

A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív kórképek epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében

33 év adatainak elemzése

Jakó János dr. ■ Szerafin László dr.

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Oktatókórház, Hematológiai Osztály, Nyíregyháza

Bevezetés: A szerzők 30 év tapasztalatait ismertető közleménye óta nem jelent meg újabb tanulmány a malignus hematológiai betegségek hazai incidenciájáról. **Célkitűzés:** A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív betegségekre vonatkozó megyei epidemiológiai adatok részletes elemzése. **Módszer:** A szerzők a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszterben 33 év alatt (1983. január 1. és 2015. december 31. között) 4523 újonnan felismert, malignus hematológiai megbetegedésben szenvedő, megyéjükben élő felnőtt beteg adatait rögzítették. A 4523 beteg között 255 polycythaemia verás, 102 primer myelofibrosis és 331 essentialis thrombocythaemiás fordult elő. **Eredmények:** A polycythaemia vera és az essentialis thrombocythaemia megyei incidenciája emelkedő tendenciát mutat, a teljes vizsgálati időszakra vonatkozóan 1,35, illetve 1,75, a myelofibrosisé 0,54/100 000 lakos/év, utóbbi előfordulási gyakorisága az évek során kissé csökkent. A férfi:nő arány polycythaemiában 1,0:1,0, myelofibrosisban 1,0:0,96, essentialis thrombocythaemiában 1,0:1,55, ez utóbbiban női dominancia észlelhető. A medián életkor mindhárom betegcsoportban csaknem azonos, az első kettőben 65 (21–95), illetve 65,5 (33–84) év, a harmadikban 65 (19–85) év. A megyében két olyan települést találtak, ahol a megyei átlaghoz (1,22) viszonyítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az ezer lakosra jutó betegek száma. Familiáris esetekben a második és a harmadik generációban jelentkező betegség minden esetben fiatalabb életkorban manifesztálódott, mint az elsőben, az antepozíció (anticipáció) átlagos mértéke 22 év volt. **Következtetés:** Az ismertetett epidemiológiai sajátosságok lényegében megfelelnek az irodalmi adatoknak. Orv. Hetil., 2017, 158(15), 572–578.

Kulcsszavak: Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív kórképek, polycythaemia vera, primer myelofibrosis, essentialis thrombocythaemia, incidencia, életkor és nemek szerinti megoszlás, területi eloszlás, familiaritás, társulás carcinomával, Szabolcs-Szatmár-Bereg megye

Epidemiologic features of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary

Analysis of data of a 33-year period

Introduction: In their previous work, the authors reported findings from 30 years on the incidence of hematological malignancies in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Until now there are no other studies on this topic available in Hungary. **Aim:** Detailed analysis of epidemiologic features of patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders was carried out. **Method:** During a 33-year period (between January 1, 1983 and December 31, 2015) 4523 adult patients with hematologic malignancies were recorded in the leukaemia/lymphoma registry of Szabolcs-Szatmár-Bereg county. Among them, 255 patients with polycythaemia vera, 102 with primary myelofibrosis, and 331 with essential thrombocythaemia were registered. **Results:** The incidence of polycythaemia vera and essential thrombocythaemia in Szabolcs-Szatmár-Bereg county showed an increasing tendency, with an overall incidence rate of 1.35 and 1.75/100 000 inhabitants/year, respectively; while the incidence of primary myelofibrosis decreased in the course of years (0.54/100 000 inhabitants/year). In cases of polycythaemia vera and primary myelofibrosis the male:female ratio was found to be equal, however essential thrombocythaemia showed a female dominance. The

mean age of patients with polycythaemia vera was 65 (21–95) years, similar to essential thrombocythaemia with 65 (19–85) years, and to primary myelofibrosis with 65.5 (33–84) years. There were only two villages found in this county where the occurrence of patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders per one thousand inhabitants was significantly higher, than the average (1.22). In every familial cases of these, the manifestation of the disease in the second and the third generations became earlier than in the first generation. The perceived average degree of the anteposition (anticipation) was found to be 22 years. *Conclusion:* The epidemiologic features of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders in Szabolcs-Szatmár-Bereg county are essentially similar to data published in the literature.

Keywords: Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders, polycythaemia vera, essential thrombocythaemia, primary myelofibrosis, incidence rate, sex and age distribution, geographic distribution of patients, familiar occurrence, associated malignancies, Szabolcs-Szatmár-Bereg county

Jakó, J., Szeráfin, L. [Epidemiologic features of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Analysis of data of a 33-year period]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(15), 572–578.

(Beérkezett: 2017. január 9.; elfogadva: 2017. február 14.)

