséggé alakulhat, amelyek ezt követően tartósan fennállnak.⁵⁰ A nemi működés zavarai közül a menstruációs ciklus zavara akár 30%-ban előfordulhat. Emellett szexuális diszfunkció, herefájdalom 10–20%-ban fordul elő.²⁶

A *fül-orr-gégészeti* panaszok közül kiemelkedik a torokfájás (60%). Ritkábban (10–20%) orrfolyás, gombócérzés, nyelészavar, hallászavar, a n. facialis paresis jelentkezhet.²⁶

A *szemészeti* problémák vonatkozásában látászavar, homályos látás a PACS betegek egyharmadában jelent-

kezik. Emellett – ritkábban – fényérzékenység, szárazság, szemviszketés, conjunctivitis is felléphet.²⁶

A vírusellenes immunitás és gyulladás következtében *mozgásszervi* tünetek is fennmaradhatnak. Myalgia akár 70%-ban, arthralgia 50%-ban jelentkezhet. Ritkábban (20–30%) nyaki merevség, izomgörcsök, csontfájdalmak is felléphetnek. Ezek a tünetek ritkán progressívnak definitív autoimmun körképbe.^{11, 12, 26}

A PACS diagnosztikája, esélye és kimenetele

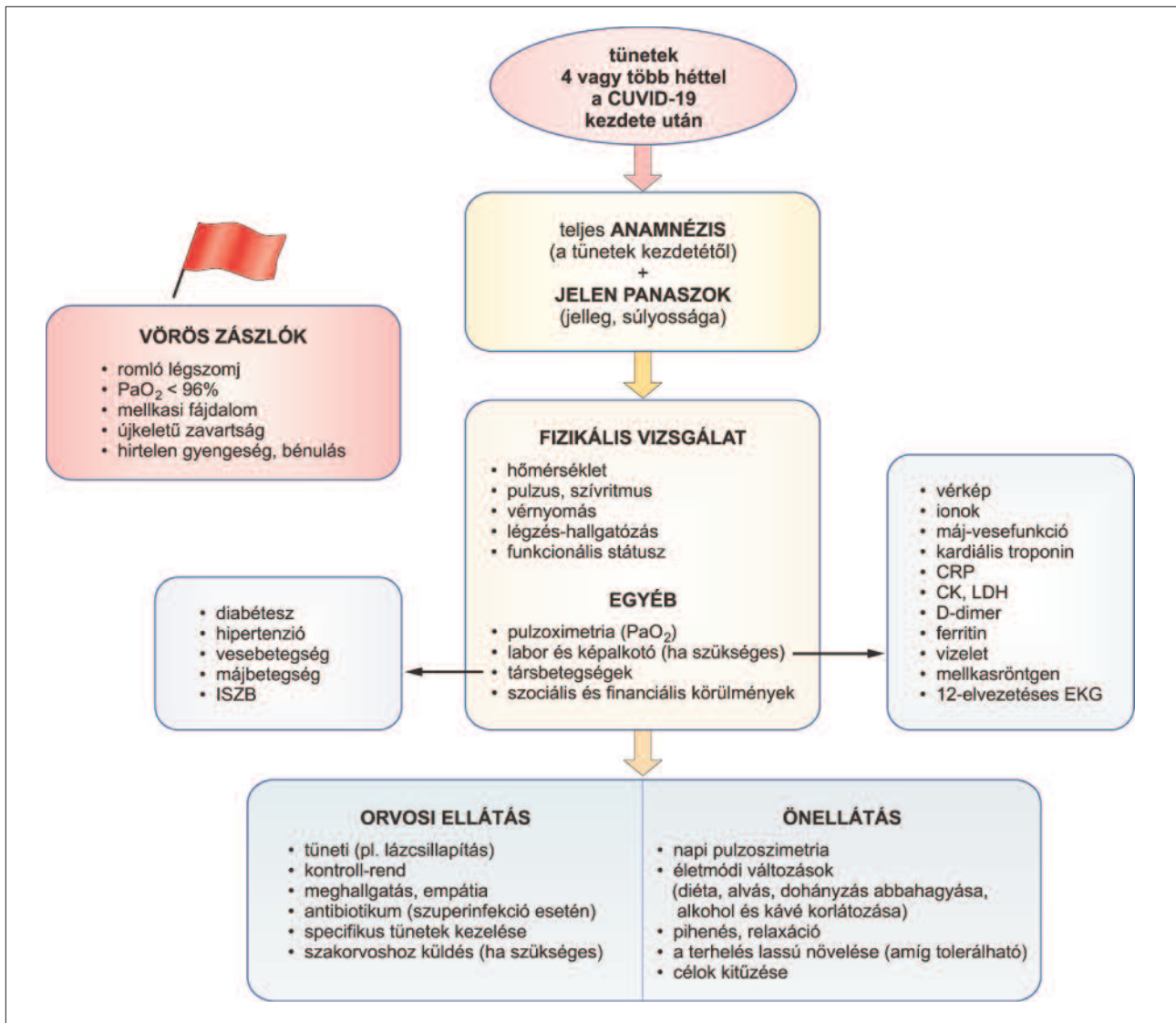
A PACS diagnózisának alapját a korábban lezajlott COVID-19 és a fent leírt szervi tünetek jelentik.^{3, 7} Az egyes szervrendszereknél említettük a specifikus vizsgálatokat (pl. mellkasröntgen, HRCT, DLCO, EKG, echokardiográfia stb.) Miután az alapellátásban a SARS-CoV-2 fertőzés igazolása nélkül is felállítható a COVID-19 diagnózisa, sok COVID-19 betegnek nem volt pozitív tesztje. Emellett sok az álnegatív SARS-CoV-2 teszt is. Ezért a pozitív teszt nem kötelező a PACS diagnózisának felállításához.⁷

A *képalkotó és laboratóriumi diagnosztika* tehát nem specifikus, a megfelelő szervi klinikai manifesztációkkal összefüggő laboreltérések jelentkezhetnek.⁷ Mint az algoritmusból is látszik (*2. ábra*) alapszinten nincs szükség ilyen vizsgálatokra. Ha a tünetek súlyosbodnak, differenciáldiagnosztikai kérdés merül fel (pl. tüdőembolia, infarktus) akkor az alábbiak közül a megfelelő vizsgálatok elvégzése indokolt lehet:^{3, 7}

- *labor*: vércép (anaemia, lymphopenia), CRP (akut infekció), ionok, máj- és vesefunkció, troponin [cTn], CK, D-dimer (protrombotikus állapot), ferritin (gyulladás, protrombotikus állapot), LDH, vizelet, esetleg NT-proBNP, pajzsmirigyfunkció, prokalcitonin (bakteriális szuperinfekció), ENG („critical illness” polyneuropathia),
- *egyebek*: EKG, mellkasröntgen (12 hetet követően), esetleg légzésfunkció, tüdő HR-CT.

Fontos hangsúlyozni, hogy a tünetek jelentkezése nem mindig PACS, hanem egybeesés is lehet. Hajlamosak vagyunk mindent a COVID-19-re fogni. Sokszor nehéz a PACS-t más kórképektől elkülöníteni.

Ami a *kimenetelt, prognózist* illeti, nincs egyértelmű „arany standard”, amivel ezt előre lehetne jelezni. A prognózis összefügghet a COVID-19 tényezőivel és súlyosságával. Valószínű, hogy az időfaktor nagy szerepe van. Minél hosszabb idő óta állnak fenn a tünetek, annál valószínűbb a kedvezőtlenebb kimenetel. A 90 napon belül gyógyulóknál jóval kisebb a PACS kialakulásának esélye, mint a 3 hónapnál régebben fennálló, tünetekkel rendelkező COVID-19 esetén.²⁶ Egyértelmű laboratóriumi biomarkerünk sincs ebben a tekintetben. Példaként említettük, hogy a tartósan magas cTn a szívműködés elhúzódásával függhet össze.²³ Egy munkacsoport több laboratóriumi markert megvizsgálva azt találta, hogy az immunoglobulin M



2. ábra. Egy ajánlott kezelési és gondozási algoritmus az alapellátásban^{5,7}

(IgM) és IgG3 szint tartós emelkedése összefügg a PACS esélyével és kimenetelével. Az életkor és az anamnézisben szereplő asthma fokozza ezt a kockázatot.⁵¹

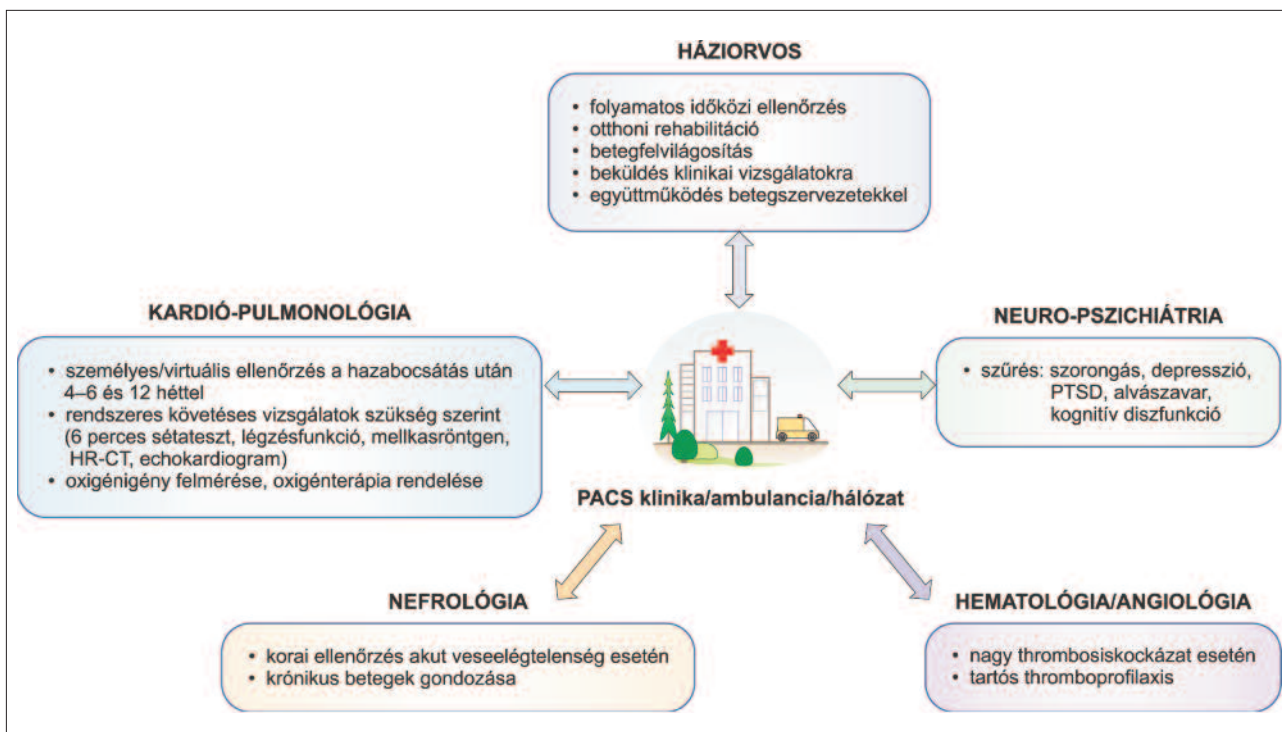
A PACS kezelése

Kezelési elvek

A PACS kezelése és a betegek követése az európai ajánlásoknak megfelelően alapvetően alapellátási feladat (2. ábra).^{3, 4, 7} Természetesen egyre több helyen, így hazánkban is elindultak a poszt-COVID ambulanciák, amelyek az alapellátással és a szakellátással hálózatot alkotnak (3. ábra). Ezek működéséről később, a gondozásnál lesz szó.

A 2. ábra egy lehetséges *ellátási algoritmust* mu-

tat.⁷ A tünetek kezdetétől számított 4 hetet követően – legalábbis addig, amíg a tünetek tartanak – a háziornosnak rendszeresen követnie kell a beteget. Mindenekelőtt fel kell vennie az anamnézist, meg kell határozni, hogy a COVID-19 kezdetétől mennyi idő telt el, és rögzítenie kell a jelen panaszokat. Az alapvetően elvégzendő vizsgálatok közé tartozik a fizikális vizsgálat, a lázmérés, elsősorban a légzés és keringés alapos vizsgálata és a funkcióképesség felmérése. Pulzoximetria történjen a rendelőben, majd otthon. A laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok nem mindig szükségesek, de fennálló, romló panaszok esetén a gyulladárszervi károsodásra utaló vizsgálatok (lásd fent) kérhetőek. Fel kell mérni a társbetegségeket, mivel a már fennálló komorbiditásokat a COVID-19 ronthatja és újkeletű kórképek is jelentkezhetnek. Végül, ugyancsak fontos feltérképezni a beteg szociális és anyagi



3. ábra. Poszt-COVID (PACS) ambulanciák, klinikák hálózata és kapcsolata az alapellátással és szakellátással^{3, 5}

helyzetét. A COVID-19 jelentősen ronthatja a munkaképességet, a családi szerepvállalást, ami pénzügyi nehézséget, állandó stresszt válthat ki (2. ábra).⁷

Ezt követi a *terápia*. PACS-specifikus oki terápia nincs. A kezelés az általános tüneteknek, illetve a szervrendszereknek megfelelően történhet. A terápia az orvosi rendelőben tüneti kezelésként (pl. paracetamol), a beteg empatikus meghallgatásából, bakteriális felülfertőződés esetén antibiotikumából, az egyes szervi elváltozásoknak megfelelő gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésekből áll. Ezt egészíti ki a beteg önálló tevékenysége, amely a rendszeres pulzoximetriából, az életmódi tényezők (pl. diéta, alvás, dohányzás, alkohol, koffein) optimalizálásából áll. A beteg sokat pihenjen és fokozatosan növelje a fizikai terhelését. Fontos, hogy minden lépés közös megegyezésen alapuljon, az orvos és beteg közösen határozzák meg az elérendő célokat. Nagyon fontos a gyakran jelentkező mentális elváltozások kezelése, a folyamatos követés, a polypragmasia kerülése, a vizitek jellegének optimalizálása (személyesen vagy telemedicina révén). Ha elérhető, igénybe kell venni szociális munkás, dietetikus, gyógytornász, pszichológus és a betegszervezetek segítségét (2. ábra).^{7, 9}

Míndez az esetek többségében gyógyuláshoz vagy legalább stabil állapothoz vezet, de nagyon fontos kiemelni azokat a tüneteket, jeleket, amelyek esetében a betegnek érdemes orvoshoz fordulnia. Ha az amúgy egyensúlyban levő betegnél fokozódó légszomj, újke-

letű mellkasi fájdalom, zavartság, hirtelen gyengeség, bénulás lép fel, vagy hypoxia jelei észlelhetők (a pulzoximéterrel mért $PO_2 < 96\%$), orvosi ellátás szükséges. Emellett szakorvosi segítséget kell kérni, ha súlyos pneumonia, tüdőembolia (pulmonológus), feltételezett szívizominfarktus, pericarditis, myocarditis vagy szívelégtelenség (kardiológus), akut stroke (neurológus) alakul ki, vagy a már meglévő állapotok hirtelen romlani kezdenek (2. ábra).⁷

