

Bálint Botond, Lukács Lilla ÁOK VI. évf.

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Urológiai Klinika Budapest

Prosztatadaganatok MR spektroszkópiája

Bevezetés: Az MR-spektroszkópia segítségével a vizsgált szövet anyagcserefolyamatait ábrázoljuk, ebből következtethetünk daganatos vagy egészséges voltára. Az MRS a biopsziás szövettani mintavétel mellett a prosztatadaganatok diagnosztikájának új, non-invazív módszere lehet. A magas intenzitású fókuszált ultrahang (HIFU) terápia során a daganatos sejtek nagyobb hőérzékenységet használjuk ki, ez a prosztatarákok új, intervenciós kezelési lehetősége. A HIFU-kezelés eredményességét biopsziával csak hat hónappal a beavatkozás után ajánlatos kontrollálni, mivel magas a szövődmények esélye. Ezzel szemben az MRS transrectalis tekerccsel a beavatkozás után már rövid idővel elvégezhető. A nemzetközi irodalomban egyetlen hasonló témájú publikációt találtunk, mely 10 beteg adatait tartalmazza.

Célkitűzés: Elemezni, hogy az MRS a core-biopsziával összevetve rendelkezik-e kellő szenzitivitással a diagnosztikában, és ez hogyan változik HIFU terápiát követően.

Módszer és beteganyag: Összesen 29, ebből 14 HIFU-val kezelt prosztatarákos betegen végeztünk el kombinált transrectalis MR/MR spektroszkópiás vizsgálatot GE excite 1,5 T berendezésen multivoxel MR spektroszkópia technikával, kombinált multifázisos és transrectalis antennákkal. Viabilis malignus tumort tartalmazónak tekintettük azon voxeleket, ahol magas kolin és alacsony citrát szinteket észleltünk a spektrumon, illetve, ha a (kolin+kreatin)/citrát arány $>1,5$ volt. Ezt a threshold-értéket metaanalízis segítségével határoztuk meg. A jobb és a bal prosztatafél MRS eredményeit külön-külön a megfelelő oldali biopszia-eredményekkel vetettük össze. Mivel gold standardnak egyik módszer sem tekinthető, konkordancia analízist alkalmaztunk.

Eredmények: HIFU-kezelésben nem részesült betegeknél az MRS és a biopszia között jó konkordanciát találtunk $\kappa = 0,74$ (jó).

HIFU-kezelés után a biopszia 11 prosztatafélben mutatott ki daganatot, összesen 8 betegben. MR spektroszkópiával csupán 9 prosztatafélben találtunk daganatot, 6 betegnél (ebből 2 esetben a biopszia negatív volt). A HIFU utáni konkordancia $\kappa = 0,53$ (közepes).

Következtetések: Az MRS eredménye olyan betegeknél, akiknél nem történt HIFU-kezelés, jobban korrelál a hisztopatológiai diagnózissal, mint azoknál, akiknek a prosztatáját hosszas magas frekvenciás ultrahanggal kezeltük. Ennek magyarázata lehet az, hogy a HIFU-kezelés során a daganatos sejtek anyagcsereje megváltozik (MRS számára nem detektálható szintre csökkenhetnek a metabolitértékek), maradhatnak élő és nem osztódó daganatsejtek, melyek később proliferálhatnak. Azonban a kombinált, transrectalis tekerccsel végzett MR/MR spektroszkópia a HIFU kezelés után röviddel is alkalmazható, non-invazív módszer a prosztatadaganatok követésére és a terápia hatásosságának megítélésére.

Korábbi publikációk:

- Prosztatadaganatok MR spektroszkópiája HIFU kezelés után, poszter a Magyar Radiológus Társaság XXIV., pécsi kongresszusán. Absztrakt: Magyar Radiológia 2008;82(3-4):141-142.

- The MR spectroscopy after HIFU treatment of prostate cancer. Poster presentation, European Urology Meetings 2008;3(10):150.

Jelen előadásunk abban különbözik a fenti publikációktól, hogy HIFU-val nem kezelt betegeken végzett MR spektroszkópia eredményeit is ismertetjük, illetve választ keresünk arra, hogy a két különböző betegcsoport eredményei miért térhetnek el egymástól. Mindkét esetben társszerzők vagyunk.

Témavezetők: Dr. Tarján Zsolt, Dr. Keszthelyi Attila

Csernus Réka ÁOK V, Farkas Fruzsina ÁOK V
Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Súlyos fül-orr-gégészeti gyulladással megbetegedések képalkotó diagnosztikai vonatkozásai

KÉRDÉSFELVETÉS: A képalkotó eljárások folyamatos technikai fejlődésével a diagnosztikai munka összetettebbé vált elsősorban felbontóképességük (térbeli, szöveti kontraszt, időbeli) javulásának köszönhetően. A klinikai kórlefolyást meghatározó, fontos, részletesebb információ adható: a kórfolyamatok korábbi stádiumban diagnosztizálhatók, valamint olyan morfológiai információ nyerhető, melyre a korábbiakban lehetőség sem volt.

Átgondoltuk a kórfolyamatok képalkotó vizsgálati indikációit; vizsgáltuk a részletesebb kérdésfelvetések lehetőségét, ill. szükségességét. Áttekintettünk a klinikai és képalkotó diagnosztikai szakmák kapcsolatának alakulását, valamint ennek hatását a terápiás folyamatra. Felvetettük további kérdésként a képalkotó diagnosztika szubspecializációjának, illetve a vizsgálattal járó sugárterhelés tervezésének szükségszerűségét.