Rövidítések

ALL = akut lymphoid leukaemia; AML = akut myeloid leukaemia; CLL = krónikus lymphoid leukaemia; CML = krónikus myeloid leukaemia; CMPD = krónikus myeloproliferatív kórkép; ET = essentialis thrombocythaemia; HCL = hajás sejtes leukaemia; LPD = lymphoproliferatív kórkép; MF = primer myelofibrosis; MH = Hodgkin-kór; MM = myeloma multiplex; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; Ph-neg. = Philadelphia-negatív; PV = polycythaemia vera

A Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter [1] magyarországi létrehozására irányuló törekvések jelzik, hogy hazánkban is feltámadt az érdeklődés a hematológiai betegellátást, különösen pedig a járóbeteg-ellátást komolyan igénybe vevő ezen betegségek iránt. Ez utóbbira példaként saját, 2015. évi adatainkat említjük: osztályunk hematológiai szakrendelésein 2015-ben megfordult 9548 beteg közül 1163 (12,18%) ebbe a betegcsoportba tartozott. A Philadelphia-negatív (Ph-neg.) krónikus myeloproliferatív kórképek (CMPD-k) hazai incidenciájára vonatkozó megbízható adatokkal nem rendelkezünk [2]. Szervezett országos felmérésre napjainkig nem került sor, így a valós hazai helyzetet nem ismerjük. A malignus hematológiai betegségek, közöttük a Ph-neg. CMPD-k Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei incidenciáját és az incidencia évek során tapasztalt változását az 1983 és 2012 között eltelt 30 év alatt regisztrált közel négyezer beteg adatait elemezve 2013-ban ismertettük [3]. Jelenlegi munkánkban a Ph-neg. CMPD-k 33 éves megfigyelési időszakra vonatkozó megyei epidemiológiai jellemzőit (incidencia, nemek közötti arány, életkori sajátosságok, területi megoszlás, familiaritás, carcinomával történő társulás) mutatjuk be, tapasztalatainkat összevetve az irodalmi adatokkal.

Módszer

A Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei leukaemia/lymphoma regiszterben 33 év alatt (1983. január 1. és 2015. december 31. között) 4523 újonnan felismert, malignus hematológiai megbetegedésben szenvedő, megyénkben lakó felnőtt beteg adatait rögzítettük. A diagnózis megállapítása mindig az adott időszakban érvényes diagnosztikus kritériumok alapján történt. Adatgyűjtő munkánk során csak az egyértelmű hematológiai malignitásokat vettük figyelembe, a regisztrált kórképek között „megelőző állapotok” (myelodysplasiás szindróma, monoklonális B-sejtes lymphocytosis, meghatározatlan jelentőségű monoklonális gammopathia) nem szerepelnek.

A 4523 beteg között 688 Ph-neg. CMPD fordult elő (a regisztráltak 15,2%-a): 255 polycythaemia vera (PV), 102 primer myelofibrosis (MF) és 331 essentialis thrombocythaemia (ET).

Korábbi munkáinkhoz hasonlóan az incidencia kifejezést jelenleg is következetesen *nyers incidencia* (crude incidence) értelemben használjuk, azaz a 100 000 lakosra jutó évi új esetek számát értjük alatta (új eset/100 000 lakos/év). Sem a lakosság életkori megoszlásához igazított (age-adjusted/age-specific), sem pedig nemek szerinti megoszlását figyelembe vevő (sex-adjusted, sex-specific, gender-specific) értékekkel nem dolgozunk [3]. Statisztikai számításaink során az alternatív ismérvek relatív gyakoriságának a különbsége módszert alkalmaztuk.

Eredmények

Általános epidemiológiai adatok

A Ph-neg. CMPD-k incidenciája a teljes megfigyelési időszakra vonatkoztatva 3,64 új eset/100 000 lakos/év (a PV incidenciája 1,35, az MF-é 0,54, az ET-é 1,75).

1. táblázat | Az egymást követő három 11 éves periódusban regisztrált betegek száma és az egyes kórképek incidenciája

Ph-neg. CMPD	Betegek száma (zárójelben az adott Ph-neg. CMPD incidenciája)			
PV	60 (0,95)	82 (1,30)	113 (1,80)	255 (1,35)
MF	35 (0,56)	39 (0,62)	28 (0,45)	102 (0,54)
ET	3 (0,05)	122 (1,94)	206 (3,27)	331 (1,75)
Vizsgált időszak	1983–1993	1994–2004	2005–2015	1983–2015

Az évente felismert új Ph-neg. CMPD-k átlagos száma 20,8 (7,7 PV, 3,1 MF és 10,0 ET). Miután a szóban forgó kórképek évenkénti előfordulási gyakorisága a 33 év során olykor jelentősen változott, célszerűnek láttuk az incidenciáértékek több részletben történő elemzését is. A 33 éves megfigyelési időt három 11 éves periódusra bontva az egyes időszakokban regisztrált betegek számát és az adott kórkép incidenciáját az 1. táblázatban ismer-tjük.

