



NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos tudományos folyóirata

Főszerkesztő: Bősze Péter dr. Szerkesztő: Barabás Terézia

TARTALOM

MEGEMLÉKEZÉS	Dr. Bősze Lajos	3
ESGO11 ELŐADÁSOK	A XXI. század küszöbén <i>George D. Wilbanks, M.D.</i>	7
	Összefoglaló értekezés a fényérzékenyítő kezeléstről <i>Alexander C. Kübler, M.D.</i>	15
	A jel-átvitel, mint a petefészekrák daganatpusztító gyógyszeres kezelésének biokémiai célpontja <i>George Weber, M.D., Fei Shen, Ph.D., Wei Li, M.D., Hongyuan Yang, M.D., Katherine Y. Look, M.D., Margit Abonyi dr., Noemi Prajda dr.</i>	23
	A szeméremtest és a hüvely szervmegtartó kezelése <i>Katherine Y. Look M.D.</i>	29
	Méhnyakrák szűrés: a minőségbiztosítás fejlődése Európában <i>Julietta Patnick, M.D.</i>	39
	Mit tegyünk és mit ne tegyünk a nőgyógyászati daganatok sebészetében? <i>Javier F. Magrina, M.D., Barbara Woodward Lips, M.D.</i>	43
	A nyirokcsomók megkímélése <i>Edward L. Trimble, M.D.</i>	51
	A petefészekrák sebészi kezelése <i>Cecilia H. Boardman, M.D., Maurice J. Webb, M.D.</i>	57
	Hőkezelés a nőgyógyászati onkológiában <i>Gerd Schmitt, M.D., Karl Axel Hartmann, M.D., Guido Lammering, M.D.</i>	65
	Az emlőrák gyógyszeres megelőzése <i>Alberto Costa, M.D.</i>	69
	Ahonnán nincs visszaút: az eutanázia és az elősegített öngyilkosság <i>A. Peter M. Heintz, M.D.</i>	72
KONSZENZUS RENDEZVÉNY	Állásfoglalás a petefészek laphámrák kórijóslati tényezőiről Az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság, Kórijóslati Tényezők Bizottságának tudományos rendezvénye	77
FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBKÉPZÉS	Sugárkezelési ismeretek nőgyógyász onkológusok számára: alapfogalmak, gyakorlati tudnivalók (2) <i>Bősze Péter dr.</i>	93
TÁRSASÁGI HÍREK		121
HÍRMONDÓ		126

**A Magyar
Nőgyógyász
Onkológusok
Társaságának
vezetősége**

ÖRÖKÖS TISZTELETBELI ELNÖK

Prof. Dr. Eckhardt Sándor
Prof. Dr. Gáti István

ELNÖK

Prof. Dr. Bősze Péter

JÖVENDŐBELI ELNÖK

Dr. Ungár László

FŐTITKÁR

Prof. Dr. Szabó István

PÉNZTÁROS

Dr. Karácsony István

TAGOK

Dr. Berbik István
Dr. Berkó Péter
Prof. Dr. Borsos Antal
Dr. Krivácsi Gábor
Prof. Dr. Paulin Ferenc
Prof. Dr. Pál Attila
Dr. Pálfalvi László
Dr. Póka Róbert
Dr. Szánthó András
Dr. Szepesi János
Dr. Wenczl Miklós



A logot Mátyássy László tervezte. Egy nyolcszögéből (octogon) és egy mandula alakú részből, ún. mandorla-ból áll. Az oktagon, vagyis a nyolcas szám az átváltozást (megújulást, újra születést), a mandorla pedig a szeméremtestet jelöli. A logo a női nemi szervek átváltozásának (pl. ismeretlen kimenetelű rákos megbetegedés) jelképe.

The emblem, designed by László Mátyássy, symbolizes a transition related to the female genital system, such as gynecologic cancer of unknown outcome. It is composed of an octogon and a mandorla. Octogon means eight, which is the number of transition (renewal, rebirth), the mandorla is an almond-shape aureole representing the vulva.

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja
Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

ALAPÍTÓ ÉS FŐSZERKESZTŐ Prof. Dr. Bősze Péter
Founding Editor and Editor-in Chief

TISZTELETBELI FŐSZERKESZTŐ Prof. Dr. Gáti István
Honorary Editor-in Chief

SZERKESZTŐ Barabás Terézia
Editor

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG
Editorial Board

Dr. Artner Attila, Dr. Berbik István,
Prof. Dr. Bodó Miklós, Dr. Borsi Máté,
Prof. Dr. Doszpod József,
Prof. Dr. Eckhard Sándor, Prof. Dr. Gardó Sándor,
Prof. Dr. Hernádi Zoltán, Dr. Karácsony István,
Dr. Kornya László, Prof. Dr. Kovács László,
Dr. Krivácsi Gábor, Prof. Dr. Krommer Károly,
Prof. Dr. László János, Prof. Dr. Papp Zoltán,
Prof. Dr. Paulin Ferenc, Dr. Pálfalvi László,
Dr. Ungár László, Dr. Vass János

A Nőgyógyászati Onkológia (ISSN 1219-9079) 4 havonta jelenik meg 1600 példányban. Kiadó: Primed-X Kiadó. Cím: 1301 Budapest, Pf. 46. Tel./Fax: (36-1) 275-2172. Tervezőszerkesztő: Balla Éva. Nyomdai kivitelezés: VISIT Kft., Budapest, Telefon: (36-1) 399-0135

Előfizetés. Előfizetési díj egy évre közületeknek 3000 Ft + 12% áfa. A magyar kollégák térítésmentesen kapják. Ez a szám a Belvárosi-Lipótvárosi Vagyonkezelő Rt. támogatásával került kiadásra.

Hirdetés. Tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz.

Szerzői jog és másolás. Minden jog fenntartva. A lapban megjelent valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy részének – bármilyen formában történő másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

Editor-in-Chief: **Péter Bősze, M.D.** Editor: **Terézia Barabás**

CONTENTS

IN MEMORIAM	Lajos Bősze, M.D.	3
LECTURES OF ESGO11	The cutting edge of the 21st century <i>George D. Wilbanks, M.D.</i>	7
	Photodynamic therapy: a review <i>Alexander C. Kübler, M.D.</i>	15
	Signal transduction and biochemical strategy of ovarian carcinoma <i>George Weber, M.D., Fei Shen, Ph.D., Wei Li, M.D., Hongyuan Yang, M.D., Katherine Y. Look, M.D., Margit Abonyi, M.D., Noemi Prajda, M.D.</i>	23
	Organ sparing management for carcinoma of the vulva and vagina <i>Katherine Y. Look, M.D.</i>	29
	Cervical screening: quality assurance developments in Europe <i>Julietta Patnick, M.D.</i>	39
	What should we do and should not do in surgery? <i>Javier F. Magrina, M.D., Barbara Woodward Lips, M.D.</i>	43
	Saving the lymph nodes <i>Edward L. Trimble, M.D.</i>	51
	Surgery in ovarian cancer <i>Cecilia H. Boardman, M.D., Maurice J. Webb, M.D.</i>	57
	Hyperthermy in gynaecological oncology <i>Gerd Schmitt, M.D., Karl Axel Hartmann, M.D., Guido Lammering, M.D.</i>	65
	Breast cancer chemoprevention <i>Alberto Costa, M.D.</i>	69
	Beyond the point of no return: euthanasia and assisted suicide <i>A. Peter M. Heintz, M.D.</i>	72
CONSENSUS MEETING	Prognostic factors in epithelial ovarian cancer Prognostic Factor Committee of the European Society of Gynaecological Oncology	77
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	Principles and practice of irradiation for gynaecological oncologists (2) <i>Péter Bősze, M.D.</i>	93
REPORTS		121

11TH INTERNATIONAL MEETING OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY



Final Announcement and Call for Abstracts

8-12 MAY 1999 · BUDAPEST, HUNGARY

MEGEMLEKEZÉS

Dr. Bősze Lajos (1903–1999)



A KEZDET: DEBRECENI ÉVEK Nagy ajándéka a sorsnak, ha valaki magas kort él meg, és ez tartalmas életet takar. Dr. Bősze Lajos nyugalmazott szülész-nőgyógyász főorvos azok közé tartozott, akit a sors tehetséggel áldott meg, és ez rendkívüli tevékenységgel társult. Pályafutásának egy részét Debrecenben töltötte. Hozzá tartozói jóvoltából megadatott nekem az a lehetőség, hogy a visszaemlékezésének a debreceni évekre vonatkozó időszakát olvashattam. Személyesen ugyan nem találkozhattunk, de ma is őrzöm az 1974. október 2-án írt kedves levelét. A rövid, ám számomra annál értékesebb levél a következőképpen szól:

„Kedves Barátom!

Olvastam értekezéstedet az Orvosi Hetilapban. Engedd meg, hogy elküldjem a különlenyomatát az 1932. évben végzett munkámról írt dolgozatnak. Természetesen ezt az akkori idők mércéjével kell mérni. Munkátokat hézagpótlónak tartom, és annak fontosságát nem lehet kellően hangsúlyozni.

Sokszor üdvözl

*Dr. Bősze Lajos
nyugdíjas kórházi osztályvezető főorvos*

Az általa említett közlemény kislányok szűrővizsgálati eredményeiről szól, amelyek a 30-as években Európában is egyedülállónak számított. Következtetése ma is helytálló, és magam is hasznosítottam későbbi munkáim során.

A debreceni évekre vonatkozó visszaemlékezések rendkívül tanulságosak. Nem voltak ezek könnyű és felhőtlen évek. Kivülállik belőle a kezdő orvos rendkívül nehéz indulási időszaka és az

is, hogy az intézetvezető még nehezebbé tudja tenni az életet, ha a beosztottjai érdekeit teljes mértékben figyelmen kívül hagyja. A kezdő évek a díjtalan gyakornoki időszakokkal, klinikai bentlakással, egy vezető nélküli átmeneti időszakokkal és a szakmára való szorgalmas felkészüléssel teltek el. Kezdő orvos létére hamar kapott műtéteket, mivel: „...a vezetőket a nem fizető betegek nem nagyon érdekelték...”, bőven volt alkalma nagyon súlyos szövődmenyes betegek kezelésére, nyomon követésére olyan időszakban, amikor még nem álltak rendelkezésre antibiotikumok és egyéb nagyhatású gyógyszerek, vidéken nem volt megszervezve a vérátömlesztés lehetősége. Számunkra nehéz elképzelni, hogy egyáltalán hogyan lehetett ebben az időben dolgozni.

Szorgalmasan tanulmányozta a szakirodalmat, és önálló tudományos munkát is végzett, így az évek folyamán hazai és külföldi tudományos folyóiratokban jelentek meg közleményei. 1930-ban a Bőrgyógyászati Klinika professzora felkérése tette lehetővé, hogy a már korábban említett iskoláskorú gyerekek között szűrővizsgálatot végezzen. Ehhez külön műszereket kellett szerkesztenie, ilyen például a kislányok hüvelyváladékának vételére szolgáló eszköz. A munkából nem csak közlemény, hanem könyv is született, ennek a nőgyógyászati részét ő írta. Ezek voltak a kellemes és szép évek. Az emlékiratokból kiderül, hogy az ezt követően megbízott új főnök és közöttük nem volt teljesen harmonikus a viszony, és biztosan nem az ő hibájából volt ez így. A sok negatív élmény ellenére tudatosan egyszer sem nevezi nevén a volt főnökét. Az általa írt történetek egy részét az emlékirattól függetlenül mi is ismertük, így tehát aligha lehet kétségbe vonni azok valódiságát. A fordulatot az jelentette szakmai pályafutásában, hogy a „Debreceni Közjótékonyági Egyesület” társadalmi intézményében, ahol majdnem kizárólag szegény betegek számára gyermekosztály és szülészeti osztály is működött, álláslehetőséget kapott, ahol újításokat vezetett be, átalakításokat végeztetett. Fejlesztési következtében jól működő, hatékony osztály alakulhatott ki. 1939-től lett főorvosa ennek az intézménynek, amely ekkor már megfelelt egy vidéki kórházi osztály kívánalmainak. Itt már lehetőség nyílt bonyolultabb nőgyógyászati műtétek végzésére is, sőt, mint ahogy azt egy 1946-ban kiadott működési igazolvány tanúsítja, „több száz betegnél végezte a legbonyolultabb szülészeti és nőgyógyászati műtéteket olyan eredménnyel, mely országos viszonylatban is a legelső között állott”. A sokat emlegetett, nem túlságosan szeretett volt klinikai főnök itt is próbált nehézségeket okozni, azonban szerencsére ez nem sikerült. Ez a vezetői időszak 12 évig tartott. Debrecen lakosai is nagyon megszerették az intézetet, és sokan gyógykezeltették ott magukat. Az időszak gazdag volt tudományos munka szempontjából is: folyamatosan tanulmányozta a szaklapokat, az új könyveket, számos

kongresszuson tartott előadást, és írt tudományos dolgozatokat. A „Vidéki orvosok és gyógyszerészek lapja” című folyóiratban szerkesztette a szülészek-nőgyógyászok rovatát. Debrecenben élte át a háborús éveket, ami betegellátás szempontjából is rendkívül kritikus és embert próbáló időszak volt.

Nem minden nemes és jószándékú elgondolását tudta Debrecenben megvalósítani. Látva azt, hogy a lakosok közel 40%-ának semmiféle betegbiztosítása nincs, és ez borzasztó helyzetbe sodorja őket, elhatározta, hogy „Therápia” néven betegbiztosító egyesületet fog alapítani. A jószándékú kezdeményezést azonban az akkori orvosi kamara tiltó határozatán hullámtörést szenvedett.

A debreceni évek mégis rendkívüli jelentőséggel bírhattak Dr. Bősze Lajos életében, hiszen itt tett szert a nagyon magas szintű szakmai tudásra, itt szerette meg a tudományos munka végzését, a szakirodalom folyamatos és alapos tanulmányozását, az új eredmények hasznosítását. Ezt a hatalmas tudásmennyiséget egész életén keresztül rendkívüli módon hasznosította, elsősorban a betegek javára. Halálával a magyar szülész-nőgyógyász társadalmat súlyos veszteség érte. Egy nagy szülész egyéniséggel lettünk mindnyájan szegényebbek.

*Prof. Dr. Borsos Antal
Debreceni Orvostudományi Egyetem
Női Klinikájának igazgatója*

AZ ÓBUDAI SZENT MARGIT KÓRHÁZBAN TÖLTÖTT ÉVEK Az óbudai kórházat a II. világháború végén 1945. március 23-án nyitották meg a betegek részére. A Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály vezető főorvosává májusban dr. Bősze Lajost, a Debreceni Tisza István Tudományegyetem volt munkatársát nevezték ki. Emberfeletti munka várt rá a romos épületben, hiányos személyi állománnyal, a nulláról induló felszereléssel.

Alig látott munkához, a Főváros a Duna bal és jobb partjára vezető szülészeket nevezett ki. A budai oldalra került Ottó József munkahelye a Margit Kórház lett, ahonnan ezért Bősze főorvos távozni kényszerült; 1945 augusztusában jártunk ekkor. Októberben megürit a János Kórház szülész-főorvosi állása. Ezt is Ottó tanárral töltötték be, aki a két osztályt egymaga vezette 1946 februárjáig. Ekkor visszahívták Bősze Lajost Margit kórházi vezető főorvosi állásába, Ottó József a János Kórházban maradt.

A Margit Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályán egy 26 ágyas kórteremben helyezték el a gyermekágyasokat. A szükséglet szerint néha pótágyakat, hordágyakat is besúfoltak az ágy sorok közé. Ezen a termen át lehetett megközelíteni a kályhával fűtött szűk kis újszülöttszobát.

A nőgyógyászati vizsgálok helyiségben végezték a kis műtétet is, innen nyílt a kétágyas szülőszoba. A kádas fürdőszoba előterében – függönnyel elválasztva – vizsgáloasztalt helyez-

tek el az érkező vajúdok vizsgálatához és előkészítéséhez. A 3 nőgyógyászati kórterem 14 – néha 16 – ágyval működött.

A kórház egyetlen műtőjét a sebészeti és nőgyógyászati osztály közösen használta. Sürgős műtét – például császármetszés – esetén betolták a tartalék asztalt, majd egy légtérben folyt a két műtét.

A mostoha körülmények mellett szinte állandó volt a zsúfoltság a kórházban, hiszen Óbuda lakóinak száma a háború után 50 ezer, az ötvenes évek elején már 60 ezer körül mozgott. A szülészetben az ágykihasználás ritkán csökkent 100% alá.

Az osztály tartósan jó híret csakis a kitűnő személyi adottságokkal magyarázhatjuk. Bősze Lajos főorvosi működése korszakából 4 másod orvos nevét jegyeztük fel (Bugányi Aladár, Madura László, Mecseki Rudolf, Villax László); egy időben 3 beosztott orvos működött. Még ma is sokan emlegetik a műtősnő Mazur Emma, néhány szülésznő, Pl. a „Tari” madám (Komlósiné Tari Mária), a „Matyi” (Sebepatakiné Matild) és mások nevét.

Bősze Lajost 1951-ben a János Kórház 1.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályának vezető főorvosává nevezték ki; egyik munkatársát, Bugányi alorvost oda magával vitte. Távozásakor kiadott Működési Bizonyítványban, Dr. Örlös Endre igazgató-főorvos többek között ezeket írta: „Bősze Lajos doktor áthelyezése a János kórházba, mind a kórház dolgozóinak, mind pedig a kerület betegeinek nagy sajnálatára szolgált s ez nem csak szakmai munkájának elismerését jelentette, hanem munkatársakhoz való viszonyának kitűnőségét is”.

*Dr. Verő Tibor
Szent Margit Kórház
nyugalmozott főorvos*

A FŐVÁROSI SZENT JÁNOS KÓRHÁZBAN TÖLTÖTT ÉVEK Kinevezésekor 1951-ben a János Kórház az érdeklődés előterében állt, és a Szülészeti Osztály osztályvezetői főorvosi állása sok, „megfelelő háttérrel rendelkező” szülész számára több mint vonzó volt. A Kórház vezetése, minden nyomás ellenére, a szakmai felkészültség alapján választott, és nevezte ki a pártonkívüli Bősze Lajost. Csakhamar a területvezető főorvosi munkakört is rábízták.

Nehéz munka várt rá, mert a felügyelete alá tartozó szakrendelők színvonalában óriási különbségek voltak, a felszerelések és a körülmények messze elmaradtak az elvárásoktól. Rendkívüli szervező képességének is kitartásának köszönhetően bámulatos eredményeket ért el a gyógyító-megelőző munka, a terhesgondozás és ráksűrűs területén is. Fontosnak tartotta, és már 1960-ban megvalósította, hogy minden rendelésben kolposzkóp legyen, és hogy meglegyenek a sejtvizsgálatokhoz szükséges feltételek. Megszervezte, hogy a méhnyak elváltozások többsége a járóbeteg rendelés keretében kerüljön ellátásra. Ezzel sok értékes kórházi ápolási napot takarított meg.

Nem kevésbé tartotta szükségesnek a rendszeres továbbképzést. Folyóirat beszámolókat rendszeresen szervezett, és ilyenkor munkatársainak gyakorlati útmutatásokat is adott. A szakrendelőket folyamatosan személyesen is felkereste, és adta meg a szükséges útmutatásokat egyéni képzés formájában. Elsők között szervezte meg a területéhez tartozók számára a rendszeres téma-ismertetéseket, melyre az ország egész területéről jöttek az érdeklődő orvosok. Az orvosok folyamatos képzése mellett, a nővérek, műtősnők és a szülésznők rendszeres képzését sem hanyagolta el. Jól látta, hogy a betegek felvilágosítása és a népesség egészségügyi ismereteinek szélesítése nem tűr halasztást. Különösen fontosnak tartotta a terhesek felkészítését, és megszervezte az „Anyák iskoláját”. Ezek ma már talán megmosolyogni valónak tűnhetnek, de akkor a 60-as éveket jártuk nem kis nehézségek között, és úttörő jellegű elképzelések voltak. Az előadásokkal kapcsolatban hagy idéztek két mondatot az 1962-es éves jelentéséből, mely rávilágít a körülményekre.

„Mivel a fenti előadások keretében vetített filmjeink öregek és kopottak, és korszerű szempontból is kiegészítésre szorulnak, új filmek készítésére volna szükség. Kérjük a T. Igazgatóságot, hogy a Fővárosi Tanács V.B. XII E. Ü. Osztályán keresztül a minisztérium felé ebben a kérdésben szíveskedjék előterjesztéssel élni.”

Tudta, hogy megfelelő orvosi ellátás gyakorlat, képzés és tudományos munka nélkül közkórházban sem lehetséges. Kifinomult laboratóriumi lehetőségek híján, elsősorban klinikai vizsgálatokat végzett munkatársaival együtt. Több, mint tízezer eset hosszas után-követésével tanulmányozták a terhességmegszakítások késő kihatásait, de részletekbe menően tanulmányozták a kolposzkópiai vizsgálatok gyakorlati jelentőségét is. Új műtői eljárást is kidolgozott, melyben egyesítette a méhcsomoklás és a méheltávolítás előnyeit a rákmegelőzés szem előtt tartásával. Szerkesztett új orvosi műszereket, és már a hatvanas évek elején többször hangot adott annak, hogy mennyire fontos lenne egy külön aneszteziológiai osztály létrehozása.

Évtizedeken keresztül elmélyülten tanulmányozta a daganatokat. Megfigyeléseiről, elképzeléseiről a rák keletkezésével kapcsolatban 1967-ben egy több mint 30 gépelt oldalas munkában is beszámolt. Gondolatai messze túlmutatták korán, előre jelezték azokat a következtetéseket, melyeket a molekuláris genetika már megfoghatóbban tárt fel. Csak sajnálni lehet, hogy közlésre nem fogadták el. Ezért is öröm volt számomra, hogy néhány fontosabb elképzelését fia a Magyar Nőorvosok Lapjában 1993-ban, „A lelke békéje” címmel közreadta.

Éves munkaterveinek és jelentéseinek elmaradhatatlan része volt az orvosi munka gazdaságossá tételének szervezési kérdése. Ezeket az erőfeszítéseit a mai világban különösen értékelnék.

Bámulatos készsége volt a betegségek megállapítására, és a kezeléseknél mindig visszafogott volt. Munkatársait nem válogathatta meg, és azért, hogy hiba lehetőleg ne forduljon elő, 25 éven át minden éjszakát az osztályán töltött; úgymond felügye-

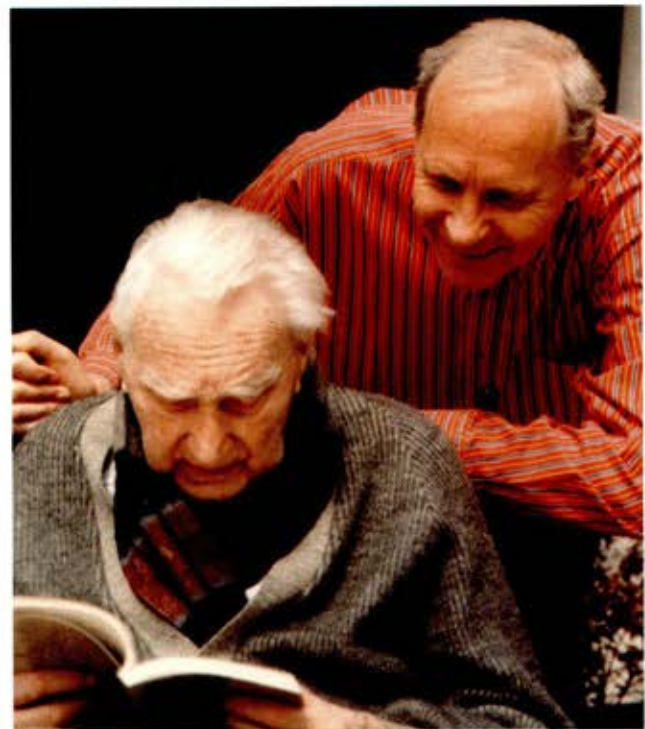
leti ügyeletet adott, melyet sokszor igénybe is vettek. Betegei és munkatársai nagyon szerették, és ha az osztályt vagy személyét támadás érte az osztályvezető főorvosságra ácsingózók részéről, egy emberként álltak ki mellette.

A szüléset-nőgyógyászat, a munkatársak és a betegek nagy veszteségére 65 éves korában, még nagyszerű munkabíró képességében nyugdíjazták. Akiknek megadatott, hogy vele dolgozhattak, ezt fejüket meghajtva vették tudomásul. Most, 32 évvel később, akik még élünk, végső búcsút veszünk tőle. 32 év hosszú idő, de mi nem felejthetjük el, és nagyon köszönjük mindazt, amit tőle kaptunk, emberséget, szeretetet, szakmai és gyakorlati oktatást, és mindenek előtt, hogy megtanította nekünk orvosi tevékenységének alapelvét: nincs orvoslás a betegek szeretete nélkül.