ALKALMAZOTT MÓDSZER: Vizsgálatunkba 2007 márciusa óta a Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyak Sebészeti Klinika kezelése alatt álló 13 páciens képi diagnosztikai anyagát vontuk be, melyeket retrospektíve elemeztünk a vizsgálóeljárások típusa, indikációja, sorrendje, és a szakorvosi lelet, vélemény alapján. A képanyag többsége a Radiológiai és Onkoterápiás klinika laborjaiban, fennmaradó dokumentációja pedig különböző diagnosztikai központokból származott, és többnyire CD adathordozón, dicom formátumban állt rendelkezésre.

Összegyűjtöttük továbbá a szakmai kollégiumok létező állásfoglalását, vizsgálati protokolljait az említett 13 kórfolyamat és képalkotó eljárások tekintetében.

EREDMÉNYEK: Meghatározzuk a megfelelő vizsgálati indikációkat. Rámutatunk az elavultnak tekintendő vizsgáló eljárásokra, és megjelöljük a helyettük választandó, ajánlható, korszerű modalitásokat. Néhány -patomorfológiai szempontból jól dokumentált- eset segítségével demonstráljuk az újragondolt képalkotó diagnosztikai algoritmusok előnyeit.

KÖVETKEZTETÉSEK: A fejlettebb képalkotó eljárások átgondoltabb és adekvát kérdésfeltevést igényelnek a klinikustól. A képalkotó diagnosztika jártas kell legyen a vizsgált kórfolyamat klinikai jellemzőiben, így a várható patológia képi megjelenésében, megjeleníthetőségében. Az elmúlt 18 hónapban intézményeink között /Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyak Sebészeti Klinika, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Szentágotthai János Tudásközpont MR Laboratórium/ megindult tudatos párbeszéd az említett kórfolyamatok korábbi, részletesebb kórismézését tette lehetővé, így időben, megfelelő terápiás lépés megtételéhez járult hozzá. Ez egyben modelljét képezi a jövőben kialakítandó szakmaspecifikus együttműködésnek is, mely alapvető feltétele a napjaink egyik legnagyobb kihívását jelentő költséghatékony, jól szervezhető és hozzáférhető betegellátásnak.

Témavezető: dr. Magyar Péter, dr. Noszek László

Doma Viktória ÁOK V, Végvári Dóra ÁOK V.

Semmelweis Egyetem Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest

Az M/L-csapok fejlődésére ható faktorok vizsgálata in vitro organotipikus retinakultúrákban

Az emlősök többségének retinájában csak kétféle csapot találunk, amelyek közül az egyik a rövid hullámhosszakra (S-csap), míg a másik általában zöld, vagy a vörös fényre érzékeny (M/L-csap). A transzdifferentiációs elmélet szerint e két csaptípus nem egymástól függetlenül fejlődik. Minden csap először a rövidhullám érzékeny pigmentet kezdi termelni, és néhányan a felnőttkorig csak ennek a szintézisére képesek (definitív S-csapok). A csapok többségében azonban beindul az M/L-pigment termelése is - ezek egy ideig mindkét opszint tartalmazzák (átmeneti fotopigment koexpresszió) - majd az S-pigment termelése fokozatosan leáll.

Ha feltételezzük, hogy minden M/L-csap transzdifferentiációval fejlődik, valószínűleg léteznek olyan faktorok, amelyek ezt a pigmentváltást szabályozzák. Az irodalom nagyon sok ilyen ágens szerepét felveti: pajzsmirigyhormon (T_3), E-vitamin, retinolsav, növekedési faktorok és receptoraik. Kevés esetben sikerült azonban szerepüket biztosan meghatározni, illetve bizonyítani.

Kutatásainkban azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy megvizsgáljuk az egér csapfejlődésben biztosan szerepet játszó pajzsmirigyhormon, valamint az E-vitamin szerepét in vitro, organotipikus retinatenyészetben. A módszer legfontosabb előnye, a mesterséges környezet teljes kontrolljának lehetősége: a használt médium összetevői jól ismertek, koncentrációjuk tetszés szerint változtatható, tehát a vizsgált faktorok szerepe, a hatástartam ideje pontosan meghatározható, az esetleges extraretinális hatásokkal pedig biztosan nem kell számolnunk. A retinákat újszülött (1-3 napos) korban ültettük ki, 14 napos korig in vitro tenyésztettük, fixáltuk, a tenyészetek további feldolgozását immuncitokémiával, csap opszin ellenes ellenanyagokkal végeztük.

Kísérleteinket patkányon és szíriai aranyhörcsögökön végeztük. Az utóbbi faj előnye, hogy retinájában kizárólag M/L-csapok találhatók.

Előzőleg beszámoltunk róla, hogy patkányban, az egérben leírt irodalmi adatokkal egyezően, a pajzsmirigyhormon szükséges és elégséges az M/L-csapok kialakulásához. Hörcsögben azonban a T_3 megvonása nem befolyásolja érdemben e csaptípus differenciálódását. Mind a hormont tartalmazó, mind a hormonmentes tápban (10% FCS kiegészítés mellett) tenyésztett retinákban megjelentek az M/L-csapok, hasonló sűrűségben és morfológiával. Új eredményeink szerint szérumentes médiumokban ugyanakkor csak a pajzsmirigyhormont és E-vitamint együtt tartalmazó tápban fejlődtek ki az M/L-csapok. Eredményeink felvetik, hogy legalábbis ebben a fajban az E-vitaminnak is specifikus szerepe lehet e csap altípus fejlődésében. További kísérleteinkkel szeretnénk tisztázni, hogy a csapfejlődésben az E-vitamin mint antioxidáns szükséges, vagy pedig más, specifikus szerepe van.