A férfiak és a nők aránya PV-ben és MF-ben lényegében azonos, PV-ben 127 férfi és 128 nő (férfi:nő = 1,0:1,0), MF-ben 52 férfi és 50 nő (férfi:nő = 1,0:0,96), ET-ben női dominancia figyelhető meg (130 férfi és 201 nő, férfi:nő = 1,0:1,55).

A medián életkor mindhárom betegcsoportban csaknem azonos, PV-ben 65 (21–95), MF-ben 65,5 (33–84), ET-ben 65 (19–85) év. PV-ben a diagnózis idején 13 beteg (5,1%) volt 40 éves vagy annál fiatalabb, MF-ben csupán két 40 évnél fiatalabb beteggel találkoztunk (2,0%), ET-ben a 40 éves vagy annál fiatalabb betegek száma 35 (10,6%) volt.

A betegek lakóhely szerinti, területi eloszlása

A 688 beteg megyénk 145 településéről adódott össze. Közülük 178 beteg (25,9%) a megye lakosságának 21,3%-át kitevő Nyíregyháza lakosa.

Familiaritás

A 33 év alatt megyénkben 15 család esetében tapasztaltuk Ph-neg. CMPD-k családon belüli halmozódását, ami két hármastársulás miatt összesen 31 beteget érintett. (Egy PV-s beteg betegségét az adatgyűjtés kezdete előtti időben ismerték fel, ezért a regiszterben nem szerepel, csupán a familiaritás szempontjából vettük figyelembe.) A Ph-neg. CMPD-s betegek 4,7%-ában tapasztaltunk tehát familiáris megjelenést. Az egyes családok belüli társulásokra vonatkozó fontosabb adatokat a 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat | Familiáris Ph-neg. CMPD-s esetek (a betegek rokonsági kapcsolata, életkora betegségük felismerésekor, a Ph-neg. CMPD megnevezése és felismerésének éve)

A betegek			
rokonsági kapcsolata (neme)	életkora (év)	betegsége	betegsége felismerésének éve
Anya	56	PV	1985
Leánya	55	PV	2004
Anya	52	PV	2007
Leánya	30	PV	2005
Testvér (férfi)	68	PV	1993
Testvér (nő)	35	PV	1978*
Testvér (férfi)	72	PV	2000
Testvér (nő)	62	PV	1997
Testvér (nő)	50	PV	1990
Apa	76	ET	2014
Fia	49	ET	2015
Anyai nagyanya	64	PV	1990
Unoka (nő)	43	PV	2012
Unoka (férfi)	39	ET	2010
Anyai unokatestvér (nő)	52	PV	2000
Anyai unokatestvér (nő)	52	ET	2004
Anya	70	AML	1984
Leánya	66	PV	2009
Anya	69	PV	2002
Leánya	21	ALL	1984
Apa	43	ET	1998
Leánya	19	AML	1993
Testvér (nő)	39	PV	2012
Testvér (férfi)	50	CLL	2012
Anya	68	CLL	2003
Leánya	35	ET	2000
Apa	60	NHL	1999
Leánya	38	ET	2006
Apai unokatestvér (nő)	17	NHL	2000
Apai unokatestvér (férfi)	45	ET	2007
Anya	33	MF	1990
Leánya	17	MH	1996

*1983 előtti diagnózis, ezért a regiszterben nem szerepel.

Ph-neg. CMPD-k és carcinoma társulása

Ph-neg. CMPD-k és carcinoma társulását 40 beteg esetében észleltük, a 688 beteg 5,8%-ában (a carcinomák között basalioma nem szerepel). PV-s betegeink között 18 carcinomát regisztráltunk (a PV-k 7,1%-ában), 10 esetben a PV volt az első tumor, a carcinoma második daganatként jelentkezett (szekunder carcinoma), hét

esetben a PV második tumor volt (szekunder PV), egyidejű társulást egy beteg esetében tapasztaltunk. (Egyidejűnek akkor tekintettük a társulást, ha a két betegség felismerése között fél év vagy annál rövidebb idő telt el.) MF-ben öt betegben fordult elő carcinoma (az MF-ek 4,9%-ában), valamennyi egyidejű társulás volt. ET-s betegekben 17 esetben fordult elő carcinoma (az ET-k 5,1%-ában), 10-ben a carcinoma második daganatként (szekunder carcinoma) jelentkezett, öt esetben a carcinoma volt az első tumor, az ET a második malignitás (szekunder ET), egyidejű társulást két esetben tapasztaltunk. A 20 szekunder tumor között a leggyakrabban, öt-öt esetben szekunder hörgő-, illetve vastagbél/végbél carcinomával találkoztunk.