*Dr. Domány Zoltán
Fővárosi Szent János Kórház
nyugalmozott főorvos*

APA ÉS FIA Talán megbocsátja az olvasó, hogy a megemlékezés és a köszöntések hagyományaihoz híven, a főszerkesztő édesapja halálára is ír néhány mondatot. Mindenek előtt köszönöm a kedves megemlékezéseket.

A földi élet vége az itt maradtakban óhatatlanul visszaemlékezéseket idéz. Apám 1903-ban született, az első világháborúban már katonáskodott. Édesapját 6 éves korában elvesztette, sze-



Édesapámmal 95 éves korában. Érdeklődéssel olvassa a legújabb szakmai eredményeket.

génységben élt, egyetemi évei alatt dolgozott a megélhetésért, és még három fiatalabb testvérét is támogatta, tanította. Óriási tervekkel indult orvosi pályájának, és már készen voltak egy a tudomány, oktatás és gyakorlat elválaszthatatlan egységére épülő egészségügyi intézmény tervei, melyet Debrecenben akart felépíteni. Mi több az anyagi fedezetet is előteremtette, amikor mindenét elvették. Nem egyedülálló sors, de emlékeztető, hogy egy életet és pályafutást a körülmények mennyire meghatároznak. Lehetőségek hiányában egy molekulányi teljesítmény is mérőföldkőnek számíthat.

Mióta az eszemet tudom, nyomdokait követtem, többnyire tudat alatt. Első perctől kezdve szülész-nőgyógyásznak készültem. Megtanultam tőle, hogy bármi is történjen az emberrel, fel kell

állni, és hogy az első gondolat az legyen, hogy ami történt, abban mi a jó. Ő felállt akkor is, amikor egy német katona sebének bekötözéséért falhoz állították, és agyon akarták löni, de akkor is, amikor nemegyszer az utcára került. Mindig mérte a lehetőséget, és ezen belül tudta élvezni az életet. Megtanította nekem, hogy még akkor is lehet élvezni az életet, pl. egy falat ételt, amikor az ember már egy karosszékre rokkant önmaga. 32 évet élt még nyugdíjazása után, és szőlőműveléssel foglalkozott. Tudott váltani. Hihetetlenül érdeklődött minden iránt még életének utolsó éveiben is. Szinte végigélte ezt a századot, és 97 éves korában, amikor meghalt, a század egyik élő történelme távozott közülünk.

Bösze Péter

ESGO11 ELŐADÁSOK

A XXI. század küszöbén

GEORGE D. WILBANKS, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Rush Presbyterian/St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois

SZERKESZTŐSÉGI BEVEZETÉS Az ESGO11 kongresszus megnyitó ünnepségén egyetlen szakmai előadás hangzott el, amelyben George D. Wilbanks professzor a nőgyógyászati onkológia jövőjét vizsgálja a következő évezred beköszöntése alkalmából. Az előadás eredeti címe: The cutting edge for the 21st century. Az elmondottakat a hallgatóság nehezen leírható lelkesedéssel fogadta. Reméljük az olvasó számára sem lesz kisebb élmény szakmánk egyik kiemelkedően nagy, pályája végéről visszatekintő egyéniségének mindenki számára megfontolandó gondolatsora. Bizzunk abban, hogy intellektuális termény talajba hullnak.

Vajon mi, nőgyógyász onkológusok készek vagyunk-e arra, hogy a nőgyógyászati rákbetegségek vezető szakértői legyünk a következő évezredben is, vagy pedig csak a mellettünk elszárguló társszakmák számára leszünk egy elavult tudományág? Nem szabad olyanok lennünk, mint Tokió vagy Los Angeles lakosai, akik a lehetséges földrengést az agyuk legmélyére rejtik, egyszerűen várják a végzetüket (1).

Hol lesz a helye a nőgyógyászati műtéteknek 3000-ben, de akár 50 vagy csak 20 év múlva is? Vajon a rákszűrés genetikai vizsgálattal fog történni, a kórismét vajon molekuláris elemzéssel és valószínűsítő adattérképezéssel fogják meghatározni; és ha műtetre van szükség, vajon azt robotok vagy emberek fogják végezni? Vajon a műtét a beteg saját ós, minden irányba fejlődni képes sejtjeiből növesztett szervek beültetése lesz?

Egy évezred nagyon hosszú idő. Ezer éve az orvoslás, a műtétek és a tudomány nagyon kezdetleges volt. Az orvosi elméletek 4 alapelemen nyugodtak: levegő, tűz, víz és föld. Hip-

ocrates és Galenus tanításai korukat követő 500 év alatt nem sokat változtak (2).

Friedman és Friedland (3) nemrégiben megjelent könyve leírja az elmúlt évezred 10 legfontosabb tudósát. Csak egyikük van kapcsolatban szülészeti-nőgyógyászattal, Fallopiot említik meg, mint a nőgyógyászati anatómia leíróját. A következő évezredben mire fognak emlékezni, vajon lesz-e köztük nőgyógyász, és mik lesznek az említésre méltó felfedezések?

Az elmúlt évtized tudományos haladását figyelembe véve furcsa elképzeléseket vetíthetünk magunk elé már a következő 5 és 20 év közötti időszakra vonatkozóan is. És ha ezek után belegondolunk a következő 1000 év felfedezéseibe, rémisztő eredményre juthatunk. Például elképzelhető, hogy a rák kezelése nemsokára a rákképződés sajátos folyamatát megszakító anyagok adásával fog történni. A megelőzés nemsokára a károsodott vagy átrendeződött gének cseréjét fogja jelenteni, amit valószínűleg nagyon korán felfedeznek, talán a méhen belül, vagy pedig már az ivarsejtekből. Ez valakinek valószínűleg úgy hangzik, mint tudományos fantasztikum. Azonban gondoljunk csak bele, hogy a múlt évszázadban Verne Gyula miket jósolt, és aztán olvassuk el a *Science*, *Lancet* és a *Cancer Research* legújabb évfolyamait is, mindjobban értékelni fogjuk Vernét.

A nagyobb egészségügyi szervezetek következő évezredre való előkészületeiben egy kis megtorpanást észlelhetünk. Ha megvizsgáljuk a terveiket, ők igazából csak a következő évtizedre készülnek. A jövőt jóslók (4) előrejelzéseiket világméretű nagyságrendben végzik, de 2005-nél távolabb ők sem mennek. Nekünk, nőgyógyász onkológusoknak nagyon kritikus szemmel kell terveznünk szakmánk jövőjét, legalábbis egy negyed évszázadnyi távolságra.

Galvin (5) a *Science*-ben a következőként írta le ezt a tervét: „A tudományos autóstérkép olyan, mintha a jövőbe látnánk egy kiválasztott területen. Ez az autóstérkép az adott területet legjobban ismerő autóvezetők közös ismeretei és közös elképzelései alapján születne meg.” Jelen találkozónkon pedig az Európai Nőgyógyász Onkológusok legelismertebb autóvezetői vannak jelen. Felhívom, felszólítom Önöket, hogy ve-

Levelezési cím:

George D. Wilbanks, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Rush Presbyterian/St. Luke's Medical Center
1653 W. Congress Parkway, Chicago, IL 60612, USA
Távbeszélő (1 312) 942 6382 Távmásoló (1 312) 942 2225
E-posta gwilbank@rush.edu

gyék fel a kesztyűt, és vállalják fel a versenyt, hogy a nőgyógyászati onkológia fent vázolt autóstérképét elkészítsék. Igazából nincs is más választásunk. Azt szeretnénk, hogy a hivatásunk megmaradjon, és tartós legyen a következő nemzedékek számára is. Gyorsabban kell hajtánunk, és a rugalmasságunkat is fokoznunk kell.

Abelson (6) mondta a Human Genome Program egy bevezető előadásának összefoglalójában, hogy ez az óriási tudás az orvostudomány minden ágának rendelkezésre fog állni. Az emberi génállomány megismerése két részre fogja osztani a tudományt. BG (before genom, a génállomány ismerete előtti) és AG (after genom, a génállomány ismerete óta eltelt) időszakra. A tudomány pedig gyökeresen meg fog változni.

Most éppen a személyre szóló orvoslás idejébe érkezünk (7). A rákbetegségek kezelése a jövőben valószínűleg két dologtól fog függni. A rákbetegség genetikai, valamint a rákos beteg személyes adottságaitól. Nagy kérdés, hogy vajon a szűrés, a kórismézés és a kezelés is genetikai lesz-e? Mert ha ez így lesz, akkor a műtét teljesen feleslegessé válik. És mi, akik szakképzésünk során sebészek is vagyunk, hogy fogjuk mindezt elviselni, hogy fogunk alkalmazkodni? Meg kell tanuljuk az alkalmazkodás új módszereit, hogy a ma még ismeretlen betegségek és eljárások ne érjenek bennünket felkészületlenül.

Mielőtt jóslatokba bocsátkoznék, engedjék meg nekem, hogy egy átfogó ismertetőt adjak a rák szűréséről, kórismézéséről, kezeléséről és a kutatásról. Annak ellenére, hogy ezeket az eljárásokat gyakran használjuk a mindennapi gyakorlatunkban, ezen módszerek jelentőségét néha nem mérjük fel igazán.

Példának okáért a Papanicolaou kenet a legegyszerűbb és leginkább költségtakarékos szűrőmódszer, amit valaha is kitaláltak. Ahol ez a szűrés mindennapi gyakorlattá vált, a méhnyakrák gyakorisága csökkent, a túlélés pedig meghosszabbodott. Trout (8) volt az a nőgyógyász, aki felismerte Papanicolaou felfedezésének jelentőségét, de Troutra nagyon kevés ember emlékezik.

A mammográfiát a szülészek, nőgyógyászok terjesztették el. Az emlőbetegségek felismerését és kezelését nőgyógyászok végzik sok országban. Az Egyesült Államokban több szülészeti-nőgyógyászati osztálynak van egy tevékenyen működő emlőklínikája is. Ez lehet független, de együtt is dolgozhat a sebészekkel, röntgenorvosokkal és daganatgyógyászokkal.

A harmadik nagyon fontos szűrőeljárás, amelyet szintén egy szülész-nőgyógyász fedezett fel, a CA 125 alkalmazása volt. A CA 125 a petefészekrák szérumszűrője. Annak ellenére, hogy ez nem alkalmas a betegség általános szűrésére, nagyon jól alkalmazható a petefészekrák kezelésében. Ezt használták fel modellként, hogy hasonló tesztek találjanak ki: például a PCA tesztet, és hogy pontosabb, megbízhatóbb szérumszűrőmódszereket dolgozzanak ki.

A nőgyógyászati onkológusok több módszert kezdeményeztek a kórismézésben és a kezelésben. A kolposzkóppal irányított anyagvétel, lehetőség szerint hurokkimetszés, forradalmasította a kóros Papanicolaou kenet kiértékelését, és egyszerű járóbeteg szintre hozta.

A nőgyógyászati rákok stádium beosztása a Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Szövetség (FIGO) egységesítése után példaként szolgált más szakmák számára is, és nemzetközileg elfogadták. A gyakorlatban a kiválóan alkalmazható sebészeti-kórszövettani stádium beosztás hozzájárult a betegek ellátásának javításához és a betegség kimenetelének javulásához is azáltal, hogy a klinikai kutatást világszerte gyakorlativá tette.

Szakmánk kifejlesztette az ideális daganatpusztító gyógyszeres kezelés mintáját, ami a terhességi trophoblast betegségek kezelése. Egy halálos betegség, amely a fiatal nőket érinti, a daganatpusztító gyógyszeres kezelés bevezetése után csaknem 100%-osan gyógyítható, egyszerű járóbeteg gyógyszerelési módszerrel, megőrizvén a fiatal nők teljes termékenységét. Sajnos mi nem igazából ismertük fel ennek óriási jelentőségét.

A petefészekrák volt az első szolid daganat, amelyet többé-kevésbé sikeresen kezeltünk gyógyszeresen. Az elismerést a klinikai onkológusok kapták, mert a mi betegeink és a mi kezelési módszereink eredeti leírása az ő tollukból született. A nőgyógyászok nem kapták meg azt az elismerést ebben a vonatkozásban sem, amit igazából megérdemelték volna. Valószínűleg a szakmai öntudatunk hiányos, és bizonyos „nemtörődömség” is szerepet játszott ebben.

A mi műtői képességünk és a műteti módszerek folyamatos, bizonyítékon alapuló módosítása vezetett a régi bevált műteti eljárások megváltoztatásához. A klasszikus kiterjesztett szeméremtest-eltávolítás kétoldali lágyéki nyirokcsomó kimetszéssel módosításra került, és a korai stádiumban kevésbé kiterjesztett eljárás váltotta fel. Ez a változtatás javította a szövődésméni arányt és a műteti halálozást, anélkül, hogy a gyógyulási arányt csökkentette volna.

A National Institutes of Health Hírlevelében (9) megjelent egy közlemény, amely szerint a daganatpusztító gyógyszeres és a sugárkezelés együttes alkalmazása lesz a méhnyakrák szabvány kezelése. Ez vajon azt jelenti, hogy a sebészet a süllyesztőbe kerül, mint ahogy az égetés került oda a középkorban. Hajlandó a mi szakmánk ezt elfogadni?

A nőgyógyászok ismerték fel, hogy a rákképződés folyamata történések sorozata. Klinikai tanulmányaikban a méhnyakrákot és az azt megelőző állapotokat vizsgálták Papanicolaou kenetek és kolposzkópos eljárás segítségével. Ezen tanulmányok eredményeit összevetették a sejtburjánzás és a DNS vizsgálatok eredményeivel. A rákképződés felismert folyamata minden más rákra is vonatkoztatható. De a szülész és nőgyógyász társadalom megint nem kapta meg az elismerést.

Az emberi rákbetegségek első járványtani megfigyelései is nőgyógyászok nevéhez fűződnek, amikor is felfigyeltek arra, hogy a méhnyakrák gyakorisága egyenes arányban van a nemi élet mind korábbi elkezdése és a nemi társak számával. 1842-ben Rigoni-Stern figyelte meg azt, hogy a méhnyakrák nagyon ritka apácáknál, örömlányoknál viszont gyakoribb. Ennek a kutatásnak folyományaként a mi szakmánk ismerte fel a human papilloma virus (HPV) kora méhnyakrákokban játszott fontos szerepét. Ez a HPV modell a hámeredetű rákok képződésének egy új elképzelése, amely ma a legtöbb alapvető vizsgálat, mint pl. genetikai, molekuláris biológiai és immunológiai vizsgálat alapját képezi. Hasonló elveket és módszereket más rosszindulatú elváltozásoknál és általában az emberi rákbetegségeknél is használnak.

Tehát bizonyíthatóan büszkének lehetünk szakmánk és kollégáink tudományos eredményeire. Meg kell kérdeznünk magunkat, hogy mért nem kaptuk meg a megérdemelt elismerést? Miért másoknak tulajdonítják azt, amit mi értünk el? Lesz-e legalább egy Fallopionk, akit munkássága miatt a következő évszázadban elismernek?

Jóllehet, nagylelkűen felülkerekedhetünk ezen a kicsinyes versengésen, amely az emberi természetnek része. Mégis a mi legfeltűnőbb hiányosságunk, mulasztásunk, hogy nem tartottuk, és nem voltunk tudatában annak, hogy szakmánk egyedülálló. Ennek tudatában a XXI. században hivatásunkat a megfelelő helyzetbe kell hoznunk, meg kell határoznunk a követelményeket, és biztosítani a megfelelő elismerést.

Először is meg kell határozni a nőgyógyászati onkológia fogalmát és a szakma szabványait, kezelési, ellátási elveit, biztosítva, hogy azok egységesek legyenek. A nemzeti és helyi körülményeket figyelembe véve ezek az egységes elvek némileg módosulhatnak, de ezzel együtt világszerte el kell fogadtatni azokat. Nem kell újra feltalálnunk a kereket. Kiindulási alapul az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Kollégium nőgyógyászati onkológiára vonatkozó útmutatója szolgálhat. Az Európai Nőgyógyász Onkológiai Társaság javasolja, hogy alakítsanak ki egy egységesített európai útmutatót, képzési programot.

Másodszor gyökeresen meg kell változtatnunk a képzés módszerét a jelenleg elfogadott „ipari tanuló” módszertől eltérően. Tulajdonképpen szükségünk van arra is, hogy megváltoztassuk a tanulási módszereinket is. Régen megtanultuk egymást követően felszedegetni a tények morzsáit. Át kell, hogy gondoljuk a tanulási módszerünket, hogy alkalmazkodni tudjunk szakmánk sajátosság, szakmák közötti helyzetéhez. Más daganatgyógyászokkal ellentétben a nőgyógyászati onkológusok egy általános képzést is kapnak a nőgyógyászat, a női egészség tárgykörében, de ezen felül az onkológia minden más területéről is: tehát a klinikum, műtétek, járványtan, kórtan, gyógyszeres- és sugárkezelés. A munkahelyünk gyakran egy Rák Központban van, ahol tanulhatunk az egyre kiterjedtebb klinikai és laboratóriumi kutatásokból és más szakmák különféle kezelési

módszereiből. Fel kell készülnünk tudásunk folyamatos változtatására és szélesítésére.

Harmadszor: szakmánk autóstérképének következő kritikus része, hogy szükségünk van olyan személyekre a nőgyógyászati onkológiában, akik az egészségpolitikában is jártasak. Az egészségpolitika alatt a megelőző orvoslás, a járványtan, a pápirmunka és a közegészségügyi alapelvek alkalmazását értjük. A nőgyógyászati onkológus vezetőknek a fentiekben jártasnak kell lenniük és képesnek olyan nyelven beszélni, hogy leülhessenek a határozathozók asztala mellé minden országban.

A századfordulón az Egyesült Államokban a nőgyógyászok viszonylag jó helyzetben voltak a női egészséggel foglalkozó közigazgatási szervezetekben. A XX. század második és harmadik negyedében a belgyógyászok és a gyermekorvosok foglalták el ezt a helyet. Az 1990-es évek elején a női egészséggel foglalkozó terveket az Amerikai Egyesült Államokban nem egészségügyi végzettségű közigazgatási tisztviselők tervezték és szervezték. A jövőben vissza kell szerezzük ezt a hatalmat a nőgyógyászati egészség tervezése ügyében.

1996-ban az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Társaság elnökeként egy női egészségpolitikai vezetőképző programot indítottam el. Ez egy intenzív, egyhetes tanfolyam, ahol évente 40 szülész-nőgyógyász vesz részt. Itt lehetőség nyílt „a közegészségtan mestere” cím megszerzésére. A képzés anyagi támogatását részben a Wyeth-Ayers Laboratóriumok oktatási alapjából tudtuk fedezni, bízva abban, hogy a fenti képzésű nőgyógyászok megfelelő helyen tudnak majd dolgozni a női egészségpolitikában, és hozzájárulnak a nők egészségének javításához helyi, de akár országos szinten is.

A legnyomasztóbb kérdés az egészségügy pénzügyi támogatása. Szem előtt kell tartanunk betegeink, de az orvosok és a kutatók anyagi elvárásait is. Csak erős vezéregénységek vezetése mellett tudjuk ilyen körülmények között is javítani a betegellátást.

Végül, ha szeretnénk megmaradni a hivatásnak, folytatnunk kell az új tények összegyűjtését, hogy a nőgyógyászati onkológiát, mint szakmát fejleszthessük. Az új tudásban különbséget kell tenni a szakmai és a szakirodalmi képzettség között. Össze kell gyűjteni mindenféle ismeretet, állandóan ki kell értékelnünk eredményeinket, hogy következtetéseket tudjunk levonni, ami segítség lehet abban, hogy az ezredfordulón megfeleljünk a betegek elvárásainak. Ennek a szakmai tudásnak tartalmaznia kell a költséghatékonysági számításokat, de a beteg életminőségére vonatkozó és a túlélési adatokat is.

A szűrés, a kórisme és a kezelés új módszereinek a klinikai és az alapvető kutatásokból kell kiindulnia. Ki kell válogatni a nőgyógyászati onkológiai központokból a legkiválóbbakat. Ezekben kiképző programokat kell bevezetnünk, össze kell hangolnunk az alap- és a klinikai kutatásokat.

Szakmánknak az alap kutatásban is részt kell vennie. Valóban, kiadványaink sok olyan alap tudományos vizsgálatról is beszámolnak, melyet nőgyógyász onkológusok írtak. A kutatási irányokat közös munkával kell meghatározni úgy, hogy a nők egészségének szempontjai és a nőgyógyászati daganatos betegek képezzék a kutatások magvát.

Az alap kutatásban szereplőkkel együtt kell működnünk: a sejtbiológusok, akik a géneket felismerik, valamint azok elváltóságait, crystallographusok, akik a sejtszerkezetet tanulmányozzák, immunológusok, akik a rákra adott szervezeti védekező válaszok folyamatát vizsgálják, valamint kutató gyógyszerészek, akik új gyógyszereket állítanak elő. A nőgyógyászati daganatgyógyászoknak, mint mindenki másnak, hajlandónak és képesnek kell lenniük arra, hogy klinikai tudásukkal, tapasztalatukkal és betegekkel részt vegyenek közös klinikai vizsgálatokban, amelynek egy jellegzetes példája a Nőgyógyászati Onkológiai Csoport, a GOG az Egyesült Államokban.

Mi, mint nőgyógyász onkológusok, a kutatás sok területén számos előnnyel rendelkezünk, de egyben számos fontos kérdésre kell még választ adnunk. Először is keveset tettünk a méhnyakrák szűrésének előrehaladása ügyében. Világszerte a szűrések nagyon eltérő módon történnek. A legalapvetőbb és a legegyszerűbb szűrési módszert India elmaradott részében alkalmazzák. Egy nem egészségügyi végzettségű, de kiképzett egyén látótérbe hozza a méhnyakat. Ezzel a módszerrel a méhnyakrák felfedezéskori stádiumát alacsonyabba tudták szorítani. Ennek ellentétéként az Egyesült Államokban kifinomult összetett neural network-kel kapcsolt önműködő számítógépes hálózat értékeli a Papanicolaou által 50 évvel ezelőtt leírt látható eltéréseket. A XXI. században találnunk kell olyan méhszáj elváltozást jelző módszert, mely anyagi szempontból is minden országban elérhető lesz a nők számára. Ebbe a tervbe be kellene kapcsolódnia a helyi közigazgatási egységeknek, a Egészségügyi Világszervezetnek és önkéntes csoportoknak is, hogy világszerte hozzáférhetővé váljon ez a módszer a nők számára.

A következő fejlesztést igénylő terület a petefészekrák szűrése. A jelenleg elfogadott CA 125 szűrése és az ultrahang nem a legmegfelelőbb módszer. Valószínűleg van olyan vérben keringő anyag, amely még arra vár, hogy felfedezzék, és amely minden bizonnyal megfelelő érzékenységgel és pontos lesz. Ezen anyag felfedezése és a módszer finomítása lenne a legnagyobb kihívás a XXI. században.

A petefészekrák kezelése egyedülálló kezelési forma. A nagyon kiterjesztett műtéti és gyógyszerelési eljárások rövidtávú eredményei megfelelőek, de a kiújulás elfogadhatatlanul gyakori. A hasüregben belüli elváltozások legnagyobb része korán felismerhető a CA 125 meghatározásával és a különböző képalkotó eljárásokkal. A kiújulások valószínűleg a daganatpusztító gyógyszerekkel szembeni eleve meglévő vagy a kezelés során kialakult ellenállásnak tudható be. A tervezett sejt-

pusztulás, a DNS-t kijavító folyamatok, gének (onkogének, daganatgátló gének) és az érképződés képezik többek között a kárakos játéknak azokat a darabjait, amelyeket ebben a vonatkozásban össze kell rakni.

A nőgyógyász onkológusoknak magukhoz kellene ragadniuk a vezető szerepet a fent említett témák, kutatások irányításában. Ha már egyszer a rákosodás folyamata ismert lenne, akkor a megfelelő megelőzés és kezelés is lehetséges lenne. Jelenleg is léteznek már alkalmazható génmódosító eljárások, ahol vírusok segítségével be tudják vinni a daganatsejtekbe ezeket a változtatásokat. Az új, még kísérleti szakaszban lévő eljárások némelyike a sajátos rák-oltás és sejtelemeget tartalmazó immunkezelés. Megbocsáthatatlanul hanyagok lennénk, ha a fenti újításokat nem terveznénk bevezetni a jövőbeni kezelési módszereinkbe.

Az alap- és a klinikai kutatások eredményeit rendkívüli gyorsasággal kell elterjeszteni a nők egészségvédelmében szerepet játszóknak között világszerte. A számítógépek és a Világháló helyettesíthetetlen eszközei a tudományos közösségnek. Az orvostudományi újságok már „on-line” elérhetőek. Az egészségügyi rendezvények nemsokára túlhaladtak lesznek, és a telekommunikáció, valamint az „on-line” konferenciák lesznek a megszokottak. Ezzel az utazás ideje és költségei megtakaríthatók. Ez a rendkívül gyors, világszerte elérhető kapcsolattartás viszont felelősséggel is jár. Először is a kutatók közötti nem ellenőrzött kapcsolat némi kritikát igényel. A kutatásokba áramló iparból származó pénz nem szabad, hogy gátat vessen ennek a kapcsolattartásnak. Másodszor a beteg magánéletére vonatkozó adatok áramlása sok esetben tragédiát okozhat. Bizonyos védelmet kell ez ellen biztosítanunk.