Eredményeink felhívják a figyelmet arra, milyen keveset tudunk még a csap altípusok fejlődéséről. Egyes faktorok szerepe lehet fajfüggő, különböző fotoreceptor eloszlást mutató fajok esetében talán a fejlődés is különbözőképpen megy végbe. Reményeink szerint az általunk használt módszer – ebben a viszonylag egyszerű rendszerben - sok új adattal járulhatunk hozzá a fotoreceptorok és az idegi sejtek differenciálódásának megértéséhez.

Témavezetők: Dr. Lukáts Ákos, Prof. Dr. Szél Ágoston

Farkas Réka, ÁOK, IV. évf.

Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

PTCH gén mutációk és a basalsejtes carcinoma közti összefüggések

A basaliomák előfordulása általában sporadikus, de ismertek familiáris formák is a Gorlin és Goltz által leírt nevoid basalsejtes carcinoma szindróma részjelenségeként. A Gorlin-Goltz szindróma a 9. kromoszómán autoszómális domináns módon öröklődő rendszerbetegség. A 9. kromoszóma rövid karjának vizsgálata vezetett a PTCH gén lokuszának identifikálásához. A PTCH gén egy tumorszuppresszor gén, melynek 22-es exonjában a 1315-ös kodonnál egy korábbi közlésben részletezett polimorfizmus található. Az eredetileg Leucint kódoló (CTC) szekvencia második pozíciójában C lett, ami így a Leucint Prolinra cseréli. Feltételezésünk szerint a vad típus a Leu allél. Feltételezhető, hogy ezzel a mutációval gátlódik a PTCH tumor szuppresszor aktivitása. Vizsgáltuk néhány Gorlin-Goltz szindrómás beteg mintái mellett nagy számban sporadikus basaliomás betegek DNS-ének az adott lokuszra vonatkozó polimorfizmusát, hogy megfigyeljük, milyen összefüggés van a betegek klinikai képe, és a genetikailag vad típus, heterozigóta mutáns vagy homozigóta mutáns allélvariációk között.

A betegek DNS-ének izolálása után a PTCH gén vizsgált exonját tartalmazó génszakaszt megfelelő primerek segítségével PCR technikával amplifikáltuk, majd ennek sikerességét gélelektroforézissel ellenőriztük. Ezt követően a PCR terméket tisztítottuk, majd jelölt nukleotidokkal a forward szálát azonosíthatóvá tettük, így automata szekvenálás során a bázissorrend leolvasható lett. Az eredményt összevetettük a vad típus bázissorrendjével, és azonosítottuk a bázissorrendet.

Kutatásunk jelen szakaszában 104 basalsejtes carcinomában szenvedő beteg DNS-ét vizsgáltuk. A PTCH gén 22-es exonján elhelyezkedő 1315-ös kodon második helyen lévő nukleotidjára vonatkozóan a 104 beteg közül 49 bizonyult heterozigóta mutánsnak, 12 homozigóta mutánsnak, és 43 beteg tartozik a homozigóta vad típushoz. Az allélmegoszlást vizsgálva 73 mutáns allélt találtunk, mely az összes allélszám 35,1 százaléka és 135 vad allélt, mely az összes allélszám 64,9 százaléka.

A vizsgálat eredményeiből látszik, hogy a beteganyag 58,7 százalékában megtalálható volt a mutáns allél. A polimorfizmus allélgyakorisága nem mutatott szignifikáns eltérést egy olyan feltételezett populációban, ahol mindkét allél egyformán reprezentált. Ellenben feltételezzük, hogy a mutáns allél megléte hajlamosít basalioma kialakulására, ugyanis a legalább egy mutáns allélt hordozó betegek száma nagyobb, mint a vad homozigóta típusú betegek száma.

Publikációk listája:

Wikonkál N: Basalioma: egy alábecsült carcinoma. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 80(4): 177-183 2004

Gustafsson AC , Asplund A, Wikonkal NM, Seli A, Leffell DJ, Kidd K, Lundeberg J, Brash DE and Pontén F: PTCH codon 1315 Polymorphism and Risk for Non-Melanoma Skin Cancer Br. J Dermatology, 152(5):868-73, 2005

Témavezető: Dr. Wikonkál Norbert

Agyi MR-volumetriás vizsgálatok az Alzheimer-kór diagnózisában

Bevezetés: Az Alzheimer-kór (AK) az agy primer degeneratív betegsége, mely progresszív, és jelenleg gyógyíthatatlan. Diagnózisát csak klinikai leletek alapján, valószínűséggel lehet megállapítani, biztos diagnózist csak a kórszövettani vizsgálat ad.

Célkitűzés: Az AK klinikai diagnózisának, a betegek mentális teljesítőképességének (Mini Mental State Examination - MMSE) és agyi MR vizsgálatának szemikvantitatív vizuális, valamint kvantitatív volumetriás értékelésével nyert adatok összefüggéseit vizsgáltuk.