Ph-neg. CMPD-k és egyéb hematológiai malignitások társulása

Hét beteg esetében (a betegek 1,0%-ában) a Ph-neg. CMPD egyéb hematológiai malignitással társult. Adataikat a 3. táblázatban mutatjuk be.

Megbeszélés

Moulard és mtsai szerint a Ph-neg. CMPD-k epidemiológiájával foglalkozó közlemények meglehetősen ritkák, emiatt a reális helyzet megítéléséhez egyidejűleg több szerző adatait célszerű figyelembe venni. Különösen igaz ez az incidenciára vonatkozóan. Munkájukban 2000. január 1. és 2012. december 6. között angol vagy francia nyelven publikált tizenhat tanulmány eredményeit elemezték. Valamennyi felmérés európai uniós országokban történt különböző rákregiszterek és elektronikus adatbázisok adatainak a feldolgozása révén. Az áttekintett tizenhat közlemény incidenciáértékei jelentősen eltértek egymástól, a PV incidenciája 0,4–2,8, az MF-é 0,1–1,0, az ET-é 0,38–1,7 között ingadozott [4]. Több más európai felmérés adatait is figyelembe véve feltételezzük, hogy a valós hazai helyzetet az említett incidenciáértékek átlaga közelítheti meg legjobban [5–10]. A Ph-neg. CMPD-k közül a PV és az MF megyei incidenciája (PV: 1,35; MF: 0,54) jól egyezik a közölt értékek átlagával, az ET incidenciája (1,75) viszont jelentősen meghaladja azt.

Némi meglepetéssel tapasztaltuk, hogy az egyik nagy európai tanulmányban a kelet-európai régió országait csak Csehország, Lengyelország és Szlovákia képviselte, s közülük is csupán a szlovák adatok támaszkodtak országos adatgyűjtés (feltehetően rákregiszter) eredményeire [6]. Ezért is öröndetes a bevezetőben említett hazai Ph-neg. CMPD regiszter létrehozása [1]. Remélhetően néhány év múlva az újabb európai tanulmányok már ennek adatait is figyelembe fogják venni.

Amint az 1. táblázatból kitűnik, a PV incidenciája a megfigyelési időszak első harmadában 0,95, a másodikban 1,30, a harmadikban pedig 1,80 volt, ami a PV gy-

koriságának folyamatos növekedésére utal. MF esetében az utolsó 11 évben az addig alig változó előfordulási gyakoriság mérsékelt csökkenését tapasztaltuk (az egyes periódusokban az incidenciája 0,56, 0,62, illetve 0,45 volt). Az első megfigyelési időszak (1983–1993) kifejezetten alacsony ET-incidenciája (0,05) egyértelműen technikai okokkal magyarázható (a thrombocytaszám meghatározása ugyanis az 1980-as években még nem tartozott megyénkben a „rutin” laboratóriumi vizsgálatok közé). A második időszakban az incidenciája (1,94) mérsékelt, a harmadikban pedig már jelentősen meg is haladta (3,27) a közölt értékeket [4, 5, 7–9]. Az ET utóbbi években tapasztalt gyakoribbá válásához kétségtelenül hozzájárult a diagnosztikus kritériumok változása, nevezetesen a thrombocytaszám határértékének $450 \times 10^9/l$ -re csökkenése is [11]. Valószínű az is, hogy az utóbbi években már rutinszerűen végzett JAK2-, CALR- és MPL-mutáció-keresésnek a korai vagy kétes esetek igazolása révén ugyancsak lehet szerepe az előfordulás gyakoribbá válásában, mindezek ellenére, mint már korábbi közleményünkben is említettük, feltételezzük, hogy a PV- és az ET-incidenciája fokozatos növekedése valós, nem csupán látszólagos gyakoriságnövekedést tükröz [3]. Az MF incidenciájának az idők folyamán bekövetkező változására utaló irodalmi adatokat továbbra sem találtunk.

A PV és az MF a férfiak és a nők között megyénkben lényegében azonos gyakorisággal fordult elő, az irodalmi adatok többsége ezzel szemben változó mértékű férfi túlsúlyra utal [4, 6–10, 12]. Az ET-ben észlelt női dominancia (férfi:nő = 1,0:1,55) megfelel a nemzetközi tapasztalatoknak [4, 7, 9, 10, 12].