Charles Jonscher (15) a „Behálózott világ” című könyvében arra figyelmeztet az automatizálással kapcsolatban, hogy „Sokkal nehezebb automatizálni azt, amit az agyunkkal csinálunk, mint azt amit a kezünkkel csinálunk.” A másodperc tört része alatt el lehet küldeni egy beszámolót a világ minden tájára. A beszámoló pontossága azonban a legfőbb kritikai tényező, ezért összeállítása időt és a tudást igényel. Ehhez ugyanannyi idő kell, mint hajdanán a madártollal írt munkákhoz.

Ahhoz, hogy szakértő legyen valaki valamiben, nagyon kemény, szigorú alapelveteket kell figyelembe vennie, és ez kell, hogy vezérelje a cselekvéseit. Hogy orvosok lehessünk, alapvető erkölcsi követelményeknek kell, hogy megfeleljünk, amelyekre felesküszünk Hippocratesi, Mamonidesi vagy más esküben, amikor megkapjuk orvosi kinevezést. A mindnyájunkat érő nyomás, amely ezektől az etikai követelményektől el akar téríteni, már most is elég erős, és a következő évezredben még erősebb, szinte elviselhetetlen lesz. Az új tudás további kérdéseket vet fel, amelyek ismeretlenek voltak elődeink számára. Új, világos útmutatókat kell adnunk, hogy mikor kell megvonnunk a további kezelést, az életfenntartó próbálkozás-

kat egy gyógyíthatatlan rákos betegről. Megengedhetjük-e, hogy hatos ikreket hordjon egy asszony kilenc hónapig? Megengedhető-e az emberek klónozása, amint azt koreai tudósok beszámolójában olvashattuk? Ezek az erkölcsi, robbanásszerű megfontolások sürgős és szoros együttműködést igényelnek erkölcsstani, filozófiai és vallástani területen dolgozó szakemberekkel.

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg több orvost ér vád etikátlan viselkedésért, mint valaha. A tudósokra új nyomás nehezedik a munkahely biztonsága és az akadémiai kihívás miatt. Laboratóriumokban ez a nyomás a „jelentess meg vagy tűnj el” elvben érvényesül, ami számos adathamisításhoz vezetett. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint az új munkahely elnyeréséhez beadott, illetve a szakmai életrajzban felsorolt közlemények jegyzéke 20%-ban hamisított. Két nagy, emlőrákkal foglalkozó tanulmány vizsgálata közben kiderült, hogy tisztességtelen adatokat is tartalmaznak. Tovább nem játszhatjuk azt a játékot, ami a XIX. századot jellemezte, tudniillik, hogy az orvos az isten. Folyamatosan fejleszteni kell az elveinket. Az etikának valahogy kart-karba öltve kellene haladnia a tudomány robbanásával.

Őnökre, mint a nőgyógyászati onkológia vezetőire vár az a feladat, hogy elkészítsék a következő évszázadra a tudományos autótérképünket, és egy fedélzeti számítógépben tárolják azt. Arra van szükségünk, hogy az adatokat ismeretű, az ismeretet tudássá, a tudást pedig bölcsességgé változtassuk. Ez a bölcsesség vezesse a mi utunkat, és használjuk fel ezt a bölcsességet arra, hogy elérjük célunkat, és használjuk tapasztalatunkat, hogy meghatározzuk az utunkat.

Gondoskodásunk hajlékony legyen és arra az egyénre szabott, akinek nőgyógyászati rákbetegsége van. Munkánk során be kell tartanunk a beteg-orvos kapcsolatot, támogatni azt, és megtartani hivatásunk etikai alapjait.

Mindannyiunk kötelessége, hogy továbbra is fenntartsuk a minőségi nőgyógyászati onkológiai gondozást, saját magunk és egyetemistáink tanításával, támogatva az alapkutatásokat és a klinikai kutatásokat. Nincs is más választásunk, ha azt akarjuk, hogy megmaradjunk a hivatásunknál, hogy a hivatásunk megmaradjon, és hogy a nők egészségi ellátását javítsuk. Nekünk kell felvállalni, elvállalni és megfelelni ennek a kihívás-

nak, azért hogy a nőgyógyászati onkológia a jövő évezred női rákbetegségeinek javát szolgálja.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Dr. Veszeloovszky Ivánnak és Dr. Loboda Fábiánnak a kézirat fordításáért.

IRODALOM

1. Lovelock J. A book for all seasons. *Science* 1998; 280:832-833.
2. Haeger K. The illustrated history of surgery. Bell Publishing Co., New York, 1988.
3. Friedman M, Friedland GW. Medicine's 10 greatest discoveries. Yale University Press, New Haven, 1998.
4. Mazarr MJ. Global trends 2005. The challenge of a new millennium continuing conference series, special report. McCormick RR, Tribune Foundation, Chicago, 1998.
5. Galvin R, ed. Roadmaps. *Science* 1998; 280:803.
6. Abelson PH, ed. Genome revolution. *Science* 1998; 279:2019.
7. Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine. *Wall St J* 1999; April.
8. Papanicolaou GN, Trout HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Arch Path Lab Med* 1941; 121:211-224.
9. Editorial. New standard of care for cervical cancer sets stage for next questions. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:500-501.
10. Wilbanks GD. Cervical cancer - an infectious disease? In: Stegner HE, Coppleson M, eds. Colposcopy in diagnosis and treatment of preneoplastic lesions. Springer-Verlag, 1988.
11. The American Board of Obstetrics and Gynecology. Bulletin for 1999-2000. The Division of Gynecologic Oncology, Dallas, 1998.
12. Wilbanks, GD. Leadership for women's health. *Obstet Gynecol* 1996; 87:1-5.
13. Wilbanks, GD. Health policy leadership. *ACOG Acta Obstet Gynaec Jpn* 1996; 48(8):689-693.
14. Macedonia CR, Collier JV, Sanders JA. Telemedicine comes to obstetrics and Gynecology. *Contemp Obstet Gynecol* 1990; 43:91-111.
15. Jonscher C. *Wired World*. Bantam/Wiley, New York, 1998.
16. Winslow R. Hypocritical oath? Study finds doctors lied on resumes. *Wall St J* 1996; March.
17. Wu Dunn S. Korean's clone human cell. *New York Times* 1998; December.

Ami teljessé teszi az ápolást

Az inkontinens betegek ellátása sokrétű feladat.

Ehhez szükséges:

- szaktudás és szakértelem (szakemberek) ✓
- biztonságos védőeszközök (TENA) ✓

Mi kell még, hogy az ápolás tökéletes legyen?

Valami új: a TENASET!

Az SCA Hygiene Products – a TENA kínálatának kiegészítésére – kifejlesztette speciális termékcsaládját, amely a betegek napi mosdatása közben gondoskodik bőrük ápolásáról, védelméről is: ez a TENASET.

A mosdatókrém és mosdatókesztyű, a száraz és a nedves törülközők helyettesítik a szappanos-vizes lemosást, gondoskodnak a bőr védelméről – használatukkal ugyanakkor idő- és költségmegtakarítás érhető el.

TENASET

Kéz a kézben a TENA-val



...És amit a betegek és a gondozó szakemberek már régóta ismernek: a TENA védőeszköz család, mely az inkontinencia minden szintjéhez megoldást kínál, szivárgásmentes nedvszívást, komfortérzetet, diszkréciót biztosít. Minden TENA termék az OEP által támogatott, többségüket a közgyógyellátottak ingyenesen vehetik igénybe.

TENA

A biztonság kedvéért

TENA + TENASET = az egyszerű gondoskodás

Információ: INKO-INFO, hétköznapokon 9.00–13.00 óra között

Postacím: SCA Hygiene Products Kft., 1525 Budapest, Pf. 178.

Ingyenesen hívható zöld szám: 06-80-20-10-20

TÉRÍTÉSMENTES INFORMÁCIÓS ANYAG

Kérem részletes tájékoztatójukat az alábbi módon:

írásos anyagok postai küldése

személyes látogatás

Név:

Cím: □□□□..... Telefon:

A beérkező adatokat bizalmasan kezeljük és nem értékesítjük.

„NO”

EGY CÉG AZ ÉLETMINŐSÉG JAVÍTÁSÁÉRT – AZ SCA HYGIENE PRODUCTS

AZ SCA CSOPORT A svéd tulajdonú SCA Csoport egységes papíripari vállalat, amely egyszer használatos higiéniai termékeket, csomagolóanyagokat, valamint nyomdai papírtermékeket gyárt. Legfontosabb piaca Európa, de más földrészeken – például Ázsiában, Amerikában – is jelentős érdekeltségekkel rendelkezik. Mintegy 1,8 millió hektáros erdőterületén kiterjedt fakitermelő és fafeldolgozó tevékenységet folytat, ugyanakkor Európa legnagyobb hulladékpapír-felhasználója is: termékeinek fele újrahasznosított cellulózból származik. A vállalat gyártási folyamataiban, termékfejlesztéseiben sokéves jelentős feldolgozási tapasztalatára, szakértelmére támaszkodik.

AZ SCA HYGIENE PRODUCTS – AZ SCA CSOPORT TAGJA Az SCA Hygiene Products számos országban működő vállalat, egyike Európa legnagyobb, cellulóz alapú termékeket gyártó és forgalmazó cégeinek. Magyarországon (kezdetben SANCELLA, majd MÖLNLYCKE és SCA MÖLNLYCKE néven) 15 éve a piacvezetők közé tartozik termékeivel – sőt, úttörő szerepe volt az egyszer használatos higiéniai és egészségügyi termékek hazai elterjesztésében. Gyártmányaival egyaránt kiszolgál végfelhasználókat és nagy fogyasztókat: ipari létesítményeket, szállodákat, egészségügyi- és társadalmi intézményeket.

SCA TERMÉKEK AZ ÉLET MINDEN TERÜLETÉN

TENA A Tena vizelettartási nehézségek kapcsolatos védőeszközök üzletága széles termékválasztékával a vizelettartási nehézségek minden súlyossági fokozatához megoldást kínál, mind az otthon ápolott betegek, mind az intézmények számára. Az SCA Hygiene Products világszerte piacvezető ezen a területen.

TORK A Tork termékek üzletága látja el az ipari létesítményeket, szállodákat, éttermeket, a kereskedelmi szektort és az egészségügyi intézményeket ipari törölközőkkel, szalvétákkal, kéztörölközőkkel, folyékony szappanokkal, toalettpapírral.

LIBERO A Libero bépipelenkák minden igényt kielégítenek termék- és méretválasztékukkal – ebben az üzletágban a vállalat Európa második legnagyobb gyártója és forgalmazója.

LIBRESSE A Libresse női higiéniai termékcsoporttal foglalkozó üzletág az európai piacon harmadik helyen áll. Ebben a termékkörbe az intimbetétek, a tisztasági betétek és a tamponok tartoznak.

ZEWA A Zewa háztartási papíráruk – szalvéták, konyhai törölközők, papírzsebkendők, higiéniai kendők és toalettpapírok – szintén nagy keresettségnek örvendenek a fogyasztók körében.

FÓKUSZBAN A FELHASZNÁLÓ Az SCA Hygiene Products versenyképességének titka a gyors és ötletes termékfejlesztés és a folyamatos minőségfejlesztés. A Társaság fő feladatának tekinti, hogy korszerű és költséghatékony megoldásaival üzletfeleinek valóban értékes szolgáltatást nyújtson. A cél a felhasználók igényeinek mind magasabb színvonalú kielégítése – ez a termékek és a szolgáltatások kiváló minősége mellett mindinkább jelenti a gazdaságos felhasználhatóság követelményét is.

TERMÉKFEJLESZTÉS ÉS KÖRNYEZETVÉDELME A vállalat küldetésének tartja, hogy termékeivel segítsen az életminőség javításában, ennél fogva kötelességének érzi a természet és a természeti

erőforrások megóvását is. Termékeinek és gyártási folyamatainak tervezésekor a gazdaságossági szempontok mellett figyelembe veszi a környezetre gyakorolt hatást – a nyersanyag- és energiafelhasználást, a keletkező hulladékokat – is. Az SCA minden új termék fejlesztésénél alkalmazza az életszakasz-elemzés módszerét, amelynek segítségével már a tervezéskor minimálisra csökkenthető a környezeti károsítás. A felelősségvállalás a környezetért az SCA Hygiene Products tevékenységének egységes és elengedhetetlen részét képezi.

AZ ELSŐOSZTÁLYÚ GONDOSKODÁS BIZTOSÍTÉKA

VIZELETTARTÁSI NEHÉZSÉG ÉS ÉLETMINŐSÉG Felmérések szerint a felnőtt lakosság 5%-a szenved vizelettartási nehézségben. Ez nagy gond az érintettek számára, mert a fizikai tünetek – a szegycsont és az állapot tabu-jellege miatt – egyben súlyos lelki terhet is jelentenek. Fekvő, sok esetben magatehetetlen beteg esetében további nehézséget jelent az ápolás: a higiénia biztosítása, a kellemetlen szag kiszűrése, a bőr egészségének megőrzése. Ezek a nehézségek az egészségügyi és a társadalmi intézményekben fokozottan jelentkeznek, megtoldva a költséghatékonyság kérdésével is. Megfelelő védőeszközök hiányában a korszerű, magas minőségi gondozás szinte megoldhatatlan.

ÉLEN A MEGOLDÁS KERESÉSÉBEN Ha a vizelettartási nehézség gyógyítása nem lehetséges, olyan védelmet kell találni, amely lehetővé teszi a megszokotthoz közelítő életvitelt – biztonságot, feltűnésmentességet és komfortérzetet nyújtva a az érintettek számára. Az SCA Hygiene Products évtizedek óta úttörő szerepet tölt be a vizelettartási védőeszközök fejlesztésében. A hazai piacon elsőként jelent meg – TENA márkanéven – egyszer használatos védőeszközökkel, és meghatározó szerepet vállalt az inkontinencia kultúra terjesztésében is. Magyarországon elsőként indította be zöld számmal rendelkező INKO-INFO szolgálatát, amely ingyenes szaktanácsadással és termékmintákkal áll a betegek és hozzátartozóik rendelkezésére, és ismeretést nyújt az orvosok, gyógyszerészek, intézmények részére.

TENA ÉS TENASET – A TELJESKÖRŰ ÁPOLÁSÉRT A TENA egyedülállóan széles termékválasztékával lehetővé teszi a vizelettartási nehézség valamennyi súlyossági fokozatának ellátását, a csepegéstől a legsúlyosabb állapotokig. Folyamatos termékfejlesztésének célja mindig a beteg biztonságának és komfortérzetének növelése, ami fontos szempont a vizeletüket visszatartani képtelen emberek életminőségének javításában. A TENA évek óta nélkülözhetetlen szerepet tölt be mind az intézményekben, mind az otthonukban ápolott betegek ellátásában. Intézményi felmérések igazolják, hogy a termékek használata javítja az ápolás minőségét – és emellett költséghatékony is. Jelentőségét bizonyítja, hogy a termékeket az Országos Egészségbiztosítási Pénztár támogatja, receptre felírhatók. A TENA kínálatának kiegészítésére, a tökéletes ápolás eléréséhez az SCA Hygiene Products kifejlesztette a TENASET mosdató- és ápoló termékcsaládot, amely a beteg napi, megszokott mosdatása közben egyúttal gondoskodik az érzékeny bőr védelméről is. Ez ismét egy lépés a vállalat céljának – a vizeletüket visszatartani képtelen emberek mind teljesebb körű ellátása – elérése felé.

SZENTENDRE - BUDAPEST

AVON
the company for women

2001. JÚNIUS 10. VASÁRNAP

AVON EGYNAPOS GYALOGLÁS AZ ÉLETÉRT

Az Avon számára a nők egészsége ugyanolyan fontos, mint szépségük. Ebben a szellemiségben született az "Avon egynapos gyaloglás az életért" gondolata is. A gyaloglás célja, hogy felhívja az emberek figyelmét a mellrák elleni küzdelem fontosságára, illetve hogy a befolyó adományokból a betegség időbeni felismeréséhez szükséges készülékeket (mammográfot) vásároljanak.

A gyalogláson mindazok

részt vehetnek, akik betöltötték

14. életévüket, befizetik a regisztrációs

díjat, majd 2001. április 15-ig legkevesebb

10 000 forint adományt összegyűjtenek

a mellrák elleni küzdelem támogatására.

A gyaloglásra a Szentendre és Budapest

közötti 25 kilométeres szakaszon

kerül sor.

AVON

1 NAPOS
GYALOGLÁS
AZ ÉLETÉRT

the company for women

AVON PROGRAMIRODA

2100 Gödöllő, Haraszti u. 3. Tel.: 06 28 530 088 Fax: 06 28 530 010

E-mail: gyaloglo@avon.com www.avon.hu

**Vegyen részt Ön is, hiszen ezzel
életek megmentésében segít!**

Összefoglaló értekezés a fényérzékenyítő kezeléstről

ALEXANDER C. KÜBLER M.D.

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Cologne, Cologne

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE Koiss Róbert dr., Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

A szerző már az 1900-as évek elején felfedezett és később emberen is kipróbált fényérzékenyítő kezeléssel kapcsolatos észrevételeit, tapasztalatait foglalja össze. A fényérzékenyítő eljárás a fény hatására bekövetkező foton elnyelődésen és elsődleges fényfizikai eseményen alapul. Ennek következtében a biológiai rendszer megfelelő molekulái gerjesztődnek, magasabb energiaszintre jutnak. A gerjesztés közvetett módon fénykémiai folyamathoz vezet, amelyben a fényérzékenyítők, mint például a Photofrin, átadja energiáját egy biológiai rendszeren keresztül egy másik molekulának vagy O₂-nek, amely gerjesztett állapotban oxigén szabadgyökként a szomszédos sejtek pusztulását eredményezi.

Ezt a rövid, ámde annál bonyolultabb eljárást ismerteti a közlemény szerzője. A fénykémia folyamat létrejöttéhez szükséges fényt sugárforrás, az energia felvevő és leadó szerepet fényérzékenyítő molekulák töltek be. A tudomány fejlődésével a sugárforrásként szerepet játszó argon iv-lámpát az összetartó és egy színű lézer fénysugarak váltották fel, amelyek tulajdonságuknál fogva jól irányíthatók, és kis felületre is jól összpontosíthatók. Manapság a félvezetőkből készült lézerek tökéletes fényforrásként szerepelnek. A fényérzékenyítők az idők folyamán szintén tökéletesedtek, azonban a szokásos klinikai gyakorlatban az első nemzedékhez tartozó Photofrin kivül más még nem alkalmazható. Az eljárások többsége még kipróbálás alatt áll, azonban, ha beváltják a hozzájuk fűzött reményeket, új kezelési eljárást köszönhetünk az orvostudomány fejlődő világában.

ÖSSZEFOGLALÁS A fényérzékenyítő kezelés nem egy új módszer. A eljárás fejlődési pályája már 1900-ban elkezdődött, amikor Raab (1) felfedezte a fényelnyelődés hatását paramaecium caudatumon. Három évvel később már az első emberen

Levelezési cím:

Alexander C. Kübler M.D.
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
University of Cologne
Kerpenerstrasse 62, 50937 Cologne, Germany
Távbeszélő (49 221) 4785771 Távmásoló (49 221) 4785774

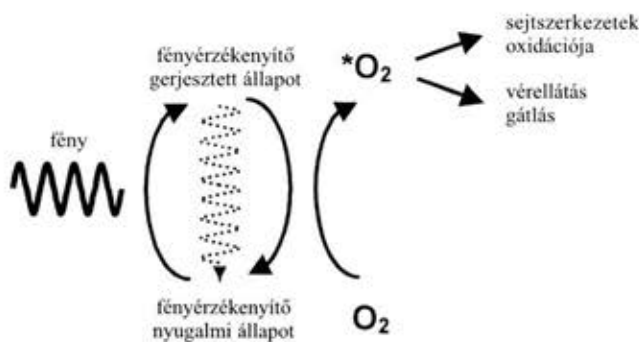
történt vizsgálatokról adott hírt ugyanezen munkacsoport. Ezt követően a módszer feledésbe merült egészen 1978-ig, amikor Dougherty és mtsai (2) Buffalóból megjelentették az első kiterjedt klinikai tanulmányukat, amelyben a bőr és bőralatti kötőszövet rosszindulatú betegségeinek fényérzékenyítő kezeléssel végzett gyógyítási eredményeit ismertették. Napjainkig betegek tízezreit kezelték a fényérzékenyítő kezelés különböző módszereivel. Kanadában, 1993-ban kifejlesztették az első fényérzékenyítő anyagot, egy összetett porphyrin származékot, melynek neve Photofrin, és amelyet kissejtes tüdőrák eseteiben alkalmaztak. Az új gyógyszereknek és a jobb fényforrásoknak köszönhetően a fényérzékenyítő kezelés robbanásszerűen jelent meg a gyógyításban, és teret követelt a daganatgyógyászatban is. Ezen kívül számos más területen, mint, pl. érlemezésesedés, vírusközbősítés, ideghártya elfajulás és méhnyálkahártya elváltozások is alkalmazható.

Kulcsszavak fényérzékenyítő kezelés, összefoglaló áttekintés, kezelési elvek, alkalmazás

ABSTRACT Photodynamic therapy is not a new therapeutic concept. The development of photodynamic therapy already started in 1900 when Raab (1) discovered the photodynamic effect on paramaecium caudatum (1). No more than three years later, the same group published the first report on photodynamic therapy in treating patients. Thereafter, this therapeutic modality was not used frequently until 1978, when Dougherty et al. (2) from Buffalo, USA published the first extensive clinical trial on the effect of photodynamic therapy on cutaneous and subcutaneous malignant lesions. Since then, several ten thousands of patients have been treated in various clinical trials and in 1993, the first photosensitizer, a complex porphyrin mixture called Photofrin, was approved in Canada for photodynamic therapy of primary small lung cancers. By the development of new drugs and better light sources, photodynamic therapy is an emerging new treatment method with increasing role in oncology. Moreover, there are also a number of non-oncologic applications in which photodynamic therapy has been evaluated, including atherosclerosis, inactivation of viruses, macular degeneration or endometrial ablation.

Key words photodynamic therapy, review, mechanism, application

1. ábra A fényérzékenyítő kezelés működési elve



MŰKÖDÉSI ELV A fotodinámis vagy fényérzékenyítő kezelés egy fénykémiai folyamaton alapszik, amelyhez egyszerre három összetevő, úgymint fényérzékenyítő anyag, fény és oxigén egyidejű jelenléte szükséges (3). A kezelés a biológiai célszervnek fényérzékenyítő festék által kiváltott fényoxidációján alapszik (4).

A daganatba került fényérzékenyítő anyag megfelelő hullámhosszú fény hatására a nyugalmi állapotból gerjesztett állapotba jut (1. ábra). Ebből a gerjesztett állapotból fluoreszcens fény kibocsátása során ismét nyugalmi állapotába kerülhet. Ez a magyarázata annak, hogy a legtöbb fényérzékenyítő a daganatokban lejátszódó elváltozások, fluoreszcens módszerrel történő megfigyelésére is alkalmas. A másik lehetőség az, hogy a gerjesztett állapotától egy köztes út segítségével szabadul meg, amikor is az energia leadás az oxigén molekulát gerjeszti. A gerjesztett állapotú oxigén magas energiaszinttel bír, és képes oxidálni és lerombolni minden, közvetlen közelében lévő sejtstruktúrát, sejthártyát és fehérjét. Mivel a legtöbb fényérzékeny anyag nem a sejtmagban helyezkedik el, így a fényérzékenyítő kezelésnek nem a DNS a közvetlen támadás-célja.

Ezt a közvetlen sejtpusztító hatást tovább fokozza egy „közvetett” sejtpusztulás, amely a vérrellátás megszűnésének következménye. Az ereket bélelő (endothel) sejtek és a makrofágok ugyanis különösen fogékonyak a fényérzékeny folyamatokra. Fénysugár hatására a gerjesztett makrofágok és bizonyos kötőszöveti sejtek (mast cells) érhatalású gyulladásos anyagokat és citokineket bocsátanak ki, amelyek az adott terület vérrellátását károsítják, és hajszáleres vérzést okoznak. Ez a daganat oxigénhiányos állapotához vezet, ami a sejtek pusztulását eredményezi. A közvetlen és a közvetett hatásnak köszönhetően a daganatsejtek pusztulása a fényérzékenyítő anyag gerjesztése után percekben vagy órákon belül bekövetkezik.

FÉNYÉRZÉKENYÍTŐ ANYAGOK A fényérzékenyítő anyagokat alkalmazásuk módja szerint két fő csoportra oszthatjuk: 1. a szervezet egészében szétterjedő, a könyök visszerbe adott anyagok; ezek képezik a fényérzékenyítők legnagyobb csoportját, és 2. a helyileg alkalmazható kis csoportja, pl. az 5-aminolevulinsav (ALA), amelyek csak nagyon felületes és a vékony elváltozások kezelésében jöhetnek szóba.

