

# A mellékvesekéreg-carcinoma diagnosztikája

Tőke Judit dr. ■ Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika,  
Endo-ERN Központ, Budapest

Az *Orvosi Hetilap* Szerkesztőségének felkérésére készített tanulmányukat a szerzők  
Gláz Edit endokrinológus professzor (1926–2020) emlékének ajánlják.

A mellékvesekéreg-carcinoma ritka, rossz prognózisú megbetegedés. Az érintett betegek kórjósátát döntően meghatározza, hogy a betegség korán, még lokoregionális stádiumban kerüljön felismerésre, amikor a sebészi tumoreltávolítással jelentősen növelhető a gyógyulás esélye. A mellékvese-daganatok dignitásának meghatározása gyakran jelent kihívást a preoperatív kivizsgálás során, a diagnosztizálást hagyományos radiológiai és laboratóriumi vizsgálatok segítik. Újabban igen jó diagnosztikai pontosságot mutató biomarkerek is megismerésre kerültek, klinikai használatuk a közeljövőben várható. Közülük is kiemelkednek a gáz-, illetve folyadékkromatográfián alapuló szteroidmetabolomikai vizsgálatok, valamint a miRNS-ek vizsgálata. Ebben az összefoglalóban bemutatjuk a mellékvesekéreg-carcinoma azonosítását segítő preoperatív klinikai és posztoperatív patológiai vizsgálmódszereket.  
Orv Hetil. 2024; 165(4): 123–131.

**Kulcsszavak:** mellékvesekéreg-carcinoma, diagnosztika, szöveti biomarkerek, noninvazív biomarkerek

## Diagnosis of adrenocortical carcinoma

Adrenocortical carcinoma is a rare disease with a poor prognosis. The prognosis of affected patients is determined by the early detection of the disease at its locoregional stage when surgical resection of the tumour can significantly increase the chances of cure. Determining the dignity of adrenal tumours is often a challenge during preoperative investigation. Diagnosis is aided by conventional radiological and laboratory tests. New biomarkers with considerable diagnostic accuracy have recently been identified and are expected to be incorporated into daily practice in the near future. Among them, the most promising techniques include serum and urinary steroid metabolomics and miRNA analyses. In this review, we describe preoperative clinical and postoperative pathological testing methods that could serve as useful tools for identifying adrenocortical carcinoma.

**Keywords:** adrenocortical carcinoma, diagnostics, tissue biomarkers, non-invasive biomarkers

Tőke J, Tóth M. [Diagnosis of adrenocortical carcinoma]. Orv Hetil. 2024; 165(4): 123–131.

(Beérkezett: 2023. október 27.; elfogadva: 2023. november 27.)

### Rövidítések

<sup>18</sup>F-FDG = <sup>18</sup>F-fluoro-dezoxi-glükóz; circPHC3 = cirkuláris polihomeotikus homológ-3; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CXCR = CXC-típusú kemokinreceptor; CYP11B1 = citokróom P450, 11-es család, B-alcsalád, 1-es típus; DNS = dezoxiribonukleinsav; ENS@T = (European Network for the Study of Adrenal Tumors) Európai Hálózat a Mellékvesetumorkok Kutatásáért; FSCN1 = faszcin-1; HU = Hounsfield-egység; IGF2 = (insulin-like growth factor-2) inzulinszerű növekedési faktor-2; lncRNS = (long non-coding) hosszú, nem kódoló RNS; miRNS = mikro-ribonukleinsav; mRNS = (messenger) hírvivő RNS; MRI = (magnetic resonance

imaging) mágneses rezonanciás képalkotás; PAX5 = párosított box-5; PET = pozitronemissziós tomográfia; qRT-PCR = (quantitative real-time-polymerase chain reaction) kvantitatív valós idejű polimeráz-láncreakció; SF1 = szteroidogenezisfaktor-1; SUVmax = (maximum standardized uptake value) maximum standardizált felvételi érték

A mellékvesekéreg jó- és rosszindulatú daganatai egyes becslések szerint a népesség 3–10%-át érinthetik. Az előfordulási gyakoriság az életkor előrehaladtával növekszik [1]. A daganatok nagy többsége jóindulatú; a mellék-

vesekéreg-carcinoma nagyon ritka megbetegedés, előfordulása 0,7–2,0/1 millió fő/év [2, 3]. A mellékvese-daganatokat a legtöbbször véletlenül ismerik fel olyan radiológiai képalkotó vizsgálatok során, amelyeket nem mellékvese-betegség gyanúja miatt végeztek. Minden esetben endokrinológiai kivizsgálás szükséges a felismert tumor dignitásának és autonóm hormontermelésének meghatározására. A malignitás kockázatának lehető legpontosabb becslése kritikus fontosságú a leghatékonyabb kezelési stratégia kialakításához. A kivizsgálás hagyományos módszereit nemzetközi ajánlások rögzítik, emellett egyre bővülő ismereteink vannak olyan noninvazív biológiai markerekről, amelyek a közeljövőben a rutindiagnosztika eszközeivé válhatnak a mellékvesekéreg-carcinoma azonosítására [4, 5].

A betegség egyetlen kuratív terápiája a tumor egészének sebészi eltávolítása a környező nyirokcsomók diszektiójával, oligometastaticus esetekben az áttétek eltávolításával. A betegség kórjólata meglehetősen kedvezőtlen. Előrehaladott, áttétes stádiumban felismert betegek esetében az 5 éves túlélés 15%, a lokoregionális stádiumban operált betegek akár 70%-ában daganatkiújulás következik be [6].

Közleményünkben a mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisát és kiújulásának korai észlelését segítő módszereket foglaljuk össze.