Mások megfigyeléseihez hasonlóan a Ph-neg. CMPD-k döntő többsége megyénkben is az időskor betegsége [4, 7, 8, 12]. Regisztrált betegeink medián életkora PV-ben 65,0, MF-ben 65,5, ET-ben 65,0 év, a 40 év alatti betegeink aránya a betegség felismerésekor ET-ben több mint kétszerese (10,3%) a PV-ben (4,7%) és ötszöröse az MF-ben (2,0%) tapasztaltaknak. Irodalmi adatok szerint

3. táblázat | Ph-neg. CMPD-k és egyéb hematológiai malignitások társulása

Beteg		Ph-neg. CMPD		Társult hematológiai malignitás	
neme	születési éve	megnevezése	felismerésének éve	megnevezése	felismerésének éve
Férfi	1952	PV	2006	CML	2010
Nő	1921	PV	2002	CLL	2003
Férfi	1945	PV	2012	CLL	2012
Férfi	1914	PV	1984	NHL	1985*
Nő	1932	MF	1997	NHL	1997
Férfi	1940	MF	2001	HCL	2003
Nő	1942	ET	2004	Plasmocytoma (vert. cerv.)	2002

*1990-ben vesecarcinoma.

MF-ben a diagnózis megállapítása idején az 50 évesnél fiatalabb betegek aránya nem éri el a 20%-ot [12, 13]. A betegeink körében észlelt 8,8%-os arány ezzel jól egyezik.

A Ph-neg. CMPD-k területi eloszlása lényegében az egyes települések lélekszámának megfelelően alakult. Mindössze két olyan települést találtunk, amelyben a megyei átlaghoz (1,22) viszonyítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az ezer lakosra jutó Ph-neg. CMPD-k száma: Kállósején (3,06, $p < 0,05$), lakosainak száma 3600, az előfordult 11 beteg diagnózis szerinti megoszlása: PV: kettő, MF: három, ET: hat, valamint Nyírtét (6,36, $p < 0,05$), lakosság száma 1100, a regisztrált hét betegből öt PV-s, két ET-s volt. A statisztikai szignifikancia határát éppen elérő különbségeknek valószínűleg nincs biológiai jelentősége, a hasonló részletességgel korábban feldolgozott adataink szerint sem az AML, sem az MM gyakorisága nem haladta meg egyik községben sem a megyei átlagot [14, 15].

A familiáris Ph-neg. CMPD-k elemzése során érdemes különbséget tenni az azonos, illetve a különböző Ph-neg. CMPD-k familiáris előfordulása, valamint az olyan betegségtársulások között, amelyekben valamilyen Ph-neg. CMPD egyéb hematológiai malignitással társul. Megyénkben a 15 családon belüli társulás közül négyben a PV familiáris megjelenését tapasztaltuk, a négy család közül egyben három PV-s beteg fordult elő. ET-ET társulással egy, PV-ET társulással két család esetében találkoztunk, közülük az egyik hármastársulás volt (két PV-s és egy ET-s beteg). A további nyolc érintett családban egy-egy Ph-neg. CMPD (három esetben PV, négyben ET, egyben MF) egyéb hematológiai malignitással (AML, ALL, CLL, MH, NHL) társult. A familiáris megjelenés összesen 31 beteget érintett (4,7%), ami elmarad ugyan a *Rumi* közleményében ismertetett 7,6%-os gyakoriságtól [16], ennek ellenére figyelmet érdemel, jelzi a Ph-neg. CMPD-k kialakulásának fokozott kockázatát a PV-s, MF-es és ET-s betegek közvetlen családtagjai körében [12].

A familiáris CMPD-k genetikai hátterével kapcsolatos ismereteket illetően *Demeter és mtsai* részletes irodalmi áttekintésére utalunk [17]. A kérdéssel foglalkozó újabb közlemények közül a terjedelem korlátai miatt csupán néhányat említünk [18–22]. Genetikai vizsgálatokra betegeink esetében nem került sor.

A malignus hematológiai kórképek familiáris megjelenése során a második és a harmadik generációban (gyermekben, illetve unokában) jelentkező betegség többnyire jóval fiatalabb életkorban manifesztálódik, mint a szülő, illetve a nagyszülő betegsége [23]. A második és a harmadik generációban fiatalabb korban jelentkező betegség (antepozíció/anticipáció) irodalmi adatok szerint familiáris Ph-neg. CMPD-k esetében is megfigyelhető [24, 25]. Ezt tapasztaltuk saját eseteinkben is, miután a második (és a harmadik) generációban jelentkező betegség minden esetben fiatalabb életkorban manifesztálód-

dott, mint az első generációban. Az antepozíció mértéke átlagosan 22 évnek adódott.