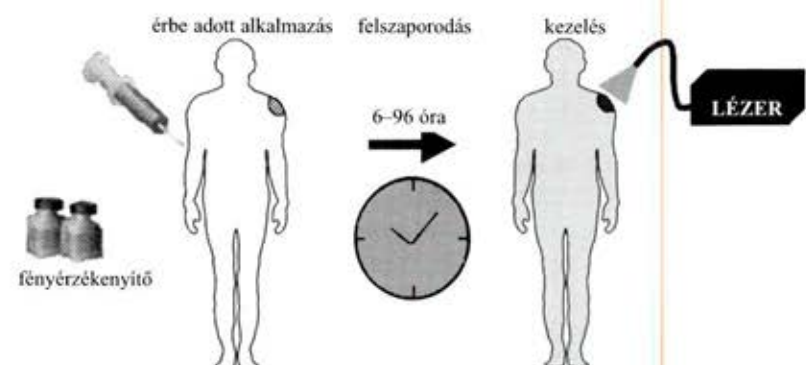
ÉRBE ADOTT FÉNYÉRZÉKENYÍTŐK Az érbe adott fényérzékenyítők az egész testben szóródnak (2. ábra), és bárhova kötődhetnek. Úgy tűnik, hogy a retikuloendoteliális rendszerhez legnagyobb a kötődésük, így a legnagyobb töménységben a májban, a lépben, a vesében és a kötőszövetben lehet megtalálni ezeket.

A daganatos szövet nagyobb érzékenységgel bír a fényérzékenyítő anyagokkal szemben, mint a környezetében lévő ép szövet. A fokozottabb dúsulás okai közé sorolhatók a daganatos szövet kifejezettebb érrellátása és az erek törékenysége, ami miatt nem csak nagyobb mennyiségű fényérzékenyítő anyag áramlik a daganatokba, de az erekből is több kerül ki a daganatos szövetekbe, ahol hosszabban megmarad a daganatok rossz vérellátása miatt. Az is ismert, hogy a daganatban az LDL receptorok száma megnő. Ezekhez kötődnek a fényérzékenyítő festéket szállító zsírfelhártyák, ami a zsírban oldódó fényérzékenyítők felhalmozódását eredményezi. Ezekon kívül más, még pontosan nem ismert oka is van annak, hogy a daganatokban a fényérzékenyítők nagyobb mennyiségben és hosszabban tartózkodnak. Ez a kérdés a jelenlegi kutatás középpontjában áll.

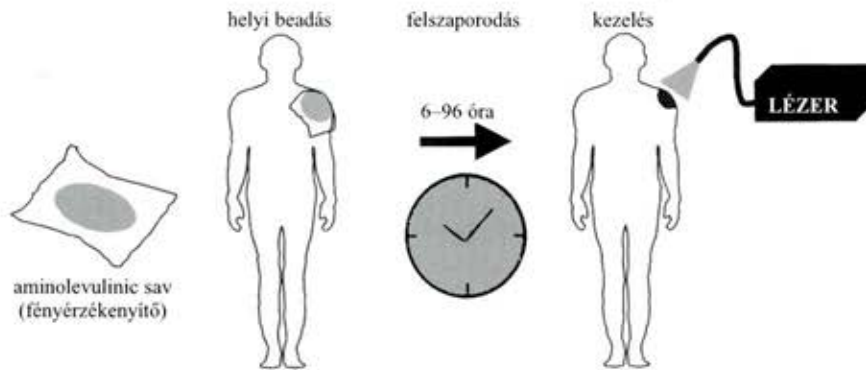
A fényérzékenyítők daganatszövetben való dúsulása órák vagy napok alatt bekövetkezik, a daganat és a fényérzékenyítők fajtájától, valamint a fényérzékenyítők mennyiségétől függően. Amikor a daganatos és az ép szövetben lévő fényérzékenyítők mennyiségének a különbsége a legnagyobb, akkor kell a fényérzékenyítőket egy nekik megfelelő hullámhosszú fényrel gerjesztett állapotba hozni.

Az érbe adott fényérzékenyítők a fényérzékeny anyagok első és második nemzedékét alkotják. A fényérzékenyítők első cso-

2. ábra A fényérzékenyítő kezelés elve érbe adott fényérzékenyítő alkalmazásával (pl. válldaganat esetében)



3. ábra A helyi fényérzékeny kezelés elve: 5-aminolevulinic savat (ALA) használva fényérzékenyítőként (pl. válldagánat esetében)



portjába a haematoporfirin származékok tartoznak, amelyek a porfirin alapú monomerek, dimerek és oligomerek nagy számú csoportjából épülnek fel. Az egyedüli engedélyezett és piaci forgalomban lévő klinikai haematoporfirin származék a Photofrin, amely a 630 nm hullámhosszú vörös fényvel gerjeszthető. A 630 nm hullámhossz tartományú fény az emberi szövetekbe hozzátétőlegesen 5 mm mélységbe jut, a kezelésre is csak eddig a mélységig alkalmas (6).

A második nemzedék kifejlesztésekor igyekeztek a Photofrin alkalmazása során felmerült nehézségeket (bonyolult szerkezet, a bőr fényérzékenysége, alacsony hullámhossz melletti kicsi szöveti mélység) kiküszöbölni. Több más vegyület csoport (chlorin, purpurin, benzoporfirin, phthalocyanin, texaphyrin) is szóba jött. A legtöbb közülük jelentősen jobbnak bizonyult a hosszabb gerjesztettség, az egyszerűbb szerkezet, az alacsonyabb bőr fényérzékenység területén, azonban a tökéletes fényérzékenyítőt még nem sikerült kifejleszteni. Számos kísérletes és klinikai vizsgálat van folyamatban azzal a céllal, hogy az egyes fényérzékenyítők legjobb alkalmazási lehetőségeit és a kezelés megfelelő javallatait megállapítsák.

HELYI FÉNYÉRZÉKENYÍTŐK Az 5-aminolevulinsav az egyetlen fényérzékenyítő, amely helyileg alkalmazható (3. ábra). Az 5-aminolevulinsav nem a korábban említett fényérzékenyítők egyike, hanem a fényérzékeny protoporfirin IX előanyaga. A protoporfirin IX a hem, a hemoglobin vastartalmú alkotórészének képződése során előforduló egyik vegyület (7). Bizonyos sejtek jelentős mennyiségű protoporfirin IX-et képesek előállítani, ha a kívülről bevitt 5-aminolevulinsav megfelelő töménységben kerül a sejtekbe. Mivel a protoporfirin IX-nek hem-mé való átalakulása viszonylag lassú, a protoporfirin IX a sejtekben nagy mennyiségben halmozódik fel.

Az 5-aminolevulinsav vízben oldódó formában könnyen átjut a sérült szarurétegen, míg az ép szaruhártya számára nem átjárható, ezért, helyileg alkalmazva, a bőr felületes elváltozásaiban, mint alapsejtes (bazálssejtes) rák, tökéletlen szarusodás (dyskeratosis), protoporfirin IX-függő fényérzékenységet vált

ki. Az 5-aminolevulinsav helyi felhalmozódása és protoporfirin IX-cé történő átalakulása 2-4 óra alatt megtörténik. Ebben az időszakban van a legnagyobb mennyiségi különbség az ép és a daganatos szövet között. Ezt követően a protoporfirin IX mennyisége a daganatban kifejezetten csökken. Így a fent említett időben a protoporfirin IX-et gerjesztett állapotba kell hozni a 630 nm-es hullámhosszú vörös fényvel.

FÉNYBERENDEZÉSEK ÉS FÉNYFORRÁSOK Közismert, hogy a látható fény hosszabb hullámhosszú tartományá-

ban lévő sugarak mélyebbre hatolnak be az emberi szövetekbe, mint a rövidebb hullámhosszúak (6). Mivel a legtöbb fényérzékenyítőt a 630 nm-es és a 700 nm-es hullámhosszú vörös fényvel lehet gerjeszteni, a fényelnyelődés 0,5 cm-től (630 nm esetén) 1,5 cm-ig (700 nm esetén) lehetséges. Ez meghatározza a kezelési mélységet is. Mindezt figyelembe véve csak a felületes és kicsi (vékony) daganatokat lehet fényérzékenyítők segítségével gyógyítani. A pontos hullámhossz érték az alkalmazott fényérzékenyítő fényelnyelő tartományától függ.

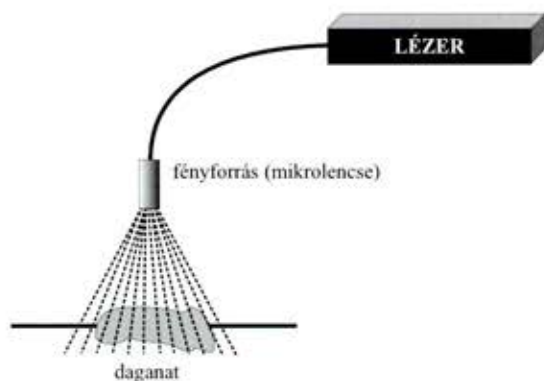
A legtöbb elváltozás kezelhető egy felületes megvilágítással. Egy hajlékony fényforrás segítségével, amelynek tetején egy lencse helyezkedik el, a fény a daganat közelébe juttatható (4. ábra). Ennek köszönhetően a bőr felületes részei, valamint a szájüreg elváltozásai kezelhetővé váltak fényérzékenyítők alkalmazásával. A kezelési mélység továbbra is 0,5-1,5 cm közé korlátozódik.

Az üreges szervek, mint pl. a hörgők vagy a méh daganatainak kezelésére különleges eszközt fejlesztettek ki (5. ábra). Endoszkóp segítségével juttatják el a fényforrást a daganat közelébe. Annak érdekében, hogy a daganat egész területére minél egységesebb fény jusson, az endoszkóp tetején elhelyezett fényforrást egy felfújható ballonnal vették körül, amelyet az eszköz megfelelő behelyezése után (a lehető legközelebb a daganatos szövethez), felfújnak. Ha a ballon egyes részeit feketével bevonják, még egyöntetűbb megvilágítást lehet elérni. Számtalan felfújható gömb forma létezik, attól függően, hogy melyik üreges szervben alkalmazzák.

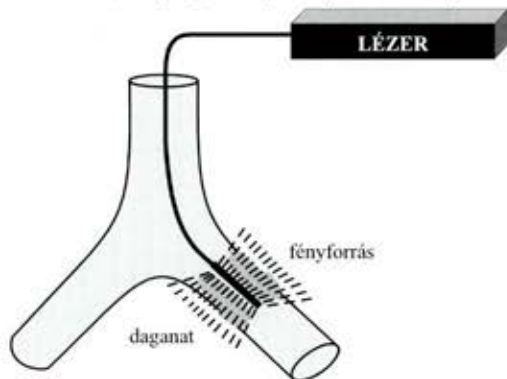
A 1,5 cm-nél nagyobb daganatok esetére is kifejlesztettek egy, a daganatba beültethető eszközt (6. ábra). Ha a daganat túl nagy, akkor több hajlékony eszközt vezetnek be a daganatba közel egymáshoz, hogy minél egyöntetűbb legyen a sugárzás. Ezt az eljárást azonban ritkán alkalmazzák a helyes mennyiség megállapításának nehézsége és a túlkezelés nagy valószínűsége miatt.

Korábban már említettük, hogy minden fényérzékenyítő anyag gerjesztett állapotba hozható 630 és 700 nm-es hullámhosszú

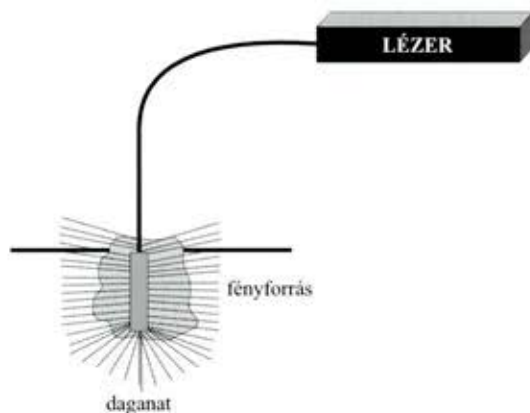
4. ábra A felszíni elváltozások megvilágításának elve a fényérzékenyítő kezelés során. A kezelés mélységét a fény szövetbe terjedésének mélysége korlátozza.



5. ábra Üreges szerv megvilágításának elve (pl. tüdő). A fényforrást egy felfújható ballon veszi körül, amely segít a fényforrás pontosabb behelyezésében.



6. ábra Hajlékony fényforrással történő szövetközi megvilágítás elve. Ezzel a módszerrel 1 cm-nél vastagabb daganat kezelhető.



sugár segítségével. Az adott hullámhosszú sugarak előállításáért felelős fényforrások számtalan fajtáját dolgozták ki. A fényérzékenyítő kezelés kezdeti alkalmazásakor argon-ív lámpát, sőt a diavetítő fényforrását is, megfelelő szűrők alkalmazásával, használták, csakhamar azonban a lézer alkalmazása terjedt el (1). A lézernek a hagyományos fényforrásokkal szembeni

előnyei közé nem elsősorban egyszínűsége tartozik, hanem hogy hajlékony csőben is terjed.

Az argon által létrehozott festék-lézer volt sokáig a fényérzékenyítő kezelés szokásos fényforrása, azonban sok kérdés merült fel energiájával, megbízhatóságával, hatékonyságával és szállíthatóságával kapcsolatban. Az argon-lézer működéséhez hideg vizet és gyakran különleges elektromos ellátást igényel, és egyáltalán nem szállítható. A festék-lézer ezenkívül meghatározott optikai felszerelést és alkalmankénti festékeserét igényel. Ezért az argon-lézer nem a legmegfelelőbb fényforrás a fényérzékenyítő kezelésre.

Sok másfajta, mint KTP- vagy Nd/YAG-lézert is kipróbáltak. A KTP- vagy Nd/YAG-lézerek alacsony energiacsúccsal és magas rezgésszámmal rendelkező sebészeti lézerek, amelyek már alkalmasak a vörös fény kibocsátására. Ezek a lézerek sebészeti beavatkozásra is alkalmasak, amely fontos gazdasági szempont egy költséges eljárásnál. Más lézerrendszerek is léteznek, amelyek képesek a megfelelő energiájú és hullámhosszú vörös fény előállítására, pl. aranygőz vagy rézgőz lézer rendszerek. Ezek azonban meglehetősen bonyolultak és drágák, ezért csak kutatási szinten kerülnek alkalmazásra.

Legújabbban a félvezetővel (dióda) előállított lézerek jelentek meg az orvosi műszerek piacán. Ezek könnyen kezelhetők és szállíthatók, és más lézerrendszerek árának töredékébe kerülnek. Napjainkban a félvezetőből készült lézer a legjobb fényforrás, mert könnyen hozzáférhető, szállítható, és alkalmazása nem igényel nagy gyakorlatot. Tanulmányok igazolják, hogy nincs lényeges különbség a fényérzékenyítő kezelés eredményeiben a különböző lézerek használata során (8).

MELLÉKHATÁSOK Az érbeadott fényérzékenyítők használata esetében egy jelentősebb mellékhatás léphet fel (9). A fényérzékenyítő anyag ilyenkor a szervezetbe szétterjedve kis mennyiségben felhalmozódhat a bőrben és a szemben is néhány nap vagy hét alatt. Hogy ezekben a szervekben mennyi ideig van jelen, függ a felhasznált fényérzékenyítő vegyülettől és az alkalmazott mennyiségtől. A bőrben történő kis mennyiségű halmozódás is a bőr fényérzékenységet okozza, ezért a betegeknek pár napig vagy hétig kerülni kell az erős fényt és a napsütést, szobában kell maradniuk. Photofrin esetében ez az idő 6-8 hét, a második csoportba tartozó fényérzékenyítők esetében azonban már kevesebb, mint 2 hét. Erre a betegek figyelmét fel kell hívni. A felszólítás figyelmen kívül hagyása a betegnek komoly leégést, bőrpírt, a bőr felhályagosodását, sőt legrosszabb esetben, felületes bőrelhalást okozhat. Annak érdekében, hogy elkerüljük az ilyen szerencsétlen baleseteket, mi minden betegünket fénymérővel látunk el, hogy mérni tudja a fényerőt a veszélyeztetettség ideje alatt. Egyéb más lehetséges kockázat vagy mellékhatás, úgymint allergiás reakció, megváltozott májműködési értékek, alig fordulnak elő, és az alkalmazott fényérzékenyítők fajtájától függenek.

A helyileg felhasznált fényérzékenyítő, az 5-aminolevulinsav nem eredményezi a bőr általános fényérzékenységet (7). A helyileg történő alkalmazás során a bőrön csak az alkalmazott területen léphet fel fényérzékenység, de az is mindössze legfeljebb 4 órán keresztül. A helyi kezelés során több beteg panaszkodott arról, hogy a kezelés ideje alatt súlyos égő érzést érzett a kezelt felületnek megfelelően, ami miatt gyakran félbeszakítottuk vagy felfüggesztettük a kezelést.

LEHETSÉGES ALKALMAZÁSI TERÜLETEK Jelenleg a fényérzékenyítő kezelés keresi helyét az orvosi beavatkozások között a daganatgyógyászatban, de más területen is (4, 10). Számtalan tanulmány bizonyítja, hogy lehetséges gyógyító kezelésként alkalmazni a rosszindulatú betegségek ellátása során. Több rosszindulatú daganat kezeléséről számol be az 1. táblázat. Ráadásul a műtét előtti fényérzékenyítő kezelés lehetővé teszi a betegség műthetőségét, és csökkentheti a szükséges kimetszés mértékét. A fényérzékenyítő eljárás műtét közben is használható. A sebészeti daganatkimetszést követően a daganatgyógyászat helyileg adunk fényérzékenyítőt, és megvilágítjuk, hogy a még visszamaradt rosszindulatú sejteket elpusztítsuk.

1. táblázat Fényérzékenyítő kezelés szervek szerint

vér	vese	dűlmirigy
csontvelő	gége	végbél
agy	máj	bőr
emlő	tüdő	gyomor
szív-érrendszer	garat	húgyhólyag
vastagbél	orrüreg	méh
szemek	hasnyálmirigy	
nemi szervek	mellhártya	

Korábban már említettük, hogy idáig a fényérzékenyítők közül csak a Photofrin engedélyezett orvosi kezelési célokra néhány országban. A többivel, így a második csoport tagjaival, jelenleg kísérleti és klinikai kutatás szintjén tartanak, de várhatóan a közeljövőben engedélyezik használatukat a szokásos klinikai gyakorlatban is.

A fényérzékenyítő kezelésnek más, nem daganatkezelés céljából történő felhasználását szintén javasolják. Tanulmányok bizonyítják, hogy a fényérzékenyítő kezelés eredményesen használható, pl. a szem nem-érhártyás érképződéses megbetegedéseinek és az érelmeszesedés okozta szív-ér károsodások kezelésében, valamint, hogy ezzel a módszerrel csökkenthető a szívek szűkületének ismételt kialakulása szívér tágitás után.

A jelenlegi ismereteink szerint a fényérzékenyítő kezelés talán az immunműködés megváltozását eredményezheti az immunológiailag hatékony sejtek tönkretételével. Ennek a tulajdonságának köszönhető, hogy reumás ízületi gyulladásnál enyhíti a sejt immunválasz okozta tüneteket. Úgy tűnik, hogy a fényérzékenyítő kezelésnek a virológia területén is van létjogosultsága; több tanulmány is vizsgálja alkalmazhatóságát pa-

pillomavirus, HIV és más vírusos megbetegedésben. A bőrgyógyászat területén is szép sikereket könyvelhet el a fényérzékenyítő eljárás a pikkelysömör, pattanás, körülírt kopaszodás és a festékes anyajegyek kezelésében és a hajbeültetés területén.

NŐGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁS A nőgyógyászat területén is számtalan felhasználási javaslata van (11). Alkalmazható a külső nemi szervek, a hüvely, a petefészek daganatok kezelésében, visszatérő méhvérzés esetén a méhnyálkahártya leválasztására, az emlődaganatok és hegyes függőly gyógyításában. A fényérzékenyítő kezelést korábban már besugárzott területen kiújult daganatok esetében is alkalmazták, valamint a sebészeti és/vagy a sejtmergező gyógyszeres kezelés kiegészítéseként hasi szóródás eseteiben. Nagykiterjedésű vagy többgócú külső nemi szervi daganatoknál szintén megkísérelték a sebészi beavatkozás mértékének csökkentésére és szervmegtartás céljából. Kifejlesztettek egy, a méhürbe felhelyezhető fényforrást is. A legtöbb nőgyógyászati alkalmazás jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll. Ezidáig csak Japánban használják a Photofrint a méhnyak rákmegelőző állapotainak (CIN) kezelésében. Remélhetőleg a fényérzékenyítő kezeléssel szerzett eredmények birtokában hamarosan egy új kezelési lehetőséget ismerhetünk meg a nőgyógyászat területén is.

ÖSSZEFOGLALÁS Ma még nem tudjuk pontosan, hogy hol a helye a fényérzékenyítő kezelésnek, melyek a javallatok, és, hogy a kezelés során milyen események játszódnak le. A vizsgálatok nagy része kísérletes, de vannak klinikai tanulmányok is a daganatos és egyéb megbetegedések területén egyaránt. Várhatóan ezek fogják tisztázni a fényérzékenyítők alkalmazásának helyét. A közeljövőben majd nyomon követhetjük a fényérzékenyítő kezelés felhasználási területének kibővülését, mivel jobban megértjük működési elvét.

IRODALOM

1. Raymond B. Photodynamic therapy in historical perspective. *Contemp Pharmacother* 1999; 10:1-14.
2. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittelman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours. *Cancer Res* 1978; 38:2628-2635.
3. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55:145-157.
4. Ochsner M. Photodynamic therapy: The clinical perspective. *Drug Res* 1997; 47:1185-1194.
5. Kessel D, Dougherty TJ. Agents used in photodynamic therapy. *Contemp Pharmacother* 1999; 10:19-24.
6. Star WM. Light dosimetry in vivo. *Phys Med Biol* 1997; 42:763-787.
7. Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14:289-304.
8. Rausch PC, Rolfs F, Winkler MR, Kottysch A, Schauer A, Steiner W.

Pulsed versus continuous wave excitation mechanisms in photodynamic therapy of differently graded squamous cell carcinomas in tumor-implanted nude mice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250:82-87.

9. Wagnieres G, Hadjur C, Grosjean P, Braichotte D, Savary JF, Monnier P van den Bergh H. Clinical evaluation of the cutaneous phototoxicity of 5,10,15,20-tetra(m-hydroxyphenyl)chlorin. *Photochem Photobiol* 1998; 68:382-387.

10. Okumaka T, Kato H. Potential application of photodynamic therapy. *Contemp Pharmacother* 1999; 10:59-68.

11. Spitzer M, Krumholz BA. Photodynamic therapy in gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18:649-659.

12. Walt H. Photomedicine in gynecology. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128:1690-1696.



 **DICYNONE[®]**

*Egyedülálló
vérzéscsillapító*

*További információval
készséggel állunk
rendelkezésére:*

OM
HUNGÁRIA KFT

OM HUNGÁRIA Kft. 1145 Budapest, Uzsoki u. 36/A Telefon: 470-30-30 Fax: 470-30-39

**BIO
GAL
LIVEL**

Ethylol
(AMIFOSTINE) WR 2721

SZELEKTIV SEJTVÉDELEM



Schering-Plough
Central East AG
1134 Budapest, Váci út 35.
Telefon: 236-3070

A jel-átvitel, mint a petefészekrák daganatpusztító gyógyszeres kezelésének biokémiai célpontja

GEORGE WEBER M.D.¹, FEI SHEN Ph.D.¹, WEI LI M.D.^{1,2}, HONGYUAN YANG M.D.¹, KATHERINE Y. LOOK M.D.³, MARGIT ABONYI DR.⁴, NOEMI PRAJDA DR.⁵

Laboratory for Experimental Oncology¹, Walther Oncology Center², Department of Obstetrics and Gynecology³, Indiana University of Medicine, Indianapolis, IN, Semmelweis Orvostudományi Egyetem⁴, Meditest Corporation⁵, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS A vizsgálat célja új biokémiai célpontok azonosítása volt a petefészekrák daganatpusztító gyógyszeres kezelése számára.

MÓDSZEREK A szerzők kidolgozták a foszfoinozitol-kináz (PI-kináz), foszfoinozitol-foszfát-kináz (PIP-kináz) és a foszfolipáz-C (PLC) enzimek működésének mérési módszerét petefészekrákos sejtekben és az OVCAR-5 sejtekben, és ezeket az értékeket összehasonlították az ép petefészekből származó sejtekben mért értékekkel. Szintén kidolgozták az inozitol-trifoszfát (IP₃), ami a jel-átvitel végterméke, mennyiségének mérési módszerét.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS Petefészekrákos sejtekben a jel-átvitel jelentősen fokozódott, melyet a három vizsgált enzim megnövekedett egyensúlyi aktivitása és az emelkedett IP₃ mennyiség mutatott. Gátló anyagokkal sikerült csökkenteni a PI-kináz (quercetin) és a PIP-kináz (genistein) működését, valamint a PLC működéséhez szükséges guanozin-trifoszfát mennyiségét (tiazofurin). Ha a tiazofurint quercetinnel, vagy a tiazofurint genisteinnel vagy a quercetint genisteinnel együtt adták, a hatás hatványozódott, az egyes szerek egymás hatását fokozták. A tiazofurint, a quercetint és a genisteint már a klinikai kivizsgálás különböző szakaszaiban alkalmazzák.