Módszerek: A NINCDS-ADRDA szempontok szerint klinikailag diagnosztizált AK-s betegek (n=19) MR vizsgálatait értékeltük. A vizsgálatba beválasztott páciensek átlagéletkora a vizsgálat kezdetekor 74 év (\pm 11 év), demenciájuk enyhe fokú (MMSE>21) volt. A kontrollcsoport létszáma 10, átlagéletkoruk 67 év (\pm 12 év), neurológiai, és pszichiátriai szempontból teljesen egészséges személyek. Kizáró kritériumok: Hatchinski ischemia score>4, DSM-IV pszichiátriai betegség vagy neurológiai zavar (korábbi subarahnoidális vagy intracranialis vérzés, tumor, Parkinson-kór, epilepszia, encephalitis), súlyosabb szisztémás betegségek. Minden MR vizsgálat időpontjában MMSE történt. A szemikvantitatív vizuális értékelést a Scheltens-skála (a temporalis kamraszarv tágasságát, a hippocampus magasságát és a fissura choroidea szélességét veszi figyelembe) alapján neuroradiológus szakorvos végezte. A kvantitatív volumetriás feldolgozás során a szürkeállományt SPM program segítségével 116 területre bontottuk, melyeknek térfogatait kiszámítottuk. A kapott térfogatokat a teljes agyvolumenhez viszonyítottuk, így módon standardizáltuk a kapott eredményeket. A statisztikai mérés során a temporalis lebenyek és a hippocampusok térfogatai valamint az MMSE és a Scheltens-skála közötti összefüggéseket vizsgáltuk. 12 betegnél több vizsgálat (3 betegnél 3 alkalommal, 9 betegnél 2 alkalommal) történt 1-2 év különbséggel, így utánkövetésre is lehetőség nyílt.

Eredmények: Az agyterületek közül a temporalis lebenyek (TL), valamint a hippocampusok (HC) térfogata mutatott összefüggést a MMSE értékeivel. A temporalis lebenyek és a MMSE eredmények közötti összefüggés a bal oldalon közepes erősségű volt (a korrelációs koefficiens - a továbbiakban KK - értéke 0,425, $P=0,003$). A jobb oldalon erős összefüggést találtunk (KK=0,617, $P<0,001$). A hippocampusok és a MMSE értékek közötti összefüggés mindkét oldalon közepes erősségű (b.o. KK=0,576, $P<0,001$, j.o. KK=0,528, $P<0,001$). Más agyterületek térfogatai nem mutattak szignifikáns összefüggést a MMSE értékeivel. A betegek első vizsgálata (a beválogatás időpontja, amikor még MMSE>21, enyhe demencia) során megállapítottuk, hogy a TL-ek és a HC-ok mindkét oldalon szignifikánsan kisebbek, mint a kontrollcsoportban. A TL-ek átlagtérfogata a bal oldalon 9,7%-kal, a jobb oldalon 12,9%-kal kisebb (b.o. $P=0,002$, j.o. $P<0,001$). A HC-ok átlagtérfogata 23,0%-kal ill. 31,9%-kal kisebb (b.o. $P<0,001$, j.o. $P<0,001$). A Scheltens-skála mindkét oldalon korrelál az azonos oldali hippocampus térfogatához. A korreláció mindkét esetben közepes erősségű (b.o. KK=-0,527, $P<0,001$, j.o. KK=-0,443, $P<0,001$). Azoknál a betegeknél, ahol több vizsgálat is készült, követhető a térfogat, valamint a MMSE értékének csökkenése. A betegek későbbi vizsgálatainál a betegség progressziója során a volumenek csökkenése még látványosabban jelentkezett. A temporalis lebenyeknél a csökkenés mértéke b.o.: 10,5%, j.o. 15,5% (mindkét oldalon $P<0,001$), míg a hippocampusok esetében b.o. 25,4%, j.o. 30,4% (mko. $P<0,001$).

Konklúzió: Az MR felvétel alapján végzett volumetriás vizsgálat hasznos segítsége lehet az Alzheimer-kór klinikai diagnózisának.

Jelen témában született eredmények korábban még semmilyen formában nem kerültek közlésre.

Témavezető: Dr. Györke Tamás

Jókai Hajnalka

Általános Orvostudományi Kar

V. évfolyam

SOTE Bőr, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

*Cutan lymphocytaasszociált antigén expressziójának vizsgálata psoriasis biológiai
válaszmódosító kezelése során*

A psoriasisist manapság az immunrendszer mediálta gyulladásos betegségek csoportjába sorolják, immunpathogenesisében a Th-1 sejtek mediálta gyulladásnak meghatározó szerepe van. A bőrben kialakuló gyulladás specificitásáért a T-sejteken expresszálódó cutan lymphocyta antigén (CLA) tehető jelentős részben felelőssé, mely a T- sejtek meghatározó homing-receptora. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján feltételezhető, hogy expressziójának mértéke, illetve annak alakulása a kezelések során a klinikai tünetek súlyosságára vonatkozó prognosztikai faktorként értékelhető.

Jelen vizsgálatunkban biológiai váálaszmódosító kezelésben részesülő psoriasisos betegek bőrtüneteinek PASI index által jellemzett klinikai állapota és a T-sejtek CLA-expressziójának mértéke közötti összefüggést vizsgálatuk. Évek óta psoriasis diagnózissal kezelt 10 páciens biológiai terápia megkezdése előtt, majd annak tartós alkalmazása után nyert vérmintáiban áramláscitometriai módszer segítségével vizsgáltuk az összes lymphocyta, illetve a CD4+ és CD8+ T-sejtek CLA expresszióját a klinikai állapot alakulásának függvényében.