Ph-neg. CMPD és carcinoma társulásával kapcsolatos megfigyeléseink eredményeit nehéz összevetni az irodalmi adatokkal, miután a közlemények többsége tágabb értelemben vett szekunder malignitások előfordulásáról számol be, a carcinomákon kívül ide sorolva az AML-t és az LPD-ket is. *Marcheselli és mtsai* több friss közlemény adatait elemezve megállapítják, hogy PV-s és ET-s betegek esetében – az átlagpopulációhoz viszonyítva – nagyobb a szekunder malignitások (carcinoma, AML és LPD) kialakulásának a kockázata, valamint, hogy a szekunder malignitások kialakulása nagy valószínűséggel független az alkalmazott kezeléstől [26]. Találhatók ugyanakkor olyan közlemények is, amelyek szerint a Ph-neg. CMPD-ben szenvedők között a nem hematológiai szekunder malignitások incidenciája önmagában is nagyobb, mint az egészséges populációban [27, 28]. Több felmérés szerint a Ph-neg. CMPD-ben szenvedők között már a diagnózis felállítása idején nagyobb a carcinoma incidenciája, mint az átlagnépességben [29, 30]. Irodalmi adatok arra utalnak, hogy a nem melanoma típusú bőrrákok incidenciája PV-ben és ET-ben nagyobb, mint az átlagpopulációban [31]. Betegeink között mindössze egy PV-s betegben fordult elő szekunder bőrrákként a bőr planocellularis carcinomája. (Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a basaliomát – a szerzők többségével ellentétben – nem vettük figyelembe a carcinomák előfordulásának a megítélésakor.)

Ph-neg. CMPD-k és egyéb hematológiai malignitások egyidejű vagy egymást követő megjelenését hét beteg esetében tapasztaltuk, utalunk a 3. táblázatra. A hét beteg közül egyben a PV felismerése után négy évvel CML igazolódott [32]. A két PV-CLL társulás egyikét korábban már szintén ismertettük [33]. Ph-neg. CMPD és CLL (ritkábban monoklonális B-sejtes lymphocytosis) társulására újabb irodalmi adatok is utalnak [34–38]. *Masarova és mtsai* az MD Anderson Cancer Center (Houston, Amerikai Egyesült Államok) 1960–2014 közötti betegdokumentációját áttekintve 9866 Ph-neg. CMPD-s beteg közül 34 esetben (0,3%) tapasztalták Ph-neg. CMPD és LPD társulását [38]. Megyénkben a 33 év alatt észlelt Ph-neg. CMPD-LPD társulás (hat eset) gyakorisága (0,9%) ennél nagyobbnak bizonyult.

Következtetések

A több mint három évtizedet felölelő időszakra vonatkozó epidemiológiai felmérések nemzetközi viszonylatban is ritkák. A 33 év alatt regisztrált 688, Ph-neg. CMPD-ben szenvedő beteg adatainak részletes feldolgozása során bebizonyosodott, hogy e betegségek megyei incidenciája a 33 év átlagát tekintve lényegében megfelel a közleményekben ismertetett európai és észak-amerikai értékek átlagának. A PV és az ET gyakoriságának – más országokhoz hasonló – folyamatos növekedése miatt a megfigyelési időszak utolsó harmadában a megyei inci-

denciaértékek már közelítik, illetve meg is haladják a legmagasabb közölt értékeket. Mindezek alapján úgy ítéljük meg, hogy a Ph-neg. CMPD-k megyei incidenciája az ország egészére érvényes és irányadó lehet, adott esetben hazai munkákban hivatkozási alapul is szolgálhat.

Betegeink nemek szerinti megoszlása és életkori sajátosságai is megfelelnek a nemzetközi adatoknak. A betegségek lakóhely szerinti, területi eloszlását illetően jelentősebb egyenetlenség nem mutatkozott. Familiáris eseteinkben a második (vagy harmadik) generációban jelentkező betegség megyénkben is minden esetben fiatalabb életkorban manifesztálódott, mint az első generációban, az antepozíció átlagos mértéke 22 év volt.