KÖVETKEZTETÉS A petefészekrákos sejtekben fokozott a jel-átvitel, amely újabb, érzékeny támadáspontokat biztosít a daganatpusztító gyógyszeres kezelés számára.

Kulcsszavak jel-átvitel, petefészekrák, PI-kináz, PIP-foszfát-kináz, foszfolipáz-C, inozitol-trifoszfát, tiazofurin, quercetin, genistein

Levelezési cím:

George Weber, M.D.
Professor and Director, Laboratory for Experimental Oncology
Indiana University School of Medicine
699 West Dr., RR 337, Indianapolis, IN 46202-5119
Távbeszélő (1 317) 2747921 Távmásoló (1 317) 2743939

ABSTRACT

PURPOSE The purpose was to identify novel targets for the chemotherapy of ovarian carcinoma.

METHODS Assays were worked out to measure the activities of PI kinase, PIP kinase and PLC in ovarian carcinoma samples and in OVCAR-5 cells and to compare the activities of those in normal ovaries. A method was also designed for measuring the concentration of the end product of signal transduction, IP₃.

RESULTS AND DISCUSSION Signal transduction activity was markedly increased in ovarian cancer cells as shown by the increased steady-state activities of the three enzymes and the elevated concentrations of IP₃. Inhibitors blocked activities of PI kinase (quercetin), PIP kinase (genistein), and lowered GTP concentration required for PLC (tiazofurin). Combination of tiazofurin with quercetin, tiazofurin with genistein, and quercetin with genistein yielded synergistic kill of ovarian cancer cells. Tiazofurin, quercetin and genistein are in various stages of clinical trials.

CONCLUSION The increased signal transduction activity provides novel, sensitive targets to chemotherapy in ovarian cancer cells.

Key words signal transduction, ovarian cancer, PI kinase, PIP kinase, phospholipase C, tiazofurin, genistein, quercetin

BEVEZETÉS A hámeredetű petefészekrákok kezelésének nehézségei alapvetően abban keresendők, hogy azok többsége előrehaladott állapotban kerül felismerésre, és, hogy a daganatpusztító gyógyszeres kezelés nem elég hatásos. Ezért alapvetően szükség van olyan új gyógyszerekre, melyeknek támadáspontja más, mint a hagyományosan alkalmazott sejtmérgező gyógyszereké (1).

NÉHÁNY JELENLEG ALKALMAZOTT DAGANATPUSZTÍTÓ GYÓGYSZER HATÁSTALANSÁGA A methotrexatot és az 5-FU-t (5-fluorouracil) azért alkalmazták, mert gátolják a dTMP képződését, és ezáltal kevesebb dTTP keletkezik, ami elengedhetetlenül szükséges

1. táblázat Fokozott enzim-működés és IP₃ mennyiség emberi petefészekrákban és OVCAR-5 sejtekben

Sejtek eredete	Ép petefészek	Elsődleges petefészekrák	OVCAR-5 sejtek (log-fázis, 48 óra)
PI-kináz %-os érték*	0,8 + 0,5 100	3,5 + 0,2 413**	25,0 + 0,4 3,125**
PIP-kináz %-os érték*	0,14 + 0,02 100	0,38 + 0,02 271**	1,25 + 0,02 893**
PLC %-os érték*	1785 100	— —	2198 123
IP ₃ %-os érték*	5,4 + 1,0 100	24,3 + 2,0 450**	48,1 + 5,0 891**

Eredményeinket három vagy több mérés átlaga + SE formában fejeztük ki. Az enzim-működést nmol/óra/mg fehérje egységben adtuk meg. Az IP₃-mennyiség mértékegysége pmol/mg fehérje.

%-os érték* Az ép petefészek mintákban mért értékekhez viszonyított %-os mennyiség

** Szignifikáns különbség az ép petefészek mintákban mért értékekhez viszonyítva (p < 0.05)

a DNS képződéséhez. Ezek a gyógyszerek az újonnan keletkezett dTMP képződés kritikus lépcsőjét, a dTMP szintetáz enzim (EC 2.1.1.45) képződését. Ennek az enzimnek a működése a petefészekben (0,025) azonban nem jelentős, mennyisége petefészekrákban pedig megdő (0,198 nmol/óra/mg fehérje). Ezzel ellentétben, a „kisegítő” enzim, a TdR kináz (EC 2.7.1.21) működése a petefészekben jelentős (1,0), és petefészekrákban tovább fokozódik (27,7 nmol/óra/mg fehérje) (2). Ebből az következik, hogy a methotrexátnak és az 5-FU-nak a dTMP képződését gátló hatása azért nem érvényesül, mert a 140-szer nagyobb aktivitású TdR kináz hatása azt háttérbe szorítja. A helyzet tovább nehezedik, amikor a ráksejt szétesik, ilyenkor ugyanis a szövetekben a thymidin mennyisége felszaporodik, ami elősegíti a TdR kináz működését, tovább rontva a két sejtmérgező gyógyszer előbbiekben leírt gátló hatását (2).

A JELENLEGI SZABVÁNYOS CISPLATIN ÉS PACLITAXEL KEZELÉS Az Egyesült Államokban, 1996-ban a Nőgyógyászati Onkológusok Cso-

portja igazolta, hogy a cisplatin-paclitaxel együttes kezelés hatására az átlagos túlélés 25-ről 38 hónapra nőtt olyan petefészekrákos betegeknel, akiknel a daganatot a műtéttel nem lehetett megfelelően eltávolítani. Azóta ez az elfogadott szabványos kezelés petefészekrákok eseteiben. Sajnos, a betegek többségében a daganat ennek ellenére kiújul, és az 5-éves túlélés még mindig csak 15-20%. Következésképpen, a kiújulások gyakorisága miatt, a hatásosabb cisplatin-paclitaxel együttes kezelés ellenére, szükség van arra, hogy biokémiai alapokon nyugvó, ésszerű megfontolásokkal kiválasztott jel-átvitelt (szignál transzdukciót) gátló gyógyszerek adását is kipróbáljuk petefészekrákban.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK Az OVCAR-5 sejtek tenyésztésének, az emberi vizsgálati anyagok mintavételének, az enzimaktivitások mérésének, az IP₃- és fehérje mennyiségek meghatározásának módszereit előző közleményeinkben már ismertettük (1-2, 4-5). Az eredmények számszerű értékelése a korábbi közleményeknek megfelelően történt (2, 4-5).

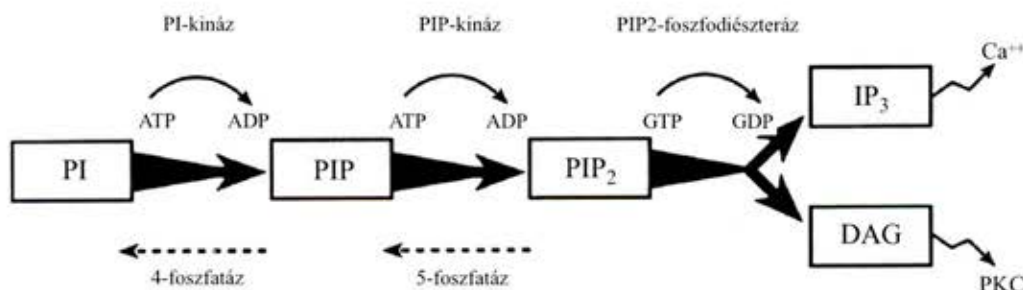
EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

JEL-ÁTVITEL Korábban már kimutattuk, hogy a hámeredetű petefészekrákban a jel-átvitel fokozott, s ez újabb célpontokat biztosít a gyógyszeres kezelés részére (1. ábra) (4-5). A jel-átvitel során a PI-kináz (foszfoinozitol-kináz) átalakul IP₃ (inozitol-trifoszfát) és DAG-gá, amelyek második üzenetközvetítők. A fokozott jel-átvitel a PI-kináznak IP₃-má történő átalakulásában szerepet játszó három enzim fokozott működésében és az átalakulás végtermékének, az IP₃ mennyiségének növekedésében mutatkozott meg: 1. a három résztvevő enzim, a PI-kináz, a PIP-kináz (foszfoinozitol-foszfát-kináz) és a foszfolipáz-C működése lényegesen magasabb volt OVCAR-5 sejtekben, 2. az IP₃ mennyisége az OVCAR-5 sejtekben és az emberi petefészekrákból származó mintában nagyobb volt (1. táblázat). 3. A jel-átvitel és a daganatos növekedés kapcsolatát azok a megfigyelések mutatták, melyek során az OVCAR-5 sejtek jel-átvitel erősségét mértük a sejtek különböző növekedési (lag, log és plató) szakaszában. Az IP₃ mennyisége 11-szeresére emelkedett a sejtenyészet indítását követő 12 órában. Negyvennyolc óra elteltével a PI- és PIP-kináz működés 6-szorosára emelkedett, és a sejt növekedés ellaposodó szakaszában (platófázisban) ezek a jel-átviteli események visszatértek az eredeti

alacsony értékre. A petefészekrákos sejtek fokozott jel-átviteli működésének bizonyítékait a 2. táblázat foglalja össze.

A GYÓGYSZERES KEZELÉS CÉLPONTJAI A molekuláris összefüggésekre alapozott elmélet azt sejteti, hogy azok az enzimek, amelyek nyugalmi helyzetben

1. ábra A jel-átviteli enzimek és termékeik

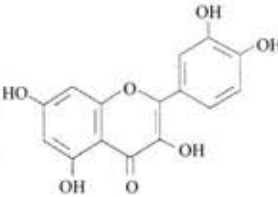


2. táblázat A fokozott jel-átvitel bizonyítékai petefészekrákban

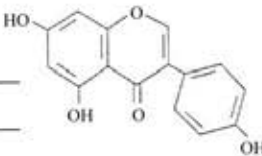
1. A PI-4-kináz és a PIP-kináz egyensúlyi működése fokozott petefészekrákban
2. Mindkét kináz működése jelentősen emelkedett OVCAR-5 sejtekben is
3. Emelkedett az IP₃ mennyisége petefészekrákban és OVCAR-5 sejtekben
4. Emelkedett az IP₃ mennyisége és a kinázok működése, amikor az OVCAR-5 sejtek burjánzásának programja molekuláris szinten kialakul
5. A kinázok működésének gátlása¹ vagy down-regulációja² csökkenti az IP₃ mennyiségét, gátolja a sejtburjánzást, és elpusztítja a petefészekrákos sejteket

¹ Quercetin, genistein ² Tiazofurin

3. táblázat A quercetin szerkezete, támadáspontjai és hatása

QUERCETIN	Flavonoid	
Támadáspontok	PI-4-kináz IP ₃	
Hatása kísérleti vizsgálatokban	Sejtmérgező Tervezett sejthalált fokozó (apoptózis) Sejtérést elősegítő (differenciálódás)	
Klinikai kivizsgálás	Birmingham Egyetem, Egyesült Királyság	

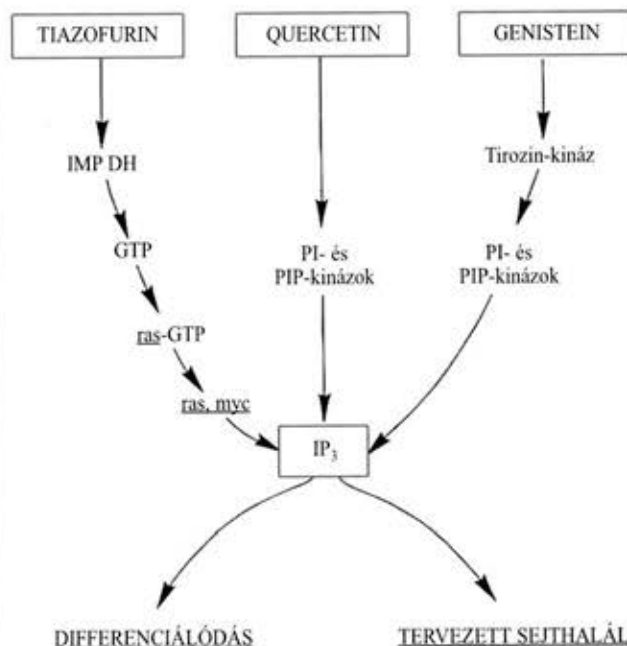
4. táblázat A genistein szerkezete, támadáspontjai és hatása

GENISTEIN	Bioflavon	
Támadáspontok	Tirozin-kináz PIP-kináz IP ₃	
Hatása kísérleti vizsgálatokban	Sejtmérgező Tervezett sejthalált fokozó (apoptózis) Sejtérést elősegítő (differenciálódás)	
Klinikai kivizsgálás	Emberi gyógyszer-kinetikai vizsgálat NCI, Washington DC	

alacsony egyensúlyi állapotban vannak, daganatos sejtekben pedig emelkedettek, a daganatpusztító gyógyszeres kezelés érzékeny célpontjai lehetnek (1). Ebben a megközelítésben a PI-kináz, amely a jel-átvitelt beindító és a PIP-kináz, amely a jel-átvitel sebességét visszafogó enzim, különösen figyelemreméltónak tűnik (4-5).

A QUERCETIN HATÁSA A JEL-ÁTVITELRE ÉS A SEJTEK TÚLÉLÉSÉRE A quercetin, egy pentahidroxi-flavonoid, különleges biológiai hatásokkal bír (3. táblázat) (4-6). OVCAR-5 sejtekben a quercetin elsősorban a PI-kináz működést mérsékli. Bár a quercetin számos egyéb enzim működését is gátolja, megfigyeléseink alapján ez a szer a PI-kináznak sokkal erősebb gátlója, mint a PIP-kináznak. OVCAR-5 sejtekben a quercetin PI-kináz gátló ha-

2. ábra A tiazofurin, a quercetin és a genistein együtt adva hatványozottan fokozza a tervezett sejtpusztulást és a sejtek érését. Ez a hatás az IP₃-on keresztül érvényesül, és minden bizonnyal az IP₃ mennyiség csökkentésének függvénye. A tiazofurin hatásos anyagcsere-terméke, a tiazol-4-karboxiamid adenin dinukleotid (TAD) révén gátolja az inozitol-monofoszfát dehidrogenázt (IMP DH), ami a sejtekben a GTP mennyiségének csökkenéséhez vezet a gyógyszerekre érzékeny sejtekben. A jel-átvitel folyamán a GTP elengedhetetlenül szükséges a foszfolipáz-C működéséhez. Ebben a folyamatban a GTP mennyiségének csökkenése az IP₃-szint csökkenéséhez vezet. A csökkent jel-átvitel a tervezett sejthalál és a sejtérés fokozódását eredményezi. A quercetin PI-kináz működését gátló hatása, a genistein PIP-kináz működést gátló hatása révén csökkenti az IP₃ mennyiségét.



tásának IC₅₀ értéke 4 mM volt. A PI-kináz gátlásának eredményeként az IP₃ mennyisége csökkent, és az OVCAR-5 sejtek burjánzása megállt. A quercetin hatása mennyiség- és időfüggő volt. OVCAR-5 sejtek klón-képző képességét LC₅₀ = 24 μM mértékben csökkentette a quercetin. A sejtműködés a G₁- és S-zakaszok határán állt le.

Patkányokban a quercetin injekciója gátolta a csontvelői sejtek PI-kináz működését (t_{1/2} = 7 perc), és csökkentette az IP₃ mennyiségét (t_{1/2} = 40 perc) (4-5). Emberi vizsgálatok során a quercetin hasznosnak bizonyult az adriamycinnel szemben ellenálló emlőrákos sejtek érzékenységének fokozásában, és hatványozott hatású volt az 1. cytosin arabinosiddal és platina/buszulfánnal a fehérvérüségéből és 2. a karboxiamidotiazollal és taxollal emlőrákból származó sejtekben (4-6). Korábbi vizsgálatainkban azt is igazoltuk, hogy a quercetin a tiazofurinnal és a genisteinnel is hatványozott hatású (7-8). A quercetin rákellenes hatása K-562 fehérvérüségéből származó sejtekben molekuláris szinten a tervezett sejtpusztulás fokozásában, a c-myc és a K-ras onkogének kifejeződésének visszafogásá-

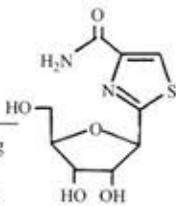
ban (down-reguláció), az IP_3 mennyiségének csökkentésében és a sejtek differenciálódásának fokozódásában nyilvánult meg (9).

GENISTEIN A genistein egy növényi flavonoid (4',5,7-trihidroxiizoflavon), (4. táblázat) a sejtműködés G_2 - és/vagy korai M-szakaszában támadja meg a sejteket. A genistein megakadályozza a PI-nek IP_3 -má történő átalakulását, elsősorban a PIP-kináz működés gátlása révén. OVCAR-5 sejtekben a genistein gátló hatása ($LC_{50} = 5 \mu M$) volt.

TAZOFURIN A tiazofurin egy C-nukleozid, amely az IMP DH (inozin-5'-monofoszfát-dehidrogenáz, EC 1.1.1.205) különállóan gátlója. Különböző daganatsejtekben az IMP DH működés jelentősen emelkedett. Tizenegy ép petefészekből származó sejtmintában az IMP DH működése 0,4 és 8,0 nmol/óra/mg fehérje között változott (átlag = 2,9+0,7 nmol/óra/mg fehérje). Ezzel szemben a 10 hámeredetű petefészekrákból származó sejtmintában az IMP DH működés 5,6 és 69,6 nmol/óra/mg fehérje értékek között változott (átlag = 21,1+5,8 nmol/óra/mg fehérje). A petefészekrákos sejtek IMP DH működése az ép sejtekének 728%-a volt ($p < 0,05$) (10).

Érzékeny sejtekben a tiazofurin egy hatásos anyagsere termékké, a TAD-dá (tiazol-4-karboxiamid adenin dinukleotiddá) alakul át, mely hatékonyan gátolja az IMP DH működését (5. táblázat). Petefészekrákos sejt-kivonatokban ez az átalakulás gyorsan bekövetkezik, és a keletkezett TAD jelentősen csökkenti az IMP DH működést. Mivel emberi petefészekrákos sejtekben és OVCAR-5 sejtekben az IMP DH működés fokozott, s ez gátolható tiazofurinnal és TAD-dal is, valamint azért, mert mindkét anyag csökkenti az OVCAR-5 és az emberi petefészekrákos xenograftok növekedését, indokoltnak látszik a tiazofurin klinikai (2. szakasz) vizsgálata kiújuló, nem műthető petefészekrákos betegekben (10).

5. táblázat A tiazofurin szerkezete, támadáspontjai és hatása

TAZOFURIN	C-nukleozid: pro-drug Hatásos anyagsere-termék: NAD-analóg	
Támadáspontok	IMP DH GTP IP3 csökkenti a PI-4-kináz, PI 4,5-kináz és PLC működést	
Hatása kísérleti vizsgálatokban	Sejtmérgező Tervezett sejthalált fokozó (apoptózis) Sejterést elősegítő (differenciálódás)	
Klinikai kivizsgálás	CGL blasztos krízisben Petefészekrák Myeloma Glioma	Indiana Egyetem Boston Egyetem Indiana Egyetem Maryland Egyetem Ottawa Egyetem, Canada

A tiazofurin két különböző módon csökkenti a jel-átvitelt, mely az IP_3 mennyiségének csökkenéséhez vezet. 1. A tiazofurin fehérjeképzést visszafogó hatása csökkenti a rövid félélet-tartamú enzimek működését. A purin- és pirimidin képződés enzimjei és a jel-átvitel 10 enzime közül a PI- és a PIP-kinázok félélet-tartama a legrövidebb (4-5). A tiazofurin beadásakor a PI- és PIP-kináz működésének gyors csökkenése miatt jelentősen csökken az IP_3 mennyisége. 2. A jel-átvitel folyamatban a PLC működéshez koenzimként GTP szükséges. Tiazofurin különállóan csökkenti a GTP mennyiségét, s ezáltal csökkenti a rendelkezésre álló PLC mennyiségét is. Ez a folyamat is az IP_3 mennyiségének csökkenéséhez vezet.

EGYÜTHATÓ GYÓGYSZEREK CÉLPONTJAI Azért, hogy leküzdjük a daganatsejtek óriási biokémiai és azon képességét, hogy a gyógyszerekkel szemben ellenállónak váljanak, két vagy több gyógyszert alkalmazhatunk egyidejűleg. Több gyógyszer együttes alkalmazását a következő szempontok indokolják: 1. az alkalmazott szerek eltérő pontokon támadják a daganatsejteket, 2. a sejtműködés különböző szakaszaiban hatnak, 3. visszaszorítják a daganatsejtek ellenállást kifejlesztő képességét, 4. differenciálódást és sejtpusztulást idéznek elő, és 5. mivel az egyes gyógyszerekből kevesebb is elegendő, és ezért alacsonyabb a vérben lévő mennyiségük, várhatóan a mellékhatások is ritkábbak.

A fenti érvek alapján egymás után alkalmaztuk a tiazofurint és a quercetint emberi petefészekrákos sejtekben. A tiazofurin különböző eger és emberi eredetű sejtmintákban rákpusztító hatásának bizonyult, és már klinikai vizsgálatokban is alkalmazzák. A tiazofurin volt a legelső szer, mellyel Oláh és mtsainak (11) valamint Weber és mtsainak (12) a ras és a myc onkogének visszaszorítását (down-regulációját) sikerült előidézni betegekben. A szer a csontvelő érését is erősen serkentette. Az IMP DH működést különállóan csökkentő hatása révén csökkenti a sejtek GTP mennyiségét. A GTP alapvetően fontos eleme a fehérjeképződésnek, és koenzimként a PLC működéséhez is elengedhetetlen. A GTP mennyiségének csökkenése a PI- és PIP-kinázok képződésének és működésének igen gyors csökkenéséhez vezet. A PLC működés a szervezetben a GTP mennyiségének csökkenése miatt visszafogottabb. A tiazofurin főleg az S-szakaszban lévő sejteket gátolja. Mivel a tiazofurinnak a GTP mennyiségét csökkentő hatása csak 12-24 órával később alakul ki (11), a quercetint 12 órával a tiazofurin beadása után adtuk. Ebben az összeállításban a két szer egymás hatását fokozta, ami a sejtnövekedést gátló hatásban és a mellékhatások gyakoriságában/súlyosságában is megnyilvánult. Mivel a tiazofurin és a quercetin kölcsönösen erősítik egymás daganatgátló hatását, lehetséges, hogy a szerek mennyiségét csökkentjük, s így az esetleges mellékhatásait is mérsékeljük.

QUERCETIN ÉS GENISTEIN EGYÜTTES ADÁSA A genistein főleg a PIP-kináz működést gátolja, s így csökkenti a daganatsejtekben a IP_3 mennyiségét. A legtöbb daganatsejtet G_2 - és/vagy korai M-szakaszban gátolja. Mivel a quercetin és a genistein

eltérő pontokon hatnak, és a sejtműködés különböző szakaszai-ban fejtik ki hatásukat, a két szer együttes hatását vizsgáltuk OVCAR-5 sejtekben, és azt találtuk, hogy a szerek egymás hatását fokozva a növekedésgátlás és a sejtpusztító hatás is kifejezettebb volt.

Mindkét gyógyszer fokozza a tervezett sejthalált, a sejtek differenciálódását, és gátolja a ras illetve a myc onkogének kifejeződését, a jel-átvitel enzimek, PI- és PIP-kináz működését, aminek következtében az IP_3 mennyisége gyorsan csökken, és gátolja a sejtműködés különböző szakaszait is (8, 11-13).

A TIAZOFURIN ÉS A GENISTEIN SEJTNÖVEKEDÉST GÁTLÓ ÉS DIFFERENCIÁLÓDÁST ELŐSEGÍTŐ EGYÜTTES HATÁSA. K-562-es emberi fehérvérűség sejteken végzett vizsgálatainkban beszámoltunk arról, hogy a két anyag fokozza egymás sejtnevekedést gátló és sejt differenciálódást elősegítő hatását (14). E két gyógyszer együttes alkalmazása fontos, mert a hatásukkal a daganatos sejtek jel-átvitelét veszik célba, s ezzel újabb területet nyitnak a daganatellenes gyógyszeres kezelés számára. A daganatsejtek fokozott jel-átvitelének részjelenségei a megnövekedett PLC, PI- és PIP-kináz működés, az emelkedett IP_3 mennyiség, továbbá a fokozott IMP DH működés. Ezek a biokémiai célpontok szintén hasznosak lehetnek a gyógyszeres kezelés hatásának ellenőrzésében, valamint a közelgő daganatkiújulás előrejelzésében.