Az értékek elemzése alapján szignifikáns_korreláció volt kimutatható a psoriasis súlyossági index és a vérben keringő CLA+CD8+ T- lymphocyták száma között,mely igazolja ezen sejteknek a psoriasis patomechanizmusában betöltött szerepét.A biológia terápia kimagaslóan pozitív hatása a betegség remissziójára és karbantarthatóságára mind a PASI-értékek markáns csökkenésében, mind a CLA-expresszió mérséklődésében egyértelműen tükröződött.

Témavezető: Dr.Holló Péter

Kolumbán Zsuzsa ÁOK IV

Fővárosi Önkormányzat, Szent János Kórház és Rendelőintézet, Idegsebészeti Osztály, Budapest

Egy új, polinomillesztésen alapuló matematikai módszer bemutatása, low grade gliomák szövetközi 125-jód-brachiterápiás adatainak analízisével

Tanulmányunk célja 20 inoperábilis szövettanilag jól differenciált (low grade) glioma I¹²⁵-ös szövetközi besugárzása következményeként kialakuló tumor nekrosis, reaktív zóna illetve ödéma térfogat paraméterei időbeli változásának leírása.

Módszerek: Az ún. „három gyűrű”-t alkotó régiók, azaz a tumor nekrosis, reaktív zóna illetve ödéma térfogatait CT/MRI képfúzióval 24 hónapig követtük nyomon. A tumor felszínére eső sugárterhelés 50-60 Gy volt. A képfúziót és a dozimetriai tervezést a BrainLab Target 1.19 szoftverrel, míg a matematikai és a statisztikai számításokat a Matlab numerikus analitikai és vizuális programcsomaggal végeztük el. A kontroll képeket a rajtuk megfigyelhető három gyűrűvel fuzionáltuk a sugártervezés képeivel, illetve az izodózis görbékkel.

Eredmények: Az egyes betegekhez tartozó -a referenciadózis által kijelölt- referencia-térfogattal normalizált térfogatértékeket kiszámítottuk és az időtartományban ábrázoltuk. Az így normalizált adatokból meghatároztuk az egyes hónapokhoz tartozó átlagokat, végül az átlagértékekre polinomot illesztettünk. Számításaink hitelességét statisztikai úton igazoltuk.

Következtetések: Az új „polinom illesztésen alapuló prognózisgörbe”, mely képfúziót felhasználva írja le a tumor nekrosis, reaktív zóna illetve ödéma térfogat paraméterek időbeli változását, hasznos információt nyújthat (i) az ideális betegkezelés kialakításánál, (ii) a betegkövetésnél és (iii) egy esetlegesen szükséges reoperáció tervezésénél.

Publikációk: (i) Kolumbán Zs, Julow J, Viola A, Major T, and Kolumbán G: Prediction of volumetric change in the "triple ring" caused by glioma 1-125 brachytherapy, Neuro Oncology 2008 10(4):583-592 **IF: 5,806**

(ii) Kolumbán Zs, Viola Á, Major T, Bajzik G, Julow J: A szövetközi 125 jód-brachyterápia következményeként kialakuló „három gyűrű” időbeli változása, dinamikája új, polinomillesztésen alapuló módszerrel, Ideggyógyászati Szemle 2008 61(3-4)

Előadásom elsődleges célja a téma matematikai-analitikai hátterének elemzése. Egy orvosi szempontból érdekes, mindazonáltal igen kevés adatot és nagy szórást mutató adatbázisnak a korrekt, statisztikailag elfogadható leírása, mely egyéb hasonló analitikai problémákkal rendelkező tudományos munkára is átültethető.

Témavezető: Dr. med. habil. Julow Jenő

Székely Borbála ÁOK VI.

Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Budapest

Az EGFR-státusz összefüggése az egyéb prognosztikai faktorokkal kolorektális tumorokban

Bevezetés: A kolorektális tumoros betegek prognózisának meghatározásában eddig főleg különféle morfológiai jellemzőket vettünk figyelembe. Az elmúlt években az onkológiában a molekuláris szemlélet, a daganatok biológiai viselkedése és a célzott terápiák jelentettek forradalmi változást.

Célkitűzés: Vizsgálatunkban az EGFR-státusz és az egyéb prognosztikus faktorok összefüggéseit vizsgáltuk.

Módszer: Az osztályunkon 2007-2008-ban kezelt 48 beteg (24 EGFR pozitív, 24 EGFR negatív) adatai kerültek feldolgozásra, az EGFR-státusz és egyéb prognosztikai faktorok felhasználásával.

Eredmények:

Különbség mutatkozott a két csoport között, mely azonban nem volt szignifikáns

- a diagnóziskor betöltött életkor: EGFR-negatív csoportban alacsonyabb volt (59,3 év vs. 56,25 év $p=0,318$)
- a familiáris onkológiai anamnézis pozitívitása: az EGFR-pozitív csoportban gyakoribb volt (45,83% vs. 35% $p=0,467$)
- osztódó sejthalakok száma: nagyobb volt az EGFR-pozitív csoportban (7,32 vs. 4,78).
- a pT és pN státusz: mindkét csoportban dominánsan pT3 elváltozások fordultak elő, azonban a pT4 tumorok és a beszűrt nyirokcsomók aránya is nagyobb volt az EGFR-pozitív csoportban.
- a betegség stádiuma tekintetében: II. és III. stádiumú betegek aránya közel azonos volt a két csoportban, míg IV. stádium az EGFR-pozitív csoportban volt gyakoribb ($p=0,388$)

A két csoport közötti különbség már tendenciaszerű:

- a tumorok differenciáltságában: az EGFR-pozitív tumorok gyakorisága a grade 3-as csoport felé tolódik ($p=0,076$), míg a grade 1 és 2 elváltozások előfordulása hasonló,
- a távoli metasztázisok tekintetében: az EGFR-pozitív csoportban domináltak a diagnózis időpontjában már jelen lévő máj- ($p=0,04$), hashártya- és tüdőáttétek, míg a másik csoportban ezek jellemzően később jöttek létre.