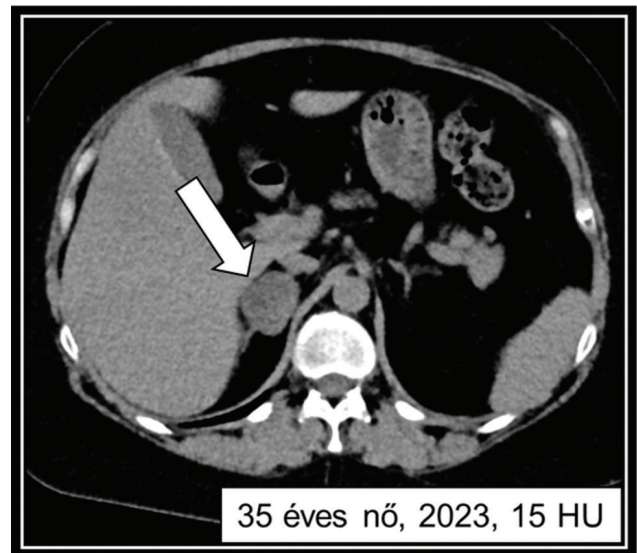
## A mellékvesekéreg-carcinoma radiológiai megjelenése

Az irányelvek szerint minden mellékvesetumor esetében natív komputertomográfiás (CT-) vizsgálat elvégzése szükséges. Ha a tumor megjelenése homogén, és denzitása a natív CT-felvételeken <10 Hounsfield-egység (HU), 100%-os biztonsággal jóindulatú mellékvesekéreg-adenoma véleményezhető. Amennyiben a tumor mérete >4 cm, heterogén szerkezetet mutat, belsejében bevértés és/vagy nekrozis látható, és denzitása a natív CT-felvételeken >20 HU, a tumor malignitásának esélye nagyon nagy [7]. A mellékvesekéreg-adenoma és a mellékvesekéreg-carcinoma jellegzetes megjelenését natív CT-vizsgálat során az 1. ábrán mutatjuk be. Korábbi irányelvekben azt javasolták, hogy a kontrasztanyag CT-vizsgálatok késői (10, illetve 15 perces) vénás fázisú felvételein mutatkozó denzitáértékek alapján abszolút és relatív kontrasztkimosódási arány meghatározása történjék. Újabb eredmények azonban azt jelzik, hogy a kontrasztanyaggal végzett vizsgálatok érzékenysége nem haladja meg a natív CT diagnosztikai pontosságát, ezért erre a célra az újabb ajánlások már nem javasolják a használatát [8].

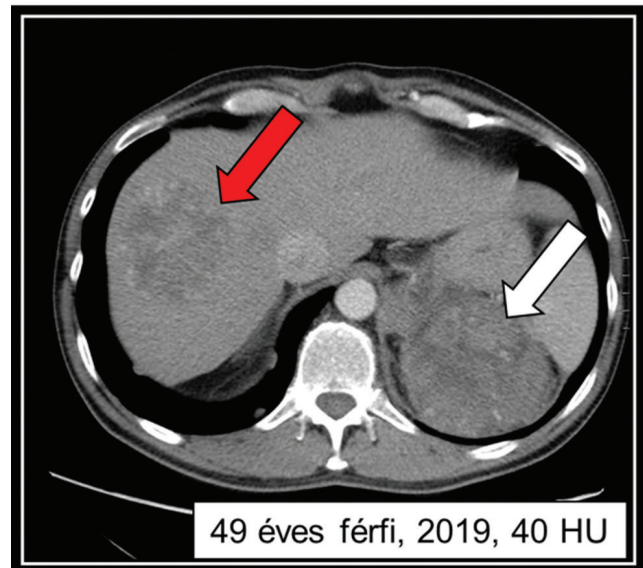
Azokban az esetekben, amikor a mellékvesetumor CT-morfometriai jellemzői a fenti határértékek közé esnek, a daganat dignitásának megítélése kihívást jelent. A natív felvételen észlelt nagy denzitáérték nem specifikus a rosszindulatú daganatokra, mert a pheochromocytomák, bevértett adenomák is hyperdens megjelené-

sűk. A daganat nagyobb mérete önmagában szintén nem utal rosszindulatú elváltozásra. Egy nagy esetszámú (n = 705) tanulmányban a műtétrel eltávolított, 4 cm-nél nagyobb mellékvesetumorok szövettani vizsgálata csak 31%-ban igazolt rosszindulatú elváltozást. Közülük 18%-ban a mellékvesében áttétes tumor, 13%-ban primer mellékvesekéreg-carcinoma igazolódott [9]. A mellékvesetumorok biopsziás mintavételét az irányelvek nem

A



B



1. ábra

A) 35 éves nőbetegünkben igazolt jobb oldali mellékvese-adenoma natív CT-felvételen (fehér nyíl). A 2 cm-es tumor szoliter, éles szélű, ovális, natív denzitása 15 HU. B) 49 éves férfi betegünkben igazolt mellékvesekéreg-carcinoma natív CT-felvételen (fehér nyíl). A tumor nagy méretű, 8 cm-es, infiltratív, heterogén-nekrotikus szerkezetű, natív denzitása 40 HU. A máj állományában metastaticus tumor látható (piros nyíl)

CT = komputertomográfia; HU = Hounsfield-egység

javasolják, az eljárás csak ismert extraadrenalis daganat esetén, mellékvesébe adott metastasis igazolására jöhet szóba azokban a ritka, jól megválasztott esetekben, amikor ennek a mintavételnek az eredménye befolyásolja a további terápia megválasztását [5]. Azokban az esetekben tehát, amelyekben a natív CT-vizsgálat eredménye nem ad megbízható választ a dignitást illetően, második diagnosztikus lépésként sem a műtéti tumoreltávolítás, sem a biopsziás mintavétel nem javasolható, az előbbi kismértékű érzékenysége, az utóbbi eljárás nagy kockázata miatt.

A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) nem segíti kellőképpen a dignitás meghatározását, mert specificitása és szenzitivitása elmarad a natív CT-vizsgálat hasonló paramétereitől [10].