KÖVETKEZTETÉS A petefészekrák sejtek fokozott jel-átviteli működése új, érzékeny célpontokat biztosít a daganatpusztító gyógyszeres kezelés számára. A tiazofurin, a quercetin és a genistein hatásmódját és hatásait a 2. ábra foglalja össze.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A vizsgálatok elvégzésében George Weber munkáját a Milan Panic Professzori ösztöndíj és a Ladies Auxiliary of the Veterans of Foreign Wars ösztöndíj, Fei Shen munkáját az American Cancer Society Institutional Grants IRG-161-J, Hongyuan Yang munkáját az IRG-84-002-14 számú kutatási ösztöndíj, Prajda Noémi munkáját pedig az ETT-01056/97 és az OTKA-019770 kutatási ösztöndíj támogatta.

A szerkesztőség köszönetét fejezi ki Dr. Póka Róbertnek (Debreceni Orvostudományi Egyetem, Női Klinika) a közlemény lefordításáért.

IRODALOM

1. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy: G. H. A. Clowes Memorial lecture. *Cancer Res* 1984; 46:3466.
2. Look KY, Moore DH, Sutton GP, Prajda N, Abonyi M, Weber G. Increased thymidine kinase and thymidylate synthase activities in human epithelial ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17:2353.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. A phase III randomized study of cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *N Engl J Med* 1996; 334:1.
4. Weber G, Shen F, Prajda N, Yeh YA, Yang H, Herenyiova M, Look KY. Increased signal transduction activity and down-regulation in human cancer cells. *Anticancer Res* 1996; 16:3271.
5. Weber G, Singhal RL, Prajda N, Yeh YA, Look KY, Sledge GW JR. Regulation of signal transduction. *Advan Enzyme Regul* 1995; 35:1.
6. Hoffman J, Doppler W, Jakob A, Maly K, Posch L, Uberall F, Grunicke HH. Enhancement of the antiproliferative effect of cis-diamminedichloroplatinum (II) and nitrogen mustard by inhibitors of protein kinase C. *Int J Cancer* 1988; 42:382.
7. Shen F, Herenyiova M, Weber G. Synergistic down-regulation of signal transduction and cytotoxicity by tiazofurin and quercetin in human ovarian carcinoma cells. *Life Sci* 1999; 64:1869.
8. Shen F, Weber G. Synergistic action of quercetin and genistein in human ovarian carcinoma cells. *Oncol Res* 1997; 9:597.
9. Csokay B, Prajda N, Weber G, Olah E. Molecular mechanisms in the antiproliferative action of quercetin. *Life Sci* 1997; 60:2157.
10. Look KY, Sutton GP, Natsumeda Y, Eble JN, Stehman FB, Ehrlich CE, et al. Inhibition by tiazofurin of inosine 5'-phosphate dehydrogenase (IMP DH) activity in extracts of ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 1992; 47:66.
11. Olah E, Natsumeda Y, Ikegami T, Kote Z, Horanyi M, Szelenyi J, et al. Induction of erythroid differentiation and modulation of gene expression by tiazofurin in K562 leukemia cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6533.
12. Weber G, Nagai M, Natsumeda Y, Eble JN, Jayaram HN, Paulik E, et al. Tiazofurin down-regulates expression of c-Ki-ras oncogene in a leukemic patients. *Cancer Commun* 1991; 3:61.
13. Olah E, Csokay B, Prajda N, Kote-Jarai Z, Yeh YA, Weber G. Molecular mechanisms in the antiproliferative action of taxol and tiazofurin. *Anticancer Res* 1996; 16:2469.
14. Li W, Weber G. Synergistic action of tiazofurin and genistein on growth inhibition and differentiation of K-562 human leukemic cells. *Life Sci* 1998; 63:1975.

A legkorszerűbb módszer az STD diagnosztikában

DIAGNOSZTIKAI LABORATÓRIUM

A polimeráz láncreakción (PCR) alapuló diagnosztikai eljárások a legspecifikusabb és legszenzitívebb módszerek a kórokozók kimutatásában. A mikrobák nukleinsav (DNS, RNS) szerkezete jellemző az adott kórokozóra, ami a magas specificitást biztosítja. Az egyedülálló szenzitivitás a PCR technikán alapuló több milliószoros nukleinsav sokszorozásának köszönhető.

A központi Honvédkórház területén működő **H-MED Diagnosztika PCR Laboratórium** az első olyan nagy kapacitású DNS diagnosztikai egység Magyarországon, amely az egész ország területéről tud mintákat fogadni vizsgálatra. Ambuláns beteg mintájának vizsgálata esetén a tesztek költségmentesek. Mintavételi eszközökről és a minták szállításáról a laboratórium igény esetén gondoskodik.

PCR vírusdiagnosztika

Herpes Simplex I, II. vírus
Human papillomavírus kimutatás és tipizálás

PCR baktérium diagnosztika

Chlamydia trachomatis
Mycoplasma hominis (kvantitatív)
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum (kvantitatív)
Neisseria gonorrhoeae

TORCH-panel PCR vizsgálatok

Toxoplasma gondii
Rubeola
Cytomegalovírus
Herpes Simplex I, II. vírus

TORCH-panel szerológiai (antitest) vizsgálatok

Toxoplasma gondii
Rubeola
Cytomegalovírus
Herpes Simplex I, II. vírus

A TORCH panelben szereplő kórokozók szerológiai vizsgálatát kérésre, PCR vizsgálatokkal kiegészítve komplett diagnosztikus palettát nyújtunk.



Központi laboratórium:

MH Központi Honvédkórház H épület
1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.
Tel.: 465-0124; Fax: 465-0127

Az mennyiben laboratóriumunk munkája, az ott elérhető vizsgálatok felkeltették az Ön érdeklődését, úgy munkatársaink készséggel állnak rendelkezésére minden - a témával kapcsolatos - szakmai és gyakorlati kérdésben.

A szeméremtest és a hüvely szervmegtartó kezelése

KATHERINE Y. LOOK, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Section of Gynecologic Oncology, Indiana University, School of Medicine, Indiana

ÖSSZEFOGLALÁS A szerző a szeméremtest és a hüvely rosszindulatú daganatos megbetegedéseinek kezelési lehetőségeit elemzi. Megállapítja, hogy korai esetekben kedvező eredmények érhetők el, és hogy a sebészi eltávolítás került előtérbe. Egyedileg megválogatott esetekben kiegészítő sugár- vagy gyógyszeres kezelés is szóba jön. Az előrehaladott eseteket a különböző kezelési lehetőségek együttes alkalmazásával kell kezelni. Ily módon a legtöbb esetben a szervek megmenthetők, anélkül, hogy a túlélést veszélyeztetnénk. Szerveltávolító műtét csak kivételesen és főleg kiújult daganatoknál jön szóba.

Kulcsszavak rák, szeméremtest, hüvely, melanoma, szarkóma

KEZDETI SZEMÉREMTESTRÁK Ebben a részben a szeméremtest különböző részeinek laphám eredetű rákos elváltozásait elemezzük.

A SZEMÉREMTEST DAGANATÁNAK ELLÁTÁSA A XX. század közepén a szeméremtestrákos betegek túlélését nagymértékben javította *Taussig* (1) és *Way* (2) úttörő munkássága, az „egy-tömbben” („en block”) végzett kiterjesztett szeméremtest és kétoldali comb-lágyéki (inguino-femoralis) nyirokcsomó eltávolítás bevezetése. Ahogy az várható volt, ebben a sokszor súlyos kísérőbetegségekben (magas vérnyomás, cukorbetegség, érbetegségek) szenvedő, általában idős betegcsoportban ez a módszer nagyon gyakran szövődémmel társult. A leggyakoribb szövődemény a sebfertőzés és bőrelhalás a betegek 50-65%-ánál, az alsóvégtagi vízenyő (nyirokpangás), vizelettartási nehézségek és nyirokcsomó tömlőképződés pedig 20-30%-ánál fordult elő (3-6). Emellett a betegek 1-2%-a 28 napon belül meghalt (3-4).

Levelezési cím:

Katherine Y. Look, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Section of Gynecologic Oncology
Indiana University, School of Medicine
Indiana Cancer Pavilion,
535 Barnhill Drive, Indianapolis, Indiana
46202, USA.

Távbeszélő (1 317) 274 8987 Távmásoló (1 317) 274 4878
E-posta klook@iupui.edu

Az idők változásával és a nők helyzetének módosulásával egyre több fiatal nő fordult orvoshoz szeméremtest-táji elváltozással, olyanokkal, amelyek korábban hosszú ideig rejtve maradtak. Mindez korábbi stádiumú betegség, fiatalabb korban történő felismeréséhez vezetett, ami miatt a kiterjesztett „egy-tömbben” végzett műtét lelki és nemi vonatkozásai is előtérbe kerültek. *DiSaia és mtsai* (7) vetették fel először, hogy kisebb elváltozásokhoz kevésbé gyökeres sebészeti megoldás is elegendő lehet. 20 betegüknek csak 10%-ánál volt szükség a hagyományos kiterjesztett műtetre, így a betegek 85%-ának nemi kielégülése megmaradt. Kiváló eredményekről számoltak be az 1 cm-nél kisebb átmérőjű, 5 mm-es mélységnél kevésbé beterjedő elváltozások széles, 3 cm-es szegéllyel való kimetszésével és felületes, a cribriform fascia feletti nyirokcsomók eltávolításával. Ugyanezen csoport hasonló szemléletmód alapján ellátott első 50 betegében csak 6 helyi kiújulás képződött, ezek közül 5 további sebészeti ellátással megmenthető volt (8). A szövődemény arány, a várakozásnak megfelelően, jóval a hagyományos kiterjesztett eljárásé alatt maradt (8).

Más intézmények szintén kiváló helyi eredményeket és alacsony szövődemény arányt tudtak felmutatni (9-12). *Hacker és mtsai* (9) azt találták, hogy 77 I stádiumú betegnél a helyi kiújulás 4%-os aránya megegyezik a kiterjesztett (n = 58) és a nem-kiterjesztett (n = 26) műtétesek csoportjában. *Burrell és mtsai* (10) 42 beteg ellátása során a 28 módosított szeméremtest eltávolításon átesett betegnél nem találtak helyi kiújulást. Az *MD Anderson csoport* (11) 84%-os öt éves túlélést és csak 31%-os műtéti szövődemény arányt, 10%-os helyi kiújulást találtak annál a 32 betegnél, akiket 1 mm-nél nagyobb mélybeterjedés miatt a kiterjesztett, a gát bonyójáig hatoló kimetszéssel kezeltek. Egyetlen beteget sem vesztek el. Egy visszatekintő tanulmányban 225 beteget vizsgáltak, ebből 134 beteget Bassett típusú műtéttel, 91-et pedig módosított szeméremtest eltávolítással kezeltek, az utóbbinál a kimetszést akkor tartották megfelelőnek, ha a sebészi szél 1-2 cm nagyságú volt. Az öt éves túlélés mindkét csoportban 76%-os volt, a betegségmentes túlélést pedig 82 illetve 84%-osnak találták (12). *Magrina és mtsai* (12) anyagában a szeméremtest szövődemények száma 36%-ról 11%-ra csökkent a módosított eljárás alkalmazásával.

Hacker és mtsai (9) közölték először a kétoldali nyirokcsomó és a szeméremtest daganat 3 külön metszésből történő eltávolítását. Kezdetben a meghagyott bőr-hidban jelentkező kiújulás

lástól való félelem miatt, különösen áttét-gyanús lágyéki nyirokcsomók esetén, a szakma vonakodott ezt a módszert alkalmazni. A módszer széleskörű elterjedése után tényleg leirtak ilyen kiújulásokat, de csak igen kis számban (5, 13-14). A hátrázott javulás a fertőzések szövödményekben, a vérvesztés és a kórházi tartózkodást illetően mind a betegek, mind a sebészek között népszerűvé tette ezt az eljárást (5, 15-18). *Hopkins és mtsai* (5) 14 év alatt kezelt 164 betegénél 64%-os sebszétválást találtak az egy-tömbben végzett eljárásnál, míg csak 38%-ot a külön metszéstől végzett beavatkozásnál. *Sutton és mtsai* (16) 1974 és 1988 között kezelt betegek anyagát feldolgozó visszatekintő tanulmányban a 3-metszéses módszert alkalmazva a vérvesztés csökkenését és a kórházi tartózkodás 30 napról 11 napra történő rövidülését igazolták. *Carramaschi és mtsai* (18) a külön metszéses eljárás és V-Y lebeny együttes alkalmazásával a szeméremtesti sebszétválást 68-ról 10%-ra, a lágyéki sebszétválást 78-ról 36%-ra, az átlagos kórházi tartózkodást pedig 39 napról 14 napra csökkentették. Végül a különmetszéses eljárás vált követendővé még a T2 és T3 elváltozásoknál is, mivel sem a kiújulás arányban, sem a túlélésben nincs különbség (17, 19).

Másik próbálkozás a szeméremtesti sebszétválás csökkentésére a lebenyplasztika alkalmazása, mellyel hosszabb műtéti idő mellett a sebszétválás 64-ről 26%-ra, a szeméremnyílás szűkület 23-ról 2%-ra, a házasélet zavara 50-ről 10%-ra csökkenthető (20).

A LÁGYÉKI NYIROKCSOMÓK ELLÁTÁSA *Taussing* (1) és *Way* (2) munkássága óta a lágyéki nyirokcsomók eltávolítását a szeméremtestrák kezelése elengedhetetlen részének tartjuk. Időszakosan kísérletek történtek ezen beavatkozás elhagyására, de ez elfogadhatatlan, 11-18%-os lágyéki kiújulási arányt eredményezett, mely rendszerint a betegek halálát jelentette, mivel a lágyék területén kiújult daganatok esetében, a betegek közül csak nagyon kevés menthető meg (9, 21-22). A nyirokcsomók eltávolításától a betegeknek csak azon kis csoportjánál tekinthetünk el, ahol a az elsődleges daganat mélybeterjedésének mértéke nem haladja meg az 1 mm-t. Itt a kiterjesztett helyi kimetszés egymagában is elégséges (23).

Szemben az elsőként *DiSaia és mtsai* (7) által javasolt egyénre szabottan alkalmazott kiterjesztett helyi kimetszéssel, mely jó eredményei és a szövödmények jelentős csökkenése miatt széles körben elfogadottá vált, a részleges lágyéki nyirokcsomó eltávolítás lehetőségét fenntartással fogadták. Ezt azoknál a betegeknél javasolták, akinél a cribriform fascia feletti nyirokcsomókban áttétet nem igazoltak. *Stehan és mtsai* (24) közölték a GOG eredményeket, melyben 121 I stádiumú, 5 mm-nél kisebb mélybeterjedésű, nyirokérbetörést nem mutató, laphámrákos betegnél módosított kiterjesztett szeméremtest eltávolítást és felületes lágyéki nyirokcsomó eltávolítást végeztek. Amennyiben a felületes nyirokcsomók negatívak voltak, a mélyeket nem távolították el. 19 kiújulás és 7 haláleset történt. A szeméremtesten kiújuló 10 betegből 8 további műtéttel megmenthető volt,

de a 7 lágyéki kiújuló közül 5 áldozatul esett betegségének. A GOG (24) azt a következtetést vonta le, hogy a mély nyirokcsomók eltávolítása feltehetőleg része a szeméremtestrák kezelésének. *Burke és mtsai* (25) közölték 1978 és 1994 közötti MD Anderson eredményeket, amelyben 76 I és II stádiumú, 15 mm-es mélybeterjedésű beteget 2 cm-es ép szegéllyel végzett, a mély bonyéig terjedő módosított kiterjesztett szeméremtest eltávolítással, és az elváltozás elhelyezkedésétől függően egy vagy kétoldali felületes lágyéki nyirokcsomó kiirtással kezelték. Nyirokcsomó áttétet a betegek 9%-ánál találtak. 9 (12%) gáttájéki kiújulás fordult elő, ezen betegek további kimetszéssel még gyógyíthatók voltak, de hárman a 4 lágyéki területen kiújult daganatos (korábban felületes nyirokcsomó negatív) beteg közül meghaltak. *Burke és mtsai* (25) úgy foglaltak állást, hogy a széles kiterjesztett kimetszés és a részleges lágyéki nyirokcsomó eltávolítás felajánlható a T1 és T2 stádiumú betegeknél.

A nyirokcsomó állapot előrejelző értékét régen felismerték, miszerint a nyirokcsomó-negatív betegeknél a túlélés 90%, míg ugyanez kevesebb, mint 50%, ha a nyirokcsomók érintettek (26). Később a *Morton és mtsai* (27) által bőr melanómánál bevezetett őrszem (sentinel) nyirokcsomó feltérképezést a szeméremtestráknál is megpróbálták. Ezzel a módszerrel lehetőség nyílik arra, hogy a nyirokcsomó eltávolítással kapcsolatos szövödmények arányát csökkentjük, anélkül hogy a kezelés hatásosságát kockáztatnánk. A nyirokcsomó eltávolítás ugyanis csak azoknál indokolt, akiknél az őrszem nyirokcsomóban daganatos sejtek találhatók. *Levenback és mtsai* (28) isosulfan blue használatával azonosították az őrszem nyirokcsomókat kilencből hét betegnél, ill. 12-ből 7 lágyék esetén. Minden betegnél teljes nyirokcsomó eltávolítás történt. Két pozitív őrszem nyirokcsomót találtak, és nem volt hamis negatív őrszem nyirokcsomó. A két beteg közül, akinél őrszem nyirokcsomó nem volt azonosítható, az egyiknél korábban széles helyi kimetszés történt, a másiknál valószínűleg a medencei nyirokcsomókba történt a nyirokelvezetés. Ez a kutatócsoport javasolta, hogy amennyiben végül a őrszem nyirokcsomó feltérképezés elfogadottá válik, azoknál a betegeknél, akiknél a őrszem nyirokcsomó negatív, a teljes nyirokcsomó eltávolítás elhagyható, s így a sebfertőzés és a végtag nyirokduzzanata elkerülhetővé válik. Az MD Anderson ezen kutatócsoportja mostanában egészítette ki eredményeit, miszerint 52 beteg 88%-ánál lehetséges volt az őrszem nyirokcsomók azonosítása (29). A korábbi eredmények szerint 12 lágyékból 2-ben, melyek áttétnek bizonyultak, nem tudták azonosítani az őrszem nyirokcsomókat. Az 1995 utáni eredmények szerint azonban képesek voltak 26-ból 25 lágyéki őrszem nyirokcsomó azonosítására. Más kutatócsoportok technécium^{99m} lymphoscintigráfia alkalmazásával, hamis negatív leletek nélkül voltak képesek az őrszem nyirokcsomók azonosítására (30-31). Mindkét kutatócsoport hangsúlyozza a tanulási folyamat jelentőségét a sugárzó anyag beadásának és a nyirokcsomók eltávolításának időzítését illetően, a legkisebbre csökkentve a háttérsugárzást és a legnagyobbra növelve az őrszem nyirokcsomók azonosításának esélyét. *Van der Zee* (32) egy holland kutatócsoport eredményeit foglalta össze.

Ebben 47 szeméremtestrákos betegnél végeztek lymphoscintiográfiát, amelyhez technécium⁹⁹-et használták. 86 lágyéki területen próbálták ki a módszert, ebből 23 áttétes nyirokcsomót azonosítottak. A vizsgálat negatív előrejelző értéke 100%-os volt.

A GOG most folytat egy előretekintő vizsgálatot a műtét közbeni nyirokcsomó feltérképezés és őrszem nyirokcsomó azonosítás terén. Korai stádiumú (kisebb, mint 2 cm-es daganat) szeméremtest rákos betegeknél, klinikailag épnek látszó lágyéki nyirokcsomók esetében a műtét közben isosulfan blue (és/vagy technécium⁹⁹ mérése gamma kamerával) festést alkalmaznak, és ezután a daganat elhelyezkedésétől függően egy- vagy kétoldali nyirokcsomó eltávolítást végeznek.

ELŐREHALADOTT SZEMÉREMTESTRÁK Korábban a szeméremtest laphámrákját sugárérzékeny betegségek tartották, így az előrehaladott stádiumban jelentkező betegek egyetlen esélyét a sokszor a húgy-, ill. végbélzáróizmot is magában foglaló fokozottan kiterjesztett sebészet jelentette. *Hopkins és mtsai* (33) egy intézetben belüli tapasztalatai szerint 19 exenterációval kezelt betegnél az 5-éves túlélés 60% volt. Műteti halálozásuk nem volt, de a betegek több, mint 50%-ánál lépett fel szövődmény, és a nyirokcsomó-pozitív betegek egyike sem maradt életben. *Miller és mtsai* (34) tették közzé azokat az MD Anderson eredményeket, melyek szerint 21 exenterált betegnél az ötéves túlélés az elsődleges daganattal kezelteknél 70% volt, a kiújulás miatt kezelteknél pedig 38%. Nem volt műteti halálozás, de gyakori volt a hosszú kórházi tartózkodás, és gyakran volt szükség vérátömlesztésre is. Mindezek alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az előrehaladott stádiumban jelentkező betegek kezelésében az első lépés a korszerű sugárkezelés kellene legyen, a kiterjesztett szerveltávolító sebészetet csak a központi, nyirokcsomó-negatív kiújulások esetén kellene alkalmazni.

Boronow (35) vetette fel először, hogy előrehaladt szeméremtest daganatok sugárkezelése a daganat megkisebbitésével megnyithatja az utat a kevésbé kiterjesztett műteti eljárások alkalmazásához, ily módon megkímélve a húgy- ill. végbélzáróizmot. Egy kiegészítő közleményében 26 betegből 14-et külső és üregi besugárzással, 11-et üregi sugárkezelést követő sebészi beavatkozással kezeltek, 65%-os túlélést talált a 1-11 éves követés alatt (36). Megjegyzésre érdemes, hogy a végleges szövettan 42%-ban már nem tudott visszamaradt daganatot kimutatni. *Hacker és mtsai* (37) 8 beteget kezeltek 44-54 Gy külső besugárzással, majd a daganatágy sebészi eltávolításával, 62%-os betegségmentes túlélést találtak a 15 hónaptól 10 éves követés mellett. Ezek a korai, ígéretes eredmények késztették a GOG-ot (38) egy fázis II vizsgálat elindítására, hogy meghatározzák, hogy a műtét előtti besugárzás lehetővé teszi-e a túlzott sebészi megoldás elkerülését. A záróizom eltávolítása nélkül nem műthető 73 előrehaladott szeméremtest rákos beteget váltott szakaszokban 5-fluorouracil, cisplatin és 47,6 Gy besugárzással kezeltek, majd a daganatágy kimetszését és kétoldali nyirokcsomó eltávolítást végeztek. Amennyiben a nyirokcsomók pozitívak voltak, a lágyék területét is besugárzták. A 71 érté-

kelhető betegnél 46,5%-os teljes daganat visszafejlődést találtak, a daganatágyban daganatsejtek már nem voltak. Csak két beteget nem tudtak megműteni, és csak 3 betegnél volt elkerülhetetlen a záróizom eltávolítása. Mindez azt sugallta, hogy a műtét előtti gyógyszeres és sugárkezelés megfelelő, és elkerülhetővé teszi a szerveltávolításos sebészi beavatkozást a betegek jó részénél. Ugyanez a GOG kutatócsoport hasonló kezelési módszert alkalmazva 23 műthetetlen betegnél 37%-os betegségmentes túlélést talált, ellentétben *Hopkins és mtsai* (33) korábbi közleményével, ahol az exenteratio egyetlen nyirokcsomó pozitív beteg gyógyulását sem eredményezte.

SZEMÉREMTEST MELANOMA A melanoma a második leggyakoribb daganat a szeméremtesten, mely az elsődleges szeméremtest daganatok alig több, mint 10%-át teszi ki (39). A mélybeterjedés mértéke a legfontosabb előrejelző tényező (39-41). Régen a hagyományosan választandó sebészi kezelés az egytöbbször végzett kiterjesztett szeméremtest és kétoldali nyirokcsomó eltávolítás volt, mellyel 30-54%-os túlélés érhető el (40-41). Mindemellett a 80-as évek végén több szerző is javasolta, hogy a korai, felszínes melanomák széles helyi kimetszéssel is kezelhetőek, az előrehaladottabb melanomák esetén pedig már olyan nagy a távoli áttétek esélye, hogy kiterjesztett műtéttel sem lehet a helyi kiújulás arányát vagy az 5-éves túlélést javítani (42-43). *Davidson és mtsai* (42) 32 betegnél 25%-os ötéves túlélést találtak. 11 beteg esett át gyökeres szeméremtest eltávolításon, de csak egy beteg élt 10 évig, így javasolta a szokott módon végzett kiterjesztett szeméremtest eltávolítás elhagyását. *Rose és mtsai* (43) közlése szerint az elsődleges daganat eredményesen kezelhető a betegek 75%-ánál, ahol a mélybeterjedés mélysége kevesebb, mint 2 mm, és a kimetszési szél legalább 2 cm. Ez a kimetszés szempontjából megfelel a bőr melanomák ellátásának. *Look és mtsai* (44) egy intézetben belül kezelt 14 betegnél azt találták, hogy mind a 7 beteg, akiknél a mélybeterjedés kevesebb volt, mint 1,75 mm, daganatmentes maradt, míg mind a 9 betegnél, akiknél a daganat ennél mélyebbre terjedt, a daganat kiújult, közülük 7-nél távoli áttét is jelentkezett annak ellenére, hogy a kilencből nyolc kiterjesztett műtéten esett át. *Phillips és mtsai* (45) tájékoztatták a GOG-ot 71 értékelhető szeméremtest melanomás betegről, akik közül 34 kiterjesztett részleges, 37 pedig kiterjesztett teljes szeméremtest eltávolításon esett át. Ezek közül 56 betegnél a lágyéki nyirokcsomókat is kiirtották, és azt találták, hogy a nyirokcsomók érintettsége függött az elsődleges daganat elhelyezkedésétől és a nyirok-érregek daganatos voltától. Ebben a nagy beteganyagban a mélybeterjedés mélysége mégsem volt előrejelző a nyirokcsomó áttéteket illetően, és az egyetlen tényező, amely előjelezte a kiújulás-mentes túlélést, az a daganatnak az AJCC (American Joint Committee on Cancer) stádiuma. *Phillips és mtsai* (45) azt a tanulást vonták le, hogy a szeméremtest melanoma a többi bőr melanomához hasonlóan viselkedik.