Nem találtunk különbséget az egyéb rizikófaktorok (dohányzás, rák megelőző állapotok), az egyes szövettani altípusok előfordulása és a tumorok lokalizációja tekintetében. Az érbetörés és a gyulladással besűrűsödés vizsgálatához nem állt rendelkezésünkre elégséges adat. A regrediáló, stabil, progrediáló és elhunyt páciensek aránya a két csoportban hasonló volt. KRAS-státusz meghatározás 6 betegnél történt, 4 esetben vad típus, 2 esetben 12-es kodon mutáció került megállapításra.

Következtetések: Eredményeink az EGFR-pozitív tumorok agresszívabb biológiai viselkedésére utalnak, ezek közül is klinikai szempontból talán a leglényegesebbek a metasztázisképzés sajátosságainak különbségei. Ennek megfelelően indokolt lehet a betegkövetés módszereinek átalakítása a jövőben. Eredményeink többsége valószínűleg csak az alacsony betegszám miatt nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között, emiatt a vizsgálat folytatását tervezzük.

Témavezető: Dr. Dank Magdolna

Szentkereszty Márton ÁOK IV., Máté Nóra ÁOK V.
Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Carcinoid tumorok diagnosztikája és terápiás lehetőségei az utóbbi 10 év során

A neuroendocrin tumorok közé tartozó carcinoid tüdődaganatok előfordulási gyakorisága igen ritka, irodalmi adatok alapján a tüdődaganatok kevesebb, mint 2%-a.

Célunk az volt, hogy egy átfogó feldolgozást készítsünk a Pulmonológiai Klinikán az elmúlt 10 év során carcinoiddal diagnosztizált és kezelt betegekről. A Klinikán 1999-2008-ig megfordult betegek szövettani leleteit retrospektíven dolgoztuk fel, amelyek között 35 carcinoid esetet találtunk. Ebből 23 esetben típusos és 12 esetben atípusos carcinoidot diagnosztizált a patológus. Közülük 25 esetben találtunk feldolgozható klinikai dokumentációt. A továbbiakban ezen betegek klinikai adatait dolgoztuk fel.

A leggyakoribb panasz, amivel orvoshoz fordultak, a köhögés és a nehézlégzés volt. A legtöbb betegnél társbetegségként hypertóniát találtunk.

Napjainkban a carcinoid tumorok diagnosztikájában számos lehetőség áll a klinikus rendelkezésére. Ezek közé tartozik a computer tomográfia (CT), pozitron emissziós tomográfia (PET), szomatostatin receptor szcintigráfia (octreoscan), szomatostatin receptor immunhisztokémia, szérum chromogranin-A és a vizelet 5- hidroxindolecetsav (5-HIAA) meghatározása. Mindegyik betegnél történt CT vizsgálat, azonban PET csak 1, octreoscan pedig csak 2 esetben készült. Az újabb diagnosztikus lehetőségek közül szérum chromogranin-A meghatározás 5, szomatostatin receptor immunhisztokémiai analízise 3 betegnél történt.

Műtetre 21 beteg került, ebből 18 lobectomiát és 3 pulmonectomiát végeztek. Négy esetben az inoperabilitás miatt nem került sor sebészeti beavatkozásra.

További terápiás lehetőségek közül kemoterápiát 11 beteg, sugárterápiát 2 beteg kapott. A korszerű szomatostatin analóg kezelésben mindössze csak 3 beteg részesült.

Annak ellenére, hogy napjainkban a carcinoid tumoroknak széles diagnosztikus és terápiás tárháza áll a klinikus rendelkezésére, a fenti adatfeldolgozás azt bizonyítja, hogy kevés esetben élnek ezekkel az új lehetőségekkel.

Témavezető: dr. Gálffy Gabriella Ph.D.

Tordas Dániel, ÁOK, V. évf.
Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ

Carotis instent restenosis ballontágításának eredményessége

Stroke háttérben az esetek kb. 1/3-ában a carotis interna szűkülete áll. A stroke kockázata csökkenthető rekonstrukciós műtéttel, stentbeültetéssel. A stent beültetést követően 6 hónap után 2-4%-ban, 12 hónap után 3-6%-ban alakul ki 70%-ot meghaladó restenosis. A restenosisok kezelésére nincs egységesen elfogadott vélemény. Tekintve, hogy a restenosis a neointima proliferációjának következménye okozza, szűkület esetén a stroke kockázat kisebb, mint ha atherosclerotikus plakk okozná. A szűkület megfigyelésén túl szóba jön a restenosis ballondilatációja, újabb stentbeültetés vagy a carotis villa műtéti rekonstrukciója.

Célunk volt felmérni a carotis instent restenosis (CISR) utáni ballontágítás sikerességét, ezzel a megoldással milyen eredményeket lehet elérni, van-e szükség újabb beavatkozásokra, vagy ez hosszútávú megoldást jelent a betegnek.