A szervi manifesztációk kezelése

A *légzőszervi tünetek* vonatkozásában az otthoni pulzoximetriát a legtöbb egészségügyi hatóság ajánlja.^{5, 7} Emellett időszakosan javasolt ellenőrizni a légzésfunkciót és a 6MWT-t sétatestet tartós légszomj esetén. Ugyancsak ajánlott a kórházból hazabocsátás után 4–6 héttel, majd 12 héttel tüdőgyógyász szakorvosi vizsgálat, illetve szükség esetén, 6 és 12 hónap után a tüdő HR-CT megismétlése.⁵² Mind az enyhe-középsúlyos, mind a súlyos eseteket követően minden betegnek klinikai vizsgálatot és mellkasröntgent javasolnak 12 hét elteltével. Ehhez járulhatnak kiegészítő vizsgálatok (pl. légzésfunkció, 6MWT, echokardiogram és köpetvizsgálat), ha indokolt. A 12 hetes vizsgálat döntheti el, hogy a későbbiekben további követés (HR-CT, légzésfunkció, echokardiográfia) szükséges-e, vagy a beteg gyógyultnak nyilvánítható és további kezelést nem igényel. Súlyos esetben (kiterjedt pneumonia, intenzív el-

látás, idősök, több társbetegség) a 12 hetes vizitet megelőzően, már 4–6 hét elteltével is szükséges lehet komplex felmérés, ami a légzőszervi vizsgálatok mellett a pszichés státusz és a rehabilitációs szükséglet felmérését is magában foglalja.⁵² A gyógyszeres kezelés tekintetében a pneumonia és szisztémás gyulladás maradványtünetei esetén a betegek egy része tovább kezelhető kortikoszteroidokkal. Ez ugyanis egy vizsgálatban 6 héttel az elbocsátás után is észlelt szervülő pneumonia esetén kedvező tüneti és radiológiai hatást mutatott.⁵³ Klinikai vizsgálatok folynak a tüdőfibrosis megelőzésére. Az interstitialis tüdőbetegség (ILD) kezelésére törzskönyvezett pirfenidon, esetleg nintedanib a PACS esetén is alkalmazható.^{54–56}

A *kardiovaszkuláris* eltérések vonatkozásában, perzisztáló tünetek esetén 4–12 hetente EKG és echokardiográfiás vizsgálatot javasolnak.⁵² A laboratóriumi markerek (cTn, CK, esetleg NT-proBNP) is hasznosak lehetnek, de komplexebb képalkotó vizsgálatokat (szív MRI) rutinszerűen nem, csak kiemelt esetekben ajánlanak.⁷ Versenysportolóknál az edzést és versenyzést 3–6 hónapra fel kell függeszteni amíg a szív MRI és cTn normalizálódik.⁵⁷ Az ACE-gátlók és angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) tartós alkalmazása javasolt. Ugyancsak folytatni kell a szívelégtelenség és az arhythmia kezelését is. A béta-blokkolók is jól alkalmazhatók a PACS-hoz társuló arhythmia kezelésére, de tüdőfibrosis esetén óvatossággal alkalmazandók.³ A thromboemboliás szövődmények miatt jelenleg folynak tanulmányok a tromboprofilaxis és a posztrombotikus véralvadást gátlás optimális protokolljainak kidolgozására (pl. COVID-PEVENT, PREVENT-HD).³ A legtöbb adat arra utal, hogy az akut COVID-19 ambuláns ellátása során végzett hosszabb primer profilaxis (akár 45 napig), illetve kórházi kezelés esetén az elbocsátást követő kiterjedt tromboprofilaxis és antikoaguláns kezelés akár 6 hétig) esetén a hosszabb távú kimenetel kedvezőbb.³ A tartósan emelkedett D-dimer-szint (a normál felső határát legalább kétszeresen meghaladó érték) a trombotikus kimenetel egyik legjobb jelzője, amely összefügg a halálozással is.⁵⁸ Mindezek tartósabb gyógyszeres kezelést vonnak maguk után, amelyre nemzetközi ajánlások is születtek.^{7, 58} Röviden, a COVID-19 utáni tartós antikoagulálás során az LMWH és a direkt orális antikoagulánsok (DOAC) preferáltak, mert ezek mellett nem szükséges rendszeres laborkontroll (amit a pandémia idején különösen nehéz kivitelezni).⁵⁸ A képalkotókkal igazolt vénás thromboembolia esetén a terápiás dózisú antikoagulációt legalább 3 hónapon keresztül javasolt folytatni.⁵⁸ Az acetilszalicilsav (ASA, aszpirin) rendszerint ajánlott az akut COVID-19 betegségben önmagában vagy antikoagulánsokkal kombinálva,¹⁶ de PACS-ban tartós alkalmazása, mint elhúzódó tromboprofilaxis még nem egyértelmű.⁵⁸ A rendszeres fizikai aktivitás viszont ebből a szempontból is kiemelten fontos.^{7, 58}

A *neurológiai* tünetek, mint a fejfájás esetén a szokásos terápia javasolt, de a beteget neurológushoz kell

küldeni és képpalkotókat végezni refrakter fejfájás, hirtelen jelentkező bénulás, stroke gyanú esetén.^{3, 7, 23} A pszichiátriai manifesztációkat tekintve fel kell ismerni a szorongást, depressziót, PTSD-t, alvászavarokat és a tartós gyengeséget, ezeket a szakma szabályai szerint kezelni. A kognitív viselkedésterápiának is kiemelt jelentősége van.^{3, 7, 23}

A ritkább szervrendszeri tünetek közül a *gyomor-bél rendszeri, bőrgyógyászati, endokrin, fül-orr-gégészeti, szemészeti és mozgásszervi* panaszok esetén tüneti kezelés és szakmaspecifikus gondozás javasolt. A megváltozott bélmikrobiom miatt probiotikumok használata előnyös lehet. A SARS-CoV-2 vírus destruktív thyreoiditist okozva vezethet friss hyperthyreosishoz. A korai szakban ez kortikoszteroidokkal kezelhető.^{3, 7, 23, 26}

A PACS betegek rehabilitációja és gondozása

A PACS betegek többsége otthon tartózkodik, ezért a rehabilitációt alapvetően a házi orvosnak kell koordinálnia a szakorvosok segítségével.^{5, 7} Problematikus esetekben a beteg beküldhető a poszt-COVID hálózatba/ambulanciára.⁷ A PACS-ellátással és rehabilitációval kapcsolatban hazai ajánlás jelent meg,⁹ ezért a rehabilitáció és gondozás részleteit illetően utalunk erre a dokumentumra és még néhány kiváló összefoglalóra.^{3, 7, 52}

Általánosságban a házi orvos rendszeresen találkozik vagy telemedicina révén konzultál a beteggel. Az anamnéziselevételt, fizikális vizsgálatot, pulzoximetriát és az esetleg szükséges kiegészítő vizsgálatokat, a társbetegségek felismerését és kezelését, valamint a szociális és pénzügyi szempontokat a fentiekben már említettük. A beteg egyrészt életmódi változtatásokat eszközöl, rendszeresen méri a PO₂-t pulzoximéterrel, pihen, és lassan emeli fizikai terhelését az elérendő céloknak megfelelően. A házi orvosnak figyelni kell a polypragmasia elkerülésére, és a beteggel való találkozás sűrűségét igény szerint állítja be. Az említett romlásra utaló jelek esetén a beteget szakorvoshoz küldi.^{5, 7}

A rehabilitáció összetett, de hangsúlyozott az előtérben levő szervi elváltozások szerint. Számos beteg spontán gyógyul az akut COVID-19 után hat héten belül, és nem igényel légzésrehabilitációt.^{5, 7} Dyspnoe esetén *légzésrehabilitációra* van szükség, ennek indokoltságát a mellkasröntgen/HR-CT kontrollok is alátámasztják. A tartós köhögést egyszerű légzőgyakorlatokkal is rendezni lehet.^{9, 59} A légszomj a fáradtság mellett a PACS vezető tünete, amely, ha súlyos, azonnali beutalást igényel. A pulzoximetria nagyon hasznos kiegészítő a monitorozáshoz. Hazabocsátás után 3–5 napig mindenképpen rendszeresen mérni kell a PO₂-t. Ha nincs ellenjavallat, a vizsgálatot nyugalomban, majd sík terepen megtett 40 lépés után is érdemes elvégezni. Ha a nyugalmi szaturáció 94%-nál alacsonyabb, illetve a séta után legalább 3%-kal esik, kivizsgálást igényel. Összességében a légzésrehabilitáció olyan komplex multidiszciplináris intervenció, amely, többek között magában foglalja a légzőtornát, izomerősítést, felvilágosí-

tást és viselkedésterápiát is. Ennek hatására mind a fizikai, mind a pszichológiai státusznak javulnia kell. A rehabilitációt általában intézményben kezdik, de a betegek nagy száma, az egészségügyi ellátó rendszer terhelése és a COVID-19 biztonságossági szempontjai miatt inkább virtuális oktatás (videogyakorlatok, online csoportos rehabilitáció, oktatási segédanyagok) javasolt szükség esetén telefonos vagy online konzultációval.^{5, 7, 9, 60, 61}

A *fáradtság* akut COVID-19 után, hasonlóan a más fertőzések után kialakuló krónikus fáradtság szindrómához, gyakran megmarad. Egyelőre nem jelentek meg kutatási eredmények, amelyek a fáradtság optimális kezelésére vonatkoznak. Leginkább a sportolók számára készített protokollok használhatóak (egy hétig csak kis erősségű nyújtás, lassú séta pihenőkkel, és ezt követően fokozni a terhelést). Kifejezettebb tünetek (köhögés, légszomj, láz, fáradtság) esetén a hazabocsátástól számított 2-3 hétig csak a maximális szívfrekvencia 60%-ig szabad terhelni.^{5, 7, 9, 60}

A *kardiovaszkuláris* érintettség vonatkozásában, csökkent balkamrafunkció, szívelégtelenség esetén a standard ajánlás szerint kell végezni a rehabilitációt.^{7, 9} Szívizomgyulladás, pericarditis után az intenzív torna és a rehabilitációs gyakorlatok három hónapig nem végezhetőek. A megszokott tevékenység végzése, különö-

sen sportolónál, funkcionális vizsgálat és a biomarkerek (cTn) értékelése után történhet.^{5, 7, 9, 60}

Neuropszichiátriai eltérések esetén standard stroke-rehabilitáció, viselkedésterápia állnak előtérben. A mentális egészség helyreállítása és fenntartása kiemelten fontos, mert az akut COVID-19 kifejezett stresszt jelent a betegnek és környezetének.^{5, 7, 9, 60} A WHO ajánlása követhető.⁶² A mentális állapot összefügg a szociális tényezőkkel (szegénység, diszkrimináció). Komplex ellátásra (betegcsoportok, pszichológus, szociális munkás) van szükség.^{7, 62}

A *mozgásszerveket* tekintve a panaszok általában átmenetileg, tartós károsodás többnyire nem alakul ki. Tüneti terápia javasolt, erősebb panaszok esetén a beteg reumatológushoz utalható.^{7, 21} Hazánkban különösen jól kihasználhatók a gyógyfürdők, amelyek komplex fiziobalneoterápiára alkalmasak és a jótékony pszichés hatásukkal együtt hatékonyak lehetnek a komplex poszt-COVID rehabilitációban.⁶³⁻⁶⁷

Külön figyelmet kell fordítanunk az *idősekre*, akikben az akut COVID-19 eleve súlyosabb és a PACS is gyakran fordul elő.⁶⁸ A fizikai állapot mellett a fent említett pszichoszociális problémák az idősekben még kifejezettebben jelentkeznek, a delírium és az anorexia döntően idősekben lép fel. Szoros orvosi ellenőrzés, a napi tevékenységek segítése, a mozgás támogatása, a

2. táblázat. A hazai poszt-COVID ambulanciák⁶

Város	Intézmény
Balassagyarmat	Kenessey Albert Kórház-és Rendelőintézet
Budapest	Bethesda Gyermekkorház Dél-pesti Centrumkórház Országos Hemtológiai és Infektológiai Intézet Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Simmelweis Egyetem, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Simmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Simmelweis Egyetem, I.sz. Sebészeti és Intervenció Gasztroenterológiai Klinika Simmelweis Egyetem, Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinika Szent Ferenc Kórház
Csongrád	Csongrád-Csanád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Eger	Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet
Gyöngyös	Bugát Pál Kórház
Kistarcsa	Pest Megyei Flór Ferenc Kórház
Miskolc	B.A.Z Megyei Központi Kórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Sopron	Soproni Erzsébet Oktató Kórház
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szombathely	Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
Tatabánya	Szent Borbála Kórház

szociális kapcsolatok erősítése és professzionális team (házi orvos, ápoló, szociális munkás, rehabilitációs team) lehet a megoldás.^{4, 7, 68}

A PACS *gondozás* szervezeti alapját a poszt-COVID ambulanciák/klinikák és ezek hálózata jelentheti (3. ábra). Ebben is a házi orvos áll a középpontban, aki a PACS betegek alapellátását a fenti elveknek megfelelően irányítja, és team segítségével végzi is. A problémás betegeket a felépített hálózat szakorvosi pontjaira utalhatja, ahol az adott szervrendszeri problémakörrel foglalkoznak. A poszt-COVID hálózatba a beteg a házi orvoson keresztül kerül (3. ábra).³ A felmérésre, szűrésre vonatkozó algoritmust a 2. ábra mutatja be.⁷ Hasonló rendszer hazánk több pontján is elindult (2. táblázat). A PACS gyanús beteget a házi orvos egy standard kérdőívvel szűri, és vagy továbbra is a házi orvosi körzetben látja el, vagy – szükség esetén – tovább utalja a megfelelő szakambulanciákra, rehabilitációs egységekbe.^{5, 7, 9, 60, 69}

Példák a hazai PACS ellátás fejlesztési lehetőségeire

Poszt-COVID hálózat

A fentiekben leírtuk a PACS hálózat felépítését és működését (3. ábra). Hazánkban is több mint 20 poszt-COVID ambulancia működik a fenti elvek szerint (2. táblázat). Egyelőre országos szinten nem dolgozták még fel az ellátórendszerben szerzett eredményeket, de az egyes centrumok több fórumon beszámoltak már eredményeikről. Eddig több ezer PACS beteg került már be a rendszerbe és áll gondozás alatt.^{6, 8, 69–71} A személyes megjelenéssel történő gondozás mellett egyre nagyobb jelentősége van a telemedicinás ellátásnak.

Telemedicina alapú ellátási hálózat

A COVID-19 pandémia alatt előtérbe került a telemedicina fontossága. A betegek nehezen jutnak be a rendelésekre, laboratóriumokba. A brit NICE is ajánlja, hogy ha lehet, a betegek ellátása telemedicina révén történjen, és ha szükség van személyes találkozásra, az is a legrövidebb ideig, a biztonságossági rendszabályok betartása mellett történjen.⁷² A legtöbb hazai egészségügyi ellátóhely igyekezett bevezetni a telemedicinás ellátást.

A telemedicina a PACS-gondozás során is kiemelten alkalmazható. Már a kórházi COVID-19 kezeléskor igazolódott, hogy a folyamatos pulzoximetria és szívfrekvencia-monitorozás csökkenti a halálozást. Ugyanezt az otthoni telemedicinális monitorozásnál is tanulmányozták. Az otthoni monitorozás akár 87%-kal csökkentheti a hospitalizációt, 77%-kal a halálozást, csökkenti a betegellátási költséget és javíthatja az életminőséget (QALY).⁷³

Mindezek alapján a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézetben

(DPC-OHII) most alakítanak ki egy otthoni monitorozásra alkalmas telemedicinális rendszert. Ennek része a már működtetett COVID-triázs (COVID-T) rendszer. Ezen keresztül azonosíthatók lesznek azon betegek, akik a múltban vagy jelenben a COVID-19 betegségre, súlyosabb kórlefolyásra vagy szövődményekre hajlamosító jellemzőkkel és egészségi problémával rendelkeznek. Minél hamarabb azonosítjuk az adott kockázatú betegeket, annál nagyobb eséllyel avatkozhatunk be a kockázat csökkentésére és következményeinek elkerülésére. A COVID-T alkalmazás a regisztráció mellett csatlakozó ellátóhelyek számára fejlesztett szakrendszer, mely a Tudásközpont által meghatározott protokollok és rizikókalkulátorok eredményei szerint támogatja a betegutak, a diagnosztikai vizsgálatok szervezését és a szükséges információk többirányú megosztását. A megfelelő szűrési és betegirányítási protokollok alkalmazásával történik meg az esetek osztályozása és súlyosságának rangsorolása (triázs), valamint az ezt követő félautomatizált terápiás javaslatok és további ellátási események megtervezése.

A rendszerhez társuló C-FollowAPP applikáció révén a rendszer több funkciót szolgálhat ki és több adatot nyújthat a betegről. Így folyamatos információt nyerhetünk számos diagnosztikai eszköz szenzoradatairól, így a vérnyomásról, a vér oxigén szaturációjáról, a vércukorról, az INR-ről, a pulzusról, a testsúlyról és más paraméterekről. Emellett az eszköz rendszeres használatát támogatják a betegségfüggetlen felhasználói funkciókat jelentő, gyógyszerzedést, mozgást, kalóriát, hangulatot és alvást monitorozó naplók.