A  $^{18}\text{F}$ -fluoro-dezoxi-glükózzal végzett pozitronemissziós tomográfia/komputertomográfia ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT) ugyanakkor megfelelő, bár ebben az indikációban nehezen hozzáférhető funkcionális képalkotó módszer a malignus mellékvesetumorok azonosítására. A hagyományos anatómiai képalkotással szemben a PET/CT vizsgálat előnye, hogy teljestest-információt biztosít, és számszerű adattal jellemzi a fokozott metabolikus aktivitást és ezáltal a jelentős FDG-felvételt mutató laesiókat. Ezzel a vizsgálattal a malignitás becslésének legérzékenyebb módszere a mellékvesetumor és a máj maximum standardizált felvételi értékének (SUVmax), illetve ezek egymáshoz viszonyított arányának meghatározása. Kis esetszámú metaanalízisben a mellékvesekéreg-carcinómát 100%-os szenzitivitással és 96%-os specificitással jelezte, ha a mellékvesetumor SUVmax-értéke több mint 1,6–1,8-szor nagyobb volt, mint a máj hasonló értéke [10]. Egy nemrégiben közzétett francia tanulmányban 63, mellékvesekéreg-carcinomás beteg eredményeinek elemzésével azt találták, hogy a tumorok SUVmax-értéke és a későbbi szövettani vizsgálatkor meghatározott proliferációs Ki67-index erős pozitív korrelációt mutat [11].

Míg a lipiddús (hypodens) mellékvese-daganatok csaknem mindig benignusak, a lipidszegény mellékvesekéreg-daganatok radiológiai diagnosztikája kifejezetten nehéz lehet. A közelmúltban egy súlyozott radiológiai pontrendszer alkalmazására tettek javaslatot a mellék-

vesekéreg-carcinómák és a lipidszegény mellékvese-adenómák elkülönítésére. A pontrendszerben 9 radiometriai jellemzőt jelöltek ki, amelyekhez a pontszámok meghatározása megfelelő súlyozással történt. Ezek közül a 10 HU-nál nagyobb natív CT-denzitás és a tumorheterogenitás 1-1 pontot, a 4 cm-nél nagyobb tumorméret és kóros nyirokcsomók jelenléte 2-2 pontot, a tumor zsírszövet felé történő infiltrációja 3 pontot, a perifériás kontrasztanyag-halmozás mellett észlelt centrális hypodensitas 5 pontot, a nekrosis radiológiai jele 8 pontot jelent. Perifériás septális kontraszthalmozás esetén 5 pont, calcifikáció esetén 4 pont adható. Ha egy mellékvesetumor összesített pontszáma ebben a rendszerben kisebb, mint 3, az 100%-os érzékenységgel jelzi, hogy a tumor benignus, a malignitásra vonatkozó negatív prediktív érték 100% [12].

Ígéretes jövőbeli eljárás lehet a mesterséges intelligencia segítségével kialakított radiológiai protokollok használata. Elsőként az amerikai Mayo Klinika munkacsoportja fejlesztett olyan CT-képanalízis-protokollt mesterséges intelligencia használatával, amely alkalmas lehet a lipidszegény mellékvesekéreg-adenómák és a mellékvesekéreg-carcinoma radiológiai elkülönítésére [13].

A pontos radiológiai elemzés nemcsak a malignus karakter felismeréséhez, hanem a tumor stádiumának meghatározásához is elengedhetetlen. A legpontosabb stádiumbesorolást az ENS@T (Európai Hálózat a Mellékvesetumorok Kutatásáért) által kidolgozott kategóriák biztosítják. Az ENS@T I. (5 cm-nél kisebb tumor) és ENS@T II. (a tumor mérete 5 cm-nél nagyobb) stádiumokban a tumor a mellékvesében található. ENS@T III. stádiumban a regionális nyirokcsomókban áttét igazolható, és/vagy a tumor a környező lágy részeket infiltrálja. A vena cava inferior infiltrációja vagy távoli áttét esetén a tumor IV-es stádiumba sorolandó [14]. A betegség kedvezőtlen prognózisának egyik oka az lehet, hogy a betegek 40–50%-ában a felismeréskor a tumor már lokoregionális terjedést mutat (ENS@T III.), vagy előrehaladott stádiumban, távoli áttéttel (ENS@T IV.) igazolódik (1. táblázat) [14–20].

1. táblázat | A mellékvesekéreg-carcinoma gyakorisága nagy esetszámú multicentrikus vizsgálatokban és saját beteganyagunkban a betegség felismerésekor észlelt ENS@T-stádium szerint [14–20]

Közlemény	A betegek száma	ENS@T I.	ENS@T II.	ENS@T III.	ENS@T IV.
Fassnacht M et al., 2009 [14]	416	5,5%	42,3%	16,1%	36,0%
Ayala-Ramirez M et al., 2013 [18]	330	3,3%	37,3%	33,6%	25,8%
Else T et al., 2014 [19]	391	3,0%	43,0%	28,0%	26,0%
Baechle JJ et al., 2021 [20]	265	4,9%	29,4%	35,8%	61,8%
Lippert J et al., 2022 [17]	237	5,9%	44,7%	30,0%	19,0%
Elhassan YS et al., 2022 [15]	942	9,1%	50,3%	23,1%	17,4%
Tőke J et al., 2022 [16]	74	2,7%	39,2%	20,3%	33,8%

ENS@T = Európai Hálózat a Mellékvesetumorok Kutatásáért

## A mellékvesekéreg-carcinoma hormontermelésének jellegzetességei

A mellékvesekéreg-carcinomás betegek 50–60%-ában klinikai tüneteket okozó autonóm hormontermelés igazolható. A hormonálisan aktív tumorral rendelkező betegek körében a legtöbbször hypercortisolismus (Cushing-szindróma, 50–70%), nőkben androgéntermelés miatt kialakuló virilisatio (20–30%) észlelhető, a tisztán ösztrogén-, illetve aldosterontermelő mellékvesekéreg-carcinoma rendkívül ritka [21].

Az irányelvek egybehangzó ajánlása szerint minden esetben, amikor a mellékvesekéreg-carcinoma gyanúja felmerül, részletes hormonvizsgálatot szükséges végezni [4, 21, 22]. A kivizsgáláshoz javasolt hagyományos hormonteszteket a 2. táblázatban foglaljuk össze [21]. Ha egy mellékvesetumoros betegben többszörös autonóm hormontermelés mutatható ki (a legtöbbször a kortizol és az androgén hormonok koszekrécioja), a mellékvesekéreg-carcinoma valószínűsége igen nagy.