Betegek és módszerek: Klinikánkon az elmúlt 10 év alatt összesen 24 betegnél történt CISR miatt percutan transluminaris angioplastica (PTA). 14 nő (átlagéletkor: 65,2) és 10 férfi (átlagéletkor: 66,7) szerepel a vizsgálatunkban. 6 betegnek a beavatkozást több mint 6 hónappal megelőzően stroke-ja volt. A 24 restenosis miatt kezelt beteg közül 2-nek volt releváns TIA-ja, egynek meg eszméletvesztése. Ballontágításra 80-90%-os releváns szűkületnél került sor. 12 betegnél filteres embóliavédelemben történt a beavatkozás, 4-ben törmelék volt kimutatható. 13 betegnél legelőször endarterectomia történt, ami visszaszűkült, ezért stentbeültetésre került sor, és ezután alakult ki az instent restenosis. A következő kockázati tényezők voltak a betegeknek: hypertonia (n=18), diabetes mellitus (n=5), ISZB (n=6), hyperlipidaemia (n=3). 14 betegnek (58,3%) a jobb arteria carotis internája szűkült vissza.

A restenosis kimutatására duplex scan vizsgálatot alkalmaztunk. A stenosis súlyosságát az áramlási spektrum alapján határoztuk meg. A betegeket 2-108 hónapig követtük nyomon, átlagosan 20 hónapig.

Eredmények: A 24 beteg-ből 4-et nem tudtunk nyomonkövetni elhalálozásuk miatt. A kontroll vizsgálatok alapján 4 betegnél volt kimutatható szignifikáns instent restenosis. 3 visszaszűkülés újabb tágításra került sor (4, 8 hónap, és 2 év elteltével), ebből egy esetben további tágítás és stent beültetés vált szükségessé. Közülük két betegnél az utolsó kontrollon ismét 90%-os restenosis volt kimutatható. A negyedik betegünket a morfológiai kép alapján megműtöttük. Ezenfelül két egyszer tágított betegnél volt az ultrahangos képen szignifikáns a szűkület. 7 betegnél 5-33 hónap után mérsékelt fokú (40-50%-os) visszaszűkülés volt kimutatható.

A tágítás után egy betegnek zsibbadt a jobb alsó végtagja és néhány méteres dysbasias panaszai voltak. Egy másik betegnek a beavatkozást követő fél éven belül bal arcfél zsibbadás, bal oldali homályos látás, egyensúlyzavar lépett fel.

Következtetés: Vizsgálatunk alapján az instent restenosis ballontágítása kielégítő eredményt ad a carotis stent beültetést követően. Eredményeink alapján ezzel a beavatkozással kis kockázattal, kevés szövődémmel hosszú távú eredmény érhető el.

Témavezető neve: Prof. Hüttl Kálmán

Klinikai gyakorlatban alkalmazott funkcionális mágneses rezonancia képalkotási protokollok optimalizálása 3 Teslán

Kérdésselvetés: A funkcionális mágneses rezonancia képalkotás (fMRI) ma már általánosan elfogadott eszköze az idegsebészeti műtétek előkészítésének, ugyanakkor a különböző MR központok eltérő, saját fejlesztésű vizsgálati protokollokat alkalmaznak a rendelkezésre álló MR készülék és a hozzáférhető szoftverek függvényében. Kutatásunk célja olyan saját normatív adatbázis létrehozása volt, mely validált paradigmák segítségével lehetővé teszi a beszédprodukció és -értés, a motoros kéreg és a hippocampalis területek összehasonlítható térképezését. A validáció magában foglalta az akvizíciós paramétereknek, a paradigmák megfelelőségének, az optimális paradigma hosszának, valamint a feldolgozási módszereknek a vizsgálatát.

Alkalmazott módszerek: 17 egészséges önkéntes fMRI vizsgálatát végeztük el. A paradigmák a következők voltak: képmegnevezés, szinonima-feladat, hallás utáni megértés, hallás utáni döntés (szó-álszó), téri memória, felszólításra végzett ujjmozgatás. Minden vizsgálati menet aktív és passzív blokkokból állt. Az eredmények feldolgozása BrainVoyager QX programmal és SPM-mel történt, általános lineáris modell felhasználásával. Az optimális vizsgálati hossz meghatározásához parametrikusan vizsgáltuk a blokkok száma és az aktivációs térkép normalizált voxelszáma, valamint a lateralizációs index (LI) kapcsolatát. Ezen felül összevetettük a különböző nyelvi feladatokban kapott aktivációs térképeket is.

Eredmények: A téri memória feladat kivételével a vizsgált paradigmák mindegyike biztos, konzekvens, az irodalomban olvasható eredményekkel összevethető aktivációt eredményezett. A nyelvi paradigmákkal kapott térképeket a paradigma típusa és a blokkok száma befolyásolta. Míg a képmegnevezési feladat jellemzően a gyrus frontalis inferior (IFG) p. triangularisát és p. opercularisát, addig a szinonima feladat jellemzően ugyanott a p. triangularist és a p. orbitalist aktiválta. Mivel a hallás utáni döntési feladat a Wernicke-területen kívül az IFG p. triangularisát is következetesen aktiválta, alkalmas lehet a beszédprodukciós és a beszédértési aktivációk egy lépésben történő térképezésére.

Az aktivitások súlypontjai jellemzően már négy blokk alkalmazása esetén is meghatározhatóak. A blokkok számának növelésével ugyanakkor növekszik az egyes aktivációs góccok kiterjedése, valamint az aktivációs térkép részletgazdagsága is, mely azonban kilencnél több blokk esetén már nem nő tovább az addig tapasztalt módon. Az aktivációk kiterjedésének növekedésével a nyelvi lateralizáció megítélése paradox módon nehezebbé válik; ez a hatás hatnál több blokk esetén jelentkezik hangsúlyosan.