Mindezek alapján a központi értékelő és támogató funkciók, az orvos és beteg felhasználók közötti kétirányú kapcsolatot teremtő információs rendszer alkalmas a betegmonitorozás, betegirányítás és betegkövetés végrehajtására, az egészségi állapotot közvetlenül vagy közvetve befolyásoló kockázatok beazonosítására, elkerülésére, illetve a fennálló egészségügyi probléma kezelésének eredményes, minőségbiztosított és költséghatékony támogatására.

Balneoterápia és PACS rehabilitáció gyógyfürdőkben

Magyarország kifejezetten gazdag termálvizekben és gyógyfürdőkben.⁷⁴ A hazai balneoterápiás kutatás nemzetközileg is kiemelkedő szintű.⁷⁴ A balneoterápia és a gyógyfürdő rehabilitáció finanszírozási szempontból is kedvezőbb az aktív kórházi ellátásnál, így a PACS rehabilitációban is jól alkalmazható.^{63–67}

A fizio balneoterápia hatékony szinte mindegyik korábban említett szervi károsodás rehabilitációjában. A *mozgásszerveket* tekintve javítja az izomerőt, fokozza az izomtömeget és a koordinációt. A *légzőszervi* hatásokat tekintve csökkenti a légszomjat, javítja a légzésfunkciót, az oxigenizációt. *Kardiovaszkuláris* szempontból a mitokondriális biogenezis és angiogenezis fokozása révén serkenti a keringést, az oxigénellátottságot, javítja a szívműködést és csökkenti a vér-

nyomást. Ami a *neuropszichiátriai* hatásokat illeti, csökkenti a fájdalomérzetet, javítja a hangulatot, csökkenti a stresszt, stimulálja a kognitív funkciókat és javítja az alvást. Emellett kedvező *immunológiai* hatásai is lehetnek, miután csökkenti a pro- és fokozza az anti-inflammatorikus citokinek termelését és gátolja az immunöregedést (immunosenescence).⁶³⁻⁶⁷

Több hazai és nemzetközi centrumban állítanak össze protokollokat a PACS fizio-balneoterápiával összekötött rehabilitációjában.^{60, 64, 75} Nemzetközi szinten az InnoVA SPA konzorcium, amelynek mi is tagjai vagyunk, szervezeten foglalkozik azzal, hogy a regionális gyógyfürdőkben hogyan lehet kialakítani és fejleszteni a PACS ellátást.⁷⁶ A kialakított protokoll(oka)t jól lehet alkalmazni a hazai gyógyfürdőkben is, amelyek ezáltal könnyítik a PACS betegek ellátását és levezik a terhet az aktív betegellátásról.

Összefoglalva: maga a COVID-19 is jelentős terhet ró(t) az egyénre és a társadalomra. A PACS az elkövetkezendő hónapokban, években köztünk marad, és ezeket a betegeket folyamatosan követni, gondozni kell. A PACS kialakulásában számos, részben a COVID-19 patogenezisével és súlyosságával összefüggő tényező vesz részt. Szinte minden szervrendszer érintett lehet. Kiemelten fontos a korai diagnózis, a párhuzamosan futó egyéb, nem PACS-kórképek elkülönítése, a terápia és a rehabilitáció. Néhány olyan példát is bemutatunk, amelyekkel a hazai PACS-ellátás még színvonalasabbá tehető.

Irodalom

- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S és mtsai: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; **215**: 87-93.
- Marshall M: The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature* 2020; **585**: 339-341.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A és mtsai: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; **27**: 601-615.
- Shah W, Hillman T, Playford ED és mtsai: Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; **372**: n136.
- Szekanecz Z, Vályi-Nagy I: Posztakut COVID-19 szindróma. *Orv Hetil* 2021; **162**: 1067-1078.
- Rákóczi É: Amit a COVID fertőzésről és a poszt-COVID állapotról tudni érdemes. *SpringMed Kiadó, Budapest*, 2021.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C és mtsai: Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026.
- Bogos K, Temesi G, Kerpel-Fronius A és mtsai: A COVID-19 vírusfertőzésen átesett - és visszamaradó károsodásokat szenvedő – POSZT-COVID SZINDRÓMÁS betegek gondozási protokollja. *Budapest*, 2021.
- Galluccio F, Ergonenc T, Garcia Martos A és mtsai: Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. *Clin Rheumatol* 2020; **39**: 2077-2084.
- Stein S, Ramelli SC, Grazioli A és mtsai: SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. *Res Square* 2021; preprint.
- Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L és mtsai: Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020; **19**: 102597.
- Szekanecz Z, Bálint P, Balog A és mtsai: A COVID-19 és a reumatológia összefüggései. *Immunol Szemle* 2021; **13**: 4-16.
- Bhaskar S, Sinha A, Banach M és mtsai: Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020; **11**: 1648.
- Szekanecz Z, Bálint P, Balog A és mtsai: COVID-19: a citokinviaron innen és túl... *Immunol Szemle* 2020; **12**: 5-17.
- Garvin MR, Alvarez C, Miller JI és mtsai: A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *eLife*. 2020; **9**: e59177.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M és mtsai: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 120-128.
- Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T és mtsai: Antivirális és gyulladáscellenes kezelési lehetőségek COVID-19-ben. *Orv Hetil* 2021; **162**: 643-651.
- Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC és mtsai: Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1306-1316.
- Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T és mtsai: Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019; **6**: 233-246.
- Falus A, Szekanecz Z: Védőoltások a Covid-19-pandémia ellen. *Lege Artis Med* 2021; **31**: 29-33.
- Antonelli M, Penfold RS, Merino J és mtsai: Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022; **22**: 43-55.
- Ledford H: How vaccination affects the risk of long Covid. *Nature* 2021; **599**: 546-548.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A és mtsai: Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; **27**: 601-615.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S és mtsai: Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* 2021; **18**: e1003773.
- Torjesen I: Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms. *BMJ* 2021; **372**: n829.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L és mtsai: Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine* 2021; **38**: 101019.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K és mtsai: Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020; **2**: e437-e445.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M és mtsai: Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; **174**: 576-578.
- Huang C, Huang L, Wang Y és mtsai: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; **397**: 220-232.
- Mendez R, Latorre A, Gonzalez-Jimenez P és mtsai: Reduced Diffusion Capacity in COVID-19 Survivors. *Annals of the American Thoracic Society* 2021; **18**: 1253-1255.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, és mtsai: Extrapulmo-

- nary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; **26**: 1017-1032.
32. **Xiong TY, Redwood S, Prendergast B és mtsa:** Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020; **41**: 1798-1800.
 33. **Lazzerini PE, Capecci PL, Laghi-Pasini F és mtsa:** Auto-immune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017; **14**: 521-535.
 34. **Merrill JT, Erkan D, Winakur J és mtsa:** Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* 2020; **16**: 581-589.
 35. **Patell R, Bogue T, Koshy A és mtsai:** Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; **136**: 1342-1346.
 36. **Taquet M, Geddes JR, Husain M és mtsai:** 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; **8**: 416-427.
 37. **Lee MH, Perl DP, Nair G és mtsai:** Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 481-483.
 38. **Perrin R, Riste L, Hann M és mtsai:** Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; **144**: 110055.
 39. **Morbini P, Benazzo M, Verga L és mtsai:** Ultrastructural Evidence of Direct Viral Damage to the Olfactory Complex in Patients Testing Positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; **146**: 972-973.
 40. **Kaseda ET, Levine AJ:** Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol* 2020; **34**: 1498-1514.
 41. **Ritchie K, Chan D, Watermeyer T:** The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2020; **2**: fcaa069.
 42. **Ellul MA, Benjamin L, Singh B és mtsai:** Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 767-783.
 43. **Taquet M, Geddes JR, Husain M és mtsai:** 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; **8**: 416-427.
 44. **Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G és mtsai:** Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol* 2020; **10**: 576551.
 45. **Su H, Yang M, Wan C és mtsai:** Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; **98**: 219-227.
 46. **Velez JCQ, Caza T, Larsen CP:** COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2020; **16**: 565-567.
 47. **Gentile S, Strollo F, Mambro A és mtsa:** COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes, Obesity Met* 2020; **22**: 2507-2508.
 48. **Salvio G, Gianfelice C, Firmani F és mtsai:** Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2020: 1-7.
 49. **Brancatella A, Ricci D, Viola N és mtsai:** Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**(7): dga 276.
 50. **Tee LY, Harjanto S, Rosario BH:** COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J* 2021; **62**: 265.
 51. **Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P és mtsai:** Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun* 2022; **13**: 446.
 52. **George PM, Barratt SL, Condliffe R és mtsai:** Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020; **75**: 1009-1016.
 53. **Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM és mtsai:** Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Annals of the American Thoracic Society* 2021; **18**: 799-806.
 54. **George PM, Wells AU, Jenkins RG:** Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; **8**: 807-815.
 55. **Seifirad S. Pirfenidone:** A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; **144**: 110005.
 56. **Umemura Y, Mitsuyama Y, Minami K és mtsai:** Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: An interventional study. *Int J Infect Dis* 2021; **108**: 454-460.
 57. **Maron BJ, Zipes DP, Kovacs RJ:** Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Preamble, Principles, and General Considerations: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 2343-2349.
 58. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D és mtsai:** COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; **75**: 2950-2973.
 59. Homerton University Hospital. Post COVID-19 patient information pack. <https://www.whackneycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5pdf>. 2020.
 60. **Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V és mtsai:** Ambuláns rehabilitációs programok COVID19-betegek számára. *Orv Hetil.* 2021; **162**: 1671-1677.
 61. **Gemelli Against C-P-ACSG:** Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020; **32**: 1613-1620.
 62. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations>. 2020.
 63. **Bailly M, Evrard B, Coudeyre E és mtsai:** Health management of patients with COVID-19: is there a room for hydrotherapeutic approaches? *Int J Biometeorol* 2022; **25**: 1-8.
 64. **Kardes S:** Public interest in spa therapy during the COVID-19 pandemic: analysis of Google Trends data among Turkey. *Int J Biometeorol* 2021; **65**: 945-950.
 65. **Kardes S:** Spa therapy (balneotherapy) for rehabilitation of survivors of COVID-19 with persistent symptoms. *Med Hypotheses* 2021; **146**: 110472.
 66. **Maccarone MC, Masiero S:** Spa therapy interventions for post respiratory rehabilitation in COVID-19 subjects: does the review of recent evidence suggest a role? *Environ Sci Pollut Res Int* 2021; **28**: 46063-6.

67. **Jimeno-Almazan A, Pallares JG, Buendia-Romero A és mtsai:** Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**: 5329.
68. **Wang L, He W, Yu X és mtsai:** Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020; **80**: 639-645.
69. <https://klinikaikozyponyidebhu/poszt-covid-szakrendelesek-alaptevenysege-bemutatasa>.
70. **Rákóczi É:** A közeljövőben Magyarországon is rengeteg long-Covid-beteggel kell számolni. *Lege Artis Med* 2021; **31**: 392-395.
71. <https://mtahu/tudomanyunnep2021/koronavirus-fertozes-utan-szovodmenyek-terapias-lehetosegek-videon-az-akademiai-tanacskozas-111763>.
72. **NICE COVID-19 rapid guideline:** rheumatological autoimmune, inflammatory and metabolic bone disorders. www.nice.org.uk/guidance/ng167. 2020; Epub 2020 Apr 3.
73. **Pronovost PJ, Cole MD, Hughes RM:** Remote Patient Monitoring During COVID-19: An Unexpected Patient Safety Benefit. *JAMA* 2022; **327**: 1125-1126.
74. **Bender T, Balint G, Prohaszka Z és mtsai:** Evidence-based hydro- and balneotherapy in Hungary- a systematic review and meta-analysis. *Int J Biometeorol* 2014; **58**: 311-323.
75. **Grund S, Caljouw MAA, Haaksma ML és mtsai:** Pan-European Study on Functional and Medical Recovery and Geriatric Rehabilitation Services of Post-COVID-19 Patients: Protocol of the EU-COGER Study. *J Nutrition, Health & Aging*. 2021; **25**: 668-674.
76. <https://www.winterreuropeu.eu/innovaspa/>.

Levelezési cím: Dr. Szekanecz Zoltán
 Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 94.
 Tel.: +36-52/255-091
 e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

A HYPERTONIÁS KRÍZIS KEZELÉSE A LEGÚJABB MÓDSZERTANI IRÁNYELVEK ALAPJÁN

Dr. Nagy Viktor, Dr. Kalabay László

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hypertoniás sürgősségi állapot a magasvérnyomás betegség különleges formája. Jellemzője az akutan és folyamatosan emelkedő vérnyomás, valamint ehhez előre nem meghatározható időpillanatban társuló vaszkuláris célszervkárosodás. Ezt a klinikai tünetegyüttest parenteralis gyógyszeres kezeléssel azonnal meg kell szüntetni, mert így kerülhető el a maradandó szervkárosodás és a halál. Ha a súlyos hypertóniához nem specifikus panaszok társulnak, akkor elegendő a krónikus per os gyógyszeres kezelés adagjának növelése.*

Kulcsszavak: *hypertoniás krízis, akut célszervkárosodás, intravénás vérnyomáscsökkentő kezelés*

Nagy V, Kalabay L: TREATMENT OF HYPERTENSIVE CRISIS BASED ON THE LATEST METHODOLOGICAL GUIDELINES

SUMMARY: *Hypertensive emergency is a special form of hypertension. It is characterized by acutely and continuously rising blood pressure and associated with unpredictably timed vascular target organ damage. This clinical symptom should be discontinued immediately with parenteral medication to avoid permanent organ damage and death. If severe hypertension is associated with non-specific complaints, it is sufficient to increase the dose of chronic oral medication.*

Keywords: *hypertensive crisis, acute organ damage, intravenous antihypertensive therapy*

Magy Belorv Arch 2022; 75: 105–111.

A magasvérnyomás betegség az egyik vezető halálok,¹ ezért a kórisme és a kezelés egyre pontosabb meghatározása a témával foglalkozó szakemberek küldetésének tekinthető. A hipertenzív vészhelyzet az akut vérnyomás-emelkedés vegyes csoportját jelenti, és pontos meghatározása már évtizedek óta eléggé ellentmondásos volt. Ezért a friss amerikai, európai és hazai hypertonia ajánlások a kevés randomizált, kontrollált tanulmány eredményét felhasználva, szakértői egyetértéssel határozták meg a hypertoniás krízis kórisméjét és kezelését.^{2, 3, 4} Ezt követően az Európai Kardiológusok Társasága kiadott egy részletes szakértői állásfoglalást is a hypertoniás sürgősségi állapotokról.⁵ Bár ezek a nagy szakmai értéket képviselő dokumentumok kristálytisztá logikával határozzák meg a tennivalókat, a hypertoniás sürgősségi állapotok ellátása mindennapi gyakorlati tapasztalatunk szerint nem követi a legkorábbi elveket, kis túlzással kaotikusnak tartható. Emiatt készítettük el ezt az összefoglalót, amely reményeink szerint pontosítja a hypertoniás krízis hazai ellátását.

Meghatározás

A kimenetel, vagyis a beteg sorsa akkor dől el, amikor az orvos a lehető leggyorsabban és legpontosabban ér-

tékeli a klinikai állapotot és e felismerés alapján kiválasztja a megfelelő kezelést.

Először meg kell tudni a vérnyomás-emelkedés sebességét, vagyis azt, hogy a betegvizsgálat során észlelt vérnyomás milyen gyorsan alakult ki. A klinikai helyzet ugyanis az érrendszer állapotától függ, a célszervek károsodására utaló panaszok és tünetek más értéknél jelentkeznek a többé-kevésbé egészségesekben (már alacsonyabb vérnyomásértéknél, pl. a korábban nem hypertoniás várandósok praeclampsiája során) és a remodellálódott érrendszerű krónikus hypertoniásokban (magasabb vérnyomásértéknél).