Újabb adatok azt jelzik, hogy a klinikailag tünetmentesnek tűnő, mellékvese-carcinomás betegeknél is megállapítható a tumor kóros hormontermelése, amit a szérumban, illetve a vizeletben jelen lévő szteroidhormon-előalakok (prekursorok) és ezek metabolitjainak megváltozott koncentrációjával lehet kimutatni. Ezen szteroidok mennyiségének vizsgálatát a szteroidmetabolika modern vizsgálómódszerei teszik lehetővé.

A vizelettel ürített szteroidprekursorok diagnosztikai jelentőségét elsőként egy 2011. évi közleményben mutatták be. Retrospektív vizsgálattal, gázkromatográfiás tömegspektrometriai méréssel 32 szteroidmetabolit

mennyiségét hasonlították össze mellékvesekéreg-carcinomás és mellékvese-adenomás betegeknél. A vizsgálat eredménye szerint egy glükokortikoid-prekursor metabolitja, a tetrahydro-11-dezoxikortizol és két androgén-prekursor-metabolit, a pregnendiol és a pregnentriol kitüntetett fontosságú a mellékvesekéreg-carcinoma felismerésében [23]. A fokozott tetrahydro-11-dezoxikortizol-kiválasztásnak a vizeletben kiemelt diagnosztikus szerepét további retrospektív tanulmányok is megerősítették [24, 25]. 2020-ban egy nagy nemzetközi érdeklődést kiváltó közleményben ismertették az ENS@T közreműködésével végzett prospektív, multicentrikus vizsgálat eredményeit, amelyben több mint 2000, mellékvesetumoros beteg radiológiai és laboratóriumi leleteit értékelték. A vizeletben lévő szteroidmetabolitok mennyiségét folyadékkromatográfiás tandem tömegspektrometriai méréssel határozták meg, majd mesterséges intelligencia segítségével olyan, nagy kockázatot jelző szteroidmetabolom-kombinációt azonosítottak, amely a radiológiai tumorbesorolással kombinálva megfelelően érzékeny és specifikus módszernek mutatkozott a mellékvesekéreg-carcinoma felismerésére [7]. A közleményben bemutatott kombinált vizsgálat elvégzése egyelőre nem került át a mindennapi gyakorlatba, mert az összetett analízis egyelőre nagyon drága, és kevés helyen hozzáférhető. Egy közelmúltban publikált közleményben német szerzők jóval egyszerűbb diagnosztikai algoritmust javasolnak, amelyhez mindössze az 5-pregnentriol és a tetrahydro-11-dezoxikortizol mennyiségét kell meghatározni a vizeletben. Megfelelő határértékek felállításával a vizsgált betegeket kis, közepes és nagy kockázatú csoportba sorolták. A kis kockázatot

2. táblázat | A mellékvesekéreg-carcinoma gyanúja esetén javasolt hormonvizsgálatok. Az Európai Endokrinológiai Társaság ajánlása alapján, módosítva [21]

Az autonóm hormontermelés típusa	Vizsgálati módszer	Hormonális aktivitást jelző eredmény
Glükokortikoid-szekrécio	Kis dózisu (1 mg) „overnight” dexametazoneszt	Dexametazon bevétele után másnap reggel a szérumban kortizol >138 nmol/l (5 µg/dl)
	24 órás vizeletkortizol-ürítés	Az eredmény > a referenciatartomány felső határa
	Bazális ACTH	Alacsony–szupprimált (<10 pg/ml)
Androgénhormon-szekrécio	Szérumban DHEAS	Megnövekedett
	Szérumban 17-hidroxi-progeszteron	Megnövekedett
	Szérumban androsztendion	Megnövekedett
	Szérumban tesztoszteron (csak nőkben)	Megnövekedett
Sztteroidprekursor-szekrécio	Szérumban 17-béta-ösztadiol (csak férfiakban)	Megnövekedett
	Szérumban 11-dezoxikortizol	Megnövekedett
Mineralokortikoid-szekrécio	A plazmaaldoszteron-koncentráció/plazma renin-aktivitás hányadosa	>20–30 ng/dl/ng/ml/h
Minden esetben szükséges a pheochromocytoma kizárása	24 órás gyűjtött vizeletből meghatározott frakcionált katecholaminmetabolit-koncentráció meghatározása vagy a plazma katecholaminmetabolit-koncentrációjának meghatározása	Az eredmény > a referenciatartomány felső határának 3–4-szerese

ACTH = adrenokortikotrop hormon; DHEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát



jelző értékek a vizsgálat szerint 100%-os negatív prediktív értéket adtak a mellékvesekéreg-carcinoma lehetőségére. A nagy kockázatként meghatározott eredmények pozitív prediktív értéke 77,8%-nak adódott [26].

Bár egyelőre a 24 óra alatt gyűjtött vizelet vizsgálatát tekintik a szteroidmetabolomika arany standardjának, újabb eredmények felvetik, hogy a vérplazma szteroidmetabolom-profiljának meghatározása a vizeletvizsgálathoz hasonló diagnosztikai értékű lehet. Az eddigi eredmények megerősítik, hogy a klinikailag inaktívnak tűnő mellékvesekéreg-carcinomás esetekben is megnövekszik a vérplazmában a szteroidprekurzorok és az androgének mennyisége [27, 28].

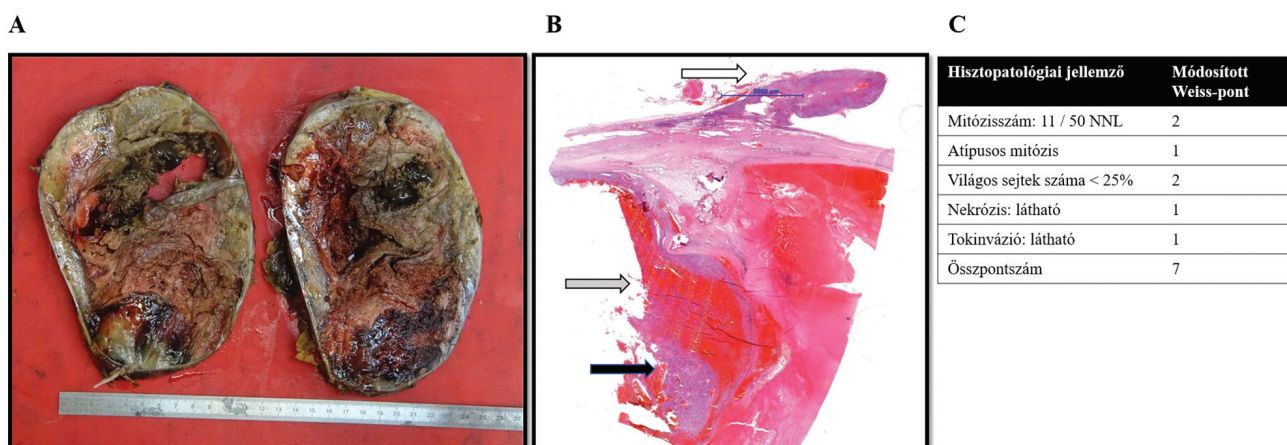
## A mellékvesekéreg-carcinoma patológiai jellemzői