Bár gyakran végeznek nyirokcsomó eltávolítást szeméremtest melanomában, annak hasznosságát két nem-szeméremtest

melanomás betegeken végzett tanulmány megkérdőjelezte, nem tudtak kimutatni semmilyen előnyt, összehasonlítva a megelőző célzatú nyirokcsomó kiirtást és a kiújulás esetén végzett nyirokcsomó eltávolítást (46-47). Mindemellett a *Morton és mtsai* (27) által elsőként 1992-ben leírt őrszem nyirokcsomó mintavételi eljárás segít a nyirokcsomó-negatív betegeknek, hogy elkerülhessék a teljes nyirokcsomó kiirtással járó szövődeményeket, és lehetővé teszi, hogy azokat a betegeket, akiknél a nyirokcsomókban mikroszkópos nagyságú daganat található, klinikai vizsgálatokba bevonjuk, melynek során ígéretes kiegészítő gyógyszeres kezelést, mint pl. az alfa 2-b interferon, adunk (48-49).

SZEMÉREMTES SZARKÓMA A szeméremtest szarkómás elváltozása nagyon ritka, így még nagyobb intézményekben sem kezelnek olyan számú beteget, hogy kezelési szempontból különbséget lehetne tenni a szeméremtest szarkóma különböző formái között. *Aartsen és Albus-Lutter* (50) a Holland Rák Intézetből 47 szeméremtest szarkómás betegnél azt tapasztalták, hogy a betegség viselkedése nem különbözik az egyéb lágyrész szarkómák viselkedésétől. A széles kimetszés a legalkalmasabb a helyi kiújulás elkerülésére, a megelőző nyirokcsomó eltávolítás nem javasolt. *Curtin és mtsai* (51) a Memorial-Sloan-Ketteringből 9 szeméremtest szarkómás betegnél azt találták, hogy a daganat érettsége (grade) volt a legfontosabb előrejelző tényező, és hogy az elsődleges kezelés a sebészi eltávolítás, kiegészítő sugárkezelés csak a rosszul differenciált formáknál célszerű. A jól differenciált daganatok kiújulásainál helyi kimetszés és sugárkezelés javasolt.

A HÜVELY LAPHÁMRÁKJA A lehetséges sebészi beavatkozást, mely gyógyító célzatú, és amellyel a vizelet- és székletviszogatási nehézségek elkerülhetők, a végbél és a hólyag közelsége behatárolja, ezért a hüvely laphámrákját általában besugárzással kezelték. Mégis van jó pár sebészi közlés, amelyekben kiváló, 75-100%-os túlélést értek el I stádiumú laphámrákos betegek kezelésekor (52-57). A hüvely felső részében lévő kisebb daganatok felső hüvelyeltávolítással, kiterjesztett méheltávolítással és kétoldali kismencedencei nyirokcsomó kiirtással, míg a hüvely alsó szakaszán lévők részleges hüvelyeltávolítással összekötött kiterjesztett szeméremtest és lágyéki-combi nyirokcsomó eltávolítással kezelhetők (52-53, 57). Bár előrehaladott hüvelyrák kezelhető exenterációval, mégis a szerzők többsége, tekintettel arra, hogy ezen beavatkozás nem szervkiméltő, csak sugárkezelés után jelentkező központi kiújulások kezelésére javasolja.

A HÜVELY VILÁGOSSEJTES MIRIGYRÁKJA (CCAV) A Diethylstilbestrol által okozott világossejtés hüvelyrákról megjelent legelső közlések óta, ezen szerencsétlen fiatal nők meggyógyítása volt a fő cél (58). *Herbs és mtsai* (59) által közölt 142 I stádiumú CCAV-os (clear cell adenocarcinoma of the vagina) betegnél 87%-os túlélést sikerült elérni, azonban legnagyobb többségüknél (n = 117) kiterjesztett műtetre volt szükség, mely a későbbi teherbeesést eleve kizárta.

Hudson és mtsai (60) voltak az elsők, akik a termékenység megőrzésére törekvő sebészi megoldásról adtak hírt egy, a hüvely mellső áthajlásában jelentkező CCAV-os betegnél, melyet kiterjesztett méhnyak (trachelectomia) és részleges hüvelyeltávolítással, késleltetett félvékony bőrátültetéssel, a hashártya-megnyitás nélküli kismencedencei nyirokcsomó eltávolítással és a húgyhólyag részleges kimetszésével kezelték. Ez a beteg később sikeresen gyermeket szült. Mégis csak *Senekjian és mtsai* (62) 1987-es közleményében 176 beteg kezelésének kapcsán foglaltak állást határozottan, hogy a helyi besugárzás és helyi kimetszés párosításával, azaz mérsékelt kezeléssel elérhető 92%-os túlélés megfelel a hagyományos kiterjesztett sebészet eredményeinek. *Senekjian és mtsai* (62) azt is hangsúlyozták, hogy helyi kimetszés egyedüli alkalmazása a 45%-os helyi kiújulási arány miatt nem elfogadható. Mivel *Herbst és mtsai* (58) közleménye után már egyetlen terhesnek sem adtak DES-t a terhesség megőrzésének érdekében, és mivel a CCAV-os betegek jó része 30 éves kor alatt kerül felfedezésre, manapság egyre kevesebb ilyen beteggel találkozunk. A tapasztalatok azonban fontosak, mert a termékenység megőrzésének kérdése miatt az ezen betegeken nyert tapasztalatok ráirányították a sebészek figyelmét a szervmegtartó műtéti megoldásokra.

HÜVELY MELANOMA A hüvely melanoma igen ritka, és elhelyezkedése miatt gyakran olyan előrehaladott stádiumban kerül felfedezésre, mely az alkalmazott kezeléstől függetlenül igen behatárolja a gyógyulás lehetőségét. A legtöbb közlemény 0-30%-os túlélésekről számol be akár helyi, akár kiterjesztett eltávolítás történet (63-66). Mégis két tanulmány exenterációval kezelt betegeknél 75%-os kétéves túlélést talált (67-68).

Chung és mtsai (63) és *Bonner és mtsai* (64) közleményei elemzik azokat a megfontolásokat, miszerint bár kiterjesztett sebészi kezeléssel a helyi kiújulás csökkenthető, azonban az elhelyezkedésből adódó mélybe terjedés megnöveli a távoli áttétek esélyét. *Levitan és mtsai* (69) áttekintették az irodalomban közölt 80 esetet, és azt találták, hogy bár a gyökeres megoldás növelte a kétéves túlélést, az ötéves 8,4%-os túlélés már teljesen független volt a műtéti kiterjesztés fokától. Még *van Nostrand és mtsai* (68) anyagában is a kiterjesztett műtéttel kezelt betegek 75%-a végül áldozatul esett a betegségnek. Ők 119 beteg kezelése alapján azt találták, hogy bár a kiterjesztett műtét után a 48%-os kétéves túlélés jobb, mint a 20%-os, mely a visszafogott megoldás mellett jellemző, mégis a távoli áttétek gyakorisága miatt csak azoknál a betegeknél érdemes kiterjesztett műtétet alkalmazni, akiknél az elváltozás nagysága nem haladja meg a 10 cm²-t. *Irvin és mtsai* (66) a helyi kimetszés és sugárkezelés párosítását javasolják a daganat helyi kezelésére, s így a túlzottan kiterjesztett sebészettel járó megbebetegedés elkerülhető ezeknél a betegeknél, akiknél a távoli áttét esélye igen nagy.

HÜVELY SZARKÓMA A hüvely szarkóma olyan ritka, hogy egyetlen vizsgáló egész pályafutása alatt sem találkozik néhány betegnél többel. A betegek jó része gyermekek közül ke-

rül ki. 1985 előtt *Hilgers* (70) 21 betegnél és *Copeland és mtsai* (71) 10 betegnél 70%-os túlélést találtak, igaz ugyan, hogy a betegek jó része exenteráción esett át. Említést érdemel, hogy mindkét betegcsoportban a túlélők actinomycin-D alapú többgyógyszeres sejtmérgező kezelést kaptak.

Korábban, 10-nél kisebb betegszámú közleményekben, ahol a sebészi kezelés előtt szintén gyógyszeres kezelést adtak, hasonló 75-100%-os túlélést közöltek, de a betegek jó részénél nem volt szükség szerveltávolító műtetre (72-74). Ezek a kedvező eredmények az együttműködő kutatókat arra késztették, hogy a bevezető (neoadjuvans) daganatpusztító gyógyszeres kezelés szerepét egy előrejelző vizsgálat keretében tanulmányozzák, és megvizsgálják, hogy kevésbé gyökeres sebészeti megoldással a vizelet- és székletartási elégtelenség elkerülhetővé válik-e, javítva ezzel a betegek életminőségét. *Hays és mtsai* (75) 1985-ben 24 rhabdomyosarkómás betegről közöltek adatokat, ahol a betegek vincristin-actinomycin-cyclophosphamid (VAC) +/- doxorubicin együttes gyógyszeres kezelést kaptak műtét előtt. A 24 betegnél 95%-os túlélés volt elérhető, 6 kiújulással, 1 halállal, és csak 2 betegnél volt szükség szerveltávolító műtetre. *Flamant és mtsai* (76) 100%-os túlélést találtak 11 hüvely szarkómás betegnél, akiket bevezető VAC vagy MOPP több-gyógyszeres és üregi sugárkezelésben részesítettek, mindössze egy beteg lett terméketlen az alkalmazott műtétől. A szerzők azt javasolták, hogy a megbetegedések további csökkenése lenne várható azáltal, ha a műtét előtti üregi sugármennyiséget 1 Gy/óránál kisebbre vennék 50-60 Gy összmennyiség alkalmazása mellett. *Andrassy és mtsai* (77) mostanában számoltak be 85%-os túlélési arányról, melyet 24 beteg adriamycin-cisplatin-vincristin-actinomycin-D-cyclophosphamid műtét előtti adásával értek el. Ebben a betegcsoportban 2 beteg a gyógyszeres kezelés következtében, egy átletes betegsége miatt halt meg, mindenesetre a 17 beteg közül, akik meggyógyultak, csak hétnél volt szükség műtetre, és közülük is hatnál már nem volt élő daganatsejt az eltávolított szövetekben.

A felnőtteknél megjelenő hüvely szarkóma szintén igen ritka, de sajnos nem olyan gyógyszerérzékeny, mint a gyermekek betegsége. *Peter és mtsai* (78) közleményében 17 felnőtt hüvely szarkómás beteg 35%-a esett át korábban besugárzáson méhnyakrák miatt. Ebben a betegcsoportban csak az exenteráción átesett 4 betegből volt 3 túlélő.

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt ötven évben nyilvánvalóvá vált, hogy a szeméremtest és a hüvely rosszindulatú daganatainak kezelésénél a szervkímélő megoldásoknak létjogosultságuk van. A betegség természetes lefolyásának jobb megismerése, ahogy az a hüvelyi melanómánál megfigyelhető, lehetővé teszi, hogy betegeinket jobban tájékoztathassuk a kiterjesztett megoldás korlátairól. A több-támadáspontú megközelítés üregi sugárkezeléssel és széles helyi kimetszéssel lehetővé teszi a termékenység megőrzését a világossejtes hüvely mirigyirákos betegeknél. Új módszerek, mint pl. a műtét előtti sejtpusztító

gyógyszeres kezelés a gyermekkori hüvely szarkóma kezelésben, órszem nyirokcsomó feltérképezés a szeméremtest lap-hámrák és melanoma esetén, lehetővé teszi sebészetünk ésszerű visszafogottságát. Ahogy egykoron az építészek szembesültek vele, hogy a kevés néha több, a sebészek szintén méltányolhatnák, hogy a visszafogottság jobb életminőséghez vezethet, anélkül hogy a beteg életkilátásait csökkentené.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Dr. Újvári Attilának (Fővárosi Szent István Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest) a közlemény lefordításáért.

IRODALOM

1. Taussig FJ. Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1940; 47:764.
2. Way S. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79:692.
3. Rutledge F, Smith JP, Franklin EW. Carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:1117-1130.
4. Cavanagh D, Fiorica JV, Hoffman MS, Roberts WS, Bryson SC, LaPolla JP, et al. Invasive carcinoma of the vulva. Changing trends in surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3):1007-1015.
5. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. Radical vulvectomy. The decision for the incision. *Cancer* 1993; 72(3):799-803.
6. Sarosi Z, Bosze P, Danczig A, Ringwald G. Complications of radical vulvectomy and adjacent lymphadenectomy based on 58 cases of vulvar cancer. *Orvosi Hetilap* 1994; 135(14):743-746.
7. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133(7):825-832.
8. Berman ML, Soper JT, Creasman WT, Olt GT, DiSaia PJ. Conservative surgical management of superficially invasive stage I vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989 35(3):352-357.
9. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Leuchter RS. Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1984; 63(2):155-162.
10. Burrell MO, Franklin EW III, Champion MJ, Crozier MA, Stacy DW. The modified radical vulvectomy with groin dissection: an 8-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(3):715-722.
11. Burke TW, Stringer CA, Gershenson DM, Edwards CL, Morris M, Wharton JT. Radical wide excision and selective inguinal node dissection for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):328-332.
12. Magrina JF, Gonzalez-Gosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC, et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. *Gynecol Oncol* 1998; 71(1):116-121.
13. Schulz MJ, Penalver M. Recurrent vulvar carcinoma in the intervening skin bridge in early invasive stage I disease treated by radical vulvectomy and bilateral groin dissection through separate incisions. *Gynecol Oncol* 1989; 35(3):383-386.
14. Flannelly GM, Foley ME, Lenehan PM, Kelehan P, Murphy JF, Stronge J. En bloc radical vulvectomy and lymphadenectomy with modifications of separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1992; 79(2):307-309.
15. Helm CW, Hatch K, Austin JM, Partridge EE, Soong JJ, Elder JE, et al. A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 46(2):150-156.

16. Sutton GP, Miser MR, Stehman FB, Look KY, Ehrlich CE. Trends in the operative management of invasive squamous carcinoma of the vulva at Indiana University 1974-1988. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1472-1478.
17. Siller BS, Alvarez RD, Conner WD, McCullough CH, Kilgore LC, Partridge EE, et al. T2/3 vulva cancer: a case-control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57(3):335-339.
18. Carramaschi R, Ramos ML, Nisida AC, Ferreira MC, Pinotti JA. V-Y flap for perineal reconstruction following modified approach to vulvectomy in vulvar cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65(2):157-163.
19. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, Dvoretzky PM. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1):80-86.
20. Landoni F, Proserpio M, Maneo A, Cormio G, Zanetta G, Milnai R. Repair of the perineal defect after radical vulvar surgery: direct closure versus skin flaps reconstruction. A retrospective comparative study. *Aus NZ J Obstet Gynaecol* 1995; 35(3):300-304.
21. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24(2):389-396.
22. Tilmans AS, Sutton GP, Look KY, Stehman FB, Ehrlich CE, Hornback NB. Recurrent squamous carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1283-1289.
23. Kelley JL, Burke TW, Tornos C, Morris M, Gershenson M, Silva EG, Wharton JT. Minimally invasive vulvar carcinoma: an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44(3):240-244.
24. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 79(4):490-497.
25. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 57(2):215-220.
26. Farias-Eisner R, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, et al. Conservative and individualized surgery for early squamous carcinoma of the vulva: the treatment of choice for Stage I and Stage II (T1-2 N0-1M0) disease. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):55-8.
27. Morton DL, Wen Dr, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
28. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84(2):163-167.
29. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bevers MW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, et al. Intraoperative lymphatic mapping of the vulva with blue dye presented at the 31st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, February 5-9, 2000, San Diego. Abst 18.
30. Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 66(3): 425-428.
31. Terada KY, Coel MN, Ko P, Wong JH. Combined use of intraoperative lymphatic mapping and lymphoscintigraphy in the management of squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 1998; 70(1):65-69.
32. Van der Zee A, Hullu JD, Verheijen R, Piers B, Koops HS, Pipers H, et al. Sentinel lymph node (sln) detection in early stage squamous cell cancer of the vulva. Presented at the 31st Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists, February 5-9, 2000, San Diego. Abst 19.
33. Hopkins MP, Morley GW. Pelvic exenteration for the treatment of vulvar cancer. *Cancer* 1992; 70(12):2835-2839.
34. Miller B, Morris M, Levenback C, Burke TW, Gershenson DM. Pelvic exenteration for primary and recurrent vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 58(2):202-205.
35. Boronow RC. Therapeutic alternative to primary exenteration for advanced vulvovaginal cancer. *Gynecol Oncol* 1973; (1):233-255.
36. Boronow RC. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvo-vaginal cancer: rationale and results. *Cancer* 1982; 49:1085-1091.
37. Hacker NF, Berek JS, Juillard JF, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984; 54:2056-2061.
38. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemo-radiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(1):79-85.
39. Chung AF, Woodruff JM, Lewis JL Jr. Malignant melanoma of the vulva: a report of 44 cases. *Obstet Gynecol* 1975; 45:638-646.
40. Podratz KC, Gaffey TA, Symmonds RE, Johansen KL, O'Brien PC. Melanoma of the vulva: an update. *Gynecol Oncol* 1983; 16:153-168.
41. Jaramillo BA, Ganjei P, Averette HE, Uwe-Sevin B, Lovecchio JL. Melanoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1985; 66:398-401.
42. Davidson T, Kissin M, Westbury G. Vulvo-vaginal melanoma: should radical surgery be abandoned? *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:473-476.
43. Rose PG, Piver S, Tsukada Y, Lav T. Conservative therapy for melanoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:52-55.
44. Look KY, Roth LM, Sutton GP. Vulvar melanoma reconsidered. *Cancer* 1993; 72(1):143-146.
45. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1994; 73(10):26-32.
46. Veronesi V, Adamus J, Bandiera DC, Brennhold IO, Caceres E, Cascinelli N, et al. Inefficiency of immediate node dissection in stage 2 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297:627-630.
47. Sim FH, Taylor WF, Ivins JC, Pritchard JC, Sovle EH. A prospective randomized study of the efficiency of routine elective lymphadenectomy in management of malignant melanoma. *Cancer* 1978; 41:948-956.
48. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1864. *J Clin Oncol* 1996; 14:7-17.
49. Reintgen D. The role of elective lymph node dissection in malignant melanoma: who should undergo this nodal staging procedure. *J Am Coll Surg* 1999; 189(2):224-232.
50. Aartsen EJ, Albus-Lutter CE. Vulvar sarcoma: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1994; 56(3):181-189.
51. Curtin JP, Saigo P, Slucher B, Venkatraman ES, Mychalczak B, Hoskiss WJ. Soft-tissue sarcoma of the vagina and vulva: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1995; 86(2):269-272.
52. Ball HG, Berman ML. Management of primary vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982; 14:154-163.

53. Rubin SC, Young J, Mikuta JJ. Squamous carcinoma of the vagina: treatment, complications, and long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 1985; 20:346-353.
54. Peters WA, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive carcinoma of the vagina: a distinct clinical entity? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:505-507.
55. Peters WA, Kumar NB, Morley GW. Carcinoma of the vagina factors influencing treatment outcome. *Cancer* 1985; 55:892-897.
56. Gallup DG, Talledo EO, Shah KJ, Hayes C. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol* 1987; 69:782-785.
57. Davis KP, Stanhope CR, Garton CR, Atkinson EJ, O'Brien PC. Invasive vaginal carcinoma: analysis of early-stage disease. *Gynecol Oncol* 1991; 42:131-136.
58. Herbst AL, Scully RD. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence: a report of seven cases including six clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer* 1970; 25:745-757.
59. Herbst AL, Norusis MJ, Rosenow PJ, Welch WR, Scully RE. An analysis of 346 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix with emphasis on recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 1979; 7:111-122.
60. Hudson CN, Crandon AJ, Baird PJ, Willcocks D. Preservation of reproductive potential in diethylstilbestrol-related vaginal adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:375-377.
61. Hudson CN, Findlay WS, Roberts H. Successful pregnancy after radical surgery for diethylstilboestrol (DES)-related vaginal adenocarcinoma. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:818-819.
62. Senekjian EK, Frey EW, Anderson D, Herbst AL. Local therapy in stage I clear cell adenocarcinoma of the vagina. *Cancer* 1987; 60:1319-1324.
63. Chung AF, Casey MJ, Flannery JT, Woodruff JM, Lewis JL Jr. Malignant melanoma of the vagina—a report of 19 cases. *Obstet Gynecol* 1980; 55:720-727.
64. Bonner JA, Perez-Tamayo C, Reid GC, Roberts JA, Morley GW. The management of vaginal melanoma. *Cancer* 1988; 62:2066-2072.
65. Reid GC, Schmidt RW, Roberts JA, Hopkins MA, Barrett RJ, Morley GW. Primary melanoma of the vagina. A clinico-pathologic analysis. *Obstet Gynecol* 1989; 74:190-199.
66. Irvin WP, Bliss SA, Rice LW, Taylor PT, Andersen WA. Malignant melanoma of the vagina and locoregional control: radical surgery revisited. *Gynecol Oncol* 1998; 71:476-480.
67. Geisler JP, Look KY, Moore DH, Sutton GP. Pelvic exenteration for malignant melanomas of the vagina or urethra with over 3 mm of invasion. *Gynecol Oncol* 1995; 59:338-341.
68. Van Nostrand KM, Lucci JA, Schell M, Berman ML, Manetta A, DiS-
aia PJ. Primary vaginal melanoma improved survival with radical pelvic surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55:234-237.
69. Levitan Z, Gordon AN, Kaplan AL, Kaufman RH. Primary malignant melanoma of the vagina. Four cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 1989; 33:85-90.
70. Hilgers RD. Pelvic exenteration for vaginal embryonal rhabdomyosarcoma: a review. *Obstet gynecol* 1975; 45:175-180.
71. Copeland LJ, Gershenson DM, Saul PB, Sneige N, Stringer CA, Edwards CL. Sarcoma botryoides of the female genital tract. *Obstet Gynecol* 1985; 66:262-266.
72. Kilman JW, Clatworthy HW, Newton WA, Grosfeld JL. Reasonable surgery for rhabdomyosarcoma. A study of 67 cases. *Ann Surg* 1973; 178:346-351.
73. Piver MS, Barlow JJ, Wang JJ, et al. Combined radical surgery, radiation therapy, and chemotherapy in infants with vulvo-vaginal embryonal rhabdomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1973; 42:522.
74. Kumar APM, Wrenn EL, Fleming ID, Hustu HO, Pratt CB. Combined therapy to prevent complete pelvic exenteration for rhabdomyosarcoma of the vagina or uterus. *Cancer* 1976; 37:188-122.
75. Hays DM, Shimada H, Raney HB Jr, Tefft M, Newton W, Crist WM, et al. Sarcomas of the vagina and uterus: the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Ped Surg* 1985; 20:718-724.
76. Flamant F, Gerbaulet A, Nihol-Fekete C, Valteau-Couanet D, Chas-sagne D, Lemerle J. Long term sequelae of conservative treatment by surgery, brachytherapy and chemotherapy for vulvar and vaginal rhabdomyosarcoma in children. *J Clin Oncol* 1990; 8:1847-1853.
77. Andrassy RJ, Hays DM, Raney RB, Weiner ES, Lawrence W, Lobe TE, et al. Conservative surgical management of vaginal and vulvar pediatric rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. *J Ped Surg* 1995; 30:1034-1037.
78. Peters WA, Kumar NB, Andersen WA, Morley GW. Primary sarcoma of the adult vagina: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1985; 65:699-704.

Melyik nő ne szeretné, ha 45 éves kora fölött is összesúgnának mögötte:

Tiszta lánnya...