Következtetések: Több különböző nyelvi paradigma alkalmazásával a vizsgálat sikeres végrehajtásának esélye növekszik, ráadásul a beszédprodukció és -értés különböző aspektusait vizsgálva részletgazdagabb információkhoz juthatunk az összetett nyelvi folyamatok elemeiről. Eredményeink alapján hat blokk alkalmazása lenne optimális a lateralizációs index meghatározása, valamint a térképek részletgazdagsága szempontjából. A tesztelt memória paradigma túl nehéznek bizonyult, helyettesítésére más feladat kidolgozását tervezzük.

Korábbi publikációk, illetve saját eredmények: Az elmúlt másfél évben az MR Kutatóközpontban végzett klinikai fMRI vizsgálatok kapcsán merült fel az igény a paradigmák tudományos jellegű validációjára. A bemutatott vizsgálat pilot-jellegű, ezért ebben a témában publikáció a csoportból eddig még nem jelent meg.

Radiofrekvenciás abláció hatásosságának vizsgálata máj daganatok kezelésében

Bevezetés: A radiofrekvenciás (RF) abláció a daganatos megbetegedések kezelésének egy új módja. Leggyakrabban májmetasztázis és hepatocelluláris carcinoma ablálására alkalmazzák. **Célkitűzés:** Retrospektív tanulmányunk célja, hogy meghatározzuk az eljárás hatékonyságát a két előbb említett tumorfajta között.

Betegek és Módszerek: A daganatokat méret alapján tartományokba rendezve vizsgáljuk a recidíva kialakulását és a recidívamentes túlélést két betegcsoportban: I.) csak RF ablációval kezelt betegek, II.) olyan betegek, akik transarteriális chemoembolizációs, illetve percután ethanol injekciós kiegészítő kezelést is kaptak. A recidíva nélküli total remisszió arányát vizsgálatuk az elérhető (kezelés óta eltelt) 1-5 éves periódusokban. Hosszú távú célunk, hogy a kapott adatokat nemzetközi statisztikákkal hasonlítsuk össze,

Az RF eljárás lényege, hogy hőenergia közlésével coagulációs nekrozist érünk el az előre meghatározott célterületen. A folyamat során a beteg egy zártkörű elektromos áramkör része, amelyet az RF generátor, a tüelektróda és egy földelő elektróda alkot. Az abláció során radiofrekvencia-tartományba eső (375-500 kHz) váltó áramot indukálunk, aminek hatására hő keletkezik, ami a tüelektróda csúcsa körül koncentrálódik. A sejtkárosodás mértéke és területe a létrehozott hőmérséklettől és a kezelés időtartamától függ. A célterület közelében áramló vér hőelvezető hatására a hőmérséklet csökkenhet, ami meggátolhatja a necrosis kialakulását, ez az ún. „heat-sink” jelenség. Kulcsfontosságú, hogy a kezelt tumor körül egy 0.5-1 centiméteres biztonsági zónát is teljesen nekrotizáljunk a máj egészséges parenchymájából, ezzel csökkentve a recidíva kialakulásának esélyét.

A beavatkozásokhoz Olympus Celon Pro Surge és Boston Scientific LeVeen tüelektródákat használtak. A Celon Pro Surge elektróda egy belső folyadékűtésű, kettősfalú elektróda, választható hosszúságú aktív véggel. A LeVeen elektróda egy kitolható, több végű, esernyő alakú elektróda. Mindkét tű vége folyamatosan méri a környező szövet hőmérsékletét és impedanciáját. Összesen 34 beteg kezelését követtük nyomon. Ebből 18 férfi (53%) 16 nő (47%). Az életkor 30 és 83 év között váltakozott.

Eredmények: A betegeken összesen 66 beavatkozást végeztünk el (átlag: 1.94 beavatkozás).

- I. csoport: 20 beteg, összesen 35 góc, 22 (62,9%) colorectális daganat máj metasztázisa, 7 (20%) primer hepatocelluláris carcinoma és 6 (17,1%) emlő daganat metasztázisa. A colorectális áttétek közül az 1-3cm-es daganatátmérő tartományban 77,7%-ban nem alakult ki recidíva, a 3-5cm-es tartományban 33,33%-ban nem alakult ki recidíva és az 1 db 5 cm feletti átmérőjű daganat sem recidivált. A 7 vizsgált hepatocelluláris carcinoma közül 100%-ban nem alakult ki recidíva. A vizsgált emlő daganat áttétek közül 66,66%-ban nem volt daganat kiújulás.
- II. csoport: 14 beteg, összesen 25 kezelt góc, 10 colorectális daganat áttétből az 1-3cm-es tartományban 50%, a 3-5cm-es tartományban 57% nem recidivált. Az egy darab 5 cm feletti daganat recidivált. A 4 emlő daganat áttétből 75% nem recidivált. A 4 primer hepatocelluláris daganatból 25% nem recidivált. A 4 malignus melanoma, 2 here és 1 pancreas daganatból az összes sikeresen lett kezelve.

Következtetések: Az RFA kezeléssel elsősorban a kisebb, 1-3 cm-es májdaganatok kezelésénél várható kuratív hatás. RFA-val legjobban primer hepatocelluláris daganatok gyógyíthatók. A kombinált kezelések relatív rosszabb eredményeinek oka egyelőre ismeretlen

Témavezető: Dr. Tarján Zsolt