Amennyiben a klinikai kivizsgálás eredményei alapján felmerül a mellékvesetumor malignus dignitásának lehetősége, és a tumor legfeljebb lokoregionális terjedést mutat (ENS@T I–III. stádium), sebészeti tumoreltávolítás szükséges. A mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisát az eltávolított tumor részletes szövettani vizsgálata biztosítja.

A mellékvesekéreg-carcinomára általánosan jellemző, hogy a tumor szöveti struktúrája szabálytalan, a reticulinhálózat töredezett, a tumorszövet gyakran infiltrálja a daganat tokját és a környező zsírszövetet, ezenkívül betörhet a regionális vénákba, nyirokerekekbe. A konvencionális formában a tumorsejteket pleiomorf megjelenés, széles citoplazma, intranukleáris inklúzió és nukleáris atípiája jellemzi. Gyakoriak az atípusos mitózisok, a mitotikus ráta általában nagy ( $>5$  mitózis/10 mm<sup>2</sup>), a Ki67

proliferációs index a daganatos sejtekben szintén nagy (általában  $>5\%$ ). Ezenkívül oncocyta (az összes mellékvesekéreg-carcinoma kb. 18%-a), myxoid (az összes mellékvesekéreg-carcinoma kb. 10%-a) és sarcomatoid (nagyon ritka) formákat lehet elkülöníteni [29].

Tekintettel arra, hogy a makroszkópos extraadrenalis szöveti invázió kívül a konvencionális mellékvesekéreg-carcinomának nincs egyértelmű patológiai markere, az elmúlt években több szövettani pontrendszert is javasoltak a patológiai diagnózishoz. Ezek közül a Weiss-kritériumrendszert dolgozták ki elsőként, a mai napig is ez terjedt el a leginkább a mindennapi gyakorlatban [30]. A javasolt pontrendszerben 9 szövettani jellemzőt kell megvizsgálni. Amennyiben egy adott hisztopatológiai eltérés jelen van egy tumorban, 1 pontot lehet adni. A módosított Weiss-pontrendszerben az eredeti 9-ből csak 5 jellemzőt tartottak meg, de a mitotikus ráta és a világos sejtek jelenléte esetén 1 helyett 2 pontot kell az összesítéshez rendelni [31]. Mindkét pontrendszerben a mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisához szükséges összesített pontok száma  $\geq 3$ . Egy ösztrogéntermelő mellékvese-carcinomás fiatal férfi beteg hematoxilin-eozin festéssel vizsgált tumorszövetét és az esetében alkalmazott módosított Weiss-pontrendszer eredményeit mutatjuk be a 2. ábrán. A reticulinalgoritmus rendszere a reticulinhálózat töredezettségét helyezi a hisztológiai elemzés középpontjába. Amennyiben a kötőszöveti irregularitás kimutatható egy mellékvese-daganatban, a malignus primer mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisa felállítható, ha még egy körjelző eltérés jelen van a következők közül: mitózis szám  $>5/50$  nagy nagyítású látótér, nekrosis és/vagy érbetörés. Ennek a rendszernek az az előnye, hogy olcsó, könnyen kivitelezhető, megbízha-



2. ábra

35 éves férfi betegünk műtéttel eltávolított 20 cm-es mellékvesetumorának makroszkópos (A) és hagyományos hematoxilin-eozin festésű mikroszkópos szövettani megjelenése (B). Az ép mellékvese-állomány mellett (fehér nyíl) jól látszódnak a nekrotikus-bevérzett területek (szürke nyíl) és a malignus tumorszövet (fekete nyíl).

A módosított Weiss-pontszám alapján (C) egyértelműen mellékvese-carcinoma a diagnózis

NNL = nagy nagyítású látótér

dr. Huszty Gergely<sup>1</sup>, dr. Székács Eszter<sup>2</sup> és dr. Kovács Kristóf Attila<sup>2</sup> anyagából

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet

3. táblázat | A mellékvesetumorok dignitásának meghatározására ajánlott patológiai rendszerek [30–33, 37]

Weiss-pontszám [30]		Módosított Weiss-pontszám [31]		Reticulinalgoritmus [32]	Helsinki-pontszám [33]		Wieneke-index (gyermeknek) [37]	
Szövettani eltérés	Pontszám	Szövettani eltérés	Pontszám	A reticulinhálózat megtörése jelen van	Szövettani eltérés	Pontszám	Hisztopatológiai eltérés	Pontszám
Nukleáris gradus $\geq 3$	1	–	–	–	–	–	Tumortömeg $>400$ g	1
Mitózisszám $>5/50$ nagy nagyítású látótér	1	Mitózisszám $>5/50$ nagy nagyítású látótér	2	Mitózisszám $>5/50$ nagy nagyítású látótér	Mitózisszám $>5/50$ nagy nagyítású látótér	3	Mitózisszám $>15/20$ nagy nagyítású látótér	1
Atípusos mitózisok	1	Atípusos mitózisok	1	–	Ki67-index	Numerikus értéke	Tumorméret $>10,5$ cm	1
A világos sejtek aránya $\leq 25\%$	1	A világos sejtek aránya $\leq 25\%$	2	–	–	–	Atípusos mitotikus sejtek	1
Diffúz architektúra $>33\%$	1	–	–	–	–	–	Periadrenalis lágyrész-infiltráció	1
Konfluáló nekrozis	1	Konfluáló nekrozis	1	Nekrozis	Nekrozis	5	Nekrozis	1
Érinvázio	1	–	–	Érinvázio	–	–	Érinvázio	1
Sinusoid invázio	1	–	–	–	–	–	Vena cava infiltráció	1
Tokinvázio	1	Tokinvázio	1	–	–	–	Tokinvázio	1
A mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisának kritériuma								
Összpontszám	$\geq 3$	Összpontszám	$\geq 3$	A reticulinhálózat töredezettsége + még egy eltérés a fentiek közül	Összpontszám	$\geq 8,5$	Összpontszám	$\geq 4$