A vérnyomás-emelkedés sebességének és az érrendszer állapotának szerepét ismerve érthető, hogy meglehetősen nehéz számértékkel jellemezni a hypertoniás sürgősségi állapotokat. Az amerikai ajánlás kimondja, hogy ha a betegek vérnyomása ≥ 180 Hgmm systolés/és, vagy ≥ 120 Hgmm diastolés érték, és eközben célszervkárosodás lép fel, illetve a meglévő rosszabbodik, akkor hypertoniás vészhelyzetről van szó, és a vérnyomás azonnali csökkentése szükséges.² Az európai ajánlásban a súlyos hypertonia fokozatot (≥ 180 Hgmm systolés és/vagy ≥ 110 Hgmm diastolés érték) tekintik kritikusnak.³ Az egy évvel később kiadott európai szakértői nyilatkozatban nem határozzák meg a vérnyomás-

érték nagyságát, hanem hypertóniás krízisnek az akut vérnyomás-emelkedéshez társuló célszervkárosodást tekintik.⁵

A hypertóniás krízis e háromféle megfogalmazás ellenére elég jól értelmezhető, mivel egy olyan tünetegyüttesről van szó, amelyet a következők jellemeznek: a progresszíven emelkedő vérnyomás, a szervi autoreguláció határát elérő vérnyomásérték és az újonnan fellépő vagy romló célszervkárosodás.

A tünetegyüttes pontos és a mindennapi gyakorlatban mégiscsak egységes értelmezéséhez, ezért előnyben kellene részesíteni a következő terminológiát.²⁻⁵

Súlyos hypertonia: az észlelt vérnyomás ≥ 180 és/ vagy ≥ 110 Hgmm, amely tünetekkel nem jár, és egyedi vérnyomásmérés során, véletlenül ismerik fel. Az ajánlások szerint ez az állapot a per os vérnyomáscsökkentő kezelés azonnali megkezdését vagy módosítását igényli.

Célszervkárosodás nélküli akut kritikus vérnyomás-emelkedés: a vérnyomás akutan emelkedik, kritikusan magas, de a célszervkárosodásra egyáltalán nem jellemző, tehát nem speciális, hanem általános panaszokat és tüneteket okoz, sőt a beteg nagyon ritkán panasz- és tünetmentes is lehet. Az ajánlások szerint a per os vérnyomáscsökkentő kezelés azonnali megkezdését vagy módosítását és a beteg állapotának pontos ambuláns követését igényli mintegy 2 órán keresztül.

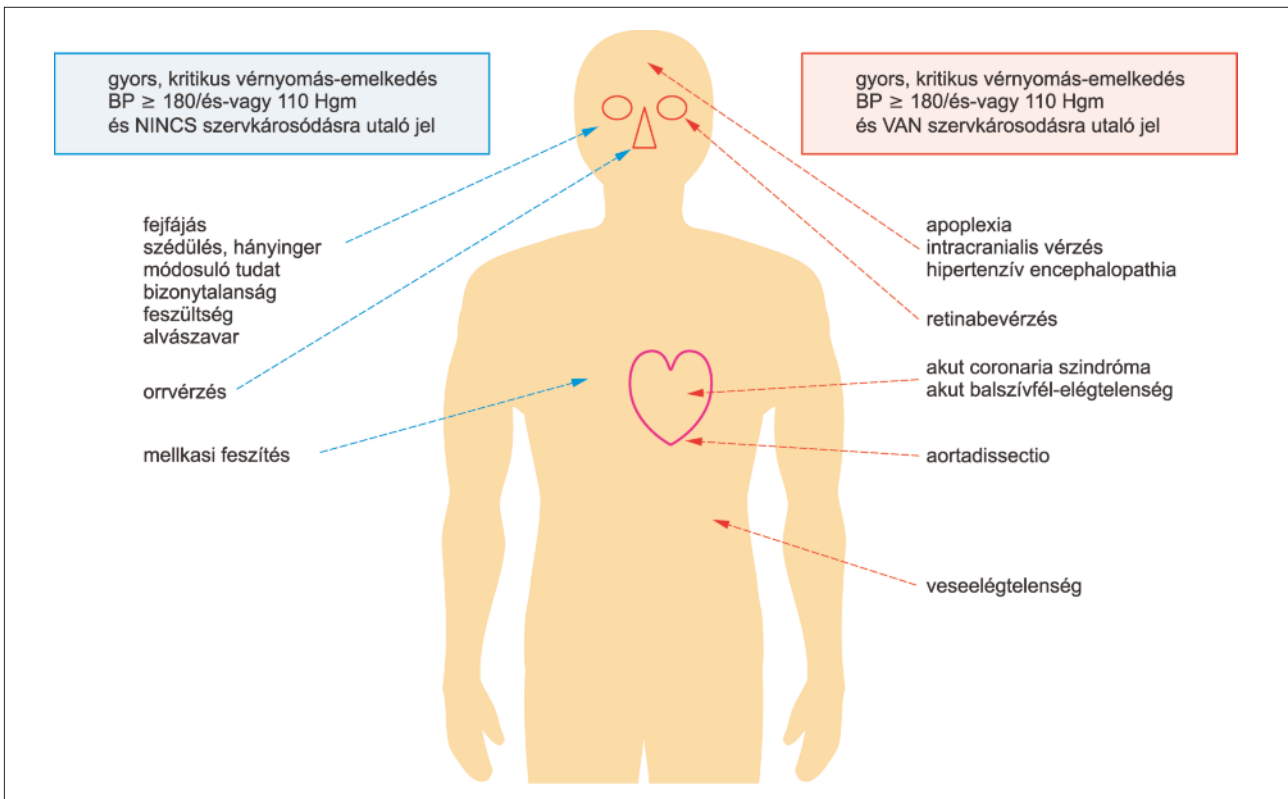
Hypertóniás krízis: az akut vérnyomás-emelkedés-

hez akut célszervkárosodásra jellemző panaszok és tünetek társulnak, és az ajánlások szabályai szerint sürgős parenterális vérnyomáscsökkentést és intenzív osztályos elhelyezést igényel.

Bár néha nehéz feladat, de mégis azonnal fel kell ismerni az akut kritikus vérnyomás-emelkedéshez társuló speciális vagy indifferens panaszokat és tüneteket. Ezeket tartalmazza vázlatosan az 1. ábra.

Kóroktan

Hypertóniás sürgősségi állapot normotóniások között csak nagy pszichés terhelés, erős fájdalom vagy egészen speciális étkezés (D-vitamin-intoxikáció, újabb ismeretek szerint biogén aminokban – hisztaminban, tiraminban – gazdag élelmiszerek pl. narancs- és egyéb citruslé túlzott fogyasztása önmagában, korábbi ismeretek szerint monoamino-oxidáz inhibitorok és tiraminban gazdag élelmiszerek – pl. érlelt sajtok, pácolt-füstölt-tartósított húskok, sörök, vörösbor, likőrök, szójaszósz, élesztővel készült ételek – együttes fogyasztása, a glicirrizintartalmú édesgyökér túlzott fogyasztása – pl. tea, fagyalt, „belga”sör, medvecukor, fűszer – esetén léphet fel. Ezek olyan hiperadrenerg állapotok, amelyek hypertóniában is akut, kritikus vérnyomás-emelkedéshez vezethetnek. A hypertóniás krízis hátterében álló főbb okokat mutatja be az 1. táblázat.



1. ábra. Akut kritikus vérnyomás-emelkedés következményei: szervkárosodással még nem járó panaszok és az érintett szervek főbb károsodásai²⁻⁵

1. táblázat. Hypertoniás sürgősségi állapothoz vezető gyakori okok^{8, 9, 1, 7}

Elégtelen vérnyomáscsökkentés

- másokban hatékony kezelésre nem, vagy rosszul válaszoló beteg („non-responder”), hibás, nem „ajánláskövető” gyógyszeres kezelés elrendelése
- gyógyszer-kölcsönhatás (pl. NSAID, szteroid, cyclosporin)
- a beteg nem megfelelő együttműködése = nem, vagy pontatlanul szedi be a gyógyszereket
- valódi terápiarezisztencia (leggyakrabban másodlagos hipertonia)

Hyperadrenerg állapot

- pheochromocytoma
- hyperthyreosis, thyreotoxicosis
- kokain-, LSD, amfetamin és egyéb új, még tisztázatlan mechanizmusú kábítószeres túladagolása
- MAO-bénító szedése mellett elfogyasztott tiramintartalmú étel (bor, csokoládé, érlelt sajt, pácolt hús)
- hirtelen visszatérő (rebound) hipertonia gyógyszerelhagyáskor (centrális szerek, direkt vazodilatátorok, béta-blokkolók)
- perioperatív állapot
- túlzottan nagy fizikai fájdalom/trauma/pszichés stressz
- kiterjedt égés utáni állapot

Egyéb

- akut, gyorsan progrediáló parenchymás/vaszkuláris vesebetegségek
- preeclampsia/eclampsia/HELLP szindróma
- progrediáló autoimmun érbetegségek (pl. SLE, scleroderma)
- koponyatrauma után

A klinikai tünetegyüttes felismerése

A hypertoniás sürgősségi állapotok etiológiájának felismerése természetesen nehézségekbe ütközhet, főleg akkor, ha már tudatzavar is kialakult. Emiatt nagyon fontos a kórelőzmény felvételénél a hozzátartozók kikérdezése is. Ismerni kell az interakciót okozó párhuzamos gyógyszeres kezeléseket (pl. NSAID vagy szteroid), a beteg szokásait (pl. kábítószer, vagy speciális, elsősorban távol-keleti fűszerek fogyasztása), terápiás együttműködését, közelmúltban lezajlott baleseteit (koponyasérülés), stresszhelyzeteit (pl. vizsga, válás, gyászreakció stb.). A fizikális vizsgálat során nagy hangsúlyt kell fektetni a társult betegségek felismerésére. Az 1. ábra segíti a klinikai kép tisztázását.

Az orvos felelőssége a gyors klinikai vizsgálat alapján eldönteni, hogy valószínűleg akut vérnyomás-emelkedéshez társul az állapot és ez szervkárosodásra utaló panasszal/tünettel együtt jár-e, vagy sem. A célszervkárosodás nélküli akut kritikus vérnyomás-emelkedés esetén a beteg panaszai és tünetei nem szervspecifikusak (nem keverendő össze pl. a bágyadt tudatállapot a célszervkárosodást jelző enyhe beszédzavarral!). A beteg aktuális vérnyomása bár magas (≥ 180 Hgmm systolés/ és, vagy ≥ 110 Hgmm diastolés érték), de erre véletlenül elvégzett rendelői vagy önmérés során derült fény, és eközben a beteg panaszt nem jelez.

A hypertoniás krízis alkalmával észlelt leggyakoribb akut szervkárosodások és ezek jelei a fizikális vizsgálat során:

- *Szív:* akut coronaria szindróma (típusos mellkasi fájdalom, verejtékezés), szívelégtelenség fel-

lépése/progressziója (dyspnoe-orthopnoe, szőrösögő légzés), vagy aortadissectio (migráló, heves mellkasi-háti-hasi fájdalom, végtagokon változó pulzus-érzet, hidegérzet, sápadt bőrszín a végtagon, akut agyi, hasi, vagy végtagi ischaemiára jellemző panaszok-tünetek).

- *Idegrendszer:* hipertenzív encephalopathia (fejfájás, hányás, zavartság, görcsroham, homályos látás,) ischaemiás, vagy vérzéses stroke (neurológiai góctünetek, kommunikációs zavar).
- *Vese:* akut veseelégtelenség (oliguria, oedema).
- *Szem:* akut hipertenzív retinopathia (homályos látás, a látásélesség zavara, látótérkiesés).
- *Egyéb:* microangiopathiás haemolysis (anaemiához kapcsolódó fáradtság, sápadtság).

Speciális klinikai jellemzők is lehetnek:

- szimpatomimetikus gyógyszerek/kábítószeres toxikus jelei: nyugtalanság, tág pupilla, verejtékezés, hűvös tapintatú bőr, palpitatio,
- várandósság második vagy harmadik trimeszterében praeclampsia jelei, rángógörcs,
- catecholamin szekréció jelei (paroxizmosos fejfájás, tachycardia, palpitatio, elsápadás, verejtékezés).

Műszeres diagnosztikai vizsgálatok

Fekvőbeteg-intézményben, elsősorban intenzív betegellátó osztályon több műszeres vizsgálat elvégzésére van szükség, ezek segítenek eldönteni azt, hogy melyik szerv károsodása dominál. Alapvető a szabályos és

ismételt vérnyomásmérés automata műszerrel, mind-egyik végtagon az aortadissectio kizárása érdekében. Fontos a pszichés terhelés tisztázása elsősorban a peripheratív hypertoniák esetén.

Ezzel párhuzamosan pulzusvizsgálat mindegyik végtagon (tachycardia-bradycardia, eltérő kvalitások) és 12 elvezetéses EKG általában az akut coronaria szindróma bizonyításához.

Speciális műszeres vizsgálatok:

- mellkas radiológiai vizsgálata (pangás – folyadék-túlterhelés, aorta),
- transthoracalis (sz. sz. transoesophagealis) echokardiográfia (szívstruktúra és funkció, falmozgások, pleurális folyadék, aortadissectio),
- koponya-CT (intracranialis vérzések, ischaemiás stroke),
- koponya-MR (nem rutin, de a hipertenzív encephalopathiát csak az MR mutatja ki),
- mellkasi és a hasi CT-angiográfia (akut aortadissectio),
- veseultrahang (postrenalis elfolyási akadály, veseméret, oldalkülönbség).

Laboratóriumi vizsgálatok

Sürgős: hemoglobin, thrombocytaszám, szérumkreatinin, nátrium, kálium, LDH, haptoglobin, vizeletfehérje, a vizeletüledék kvantitatív vizsgálata.

Kiegészítő vizsgálatok speciális tünet esetén: Troponin-T, CK, CK-MB, Nt-proBNP, perifériás vérkenet (a schistocyták értékelésére), kétes esetben terhességi teszt, kábítószeres és bomlástermékük tesztelése.

A kezelés elvei

A kezelés meghatározásával el is dől a beteg sorsa. Mérlegelni kell ezért a klinikai állapotra illesztett azonnali parenteralis gyógyszer adásának szükségességét, vagy éppen a krónikus per os kezelés módosítását.

Hypertoniás krízis: az akut vérnyomás-emelkedéshez akut célszerv-károsodásra jellemző panaszok és tünetek társulnak = sürgős célirányos parenteralis kezelés már a beteg otthonában is (lásd később). Sürgős mentőszállítás, lehetőség szerint azonnal intenzív osztályra. Megfigyelés a mentő megérkezéséig.

Célszervkárosodás nélküli akut kritikus vérnyomás-emelkedés: a krónikus antihypertenzív kezelés adagjának növelése általában egy plusz tabletta bevitelével. Az ún. DDD-dózis (Defined Daily Dose- napi terápiás dózis) kb. 20/10 Hgmm-rel csökkenti a vérnyomást, a gyógyszer farmakokinetikájának ismerete megadja a hatáskezdetet. Személyes megfigyelés (rendelőben), vagy a beteggel/hozzátartozóval történő kapcsolattartás legalább 2 órán keresztül (ha lehetséges, igénybe kell venni a modern technika adta lehetőségeket: mobiltelefon, internet, mindkettő lehetőség szerint képi adatátvitellel). Nem kell adni semmilyen sublingualis,

ún. gyorsan ható vérnyomáscsökkentőt, mert a tanulmányok szerint nincs semmilyen előnyük a krónikus kezelés módosításához képest. Másrésztől elkerülhető a gyors vérnyomáscsökkenésből (gyors csökkenés, majd a kiindulási érték gyors visszatérése) származó ischaemiás célszervkárosodás és elkerülhető a beteg bizalmának elvesztése, amelyet éppen a gyors vérnyomás-ingadozás provokál.