A Ph-neg. CMPD-khez társult carcinomák fele (20/40) szekunder carcinoma volt, az első malignitás kezelése és a második kialakulása közötti ok-okozati összefüggést nagy nemzetközi felmérések sem tudták eddig igazolni. A Ph-neg. CMPD-k egyéb hematológiai malignitásokkal történő – irodalmi adatok szerint ritka – társulását megyénkben hét esetben tapasztaltuk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény összeállításában és megírásában mindkét szerző részt vett. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Dombi, P., Illés, Á., Demeter, J., et al.: Development of the Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasia registry in Hungary. [Philadelphia-negatív krónikus myeloproliferatív neoplasia regiszter magyarországi létrehozása.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(3), 98–103. [Hungarian]
- [2] Marton, I., Simon, Zs., Borbényi, Z.: Diagnosis and treatment of polycythemia vera: state of the art. [Újdonságok, aktualitások a polycythemia vera diagnosztikájában és kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(44), 1743–1751. [Hungarian]
- [3] Jakó, J., Szerafin, L., Nagy, P.: Incidence of haematological malignancies in adults in Szabolcs-Szatmár-Bereg county between 1983–2012. [Malignus hematológiai betegségek gyakorisága 1983–2012 között Szabolcs-Szatmár-Bereg megye felnőtt lakossága körében.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(47), 1858–1864. [Hungarian]
- [4] Moulard, O., Mehta, J., Fryzek, J., et al.: Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur. J. Haematol.*, 2014, 92(4), 289–297.
- [5] Campbell, P. J., Green, A. R.: The myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(23), 2452–2466.
- [6] Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., et al.: Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 2010, 116(19), 3724–3734.
- [7] Phkeoo, K. J., Richards, M. A., Möller H., et al.: The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in South East England. *Haematologica*, 2006, 91(10), 1400–1404.
- [8] Maynadié, M., Girodon, F., Manivet-Janoray, I., et al.: Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica*, 2011, 96(1), 55–61.
- [9] Titmarsh, G. J., Duncombe, A. S., McMullin, M. F., et al.: How common are myeloproliferative neoplasms? A systemic review and meta-analysis. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(6), 581–587.
- [10] Smith, A., Howell, D., Patmore, R., et al.: Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer*, 2011, 105(11), 1684–1692.
- [11] Girodon, F., Bonicelli, G., Schaeffer, C., et al.: Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to a new WHO diagnostic criteria: a population-based study. *Haematologica*, 2009, 94(6), 865–869.
- [12] Landgren, O., Goldin, L. R., Kristinsson, S. Y., et al.: Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*, 2008, 112(6), 2199–2204.
- [13] Beauverd, Y., Alimam, S., McLornan, D. P., et al.: Disease characteristics and outcomes in younger adults with primary and secondary myelofibrosis. *Br. J. Haematol.*, 2016, 175(1), 37–42.
- [14] Jakó, J., Szerafin, L.: Geographic distribution of patients with acute myeloid leukaemia in Szabolcs-Szatmár-Bereg county (analysis of data of a 32-year period). [Akut myeloid leukaemiás betegek lakóhely szerinti megoszlása Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében (32 év adatainak elemzése).] *Hemat. Transzf.*, 2015, 48(2), 91–95. [Hungarian]
- [15] Jakó, J., Szerafin, L.: Epidemiologic features of myeloma in Szabolcs-Szatmár-Bereg county, Hungary. Analysis of data of a 33-year period. [A myeloma epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. 33 év adatainak elemzése.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(34), 1357–1360. [Hungarian]
- [16] Rumi, E.: Familial chronic myeloproliferative disorders: the state of the art. *Hematol. Oncol.*, 2008, 26(3), 131–138.
- [17] Demeter, J., Fodor, A., Balassa, K., et al.: Familial chronic myeloproliferative disorders: the viewpoint of an internist. [A familiáris myeloproliferatív betegségek a belgyógyász szemével.] *Magyar Belorv. Arch.*, 2009, 62(3), 163–169. [Hungarian]
- [18] Skoda, R. C.: Hereditary myeloproliferative disorders. *Haematologica*, 2010, 95(1), 6–8.
- [19] Rumi, E., Harutyunyan, A. S., Casetti, I., et al.: A novel germline JAK2 mutation in familial myeloproliferative neoplasms. *Am. J. Hematol.*, 2014, 89(1), 117–118.
- [20] Etheridge, S. L., Cosgrove, M. E., Sangkhae, V., et al.: A novel activating, germline JAK2 mutation, JAK2R564Q, causes familial essential thrombocytosis. *Blood*, 2014, 123(7), 1059–1068.
- [21] Marty, C., Saint-Martin, C., Pecquet, C., et al.: Germ-line JAK2 mutations in the kinase domain are responsible for hereditary thrombocytosis and are resistant to JAK2 and HSP90 inhibitors. *Blood*, 2014, 123(9), 1372–1383.
- [22] Rumi, E., Harutyunyan, A. S., Pietra, D., et al.: LNK mutations in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2016, 128(1), 144–145.
- [23] Jakó, J., Szerafin, L., Nagy, P., et al.: Familial malignant blood diseases: Lessons learned from a 20-year period. *Leuk. Lymphoma*, 2004, 45(1), 109–111.
- [24] Rumi, E., Passamonti, F., Picone, C., et al.: Disease anticipation in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood*, 2008, 112(6), 2587–2588.
- [25] Landgren, O., Goldin, L. R., Kristinsson, S. Y., et al.: Response: More on disease anticipation in familial MPN. *Blood*, 2008, 112(6), 2588–2589.
- [26] Marcheselli, L., Polliack, A., Tadmor, T.: Impact of therapy on the development of second malignancies in essential thrombo-