tóan reprodukálható [32]. A Helsinki-pontrendszer 2015-ben közzétett. Ebben a rendszerben a nagy mitotikus aktivitás (mitózisszám  $>5/50$  nagy nagyítású látótér) 3 pontot, a nekrozis jelenléte 5 pontot jelent. A kapott összeghez a Ki67-index értékét kell hozzáadni. Ha az összpontszám  $\geq 8,5$ , mellékvesekéreg-carcinoma vélemezhető [33]. A Helsinki-pontrendszer jelentősége túlmutat diagnosztikai szerepén, ugyanis egy multicentrikus validációs vizsgálat rámutatott, hogy a kapott pontszám prognosztikai markerként is használható lehet. Az első közlemények szerint, ha az összpontszám  $>17$ , a tumor nagy kockázatúnak számít az áttétképződés szempontjából [34].

A gyermekkorban kialakuló mellékvesekéreg-carcinoma patológiai kórisméje a mai napig kihívást jelent. A gyermekkori esetek a legtöbbször 5 éves kor alatt alakulnak ki, gyakran örökletes tumorszindrómákhoz társulnak, és majdnem minden esetben autonóm hormontermelés igazolható. A gyermekkori mellékvesekéreg-carcinomákban androgéntermelés okozta virilisatio az esetek 50–80%-ában kimutatható. Ennél ritkább a glükokortikoid-termelés mellett észlelhető Cushing-szindróma, az érintett betegekben különösen fontos a benignus mellékvesekéreg-adenomától való elkülönítés [35, 36]. A gyermekkori daganatok szövettani értékelésére a felnőttektől eltérő kritériumrendszert alkottak. A 2003-ban bevezetett Wieneke-index alapján benignus, átme-

neti és malignus csoportba sorolhatók a tumorok [37]. A patológiai pontrendszereket a 3. táblázat foglalja össze [30–33, 37].

A hagyományos hisztológiai elemzésen kívül a mellékvesetumorok azonosítását különböző immunhisztokémiai vizsgálatok segítik a mindennapi gyakorlatban. A szteroidogenezisfaktor-1 (SF1) expressziójának igazolása immunhisztokémiai festéssel, általános markerként használható a mellékvesekéreg-eredet igazolására. Hasonló szerepet tölt be az inhibin-alfa, a kalretinin és a melan-A immunhisztokémiai vizsgálat. Szintén immunhisztokémiával történik a Ki-67 proliferációs index meghatározása, amelynek megadása minden mellékvesekéreg-carcinoma esetében elkerülhetetlen, mert ismerete jelentős értéket ad a betegség kórjóslatának becsléséhez [4]. Saját munkacsoportunk és más centrumok prognosztikai elemzései megerősítették, hogy a rossz kórjóslat egyik legmarkánsabb előrejelzője az, ha a Ki67-index  $>10\%$  [15, 16, 38]. Manapság széles körű kutatás tárgyát képezi további immunhisztokémiai markerek felfedezése, amelyek nagy szenzitivitással és specificitással azonosítják a malignus mellékvesekéreg-daganatokat. Ezek közül az inzulinszerű növekedési faktor-2 (IGF2), kemokinreceptorok (CXCR4 és -7), a faszcin-1 (FSCN1) megnövekedett expresszióját, valamint a CYP11B1-enzim expressziójának csökkenését igazoló vizsgálatok nyújtanak ígéretes jövőbeli lehetőséget [39].

## Új, szöveti biomarkerek a mellékvese-carcinomák diagnózisában

A hisztopatológiai diagnosztikai pontosság tovább növekedhet néhány új, ígéretes szöveti biomarker vizsgálatával.

Ismert tény, hogy a mellékvesekéreg-carcinomákban az IGF2 expressziója megnövekedett. Kézenfekvő lehet tehát, hogy a műtéttel eltávolított szövetmintákban az IGF2-gén metilációs statusának vizsgálata segítheti a malignitás kimondását. Egy multicentrikus, európai validációs vizsgálat megerősítette a módszer nagy diagnosztikai pontosságát [40]. A DNS-vizsgálatokhoz friss fagyasztott minták szükségesek, a vizsgálattal meghatározható a tumorszövet IGF2-metilációs pontszáma [41].

A mellékvesekéreg-tumorer molekuláris patogenezisében kitüntetett szerepe van a Wnt/ $\beta$ -katenin jelátviteli útvonal fokozott aktivitásának [42, 43]. A molekuláris genetikai ismeretek felhasználásával a mellékvesekéreg-carcinoma klinikai és transzlációs kutatásában élen járó két európai centrum kollaborációjával új, összetett, szöveti-DNS-alapú predikciós modellt dolgoztak ki. A würzburgi és a birminghami kutatók formalinban fixált, paraffinba ágyazott minták retrospektív vizsgálatát végezték. Targetált DNS-szekvenálással, illetve a párosított box-5 (*PAX5*-) gén metilációs statusának meghatározásával DNS-alapú molekuláris pontrendszert alakítottak ki. A célzott DNS-szekvenálásban a mellékvesekéreg-carcinomákban igen aktív Wnt/ $\beta$ -katenin és az Rb/p53 jelátviteli útvonalak fehérjéit kódoló géneket vizsgálták. A genetikai vizsgálatok eredményei alapján meghatározott pontszám diagnosztikai és prognosztikai értékét vizsgálva biztató következtetésben vonták le az eljárás klinikai jelentőségét [17].