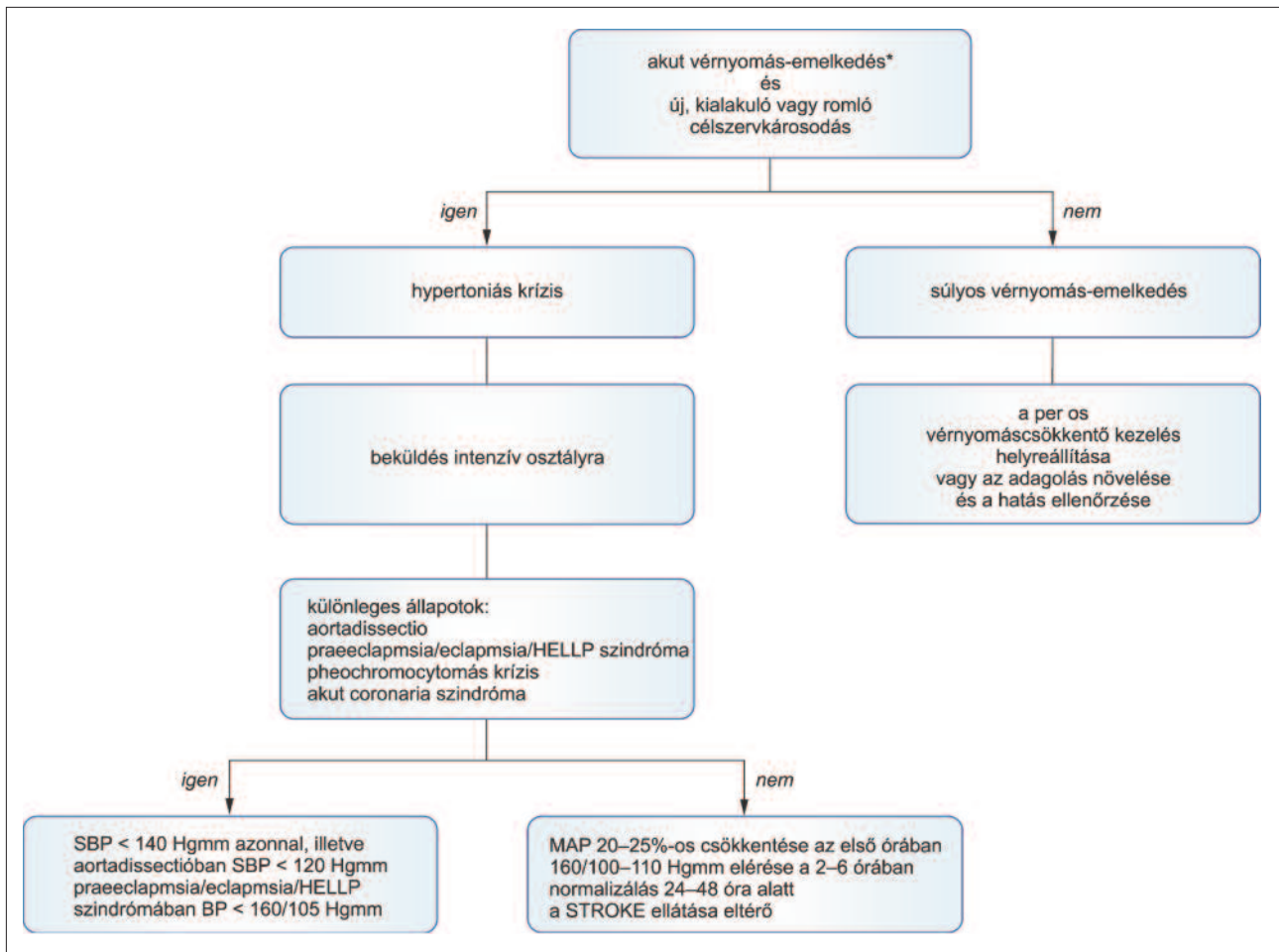
Súlyos, III. fokozatú hypertonia egyéb panasz/tünet nélkül: a guideline szerint a kivizsgálás lehetőség szerint minnél gyorsabb megkezdése és a betegvizsgálatból következő optimális kezelés megkezdése vagy a kezelés módosítása.

A súlyos, akut vérnyomás-emelkedéssel kapcsolatos tennivalókat a 2. ábra foglalja össze. Az ellátásban gondot jelenthet, ha 1. a rendelőben nincs olyan helyiség, ahol a beteget nyugalomba lehetne helyezni, 2. a beteg vérnyomásának és szívfrekvenciájának folyamatos ellenőrzése nem megoldható, 3. nem áll rendelkezésre olyan eszköz (mobiltelefon, internet), amellyel a biztonságos kapcsolattartás megoldott, 4. a beteg nem fogadja el azt az elvet, hogy a hypertonia hosszú távú beállítása fontosabb, mint egy esetleg éppen tünetmentes magasabb vérnyomásérték rövid távú kezelése ún. gyors hatású szerrel. Ha ezek a gondok fennállnak, akkor a beteg (egészségi) és az orvos (esetleges későbbi büntetőjogi) érdekében biztonsági okból kórházi beutalás megfontolása mindig merüljön fel lehetőséggé.

Gyógyszeres kezelés

A parenteralis kezelés (célszervkárosodás jeleivel járó hypertoniás krízis) általános elvei

A parenteralis kezelést azonnal alkalmazni kell, mert a késlekedés a beteg halálát, illetve a szervkárosodás irreverzibilissé válását okozhatja. Az első órában a középnyomást (MAP) maximum 25%-kal kell csökkenteni (malignus hypertonia, akut veseelégtelenség és hipertenzív encephalopathia esetén). A MAP kiszámítása [= diastolés nyomás + 1/3 (systolés-diastolés nyomás)] a betegágy mellett nagyon nehézkes, ezért az USA ajánlás a systolés vérnyomás 25%-os csökkentését alternatívaként elfogadhatónak tartja. Természetesen ezt kritikusan kell értelmezni, egy esetleges erőteljes diastolés vérnyomáscsökkenés miatt.⁶ Segítségét jelenthet az ágymelletti döntéshez a következő: 220/120 Hgmm kiindulási vérnyomás esetén az első órában maximum 190/80, vagy 180/85, vagy 165/90 Hgmm lehet az elérendő célérték. A 2–6. órában a beteg állapotát stabilizálni kell, a célvérnyomás pedig 160/100–110 Hgmm. A normális vérnyomást 24–48 óra alatt (vagy lassabban) kell elérni, mert a gyorsabb vérnyomáscsökkentés a csökkenő átáramlás kialakulása miatt megnövelheti a maradandó célszervkárosodások lehetőségét (elsősorban: agy, vese, szív, szem).



2. ábra. A hipertoniás sürgősségi állapotok felismerése és ellátása^{2,5}

* USA: >180 Hgmm systolés/ és, vagy >120 Hgmm diastolés érték

Kivételek:

- első órában a systolés célvérnyomás <120 Hgmm: aortadissectio,
- első órában a systolés célvérnyomás <140 Hgmm: akut coronaria szindróma, akut balszívfél-elégtelenség, pheochromocytomás krízis,
- első órában a vérnyomás <160/105 Hgmm prae-eclapmsia/HELLP/eclapmsia graviditás során.

Speciális megfontolást jelent a cerebrovaszkuláris események észlelése

Intracerebrális haemorrhagia esetén a kezelést meghatározza a vérnyomás aktuális magassága. Amennyiben a systolés vérnyomás ≥ 220 Hgmm, azonnal parenterális szert kell alkalmazni és a vérnyomást folyamatosan monitorozni kell. Ha a systolés vérnyomás 150–220 Hgmm, akkor az első hat órában a 140 Hgmm alatti vérnyomás elérése a kimenetelt bizonyítottan nem javítja, sőt potenciálisan káros lehet. A vérnyomást ezért 160/90 Hgmm körüli értékre kell beállítani.²⁻⁵

Akut ischaemiás stroke-ban a betegek 80%-ának túlzottan magas a vérnyomása, elsősorban a hipertoniásoké. A vérnyomás az akut tünetek fellépése után 90 perccel már spontán csökkenhet, amelyet mindig be kell számítani a kezelés hatásába. A magasabb vérnyomásértékek megtartják az ischaemiás agyszövet perfúzióját, minimálisra csökkentik az agyi oedema súlyosbodását és az ischaemiás szövet bevérezését. A korai (48–72 óra) parenterális vérnyomáscsökkentés emiatt általában előnytelen. Kivétel, ha a vérnyomás > 220/110 Hgmm, akkor azonnal parenterális szert kell alkalmazni. Az első órában a MAP 15%-os csökkentése ajánlott, sőt konszenzus alapján ez a csökkentés az első 24 órára is elfogadott. Ha a betegnek ischaemiás strokeja van és thromboliticus kezelésre alkalmas, akkor a vérnyomás 180/105 Hgmm érték alá csökkentendő a thrombolysist követő vérzés kockázatának mérséklése érdekében.²⁻⁵

A speciális hipertoniás krízisek ellátásának elveit a 2. táblázat foglalja össze. A kezelés megválasztását

2. táblázat. A hypertóniás krízisben ajánlott kezelés²⁻⁵

Klinikai kép	Célvérnyomás és az elérés ideje	Ajánlott (alternatív) szer és megfontolások
Akut aortadissectio	azonnal SBP <120 Hgmm és szívfrekvencia <60/min	esmolol, labetalol (a béta-blokkoló mindig megelőzi a vazodilatátort, amely: nátrium-nitroprusszid, vagy nitroglicerín, vagy nicardipin)
Akut balkamra-elégtelenség	azonnal SBP <140 Hgmm	clevidipin, nitroglicerín, vagy nátrium-nitroprusszid (urapidil), kiegészítésként húgyhajtó szóba jöhet
Akut coronaria szindróma	azonnal SBP <140 Hgmm	nitroglicerín, esmolol, labetalol, nicardipin (urapidil) szedato-analgesia szükséges lehet, amely csökkenti a vérnyomást is
Akut balkamra-elégtelenség és akut coronaria szindróma speciális megfontolások	A nitroglicerín ellenjavallt, ha a beteg foszfodiészteráz-5 inhibitorot szedett 48 órán belül (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) A béta-blokkoló ellenjavallt heveny tüdőoedema, bradycardia (<60/min), II, III fokú AV-blokk, definitív, vagy kialakuló kardiogén shock eseteiben Az enalapril ellenjavallt szacubitril/valsartan kombináció egyidejű használatakor (angiooedema rizikó), akut koszorúér szindrómában	
Malignus hypertonia +/- TMA, vagy akut veseelégtelenség	néhány óra, MAP 20–25% csökkentés	labetalol, clevidipin, nicardipin, fenoldopam (urapidil) kerülni: nátrium-nitroprusszid, esmolol
Hipertenzív encephalopathia	azonnal, MAP 20–25% csökkentés	labetalol, nicardipin, clevidipin (urapidil, nátrium-nitroprusszid, enalapril)
Akut ischaemiás stroke és a vérnyomás >220/120 Hgmm	1. óra MAP 15% csökkentés	labetalol, nicardipin, clevidipin, (urapidil, nátrium-nitroprusszid, enalapril)
Akut ischaemiás stroke, tervezett thrombolysis kezelés és vérnyomás > 185/110 Hgmm	1. óra MAP 15% csökkentés	labetalol, nicardipin, clevidipin, (urapidil, nátrium-nitroprusszid, enalapril)
Akut vérzéses stroke és az SBP>180 Hgmm)	azonnal SBP 130–180 Hgmm közé (ideális ≈160/90 Hgmm)	labetalol, nicardipin, clevidipin (urapidil, nátrium-nitroprusszid)
Preeclampsia/eclampsia/HELLP szindróma BP <160/105 Hgmm	azonnal	MgSO ₄ és labetalol, vagy nicardipin (urapidil, verapamil) ellenjavallt: enalapril (és az összes RAAS-gátló), nátrium-nitroprusszid
Intraoperatív hypertonia (BP ≥160/90 Hgmm, vagy SBP emelkedés ≥20% és perisztál: >15 min)	narkózis bevezetése, vagy a légúti manipuláció során spontán szűnhet	azonnal hat: narkózis mélyítése, fájdalomcsillapítás (clevidipin, esmolol, nicardipin, nitroglicerín)
Katecholamin-kiáramlás (pheochromocytoma, carotis endarterectomia utáni állapot stb.)	azonnal SBP <140 Hgmm	phentolamin, nicardipin, clevidipin, labetalol, (urapidil, verapamil, fenoldopam) ellenjavallt a béta-blokkoló önmagában. Alfa-blokkoló, vagy vazodilatátor hatáskiterjesztés szükséges mellé

Rövidítések: AV: atrioventricularis; MAP: középnyomás; RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; SBP: systolés vérnyomás; TMA: thromboticus microangiopathia

mindig az akut hypertonia által közvetített szervkárosodás típusa határozza meg. Az ellenőrzött vérnyomás-csökkentés megelőzi vagy mérsékeli a magas vérnyomás okozta szervkárosodást, sőt szerencsés esetben teljes regresszió is lehetséges, illetve megelőzi a halált. Az európai szakértői állásfoglalás szerint a legtöbb hypertóniás vészhelyzet jól kezelhető labetalollal és nicardipinnel.⁵ E két szer Magyarország kivételével amúgy egész Európában rutinszerűen hozzáférhető! A 2. táblázatból kiderül az is, hogy gyakran, de nem mindig lehetőség van a hypertóniás krízisek megoldására

parenteralis urapidil adásával, amely jelenleg forgalomban van.

Megelőzés

Torinói adatok szerint a városi kórház intenzív osztályára az 1990-es évek elején sürgős ellátás céljából kerülő betegek 27,4%-ának volt kritikusan magas a vérnyomása és e betegek 24%-án diagnosztizáltak hypertóniás krízist.⁷ Marseille-ben, a La Timone Egyetemi Oktatókórházban 2015. április 1.–június 30. között 170

súlyos hypertoniás (≥ 180 Hgmm systolés/ és, vagy ≥ 110 Hgmm diastolés érték) beteget vettek fel, közöttük 75 esetben volt hypertoniás krízis.⁶ Egy északkelet-thaiföldi egyetemi oktatókórházban 2016 január és 2019 december között 60 755 hypertoniás beteget vettek fel, akik között 1342 betegnek volt hypertoniás krízise és kórházi halálozásuk 2%-nál kevesebb volt.⁸ A bemutatott tanulmányokban a hypertoniás krízist egyévesen értelmezték, ezért azok összehasonlíthatók egymással. Úgy tűnik, hogy az elmúlt évtizedben egyre kevesebb az intenzív ellátást igénylő hypertoniás krízisek száma, bár ezek az ismeretek elsősorban egyedi megfigyelésekből származnak.

Lehetséges, hogy az ajánlások egyre pontosabb alkalmazása, a kezelések pontosítása, a célértékek egyre nagyobb arányú elérése mellett a hypertoniás krízis valóban egyre ritkábban fordul elő.⁵ Emiatt törekedni kell az optimális dózisu kombinációs vérnyomáscsökkentők adására, az életkornak és kísérő betegségeknek megfelelő célvérnyomás tartományok elérésére, a betegek oktatására, a terápiahűség és az elvárható optimális életmód betartása érdekében. Ez utóbbi elsősorban a kábítószeres használatának visszaszorításában, a kritikusan sok alkohol- és konyhasó-fogyasztás jelentős mértékű csökkentésében nyilvánuljon meg.²⁻⁵

Nyilvánvalóan nagyon sok megválaszolatlan kérdés van a hypertoniás sürgősségi állapotok körül. A jövőbeni tanulmányoknak pontosaknak kell lenniük a meghatározás, a vérnyomáscsökkentés célértékei és elérésük időtartama tekintetében. Bizonyítani kell azt, hogy a hypertoniás sürgősségi állapotokban hol és mennyi ideig kell kezelni/megfigyelni a betegeket. A vizsgálatok során elegendően hosszú ideig kell követni a betegek állapotát, mert meg kell ismerni a betegség lefolyását (ismételt kórházi felvételek száma, szív- és érrendszeri szövödmények fellépése, halálozás). Végül bizonyítani kell azt is, hogy a hypertonia krónikus kezelése csökkenti a hypertoniás sürgősségi állapotok prevalenciáját.