- cythemia and polycythemia vera: Are we comfortable about this? *Leuk. Lymphoma*, 2016, 57(1), 6–7.
- [27] Frederiksen, H., Körmendiné Farkas, D., Christiansen, C. F., et al.: Survival of patients with chronic myeloproliferative neoplasms and new primary cancers: a population-based cohort study. *Lancet Haematol.*, 2015, 2(7), e289–e296.
- [28] Brunner, A. M., Hobbs, G., Jalbut, M. M., et al.: A population-based analysis of second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms in the SEER database. *Leuk. Lymphoma*, 2016, 57(5), 1197–1200.
- [29] Cherry, M., Cardenas-Turanzas, M., Pham, H., et al.: Patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia with prior malignancy do not have significantly worse outcome. *Leuk. Res.*, 2013, 37(11), 1472–1476.
- [30] Pettersson, H., Knutsen, H., Holmberg, E., et al.: Increased incidence of another cancer in myeloproliferative neoplasms patients at the time of diagnosis. *Eur. J. Haematol.*, 2014, 94(2), 152–156.
- [31] Gómez, M., Guillem, V., Pereira, A., et al.: Risk factors for non-melanoma skin cancer in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur. J. Haematol.*, 2016, 96(3), 285–290.
- [32] Szerafin, L., Jakó, J.: Chronic myeloid leukaemia following polycythaemia vera (A molecularly documented case report). [Polycythaemia verát követően kialakult krónikus myeloid leukaemia (esetismertetés).] *Hematol. Transzfuziol.*, 2011, 44(2), 102–106. [Hungarian]
- [33] Jakó, J., Szerafin, L.: Simultaneous occurrence of polycythemia vera and chronic lymphocytic leukemia. [Polycythaemia vera és krónikus lymphoid leukaemia egyidejű előfordulása.] *Hematol. Transzfuziol.*, 2007, 40(1), 21–24. [Hungarian]
- [34] Laurenti, L., Tarnani, M., Nichele, I., et al.: The coexistence of chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms: A retrospective multicentric GIMEMA experience. *Am. J. Hematol.*, 2011, 86(12), 1007–1012.
- [35] Kim, H., Jang, W., Shin, S., et al.: Two cases of concurrent development of essential thrombocythemia with chronic lymphocytic leukemia, one related to clonal B-cell lymphocytosis, tested by array comparative genomic hybridization. *Int. J. Hematol.*, 2015, 101(6), 612–619.
- [36] Todisco, G., Manshouri, T., Verstovsek, S., et al.: Chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative neoplasms concurrently diagnosed: clinical and biological characteristics. *Leuk. Lymphoma*, 2016, 57(5), 1054–1059.
- [37] Sakata-Yanagimoto, M., Yokoyama, Y., Muto, H., et al.: A nationwide survey of co-occurrence of malignant lymphomas and myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms. *Ann. Hematol.*, 2016, 95(5), 829–830.
- [38] Masarova, L., Newberry, K. J., Pierce, S. A., et al.: Association of lymphoid malignancies and Philadelphia-chromosome negative myeloproliferative neoplasms: Clinical characteristics, therapy and outcome. *Leuk. Res.*, 2015, 39(8), 822–827.

(Jakó János dr.,

Nyíregyháza, Lukács Ödön utca 4., 4400

e-mail: jakojanosdr@gmail.com)

Ellen Notbohm–Veronica Zysk

EZEREK NAGYSZERŰ ÖTLET

AUTIZMUSSEL ÉLŐ VAGY ASPERGER-SZINDRÓMÁS GYEREKEK
NEVELÉSÉHEZ ÉS TANÍTÁSÁHOZ

„Ha minden iskolában és családban a könyvben szereplő ötletek kis töredékét felhasználnák, beláthatatlan lehetőségek nyílnának meg előttünk, hogy javítsuk az autizmussal vagy Asperger-szindrómával élő gyermekek életminőségét. Ez pedig csodálatos dolog!”

Dr. Temple Grandin

A könyv számtalan azonnal alkalmazható ötletet kínál szülőknek és nevelőknek az alábbi területeken:

- szenzoros integráció: fejlesztőfeladatok a szabadban és bent,
- kommunikáció: szóhasználat, hallás, vizualitás, környezet,
- viselkedés: tipikus viselkedési formák és kezeléseik,
- mindennapi élet: ötletek a mindennapi szituációkhoz, a biztonság megteremtéséhez,
- szociális létezés: barátság, játék, kooperáció, érzelmek.



348 oldal, 4100 Ft
www.akademiaikiado.hu



AKADEMIAI KIADÓ