A szöveti mikro-ribonukleinsavak (miRNS-ek) vizsgálata szintén ígéretes eszköznek tűnik. A miRNS-ek rövid, egyszálú, nem kódoló RNS-molekulák, amelyek sejtspecifikus mintázatban expresszálódnak, és a sejtelettani folyamatok epigenetikai szabályozásában vesznek részt. Közvetlen hatásuk közül kiemelkedik a 'messenger' RNS (mRNS) transzkripciójának gátlása és a már átíródott mRNS-transzkriptumok degradációja. A formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövettani metszetek alkalmasnak tűnnek ezen apró molekulák mennyiségének vizsgálatára. Klinikánk munkacsoportja humán mellékvesekéreg-carcinomák formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintáiban három olyan miRNS-kombinációt azonosított, amelyek jelenléte nagy szenzitivitással és specifitással jelzi a tumor malignus jellegét [44].

Egészen új irányt nyithat a szöveti cirkuláris RNS-ek vizsgálata is. Egy friss közleményben 26, formalinban fixált, paraffinba ágyazott mintát vizsgálva kimutatták, hogy qRT-PCR-technikával mérve a circPHC3 mennyisége szignifikánsan nagyobb a mellékvesekéreg-carcinomákban a mellékvese-adenomákhoz és a normális mellékvesekéreg-szövethez viszonyítva [45].

## Noninvazív biomarkerek a mellékvese-carcinomák diagnózisában és a kiújulás korai előrejelzésében

Mind ez ideig nem ismerünk olyan, mellékvesekéreg-carcinomát jelző tumormarkert, amelyet specifikusan a mellékvesekéreg-carcinoma-sejtek termelnek, kiválasztódik valamelyik extracelluláris váladékba, jól jelzi a malignus potenciált, alkalmas a tumorkiújulás korai kimutatására, könnyen követhetővé teszi a terápiás választ, mindemellett meghatározása nem kíván bonyolult technikai felszerelést. Intenzív kutatások zajlanak világszerte, hogy a leírt kritériumoknak megfelelő, a klinikai ellátásban könnyen használható noninvazív, ún. folyadékbiopsziával elérhető biomarkereket azonosítsanak.

Elsőként a keringésben lévő tumorsejtek mennyiségét vizsgálták. Kis esetszámú közleményben kimutatták, hogy mellékvesekéreg-carcinomás betegeknél a keringő tumorsejtek száma nagy, ezzel szemben a benignus mellékvese-adenomás betegekben nem lehet kimutatni a jelenlétüket. Az eljárás azonban nem kellően specifikus, mert például gyulladásos vastagbélbetegségekben is hasonló epithelialis sejtek jelenléte mutatható ki a vérben [46].

A keringésben lévő sejtmentes tumor DNS-vizsgálata egyelőre nem tekinthető megbízható eljárásnak a malignus mellékvesekéreg-tumorer azonosítására.

A vérben lévő miRNS vizsgálata ugyanakkor megfelelő eszközként szolgálhat [47, 48]. A mellékvesekéreg-carcinoma azonosítására, úgy tűnik, hogy a keringő MiR-483-5p miRNS mennyiségének vizsgálata lehet az egyik legérzékenyebb módszer [49]. A miR-483-5p-t a 11p15.5-kromoszómán az IGF2-t kódoló régió második intronja kódolja, így jelenléte összefügg a mellékvesekéreg-carcinoma jelentős IGF2-expressziójával. A kutatási adatok arra utalnak, hogy a miR-483-5p magas szintje kellő érzékenységgel jelzi a daganat malignus voltát [50]. Ezenkívül prognosztikai markerként is használható, mert a kiújulásmentes és a teljes túlélés is rosszabb, ha a miR-483-5p koncentrációja nagy. Megfelelő határérték felett pedig alkalmas lehet a tumorkiújulás korai észlelésére is [51].

A keringő miRNS-eken kívül a vér hosszú, nem kódoló RNS- (lncRNS-) mintázatában is lehet különbség a malignus és a benignus mellékvesekéreg-tumorer között [46].

## Következtetés

A mellékvesekéreg-carcinoma diagnózisa egyes esetekben komoly klinikopatológiai kihívást jelent még napjainkban is. A hagyományos diagnosztikai módszerek mellett (radiológiai vizsgálatok, hormonvizsgálatok) egyre nagyobb igény mutatkozik további tumorspecifikus markerek azonosítására. Az elmúlt évek technológiai fej-



lódése lehetővé tette, hogy molekuláris markerek vizsgálatával közelebb kerüljünk a pontosabb klinikai diagnózisalkotáshoz. Az elkövetkező évek feladata lesz, hogy a ma még csak a kutatási fázisban lévő biomarkerek használhatóságát prospektív, randomizált vizsgálatokkal igazolják.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** T. J., T. M.: A koncepció kidolgozásában, a kézirat megszövegezésében és véglegesítésében egyenlő arányban vettek részt.