Jelen ismereteink szerint a hypertoniás vészhelyzet megoldásának kulcsa a domináló célszervkárosodás ennél gyorsabb felismerése és az annak megfelelő kezelési stratégia kiválasztása. Magyarország az említett gyógyszerek hiánya miatt elég speciális helyzetben van, de hibát nem követünk el, ha parenteralisan adunk urapidilt, kivéve az aortadissectio, a praeclampsia/eclampsia/HELLP szindróma és a túlzott katecholamin kiáramlás eseteit, mert ezek teljesen speciális ellátást igényelnek. A gördülékeny betegellátáshoz alapvetően tartozik az újabb ismeretek naprakész átadása is.^{5,9,10}

Ha a hypertoniás vészhelyzet sürgős kezelése elmarad, akkor a betegek halálozása az első évben meghaladja a 80%-ot!¹⁻³ A kezelés vezérfonala azonban soha sem az esetenként igen magas vérnyomás kritika nél-

küli csökkentése, hanem a szervvédelem, vagyis a következményes szervkárosodás mérséklése, illetve megelőzése. Az életveszély elhárítása során gyakran éppen a legjobb indulat szülhet újabb életveszélyt, amelyre a hypertoniás krízis hibás ellátása során komoly esély van.

Anyagi támogatás: A szerzők a kézirattal kapcsolatosan semmiféle gyógyszeripari anyagi támogatásban nem részesültek. A közzétett dolgozat megállapításai a friss nemzetközi és hazai hypertonia ajánlások tézisein alapulnak.

Irodalom

1. **Roth GA, Mensah GA, Johnson CO és mtsai, GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group:** Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; **76**: 2982-3021.
2. **Whelton PK, Carey RM, Aronow WS és mtsai:** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 2199-2269.
3. **Williams B, Mancia G, Spiering W és mtsai, ESC Scientific Document Group:** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3021-3104.
4. **Farsang Cs., Járjai Z. (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának irányelvei. 11., módosított, javított és kiegészített kiadás. *Hypertonia és Nephrologia* 2018; **22(Suppl. 5)**: S1-S36.
5. **van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J és mtsai:** ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; **5**: 37-46.
6. **Guiga H, Sarlon-Bartoli G, Silhol F és mtsai:** Prevalence and severity of hypertensive emergencies and outbreaks in the hospital emergency department of CHU Timone at Marseille: Follow-up in three months of hospitalized patients]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2016; **65**: 185-1890.
7. **Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M és mtsai:** Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996; **27**: 144-147.
8. **Kotruchin P, Pratoomrat W, Mitsungnern T és mtsai:** Clinical treatment outcomes of hypertensive emergency patients: Results from the hypertension registry program in Northeastern Thailand. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021; **23**: 621-627.
9. **Nagy V:** Tennivalók hypertoniás krízis esetén. *Kardio-vaszkuláris Iránytű* 2021; **3**: 24-32.
10. **Torzsa P:** Hypertoniás sürgősségi állapotok a háziorvosi gyakorlatban. *Lege Artis Medicinae* 2019; **29**: 537-541.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika
1088. Budapest, Szentkirályi utca 46.

E-mail: nagy.viktor@med.semmelweis-univ.hu

AZ ÖRÖKKÉVALÓSÁG FÉNYEI

Megnyílt a felújított Operaház

Pallós Tamás



Az Operaház esti fényben

A március 12-i megnyitóhoz közeledve lényegében mindent megmutattak, leírtak az Ybl Miklós eredeti tervei és a fellelhető egyéb dokumentációk alapján elérhető legteljesebb korhűséggel felújított Operaházal kapcsolatban. A zenepalota teljes körű – építészeti, képző- és iparművészeti, akusztikai, színháztechnikai – rekonstrukciójának fázisait 2019 ősze óta az Operaláz – Az Operaház titkai és újjászületése címen futó dokumentumfilm-sorozatban láttatta a vezető tervező, a most már Kossuth-díjas Zoboki Gábor. Az elmúlt hetekben számtalan interjú, képriport, szakmai beszámoló készült a dalszínházról, az Újranyitó gálát – amelyen a hazai közreműködők mellett fellépő Plácido Domingo Berlíoztól, Brahmtól és ifj. Johann Strausstól magyar témájú örökzöldeket, biztos sikerű „ráadás-számokat” dirigált – a televízió élőben közvetítette.

Az épület gyönyörű, ami persze nem nóvum és meglepetés, hiszen a közvélemény és a számtalan netes „best”/„most” lista eddig is rendre a világ tíz legszebb operaháza közé sorolta a budapestit. Pedig a mezőny igencsak erős, hiszen a humán önkifejezés legkomplexebb és legmagasabb rendű megnyilvánulásának a Föld valamennyi jelentős városában – Milánótól Buenos Airesig, Sydney-től Pekingig, Szentpétervártól Kairóig – emblematikus épületeket emeltek. Ennek az össze-



Nézőtér

tett, határtalan, mára minden kontinensen elterjed „klasszikus” műfajnak az otthonai valóban a művészet



Függöny



Csillár

templomai. „Üzemen kívül” is látogatható fő látnivalók, magasan jegyzett turistacélpontok, akárcsak a katedrálisok, a nagy múzeumok vagy a legendássá vált stadionok. A nemzeti büszkeség letéteményesei, jellegzetességek, a kultúra és a közélet kiemelt, nemzetközi fórumai. Legyen az a teátrum régi vagy kortárs, minden esetben élvonalbeli építészek, festők, szobrászok, mesterek csúcsmínőségű munkái. Az opera valóban elit műfaj, annyiban, hogy sehogy sem tűri a közepesítségét. A legnagyobb látogatói élmény talán azokat éri az Operában, akik jól ismerik a színházat, emlékeznek a megnyitásának századik évfordulójára, 1984-

re időzített előző felújítása során kialakított állapotára, és ezzel az összehasonlítási alappal csodálkozhatnak rá az eredményre: a régi újra. Csak néhány példa felsorolásszerűen, hiszen Lotz Károly, Feszy Árpád, Székely Bertalan, Than Mór, Vastag György megtisztított, restaurált alkotásai, a megújult falképek, a neoreneszánsz díszítőfestések, az aranyozások, a faburkolatok és a selyemkárpitok, a korábbinál pasztellesebb színek, árnyalatok magukért beszélnek. Különlegesek a fölépcsőház dupla „kétszintes” csillárjai, amelyek így nemcsak a „felvonulási területet” világítják be, hanem az alatta lévő oszlopcsarnokot is. A fényforrások „kisu-



Rattan elválasztó

gárzása”, formagazdagsága amúgy is lenyűgöző az archaizáló falikarokkal és a rejtett ledekkel. A páholyfolyosókon derengő fényt ad a díszvilágítás; az audiótórיום felső karéjának tizenkét boltívét immár tizenkét mives csillár deríti. A közönségforgalmi szempontból



Zenekari árok

talán az Operaház lelkének, az igazi rajongók, a gyakori vendégek törzshelyének számító harmadik emelet változott a legtöbbet. Az oda vezető két lépcsőház leleményes, szolid keskenyítésével lifteket építettek be. A sápadtszürke falakon pilaszterekkel, pixelmintákkal stilizálva köszönnek vissza az épület reneszánsz motívumai. Még a vonaldíszes, berakásos mészkö lépcsőfokokon is. Sokat komolyodott a harmadik emeleti „cukrászda” a mélybarna faburkolattal és bordó falai-val, melyeken fényvisszaverődéssel játszik a matt arany díszítőfestés. A jól ismert és szeretett színházterem vonzása, pozitív kisugárzása leírhatatlan. Aranykő; az olvadt arany, a csurgatott méz, a tokaji aszú színeiben persze nem fázna az olimposzi istenek. A gigantikus bronzcsillár fűrtös sugárkoszorú, a Lotz-freskó gomolygó glóriakorong az átrendezett nézőtér felett. Az emelhető-süllyeszthető zenekari árkot bővítették; szintén a reneszánszot idézi elegáns bábos korlátja. A színpadnyílást festett függöny keretezi. Az óarany háttérű, egyiptomi késsel „kirajzolt” vasfüggöny dús, de nehezen kivehető allegorikus képét az egyik Ybl-terven szereplő Lotz-skicc alapján készítették el. A vörös bársonyfüggönyön embermagasságú aranszálás kézi hímzés fut végig. Fontos része ez is, mintázata afféle ismertetőjegye, „ujjlenyomata” egy operaháznak. Itt minden apoteózis, és nem csak a zenéé.

Megjelent a Mértékadó 2022. március 28-i számában. Másodközlés, a kiadó és a szerző engedélyével.



Szivarfolyosó

A MŰVÉSZETNEK KÜLÖN HAJLÉKRA VAN SZÜKSÉGE

Átadták a restaurált Lotz-freskókat a Régi Múcsarnok folyosóin

Mészáros Ákos

Sokszor írtunk már Budapest rejtett kincseiről, mert bizony vannak ilyenek, megbújva, szinte láthatatlanul, a felfedezésünkre várva. Ha patetikusan akarnék fogalmazni, legszívesebben azt írnám: úgy, mint amikor a hófehérbe öltözött szépséges menyasszony várja a vőlegényét. Ilyen fennkölt gondolatok futottak át az agyamon, amikor felmentem az Andrassy úti Régi Múcsarnok épületének első emeletére és megpillantottam a



1. ábra

teljesen kivilágított Lotz-freskókat a mennyezetén. Mint a kristály, úgy ragyogtak a falképek egy ékszerdobozba rejtve, mert a Régi Múcsarnok, amely ma a Képzőművészeti Egyetemhez tartozik, valaha valóban az volt. Kívülről, az Andrassy út felől ma egy koromfekete neoreneszánsz homlokzat található, amelyet valószínűleg senki sem vesz észre az arra járók közül. Tegyük hozzá, nem csoda, hiszen az elmúlt évszázad benzingőzzel elegyített összes kormos szennye jól beborította. Eddig csak a tetejét újították fel, fehér báboskorlát csak úgy világít odafönt, a homlokzat teljes hosszában. Remélhetőleg a fekete homlokzati falak is megtisztulnak egyszer a nem túl távoli jövőben.

De térjünk vissza a Lotz-freskókhoz, a belső térbe. Palotája falképeinek megfestésével az Országos Magyar Képzőművészeti Társulat Lotz Károlyt bízta meg, a műfaj legjelentősebb hazai képviselőjét. Neoreneszánsz falképfestészeti stílusát Lotz Bécsben, Karl Rahl mellett sajátította el és az 1870-es évekre már olyan jelentős középületek dekorációjával szerzett nevet itthon, mint a Vigadó és a Magyar Nemzeti Múzeum. Az utóbbihoz készült előkészítő ceruzarajzai megtalálhatók a Képzőművészeti Egyetem több mint kétszáz darabos Lotz-rajzgyűjteményében. Lotz Károly valamivel később, 1882-től haláláig a Képzőművészeti Főiskola, majd a II. számú Festészeti Mesteriskola vezetője volt.

A Régi Múcsarnokot két épületrészében Lotz két allegorikus műcsoportot festett. A lépcsőház mennyezeti párkánya fölötti lunettákban arany alapon a művészeti ágak allegóriái jelennek meg, míg az emele-



2. ábra



3. ábra



5. ábra



4. ábra



6. ábra



7. ábra

ti folyosó mennyezetét négy művészeti fogalom allegóriája díszíti. A falképek stílusukat tekintve az itáliai érett reneszánsz művészetét, elsősorban Raffaello római Stanza-freskóinak allegorikus tondóit követik. A lépcsőforduló lunettáiban a Rajz, Rézmetszet, Művészettörténet, Iparművészet, Szobrászat, Festészet és az Építészet klasszikus szépségű nőalakjai jelennek meg. Az arany alap előtt, alacsony kőtalapzaton heverő, ideális szépségű nőalakok az általuk megszemélyesített művészeti ágak attribútumait tartják a kezükben, de kilétükre a jelenetek alatti feliratok is utalnak. A díszfolyosó nyolcszögletű mennyezeti mezőiben az akadémikus művészet esztétikájának alapfogalmai öltöttek formát Lotz keze nyomán. A művészeti alkotás kiindulópontja eszerint a szárnyaló Képzelet, ezt ötvözi az alkotó a Valósággal és a Szépséggel, a mű pedig a közöttük létrejövő Összhang eredményeként születik meg. Ezek az elvont fogalmak Lotz kompozícióin neoreneszánsz stílusban tűnnek fel: a pompeji vörös háttér előtt ülő, éteri szépségű nőalakok közül a Képzeletet



8. ábra

sas emeli a magasba, a Valóság tükörben szemléli magát, a Szépség Vénusz almáját tartja a kezében, az Összhang pedig lantját pengeti. A falképeket 1956-ban restaurálták, 1966-ban pedig az emeleti terek mennyezeti díszítményeit állították helyre. 2021-ben a földszinti fogadóter, a lépcsőforduló, valamint az emeleti folyosók díszítményei és falképei újultak meg.

Budapest szívében, az Andrássy út (egykor Sugár út) 69. szám alatt található díszes palota azzal a céllal épült, hogy kiállítóter legyen. Amikor 1877-ben felavatták a Múcsarnokot, megosztva használta kiállítósokra a Képzőművészeti Társulat és az Iparművészeti Múzeum. Amikor elhagyták az épületet, mert a Hősök terén felépült a tágasabb új Múcsarnok, az Andrássy úti házat már csak Régi Múcsarnokként emlegették. Épületét ma a Magyar Képzőművészeti Egyetem és a Bábszínház közösen használja. Közvetlen szomszédságában, az Izabella utca felől csatlakozik hozzá a Mintarajziskola (a későbbiekben Képzőművészeti Főiskola), a Vörösmarty utca felől pedig a Régi Zeneakadémia épülete. Petrovics Elek, a Szépművészeti Múzeum egykori igazgatója annak idején így írt a Művészet című folyóirat hasábjain: „Saját korunknak művészete a történeti alapokon nyugvó, nagy galériákban nem juthat kellő módon szóhoz, s ezért ennek a művészetnek külön hajlékra van szüksége, olyanra, amelyet nem a történetnek, hanem az életnek a levegője jár át. „Bátran ajánlhatom a kedves Olvasónak, hogy amikor teheti, látogasson el az Andrássy úti Régi Múcsarnok épületének folyosóira, ahol megcsodálhatja Lotz Károly immár eredeti állapotukban pompázó falfestményeit.

Megjelent a Mértékadó című újságban, 2022. márciusában. A kiadó és a szerző engedélyével.

KIRÁNDULÁSOK EGER KÖRNYÉKÉRE

Dr. Krutsay Miklós

A műemlékekben gazdag Eger városa közelében is akad számos látnivaló. Körutazást szervezve egy úton több emléket is meglátogathatunk. Az utak a táj domborzatából adódóan éles kanyarokkal tarkított serpentineken vezetnek. A legtöbb helyre kényelmesebben eljuthatunk, ha igénybe vesszük a megye jól szervezett autóbusz-közlekedését.

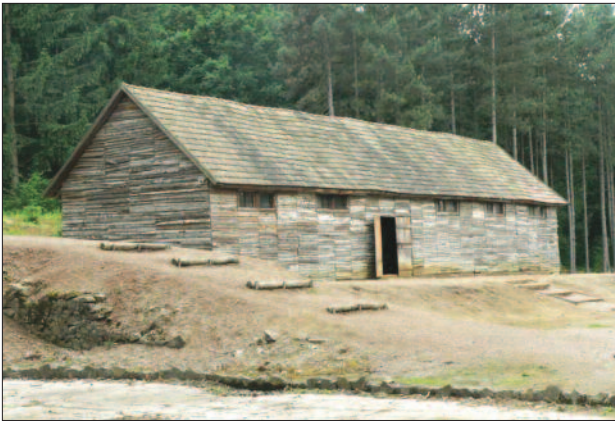
A megyeszékhelytől nyugatra, 20 km-re, a 24-es főút mellett fekszik Sirok község és annak északi határában a Mátra legnagyobb *várromja* (1. ábra). A mintegy 300 m magas, meredek hegyen a felsővár a XIV. században épült. A XVI. században olaszbástyás alsóvárral egészítették ki (2. ábra). Királyi vár volt, majd az Ország-család birtokába került. Nehéz megostromolhatósága ellenére 90 évig török kézen volt. Barlangvárnak nevezik, mert egyes helyiségeit a hegyet képező, könnyen véshető kőzetbe vájták (belépődíj).