A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020; 41: 775–820.
- [2] Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2579–2586.
- [3] Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. The characteristics and trends in adrenocortical carcinoma. A United States population based study. *J Clin Med Res.* 2018; 10: 636–640.
- [4] Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1476–1490. Erratum: *Ann Oncol.* 2023; 34: 631.
- [5] Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023; 189: G1–G42.
- [6] Glenn JA, Else T, Hughes DT, et al. Longitudinal patterns of recurrence in patients with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 2019; 165: 186–195.
- [7] Bancos I, Taylor AE, Chortis V, et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 773–781.
- [8] Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 2021; 186: 183–193.
- [9] Iñiguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivanis DA, et al. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2018; 2: 30–39.
- [10] Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. Management of endocrine disease: imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175: R51–R64.
- [11] Libé R, Pais A, Violon F, et al. Positive correlation between <sup>18</sup>F-FDG uptake and tumor-proliferating antigen Ki-67 expression in adrenocortical carcinomas. *Clin Nucl Med.* 2023; 48: 381–386.
- [12] Yalon T, Yalon M, Assaf D, et al. Differentiating between adrenocortical carcinoma and lipid-poor cortical adenoma: a novel cross-sectional imaging-based score. *Surgery* 2023; 173: 35–42.
- [13] Singh Y, Kelm ZS, Faghani S, et al. Deep learning approach for differentiating indeterminate adrenal masses using CT imaging. *Abdom Radiol (NY)* 2023; 48: 3189–3194.
- [14] Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a revised TNM classification. *Cancer* 2009; 115: 243–250.
- [15] Elhassan YS, Altieri B, Berhane S, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. *Eur J Endocrinol.* 2022; 186: 25–36.
- [16] Töke J, Uhlyarik A, Lohinszky J, et al. Prognostic factors and mitotane treatment of adrenocortical cancer. Two decades of experience from an institutional case series. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 952418.
- [17] Lippert J, Altieri B, Morrison B, et al. Prognostic role of targeted methylation analysis in paraffin-embedded samples of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: 2892–2899.
- [18] Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169: 891–899.
- [19] Else T, Williams AR, Sabolch A, et al. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 455–461.
- [20] Baechle JJ, Marincola Smith P, Solórzano CC, et al. Cumulative GRAS score as a predictor of survival after resection for adrenocortical carcinoma: analysis from the U.S. adrenocortical carcinoma database. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28: 6551–6561.
- [21] Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018; 179: G1–G46.
- [22] Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the evaluation and management of adrenocortical carcinoma in an adult: a practical approach. *Endocr Pract.* 2020; 26: 1366–1383.
- [23] Arlt W, Biehl M, Taylor AE, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3775–3784.
- [24] Kerkhofs TM, Kerstens MN, Kema IP, et al. Diagnostic value of urinary steroid profiling in the evaluation of adrenal tumors. *Horm Cancer* 2015; 6: 168–175.
- [25] Velikanova LI, Shafigullina ZR, Lisitsin AA, et al. Different types of urinary steroid profiling obtained by high-performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in patients with adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer* 2016; 7: 327–335.
- [26] Vogt N, Müller T, Floren A, et al. Simplified urinary steroid profiling by LC-MS as diagnostic tool for malignancy in adrenocortical tumors. *Clin Chim Acta* 2023; 543: 117301.
- [27] Berke K, Constantinescu G, Masjkur J, et al. Plasma steroid profiling in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: e1181–e1192.
- [28] Schweitzer S, Kunz M, Kurlbaum M, et al. Plasma steroid metabolome profiling for the diagnosis of adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2019; 180: 117–125.
- [29] Gambella A, Volante M, Papotti M. Histopathologic features of adrenal cortical carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2023; 30: 34–46.
- [30] Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 1984; 8: 163–169.



- [31] Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1612–1619.
- [32] Volante M, Bollito E, Sperone P, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology* 2009; 55: 535–543.
- [33] Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, et al. Helsinki score – a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol.* 2015; 46: 404–410.
- [34] Duregon E, Cappellesso R, Maffei V, et al. Validation of the prognostic role of the “Helsinki Score” in 225 cases of adrenocortical carcinoma. *Hum Pathol.* 2017; 62: 1–7.
- [35] Bukovszky B, Gács Z, Jenővári Z, et al. Pediatric adrenocortical adenoma presenting with Cushing’s syndrome. [Cushing-szindrómát okozó gyermekkori mellékvesekéreg-adenoma.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 407–412. [Hungarian]
- [36] Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, et al. Adrenocortical carcinoma in childhood: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 5266.
- [37] Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 867–881.
- [38] Libé R, Borget I, Ronchi CL, et al. Prognostic factors in stage III–IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015; 26: 2119–2125.
- [39] Mizdrak M, Tičinović Kurir T, Božić J. The role of biomarkers in adrenocortical carcinoma: a review of current evidence and future perspectives. *Biomedicines* 2021; 9: 174.
- [40] Creemers SG, Feelders RA, Valdes N, et al. The IGF2 methylation score for adrenocortical cancer: an ENSAT validation study. *Endocr Relat Cancer* 2020; 27: 541–550.
- [41] Steenaard RV, Feelders RA, Dogan F, et al. The role of the *IGF2* methylation score in diagnosing adrenocortical tumors with unclear malignant potential-feasibility of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Biomedicines* 2023; 11: 2013.
- [42] Kamilaris CD, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. Adrenocortical tumorigenesis: lessons from genetics. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34: 101428.
- [43] Vékony B, Igaz P. The genetic background of primary aldosteronism. [A primer hyperaldosteronismus genetikája.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 332–338. [Hungarian]
- [44] Turai PI, Herold Z, Nyirő G, et al. Tissue miRNA combinations for the differential diagnosis of adrenocortical carcinoma and adenoma established by artificial intelligence. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 895.
- [45] Turai PI, Nyirő G, Borka K, et al. Exploratory circular RNA profiling in adrenocortical tumors. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 4313.
- [46] Di Dalmazi G, Altieri B, Scholz C, et al. RNA sequencing and somatic mutation status of adrenocortical tumors: novel pathogenetic insights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: dgaa616.
- [47] Decmann Á, Perge P, Nagy Z, et al. Circulating microRNAs in the diagnostics of endocrine neoplasms. [Keringő mikroRNS-ek az endokrin daganatok diagnosztikájában.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 483–490. [Hungarian]
- [48] Nagy Z, Decmann Á, Perge P, et al. Pathogenic and diagnostic roles of microRNAs in adrenocortical tumours. [A mikroRNS-ek patogenetikai és diagnosztikai szerepe mellékvesekéreg-carcinómában.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 245–251. [Hungarian]
- [49] Koperski Ł, Kotlarek M, Świerniak M, et al. Next-generation sequencing reveals microRNA markers of adrenocortical tumors malignancy. *Oncotarget* 2017; 8: 49191–49200.
- [50] Decmann A, Bancos I, Khanna A, et al. Comparison of plasma and urinary microRNA-483-5p for the diagnosis of adrenocortical malignancy. *J Biotechnol.* 2019; 297: 49–53.
- [51] Chabre O, Libé R, Assie G, et al. Serum miR-483-5p and miR-195 are predictive of recurrence risk in adrenocortical cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 579–594.

(Tóth Miklós dr.,  
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083  
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

„Res quanto est maior tanto est insidiosior.”  
(Minél fontosabb egy dolog, annál több a buktatója.)