2. ábra. A siroki vár alaprajza



1. ábra. Sirok vára



3. ábra. A recski tábor büntetőbarakkja

Siroktól tovább haladva nyugatra, Recsk felé, egy tábla balra Nemzeti Emlékhelyet jelez (itt nincs autóbussmegálló). Ezen az úton gépkocsival érhetjük el egy erdei tisztáson az egykori „magyar Gulag” helyét (belépődíj). A *kényszermunkatábor*t és a hozzá tartozó kőbányát 1950 és 1953 között az ÁVH működtette. Tárgyalás és ítélet nélkül kb. 1500 politikai foglyot

internáltak ide. Mintegy 10%-uk meghalt a megerőltető munka, a kegyetlen bánásmód és az éhezés következtében. Sírhelyük ismeretlen. Nagy Imre kormánya megszüntette a titkos táborokat, de a kiszabadult 5000 fogolynak tilos volt róluk beszélni. Dokumentum hiányában igazolni sem tudták, hogy fogságban voltak. 1953-ban a tábor épületeit egy kivételével lebontották és fákat ültetve próbálták eltüntetni azok nyomait. A rendszerváltás után a fából épült, nyolc lakóbarakk egyikét – a „büntetőbarakkot” – visszaépítették (3. ábra), a többinek körvonalát téglasor jelzi. Rekonstruálták a „gödörbunkert” is, amelyben a büntetésre ítélt foglyok talajvízben álltak. Az egykori parancsnoksági épületben emlékmúzeumot rendeztek be. A tábor személynete a félresikerült „rendszerváltás” során elkerülte a felelősségre vonást.

Sirok felé visszatérve, jobbra lekanyarodunk *Tarnaszentmária* felé. A község egyhajós, *katolikus temploma* az ország legrégebbi kötemplomai közé tartozik (X–XI. század). Hajójának elülső részét és kis tornyát a XIX. században építették hozzá (4. ábra). Belül három karélyos, emelt szentélye alatt kis *altéplom* helyezkedik el. Faloszlopainak lábuzatán faragott díszítés.



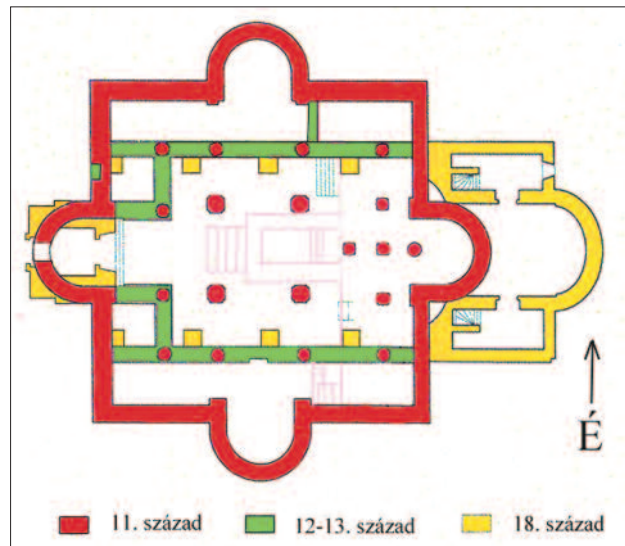
4. ábra. Tarnaszentmária temploma



5. ábra. A feldebrői templom

Verpeléten át érjük el *Feldebrőt*. Ennek *katolikus temploma* (5. ábra) szintén a XI. században épült, eredetileg bizánci mintára, centrális alaprajzzal (6. ábra). Később román stílusban háromhajóssá, majd 1743-ban barokk stílusban egyhajóssá alakították, de eredeti alapfalai még láthatók az északi és a déli oldalon. Hajójának emelt, keleti része alatt harántirányban *altéplom* húzódik, öt, vaskos oszlopköteg által két, keskeny hajóra osztva (7. ábra, belépődíj). Boltozatán az ország legrégebbi freskóinak töredékei láthatók (XII. század). Közepén, nyugat felé kis sírkápolna csatlakozik hozzá. A hagyomány szerint az 1044-es, ménfői csata után itt temették el Aba Sámuel királyt (1041–1044), aki aztán Abasáron talált végső nyughelyet.

Verpelétre visszatérve, jobbra, *Egerszalókon* át jutunk vissza a megyeszékhelyre. A községben, a főútból jobbra kiinduló Ady E. út végén hatalmas gyógyszállóhoz érünk. Itt mélyfűréssel 65–68°-os melegvizet nyertek, amelyet fürdőkben hasznosítottak. Az állandóan áramló termálvízből lehülés és párolgás következtében fehér kalcium-karbonát vált ki, dombot képezve. A nagy parkoló mögötti gyalogúton haladva, a szálloda kerítése mellett kiépített kilátóhelyről megfigyelhetjük, hogy a gőzölgő víz erről a „*sódombról*” szabadtéri fürdőmedencékbe ömlik. Közben többszintes, sekély medencéken (kaszkádon) folyik át, és ezeket is elborít-



6. ábra. A feldebrői templom építési korszakai

ja lerakódásaival (8. ábra). (A törökországi Pamukkaleban van hasonló, világhírű látványosság.) Az Ady E. úton kissé visszafelé haladva, jobbról közvetlen út vezet Egerbe. Ha azonban visszamegyünk a községbe, a



5. ábra. A feldebrői templom

főútból jobbra kiinduló Sáfrány út végén tájmúzeum-
má alakított *barlanglakásokat* tekinthetünk meg.

Bükkalja több községében (Sirok, Egerszalók, Nosz-
vaj, Szomolya) találhatunk barlanglakásokat, amelye-
ket pincékkel, tárolókkal együtt a XVI. század óta fo-
kozatosan alakítottak ki a dombot képező, könnyen fa-
ragható, fehér riolittufában. A XX. század elején a la-



8. ábra. Az egerszalóki sódomb

kosság 20%-a még ezekben élt, a század végére azon-
ban elnéptelenedtek. Újabban rájöttek arra, hogy rend-
be hozva idegenforgalmi látványossággént hasznosít-
hatók.

Másnap északkeletre, *Noszvaj*-felé vesszük az
irányt. Hatalmas szőlőültetvények mellett, 13 km meg-
tétele után érjük el a községet, ahol a ref. templom mö-
götti Dobó I. utcában találjuk a *de la Motte kastélyt* (9.
ábra). Ezt 1776-ban építették, copf-stílusban. (Egyik ké-



9. ábra. A noszvaji de la Motte kastély

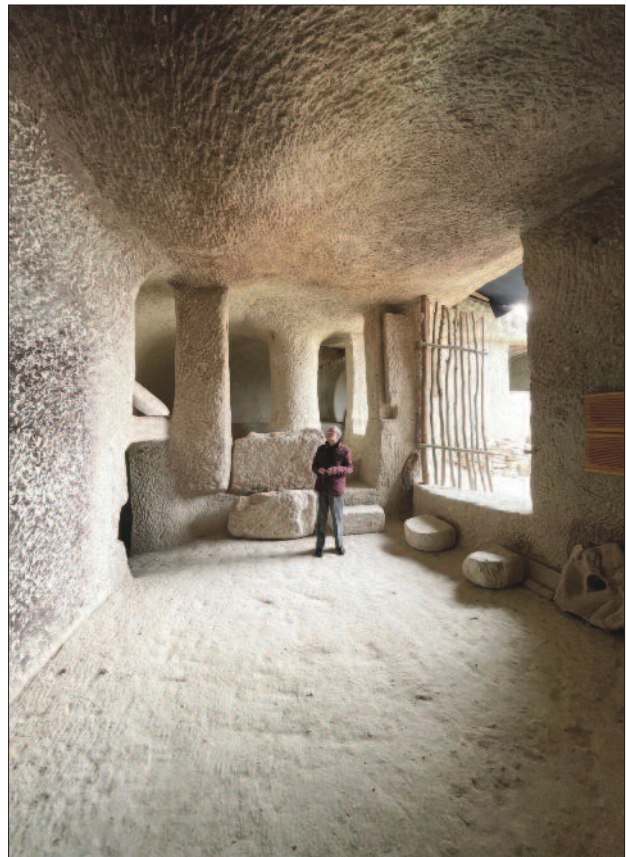


10. ábra. Noszvaji barlanglakások

sőbbi tulajdonosa volt a francia emigráns, de la Motte Antal.) Több helyiségét freskók díszítik. Korabeli bútorokkal rendezték be (belépődíj). Mielőtt tovább indulnánk, érdemes megkóstolni a község számos szőlősgazdája egyikének félédes, nehéz vörösborát vagy az „Egri Bikavér” száraz vörösborát. A Dobó utcán tovább haladva balra bekanyarodunk a Honvéd, majd innen az Arany J. utcába. Ennek végén – a temetővel szemben – egy ösvény jobbra, a hajdani *barlanglakásokhoz* vezet (10. és 11. ábra, belépődíj). Ezek egy részében most Művésztelep működik.

Noszvajt elhagyva, 6 km múlva a szomszédos községbe, *Szomolyára* érkezünk. Ennek központjában jobbra, a Rákóczi utcába kanyarodunk, majd az útelágazásnál jobbra tartva, kövecses úton elérünk a híres kaptárkövek tanösvényéhez. A *kaptárkövek* hatalmas, kúp alakú kőtömbök, amelyeknek oldalába nem tudjuk kik, mikor és miért, fülkéket vájtak. Ezek rendszertelen elhelyezkedésűek, átlag 60×30×25cm méretűek, némelyiknek szélén elzáró lap számára szolgáló bemélyedés is látható (12. ábra). Bár egyesek nehezen megközelíthető helyeken vannak, feltételezik, hogy kaptárként használták őket. A kutatók csak a XIX. században kezdtek velük foglalkozni. Hazánkban 56 helyen 564 fülkét számláltak össze. A legtöbb a Bükkalján és a Budai-Visegrádi hegységben található (Szomolyán 132). A tanösvény jól megépített fém-lépcsőzeten át vezet bennünket a magasban lévő fülkék közelébe.

Az Egertől északra fekvő *Bélapátfalvával* külön közleményben foglalkoztunk.



11. ábra. Az egyik barlanglakás belseje



12. ábra. Kaptárkövek Szomolyán

Irodalom

Krutsay M: Séta Eger belvárosában. *Magy. Belorv. Arch.* 73 (2020), 90-98.

Krutsay M: Kirándulás Belpátfalvára. *Osteol. Közl.* 28 (2020), 98-100.

Krutsay M: Az egri séta folytatása. *Magy. Belorv. Arch.* 75 (2022), 38-42.

Krutsay M: A feldebrői templom. *Med. Univ.* 55 (2022), 92-93.

AZ ÚJ- ÉS AZ ÓVILÁG KÖZÖTT

Ferdinandy György új könyveiről

Bán Béla



Ferdinandy György

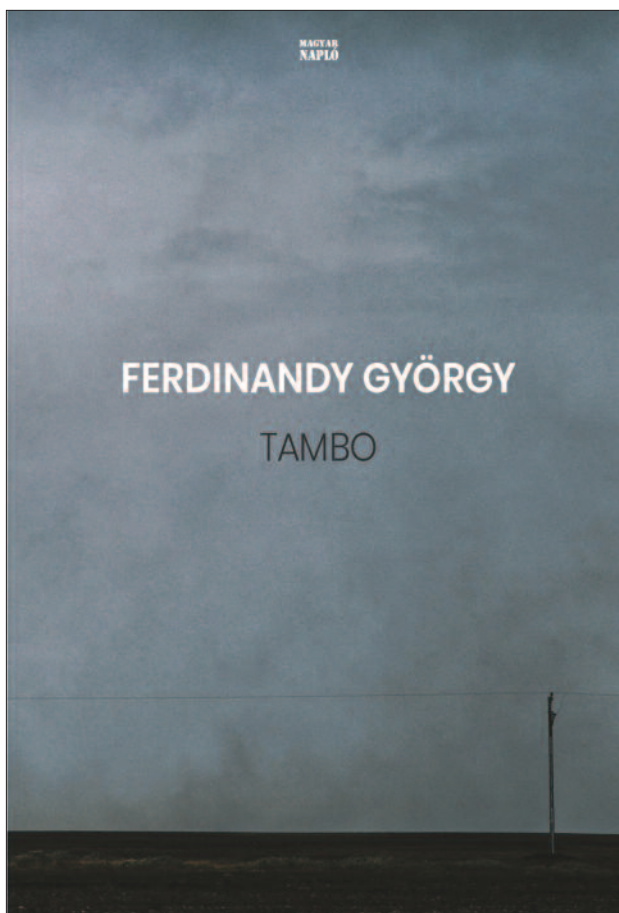
Ferdinandy György József Attila-díjas író két új kötetét, a *Tambo* és a *Szerecsenségem* története intellektuális utazásra csalogatja olvasóját. Az előbbi a nyugati magyar író új írásaiból nyújt válogatást, az utóbbi az életműkiadása első köteteként az 1988-as magnum opust helyezi új fénytörésbe.

Ferdinandy György új írásait megjelentető könyvek címe: *Tambo*, vagyis az andoki-egyenlítői nyelvtörzsbe sorolandó kecsua indián nyelven „pihenő”. A cím ugyanakkor ellentmond a tartalomnak. A nyugati magyar emigráció József Attila-díjas szerzőjének kötetét nem enged pihenni. Nem agresszíven, inkább jámbor következetességgel akadályozza meg, hogy ellazuljunk. Hátározott „olvasóvezetéssel” végigvisz az 1935-ben szü-

letett elbeszélő életén, miközben egy percig sem hagyja lankadni a figyelmet. Az új kötet alapvetően a gyermekkorra összpontosít. A második világháborút követő belgiumi fél év maradandó emléket jelent az elbeszélőnek. Mint köztudott, a nagy világégés után ide vitte a Magyar Vöröskereszt felerősíteni a magyar gyermekeket. Ferdinandy újra és újra visszatér műveiben erre az időre. A témával foglalkozó filmforgatókönyv (*A fordulat éve*) után egész novellát (*La Patrie Belge*) szentel a Benelux államban, egy ottani gyárosnál eltöltött időszaknak. „Íme, miért hagytam félbe, miért nem próbálom újra megírni második hazámat, Belgiumot?” – kérdi az utóbbi írás végén. (A legutóbbi kötet, a *Könyv a világ végén* szintén foglalkozik a belgiumi évekkal az *Apa*, a *Két szerelem* és a *Kegyetlen kamasz* című szövegeken keresztül.) Pedig nem sorsfordító az élmény, inkább sorsindító. Megtanította őt talpra állni, ráeszmélni arra, hogy igazán csak magára számíthat. Ferdinandy élete bővelkedik a fordulatokban, végtére is huszonegy éves, amikor 1956-ban, mintegy kétszáz ezer társával együtt, elhagyja a hazáját. Am gyorsan rájön: a hazából elmenni lehet, de elhagyni képtelenség. A *Tambo* ciklusai is rávilágítanak, hogy lázas igyekezettel próbál francia íróvá lenni, kísérletet tesz erre a karibi Puerto Rico szigetén, majd a nyugdíjas élete színhelyéül választott Floridában is. Am fájdalmasan kell tudomásul vennie, hogy íróvá csak anyanyelvén válhat az ember. Hiába ír, hiába jelennek meg a kötetek, mintegy tizenöt évig nem jöhet haza a szocialista Magyarországra. Amikor pedig (rövid időre, látogatói vízummal) megérkezik, azt látja, hogy más lett az ország, más a szelleme annak, amit egykor elhagyott. Családja, baráti köre, irodalmi egzisztenciája ekkor már a távolhoz köti.

Új kötetét hűen dokumentálja, hogy nyugati országokban (Németország, Franciaország, majd Puerto Rico szigetén) sorra jelennek meg könyvei, így megváltik a nyolc franciaországi éve alatt felépített egzisztenciájától és karrierjétől is. Nem hozott rossz döntést, mert a szigeten egyetemi professzor lett, és az 1980-as évek második felétől „bedolgozta” magát a hazai magyar irodalom élbolyába.

Nyolcvanöt éves volt, amikor megírta ezt a könyvet. Éppen abban a korban, amikor az ember szép magyarsággal, tiszta gondolatokkal rögzíteni tudja az életmódjait. Igazi novella- és jegyzetgyűjteményről van szó, de a magukban is megálló fejezetek logikusan lépnek át a következőkbe, felrajzolva ezáltal egy komplett



Ferdinandy György: Tambo

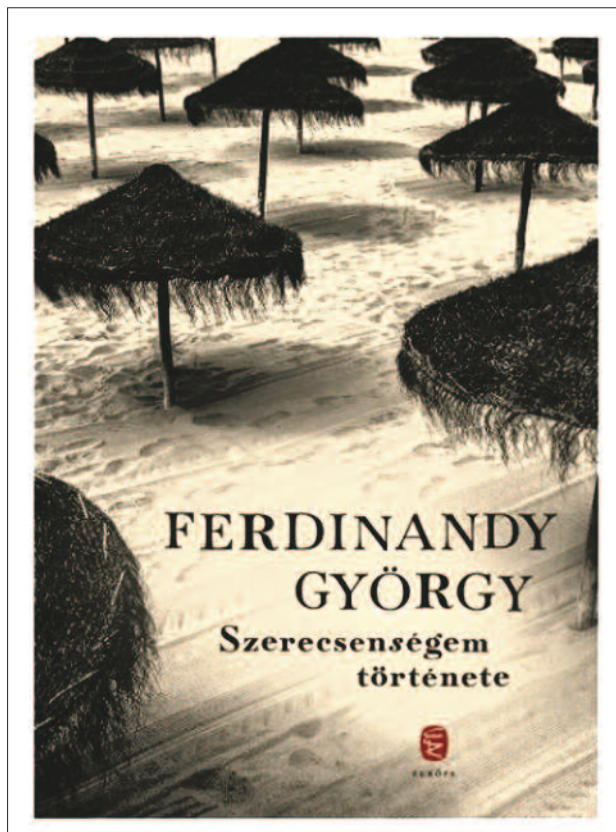
életutat. Külön érdekessége a könyvnek, hogy gyermeki könnyedséggel viszi át az olvasót az egyik történelmi korból a másikba, az egyik földrészről a másikba. A szerző egyszerre tudja jelenlévővé tenni mai lakóhelyét, Miami-t és az Óhazát. Nem csak magáról ír, a kötet végén figyelmet szentel a koronavírus-járványnak, valamint kortárs írók munkáinak. Ezzel is jelezve: nem szakadt el a hazai irodalomtól, nyomon követi eredményeit. Időskori írásait olvasva könnyen megállapítható, hogy Ferdinandy magyar író, aki távol él a szülőföldjétől, de álmodni csak magyarul tud. Sőt, Ferdinandy annyira fontos része a magyar irodalomnak, hogy az Európa Könyvkiadó, a szerző műveit gondozó újságíró, Navarrai Mészáros Márton munkájaként, életműkiadásban kezdte el (újra) megjelentetni a legfontosabb műveit. Elsőként a *Szerecsenségem története* című kötet látott napvilágot a patinás kiadó elegáns, védőborítású darabjaként 2021 nyarán, őszén, akár csak az új szövegeket felvonultató *Tambo*.

Itt, a *Szerecsenségem története* említésekor megkezdhetetlen, hogy elmondjuk: Navarrai Mészáros Márton az általa legfontosabbnak tartott Ferdinandy-köteket veszi nagytitkos alá, azokat fésüli át, javítja az esetleges nyelvtani, helyesírási eltéréseket, pontosítja a sajtóhibákat. (A szerző itt előszót írt a kötethez, az újsá-

gíró mind a *Tambo*, mind a *Szerecsenségem története* esetében magyarázó utószóval zárta le a munkákat.) Számomra azért is fontos ez az elbeszéléskötet, amely eredetileg 1988-ban jelent meg a Magvető Kiadónál, mert részletesen megrajzolja azt a Ferdinandyt, akit sokan nem ismerhettünk, vagy akit mára elfeledtünk. Hiába tudok sorsának az utolsó harminc évben történt alakulásáról, ebben az intellektuális prózafüzérben mégis a „másik” Ferdinandyt látom.

Kortársként gyermekkorunkban hasonló élet jutott nekünk. Ő a Budapest fölé magasodó Sas-hegy árnyékában viselte a nincstelenséget, én falun, majd a városba vetődve keresgéltem a zsebemben legalább egy fagylaltra valót, de nem találtam. Ő egy korán tehetetlen beteggé lett orvos fiaként vált gyakorlatilag „egyszülős” gyermekké, öccsével és húgával együtt az édesanyja tartotta el. Nekem apám, anyám megvolt, de a városban, a kollégiumban szülők nélkül nevelkedtem. S mindketten más-más úton jutottunk el az egyetemig, az ELTE bölcsészkaráig. Aztán beköszöntött az 1956-os forradalom, amelyben mindketten felvonultunk.

Én maradtam, Ferdinandy elment. Már decemberben átlépte a határt, és Franciaországban kötött ki. Ott fejezte be az egyetemet, ott írta meg irodalomtörténeti doktori disszertációját. Húszas éveinek végén Puerto Rico szigetére költözött. Elindult egy úton, ami miatt mi, az itthon maradottak irigyeltük...



Ferdinandy György: Szerecsenségem története

Az első évek a szabadságot, a kötetlenséget hozták el számára. Ha nem is teremődött meg az egzisztenciája, ha követnie is kellett minden elköltött fillér útját, a lehetőség biztató volt. Maga írja Üresjárat című prózájában: „Nem először érzed magad valahol útközben otthon magadat. Hányszor nyilallt beléd: itt kellene élned! A Krutenau peremén (a Rajna fölött fehér párában kelt fel a nap), a Borinage sivár salakhegyei alatt. A Horta egykocsis villamosán, Malaga mélyén, vakító fehérre meszelt sikátorokon. Itt kellene élned! Azután elutaztál, és cipelted tovább szerelmeidet, az idegen városokat.” Ideje lenne megállapodni, rendezni élete státuszát. Lépéseket tesz, de a sors közbeszól: „Madarak mocorognak, a hús lombok között máris robban a nap. Kihúzták, hogy állampolgársága magyar, amikor a népköztársaság követségén megkérvényezted a vízumodat. Az írták be a helyébe – tévesen –, hontalan. Akkor elszorította a torkod a szégyen, ma, itt az Aguilera sarkán pedig majdnem elnevetted magad. Hontalan? Hiszen a tiéd a világ! A szülővárosodban egyetlen percre nem érezted ilyen jól magadat.” (Üresjárat)

Érzi, talán tudja, máshol feladat vár rá. Athajózik a tengeren, Puerto Ricóra érkezik, ahol – mint arról a kötet címével szolgáló elbeszélésben beszámol – megtalálja a magyar kolóniát: „Lejegyeztem a szigetvilágban kallódó magyarok életét, letisztáztam a kézirataimat. Néha már-már úgy tűnt, hogy összefüggő kerek

egésszé áll össze, amit immár negyedszázada minden átfogó terv nélkül, a saját vigasztalásomra írok.” Egyetemi tanárként a munka hajtja, de amikor délben elindul a kampuszra, már ötórányi munka áll mögötte. Időközben elválik francia házastársától, újránősül a szigeten, és gyermeke születik egy karibi asszonytól. Sokáig mégis fogva tartja a magány.

Aztán az 1980-as évektől elkezdli számba venni a hivatalos magyar irodalom. Az évtized vége felé hazaköltözik Budára, de azért meghagyja magának az égerutat az Új- és az Óvilág között. Nem véletlenül: nem egészen azt kapja a hazájától, amire számított. Az irodalmi sikerek kárpótolják – rendszeresen megjelennek a művei, sok kitüntetésben van része, szeretik az olvasók is. A hétköznapiak mégis szürkébbek, olykor hazugabbak, mint egykoron. És itt, ebben a „szép, új világban” megkísérli a hontalanság érzése. De nem rokkann bele, mert rájön, hogy igenis létezik a hazája, csak nem földrajzi méretek között, hanem a szívében. Otthona ugyanis az irodalom.

(Ferdinandy György: Tambo. Rövidprózák, jegyzetek. Magyar Napló, Budapest, 2021.)

Ferdinandy György: Szerecsenségem története. Európa, Budapest, 2021.

Megjelent a Mértékadó 2022. január 24-i számában. A kiadó és a szerző engedélyével.

SÉTA NYÍRBÁTORBAN

Dr. Krutsay Miklós

A Szabolcs megyei, 13 000 lakosú Nyírbátor nevét a XIII. században említik először. 1872-ben elveszítette városi rangját, és csak 1973-ban nyerte el ismét. A kisváros kevés, de rendkívül értékes műalkotással dicsekedhet.

Ha vasúton érkezünk, ezeket az épületeket az állomástól délre fekvő városrészben találjuk. A Martinovics és a Madách utcán végighaladva érünk a XV. századbeli Báthori-várkastély egyetlen, megmaradt épületéhez, amelyet a XVIII. században magtárrá alakítottak. 2006-ban reneszánsz stílusban rekonstruálták (*1. ábra*). Benne kiállítótermetet, konferenciatermet, kőtárat és panoptikumot rendeztek be, amely utóbbi a Báthori-család történetéből vett életképeket jelenít meg.

A közelben, nyugati irányban magaslik a református templom (*2. ábra*). Ezt Báthori István (†1493) erdélyi vajda, országbíró – a kenyérmezei hős – családi temetkezőhelyként kezdte építtetni 1480 táján, későgó-

tikus stílusban. Az egykor Szent Györgyről nevezett templomot a vallását változtató Báthori György 1547-ben átadta a reformátusoknak, akik az oltárokat kiszórták belőle. A 44 méter hosszú teremtemplom 20 m magas, osztatlan belső terét a legszebb magyarországi hálóboltozat fedi (*3. ábra*). Az egykori szentélyben fennmaradt a három-ülékes szedia (papi ülőfülke) és a reneszánsz pasztofórium (szentségtartó fülke, *4. ábra*). A szentélyben valaha pompásan faragott, intarziás, reneszánsz támláspadok (stallumok) álltak, amelyeket 1511-ben, Olaszországban készítettek. Ezek alapos restaurálásra szorultak, majd a nagyobb (10 m hosszú, 4 m magas) padsor a Nemzeti Múzeumba, a kisebb a helyi múzeumba került (*5. és 6. ábra*). A sekrestyében őrzik Báthori István vajda törött, vörös márvány sírlapját (*7. ábra*) és a zsoltáríró Báthori István (†1605) országbíró üres szarkofágját. (A sírokat martalócok többször feldúlták.) A templom mellett álló, 32 m ma-



1. ábra. A várkastély



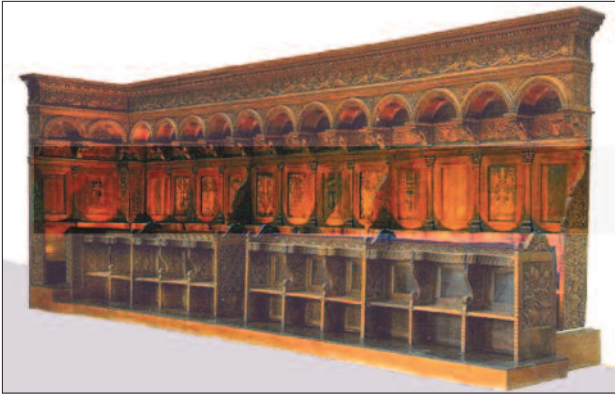
2. ábra. A református templom



3. ábra. A templom belseje



4. ábra. A pasztofórium



5. ábra. A nagyobb stallum



6. ábra. A stallum egyik faragványa

gas, fából készült harangláb (8. ábra) 1640-ben épült, nagyobbik harangja vele egykorú. Magyarországon ez a legnagyobb és legrégebbi, ilyen építmény.

A haranglábtól a szobrokkal díszített „Várostarténeti Sétányon” nyugatra, mintegy 600 m-t haladva, az Ifjúság útját, és a Kossuth Lajos utcát keresztezve, egy kis tó közelében érjük el a minorita templomnak is nevezett katolikus plébániatemplomot (9. ábra). Ennek építési ideje és építtetője azonos a református temploméval. Kezdetben a ferences szerzetesek gondozták. 1587-ben egy zsoldoscsapat feldúlta és felgyújtotta. Mintegy 130 évig romosan állt. 1717-ben, gróf Károlyi Sándor főispán segítségével az ide költöző minoriták építették újjá, és 1725-ben szentelték fel ismét. (A hozzá csatlakozó kolostort, amelyet annak idején a reformátussá lett lakosság háromszor felgyújtott, a szocialista rendszerben államosították, ma ez a városi múzeum.) A Szűz Mária-nak szentelt, 43 m hosszú, egyhajós teremtemplom gótikus eredetét az ablakok



7. ábra. Báthori István sírlapja



8. ábra. A harangláb



9. ábra. A minorita templom



10. ábra. A templom kapuja

mérművein kívül ma már csak kapujának díszes kerekezése mutatja (10. ábra). Fából faragott, 12 m magas főoltára, négy mellékoltára és szószéke Lőcsén készült. A barokk stílust követve dúsan aranyozottak, csavaros oszlopokkal, szobrokkal, növényi mintákkal, címerekkel díszítettek (11. ábra).

A bal oldali első mellékoltár (Passió-oltár, Krucsay-oltár) ezektől lényegesen különböző (12. ábra). Oszlopok nincsenek rajta, csaknem életnagyságú, színezett faszobrai a gótikus katedrálisok homlokzatának és a szárnyasoltároknak karsú szoboralakjaira emlékeztetnek. Jézus szenvedéstörténetét mutatja be, 11 jelenetben, 27 szoborral. Ismeretlen eperjesi mester készítette, a rendház naplója szerint 1731-ben állították fel. A rajta lévő, 1737-ben elhelyezett címer felirata elmondja, hogy donátorai Krucsay János és neje, Pogány Borbála voltak. Azt tartják, hogy Krucsay János az oltárt bűnbánatból építtette, mert nem bocsátott meg hűtlenség bűnébe esett első feleségének, akit ezért az akkori törvények szerint halálra ítélték és Kisvárdán lefejezték. (A regényes történet részleteit lásd az irodalomban.) Feltehető, ahogy az oltár tervezéséhez a minorita házfőnök, a híres hitszónok, P. Kelemen Didák adott teológiai útmutatást.

A templom melletti Báthori István Múzeumban megtekinthetjük a híres stallum kisebbik padsorát.



11. ábra. A szószék és a barokk oltárok



12. ábra. A Passió-oltár

Irodalom

- Baranyai, H:** Der Krucsay-Altar in Nyírbátor. *Acta Historiae Artium Acad. Sci. Hung.* 1959; **6/3-4.**: 355-372.
- Borovszky S** (szerk.): Magyarország vármegyéi és városai. Szabolcs vármegye. „Apollo” Irodalmi Társaság. Budapest, 1900.
- Csapóné GyA:** Nyírbátor története. Diplomamunka. Békéscsaba, 2004.
- Entz G, Szalontai B:** Nyírbátor. Képzőművészeti Alap. Budapest, 1959.
- Hapák J:** Krucsay-oltár. *Blende BT.* É. n.
- Mikó Á:** A nyírbátori stallum (1511). *Művészettört.* Ért 2015; **64:** 269–295.
- Krutsay M:** A ferences rendcsalád. *Osteolog Közl* 2021; **29:** 102–104.
- Krutsay M:** A nyírbátori Passió-oltár. *Immunol. Szemle* 2021; **13/3:** 113–117.
- Nézó I:** A kisvárdai vár története. Kisvárdai Városszépítő Egyesület. Kisvárdá, 2004. Szalontai B.: Nyírbátor, minorita templom és a Krucsay-oltár. Budapest, 2000.
- Szoboszlay Gy:** Egy magyar passiójáték. In: Pócs É. (szerk.) *Közösség és identitás. L'Harmattan–PTE Néprajzi Tanszék.* Budapest, 2002. 199–232.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetőket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

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

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

Szerzőség

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

Kéziratok elbírálása

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

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

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

Orvosi helyesírás

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

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

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor

célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó árajzoltatja.
- **A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

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

Összefoglalás

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

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai” kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

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

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

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

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

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