A fiatalság megőrzése, a szépség megóvása ebben a korban már nemcsak a nőkön múlik, hiszen a hormonális változások szinte mindenhol éreztetik hatásukat a női szervezetben. A Climen 28 új hatóanyag kombinációja most minden eddiginél finomabb eszköz az orvos kezében, hogy észrevétlenül tehesse páciensei számára

a menopauzát, különleges előnyöket nyújtva a nők számára.

A Climen 28 azonban több, mint egy újfajta hormonpótló készítmény. Sikerének titka az a hatóanyag, amely a Diane 35-ben már bizonyított, amely segít valóra váltani minden középkorú nő legtitkosabb vágyát: megőrizni a szépséget a változó korban is.



elsőszerelem,
elsőtabletta...



Az első 75/20 µg-os tablettá a legfiatalabbaknak

Milyen tablettát ajánlana egy fiatal lánynak? Természetesen a lehető legalacsonyabb hormontartalmút, amely emellett nagyon megbízható is. A Schering új tablettája, a Meliane elsőként bizonyítja, hogy 100 µg-nál kevesebb hormon is elegendő lehet egy tablettában!

A leglényegesebb különbség a Meliane és a hasonló 20 µg-os készítmények között a gesztoden hatóanyag, amely lehetővé teszi a biztos ovulációgátlást, a kiváló cikluskontrollt, és a mellékhatások elenyészően ritka előfordulását ilyen alacsony hormontartalom mellett is. És pont ez az, amire a legfiatalabb pácienseknek, a tizenéveseknek szüksége van. Mert nekik a legfontosabb, hogy az első szerelem – és az első tablettá – ne okozzon csalódást...




Meliane

Biztonságban
éjjel
nappal

SCHERING
fogamzásgátlás


www.schering.hu

*Csökkentettük az
ösztrogén mennyiségét,
hogy letörjük
a hormonpótló kezelés töviseit*



Vérzésmentes ciklus

Jobb tolerálhatóság

Jobb beteggyüttműködés

*Az első kis dózisú
vérzésmentes ciklust biztosító
transzdermális hormonpótló készítmény*

Estragest TTS[®]
17 β -oestradiol + NETA



HORMONPÓTLÓ
KEZELÉS



VÁLTOZÓ KORÚ
NŐKNEK

Estragest TTS tapasz

Hatóanyag: 15 mg norethisteronum aceticum micronisatum (NETA) és 5 mg oestradiol hemihydricum (E2) 10 cm²-es tapaszonként.
Javallatok: Oestrogen-hiány okozta panaszok és tünetek (pl. hőhullám, alvászavar, kedélytűlélés továbbá az urogenitális nyálka-hártya atrophia) enyhítése. Az Estragest TTS tapasz a korábban nem hysterectomizált, legalább 2 évvel a menopausa után levő nők számára javallt.
Ellenjavallatok: Ismert tüdőrákosság vagy a tapasz összetevőivel szemben. Ismert vagy feltételezett emlőcarcinoma, endometriumcarcinoma, vagy más oestrogen dependens

neoplasia; ismeretlen eredetű rendellenes hüvelyi vérzés; súlyos májbetegség; porphyria; aktív vagy a kórelőzményben szereplő mélyvénás thrombosis és más thromboembolias betegségek. **Adagolás és alkalmazás:** A tapaszokat hetente kétszer – azaz 3-4 naponként a régiót eltávolítva és újat felragasztva – kell alkalmazni. Bővebb információ érdekében a készítmény felírása előtt tanulmányozza a részletes alkalmazási előírást. **Mellékhatások:** Nagyon gyakran: multijellegű erythema és irritáció a tapasz felragasztásának helyén, pruritus vagy anekúli, emlődésülés. Gyakran: fejfájás, hányinger, hasi görcsök, puffadás, ástöréss

vérzés, peccetelő vérzés, endometriumhyperplasia. Esetenként: szédülés, paipitatio, oedema és/vagy testsúly változások, lábfájdalom, puffadás. **Ritkán:** thromboembolias megbetegedések, vénás varicositas küjüla-sa, vérnyomás emelkedés. **Rendkívül ritkán:** panaszokat és klinikai tüneteket nem okozó májfunkció-zavarok, cholestaticus sárgaság. Egyes esetekben: allergias contact dermatitis, reverzibilis post-inflammatorikus pigmentacio, generalizált viszketés és bőrküetés, anaphylactoid reakciók. **Gyógyszerkölcshatások:** A máj microsomalis enzimrendszeret indukáló gyógyszerek (pl. barbiturátok, hydantoinok, carbamazepin, meprobamat,

phenylbutazon, és rifampicin) csökkenthetik az oestrogenek és a progestogenek terápiás aktivitását. **Figyelmeztetés:** Lásd a részletes alkalmazási előírást! További információival a részletes alkalmazási előírás illetve a Novartis Hungaria Kft. szolgál. (1027 Budapest, Horvát u. 14-24. Tel: 457 6500 Fax: 457 6600) **Csomagolás:** 6 db, ill. 24 db (Novartis) **OGYI-eng. szám:** 6026/40/99

 **NOVARTIS**

Méhnyakrák szűrés: a minőségbiztosítás fejlődése Európában

JULIETTA PATNICK, M.D.

National Coordinator, NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE *Hazslinszky Péter dr., Fővárosi Szent István Kórház, Kóronctani Osztály, Budapest*

A méhnyak sejtkenet szűrővizsgálat, amelyet G. Papanicolaou 1940-ben alkalmazott elsőként a méhnyakrák megelőző állapotok felderítésére, a méhnyakrák előfordulását világszerte csökkentette.

Az anyagvétel terén kezdetekben alkalmazott vattatampon helyett számos, igen jó minőségű anyagvételi eszköz, ún. cyto-brush került bevezetésre, melyek használata során több és jobb minőségű sejtet lehet nyerni a vizsgálat céljára. A kenetkészítés hagyományos módszere helyett, illetve mellett az 1990-es évek elejétől kezdve, egy új módszer került kidolgozásra az ún. „Thinprep PAP-test”, melynek során a kenetvételi eszközt rögzítő folyadékot tartalmazó edénybe helyezik, az eszközzel a sejtek a folyadékba kerülnek, majd egy különleges vákuum módszer segítségével a sejteket egy szűrőre, majd innen egy vékony rétegben a tárgylemez jól körülírt helyére juttatják. Ennek során több, és jobb minőségű sejtet tartalmazó kenetet lehet készíteni.

Mindezen új módszerek alkalmazása mellett is, sajnos előfordulnak álnegatív ill. álpozitív esetek, melyeket folyamatosan alkalmazott minőség ellenőrző vizsgálatokkal lehet és kell egyre csökkenteni, illetve a lehetőségekhez mérten megszüntetni. Az álpozitív esetek kiszűrése érdekében a sejtkenet vizsgálat során pozitívnek bizonyult eseteket folyamatosan össze kell hasonlítani a szövettani vizsgálatok eredményével („cyto-histo korelláció”). Ezen összehasonlító vizsgálatok elvégzésének megkönnyítése céljából ajánlatos lenne, hogy a sejtkenet szűrés illetve az ilyen javallat alapján elvégzett vizsgálatok egy intézményen belül történjenek. A minőségellenőrzés másik

módszere az álnegatív esetek kiszűrését célozza meg, és ennek érdekében az Internacional Academy of Cytology utasítása szerint a válogatás nélküli negatív sejtkenetek legalább 10%-át újra kell szűrni. Vita tárgyát képezi, hogy mi a megfelelőbb módszer, a negatív esetek 10%-ának véletlenszerű újraszűrése vagy az. ún. veszélyeztetett népesség célzott újraszűrése. Az újraszűrés történhet részben hagyományos módszerrel vagy gépi újraszűréssel (PAPNET SYSTEM). Magyarországon ma még a gépi újraszűrésnél alkalmasabb módszernek tűnik a hagyományos módon való újraszűrés, mivel alkalmas gép nem áll rendelkezésre, illetve igen költséges. A helyesen alkalmazott minőségellenőrzés lehetőséget nyújt a tévedések okának felderítésére: rossz mintavételi módszer, nem megfelelő eszköz, rossz anyagfeldolgozás, asszisztens illetve laboratóriumi hiba, hibás kenetvétel, téves sejtteni kiértékelés, stb.; annak érdekében, hogy a hibákat ki lehessen küszöbölni, és hogy a szűrővizsgálatok egyre hatékonyabbak legyenek.

BEVEZETÉS A méhnyak sejtvizsgálatot első alkalommal egy európai menekült, *George Papanicolaou* (1) alkalmazta 1940-ben az Egyesült Államokban. Az 1950-es évek folyamán már számos európai ország elfogadta ezt az eljárást, és a 60-as évek elejére több szervezett szűrőprogram működött a különböző országokban.

Ellentétben a manapság bevezetésre kerülő új szűrővizsgálatokkal, a méhnyak sejtvizsgálat (sejtkenet, Papanicolaou kenet, Pap-teszt) kifejlesztésének idején még nem követelték meg egy eljárás hatásosságának bizonyítására a találmásra csoportosított (randomizált), ellenőrzött kísérleteken alapuló bizonyítékokat. Nagyobb számú népességen alapuló vizsgálatokat nem végeztek. A szűrés hatásosságának vizsgálatára összehasonlítást kellett végezni Skandinávia azon országaiban, ahol széles körben folyt szervezett szűrés (Dánia, Finnország, Izland és Svédország) szemben Norvégiával, ahol a szűrés igen kezdetleges állapotban volt (2). Azokban az országokban, ahol jól szervezett szűrés folyt, a méhnyakrák előfordulásának csökkenése egyértelmű bizonyítást nyert, szemben Norvégiával, ahol az előfordulási arány nem változott. Ez a vizsgálat vált a szervezett méhnyakrák szűrés hatásosságának klasszikus bizonyítékává.

Levezetési cím:

Julietta Patnick, M.D.

National Coordinator
NHS Cancer Screening Programmes
The Manor House, 260 Ecclesall Road South, Sheffield S11 9PS, England
Távbeszélő (44 114) 2711060 Távmasoló (44 114) 2711089
E-posta julietta.patnick@nbcsp.sheffield-ha.trent.nhs.uk

A SZŰRÉS HATÁSOSSÁGA A találmra csoportosított, ellenőrzött vizsgálati eredmények hiánya nehéz örökséget hagyott ránk. Néhányan manapság kétségbe vonják a szervezett méhnyakrák szűrés hatásosságát, és valóban az ezt bizonyító vizsgálatok elvégzése ma már erkölcsiellenes tartható. Az egyszeri vagy sorozatban végzett sejtkenet vizsgálat érzékenységét és pontosságát a kísérletek hiányában a megfigyelt adatok alapján csak megbecsülni lehet. 1986-ban a Nemzetközi Rákkutató Intézet (IARC) *Hakama, Miller és Day* (3) szerkesztésében „Méhnyakrák szűrés” címmel közleményt jelentetett meg. Ez a közlemény összefoglalja a világszerte elvégzett kísérleteket, és következtetéseket von le, melyek lehetővé teszik a módszer hatásosságának megbecsülését. Mindazonáltal a szűrővizsgálat elvégzésének gyakorisága és a szűrés megkezdésének ideje maradt a szűrés legvitatottabb pontja. Ezenkívül, mind a kenetvétel, mind a leletek egységesítése csak részben megoldott, amely gondokat vet fel a viták során, és nehézségbe ütközik a helyes és helytelen gyakorlat meghatározása.

A sejtkenet vizsgálat korlátai és az ezzel kapcsolatos nehézségek eddig csak az Egyesült Királyságban váltak nyilvánvalóvá. Itt 1960-ban kezdődött a szűrés, azonban igen kis hatásfokkal működött 1980-ig, amikor is a szűrés szervezetté és számítógépesítetté vált. Ettől kezdve a szűrésben résztvevők aránya 25-ről 85%-ra emelkedett. Azonban, amikor a szűrésben nem csak az ügyért elkötelezettek vettek részt, hanem az ország legtöbb laboratóriuma, amelyek között nem megfelelő gyakorlattal rendelkezők is voltak, a szűrés szükségessége megkérdőjeleződött. Számos kórismézési tévedés került közlésre, ezért az Egyesült Királyságban levő programnak nagy erőfeszítéseket kellett tennie annak érdekében, hogy az emiatt kialakult rossz megítélést ellensúlyozza, és a lakosság megbecsülését visszaszerezze.

Ennek ellenére a szűrés még így is sikeres volt. A betegség előfordulása Angliában az 1986-os 16/100000-ről 1997-ben 8-9/100000-re esett vissza. A halálozás évente 7%-kal csökkent. Mind a betegség előfordulása, mind a halálozás folyamatos csökkenést mutat (4-5). Ha a szűrővizsgálatok kezdetén létezett volna minőségbiztosítás, a laboratóriumokban a hibák már a kezdet kezdetén kijavításra kerülhettek volna. Ez egy olyan lecke, melyből egész Európa tanult.

MINŐSÉGBIZTOSÍTÁS Az első európai minőségbiztosítási irányelvet, amely a méhnyakrák szűrésére vonatkozott, 1993-ban tették közzé. Ez volt az első iránymutatás, amely a szervezett és ellenőrzött szűrés módszertanára és a betegek kezelésére szolgált. Ezenkívül meghatározták a szűrésben résztvevők képzési követelményét, és körvonalazták mind a belső mind a külső minőségbiztosítási gyakorlatot, amely felhasználható a laboratóriumi munkában. Végül kísérletet tettek arra, hogy összehasonlítsák a különböző országokban használt kórtani szaknyelvet, bár ez nem egy adott kenet értékelésen alapult. Ezen iránymutató létrehozását az Európai Unió támogatta az „Európa a rák ellen” program keretében. Az egyes tagországok szintén létrehozták a saját, helyi, különböző szintű iránymutatóikat (7-9).

Az Európai Bizottság folyamatosan támogatja anyagilag azokat a kezdeményezéseket, amelyek arra irányulnak, hogy a különböző európai országok együtt dolgozzanak, annak érdekében, hogy kidolgozzák a helyes gyakorlatot; a különböző európai tudományos és szakmai társaságokat pedig ösztönzi a legújabb eredmények elterjesztésére.

A mintavétel terén a Leonardo da Vinci feladatkör, az Európai Bizottság által támogatott francia-angol-olasz közös vállalkozás, amelynek célja, hogy útmutatót adjon a kenetvétel módjára, illetve a felhasználandó eszközökre vonatkozóan (10). A keneteket szűrők számára a QUATE egy olyan Világháló-alapú kezdeményezés, amelyet a European Federation of Cytology Societies hozott létre a képzés elősegítésére. Ezen kezdeményezések egyike sem alkalmazható minden országban, de lehetőséget biztosít a képzésben való részvételre azon országok számára, ahol a helyi képzés nem megoldott. Angliában és Írországból a British Society for Colposcopy and Cervical Pathology kidolgozott egy képzési és megbízást-adó (accreditációs) tervet a kolposzkópos vizsgálatot végzők számára. Jelenleg számos érdeklődő jelentkezik e programokra más országokból is, aminek következtében egy nemzetközi tervet kidolgozásának szükségessége is felmerült.

A szakkifejezések és a gyakorlat egységesítésének hiányában nehéz megjósolni a méhnyakrák szűrés fejlődését. Az Európai Bizottság által anyagilag is támogatott holland-görög irányítás alatt éppen befejeződött az a vizsgálat, amely az Európai Unió tagországaiban végzett méhnyakrák szűrés hatásosságát hasonlítja össze. A vizsgálat eredménye hamarosan közlésre kerül a European Journal of Cancer folyóiratban (12).

Kórboncnokok egy csoportja szintén az Európai Bizottság támogatásában a méhnyak sejtvizsgálatokkal kapcsolatos kifejezések egységesítésén dolgozik. Ez különösen fontos, mivel új eljárások jelennek meg a méhnyakrák szűrés területén, és kerülnek bevezetésre a napi gyakorlatba. Ezen új módszerek közé tartozik az automatizált leletkészítés, és az új, folyadék-alapú (liquid-based) vizsgálati anyag feldolgozás. Ezen túlmenően, ahogy a humán papilloma vírus szerepéről újabb ismeretek kerülnek napvilágra, új távlatok nyílnak a méhnyakrák szűrésben is. Ez forradalmasíthatja a méhnyakrák szűrés tervezését. Annak érdekében, hogy a legtöbb tudás rendelkezésünkre álljon, és hogy elkerüljük a múlt hibáit, elengedhetetlenül fontos, hogy a különböző országok szakemberei félreértés nélkül megoszthassák tapasztalataikat és megvitathassák a részleteket.

Az Európai Unió több országa összefogott, és egy előterjesztést készített az Európai Bizottság számára a méhnyakrák szűrés európai hálózatának létrehozására. Ez magában foglalja a szűrés és a betegség megoszlásának adatait, az új eljárásokat és a laboratóriumokban végzett munka minőségbiztosítását. A jövőben ebbe beletartozhatna a kolposzkópos gyakorlat és a szűrő személyzet képzése is.

A másik izgalmas lehetősége ennek a hálózatnak új tagok bevonása. Ahogyan a korábbi keleti tömb országai közelebb kerülnek az EU tagsághoz, várható, hogy ők is a megfelelő időben csatlakoznak a hálózathoz. A szakemberek és a tudományos társaságok már jelenleg is több kelet-európai ország munkatársaival dolgoznak együtt.

A minőségbiztosítás meggyőzi a szűrésre jelentkező nőket arról, hogy a szűrés számukra előnyt jelent. A kenet megfelelő feldolgozása biztosítja, hogy szükség esetén hatékonyan lehessen beavatkozni. Minőségbiztosítás nélkül nehéz a helyes és a helytelen gyakorlat között különbséget tenni. Az európai alapokon nyugvó közös együttműködés megteremti a lehetőségét annak, hogy egymástól tanuljunk, és ez gyors, biztonságos fejlődést eredményez.

IRODALOM

1. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. New York, Commonwealth Fund, 1943.
2. Hakama M, Louhivuori K. A screening programme for cervical cancer that worked. *Cancer Surv* 1998; 7:403-416.
3. Hakama M, Miller AB, Day NE, eds. Screening for Cancer of the Uterine Cervix. IARC, Lyon, 1986.

4. Quinn M, Babb P, Jones J, et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904.
5. Sasieni P, Adams J. Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales: analysis of trends with an age period cohort model. *BMJ* 1999; 318:1244-1245.
6. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(Suppl 4).
7. Pritchard J. Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme. NHZSCSP, Sheffield, 1996.
8. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'uterus: le frottis du col de l'uterus. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Paris, 1998.
9. Ministero della Sanita. Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervico-carcinoma uterino. *Gazzetta Ufficiale* 1996; 127(Suppl):17-23.
10. Leonardo da Vinci Programme. CYTOTRAIN www.med.ic.ac.uk/dd/ddoh/Leonardo/Index.html
11. EFCS Committee on Quality Assurance, Training and Education. www.quate.org
12. Linos A, Ballegooijen M, Riza E. Cervical cancer screening in Europe. *Eur J Cancer* 2000 (in press).



ULTRACISION

A JÖVŐ HULLÁMHOSSZÁN



Ez a forradalmian új berendezés a **Harmonic Scalpel**, vagy **Ultracision** a ma orvostudományának **elszámú és legfejlettebb** technológiája vágás és koaguláció céljára, melynek alapja nem más mint az **ultrahang**.

A rendszer egy generátorból, egy guruló állványból, egy lábpedálból és egy piezoelektromos kézieszközből áll, amelyhez különféle eszközök sora csatlakoztatható. Ezek segítségével a szövetek és erek **pontos és biztonságos vágása, koagulációja és szétválasztása** végezhető el, mely a szövetekben minimális termikus károsodást okoz és kizárja az elektromos kockázatot mind nyitott, mind endoscopos sebészeti alkalmazásban.



ETHICON ENDO-SURGERY
a Johnson & Johnson company

Johnson & Johnson Kft.
1138 Budapest, Váci út 178.
Tel.: 239-6000 Fax.: 239-6005

Mit tegyünk és mit ne tegyünk a nőgyógyászati daganatok sebészetében?

JAVIER F. MAGRINA, M.D., BARBARA WOODWARD LIPS, M.D.

Devison of Gynecologic Oncology, Mayo Clinic Scottsdale, Scottsdale

SZERKESZTŐSÉGI BEVEZETŐ Az ESGO 11 kongresszus egyik újdonsága az ún. „vidd-haza-előadás” (take home lecture) volt, amelyre itt került sor először, és a kongresszus legutolsó előadása volt. Ennek lényege olyan pontokba szedett gyakorlati összefoglalás, amelyet a klinikus a mindennapi munkájában hasznosíthat. Magrina professzor a kongresszus elnökének felkérésére tartotta ezt az előadást. Az előadás szerkezete magyarázza a dolgozat szokatlan formáját.

BEVEZETÉS A bizonyítékokon alapuló orvoslás hatja át napjaink gyógyítási gyakorlatát. Számos új adat is rendelkezésünkre áll. Fontos, hogy áttekintsük saját gyakorlati tevékenységünket, új ismereteket építsünk be, amelyek megfelelően tervezett klinikai tanulmányokból származnak. Az alábbiakban néhány gyakorlati tevékenység áttekintése javasolt.

MIT TEGYÜNK?

NŐGYÓGYÁSZATI DAGANATSEBÉSZET Alkalmazzunk hastükrözést (laparoszkópiát), valahányszor az indokolt és lehetséges.

Gyakorlott kézben a hastükrözés a nőgyógyászati daganatos betegek számára is előnyösebb, mint a has felvágásával végzett műtét. A New York-i Mount Sinai Kórház nőgyógyászati onkológiai részlegén a hastükrözéssel végzett beavatkozások gyakorisága 17%-kal, 3-ról 20%-ra emelkedett. A hastükrözésnek köszönhetően a kórházi bentfekvés ideje statisztikailag jelentősen csökkent a hasműtétekhez viszonyítva, miközben a sebészeti szövődmények aránya nem változott (1). A vizsgált időszakban a hagyományos hasi műtéten átesett betegek kórházi kezelésének időtartama nem változott. Más tanulmányok, összehasonlítva a hastükrözést és a hasmetszést, méhnyálka-

hártyarák (2-3) és másodlagos betekintő hasműtétek (4-5) esetén is a hastükrözéssel végzett műtéteket gazdaságosabbnak találták. A műtő költsége a hastükrözés csoportban hasonló vagy még több volt, de csökkent a kórházi ellátási időtartam, és ez gazdasági előnyt jelentett.

MÉHNYAKRÁK Az áttétes nyirokcsomókat a korai és az előrehaladott esetekben is távolítsuk el.

Gyakran tapasztalható, hogy a tervezett kiterjesztett méheltávolítást nem végzik el, mert pozitív nyirokcsomókat találnak a nyirokcsomó eltávolítás során. Hasonlóan, elállnak a műtét elvégzésétől, ha megnagyobbodott, rögzült nyirokcsomókat lehet látni, annak reményében, hogy a medence sugárkezelése megfelelőbb. Nehéz ezt az álláspontot megvédeni, mert az irodalmi adatok épp az ellenkezőjére utalnak: 1. nagy nyirokcsomó áttétek eltávolítása után alkalmazott kismedencei sugárkezelést követően az 5-éves, kiújulás-mentes túlélés sokkal jobb (51%), szemben azokkal az esetekkel, ahol a megnagyobbodott nyirokcsomókat nem vették ki, és csak sugárkezelés történt (az 5-éves túlélés 0%) (6). 2. a kismedencei áttétes nyirokcsomóknak csak 50%-át irtja ki a sugárkezelés. Összehasonlító tanulmányok, melyek a méhnyakrákban szenvedőknél a besugárzás előtt és után eltávolított kismedencei nyirokcsomó áttéteket vizsgálták, azt mutatták, hogy a sugárkezelés után a nyirokcsomókban az áttételeződés 50%-kal csökkent (7-9), utalva arra, hogy a sugárkezelés értéke a nyirokcsomó áttétek elpusztításában korlátozott. 3. *Tropé és mtsai* (10) előrettekintő tanulmányukban jobb 5-éves túlélési arányról (83%) számoltak be azoknál, akiknél üregi sugárkezelés, kiterjesztett méheltávolítás és medencei nyirokcsomó eltávolítás történt, szemben a csak besugárzásban részesültekkel (70%). Ez a megfigyelés áttétes nyirokcsomók sugárkezelés előtti eltávolításának előnyeit hangsúlyozza.

SZEMÉREMTESZTRÁK Az I, II és III stádiumú laphámrákok eseteiben a szeméremtest daganatot széles kimetszéssel, a lágyéki nyirokcsomókat külön metszésből távolítsuk el.

Hasonlóan az emlőrák sebészi kezeléséhez, a kimetszés kiterjedésének csökkentése a szeméremtest laphámrák eseteiben sem rontja a kiújulási és a túlélési arányt, ugyanakkor a szö-

Levelezési cím:

Javier F. Magrina, M.D.

Devison of Gynecologic Oncology

Mayo Clinic Scottsdale

134000 East Shea Boulevard

Scottsdale, Arizona 85259, USA

Távbeszélő (1 602) 301 8127 Távmasoló (1 602) 301 8414

E-posta jmagrina@mayo.edu

vődmények aránya lényegesen kisebb. A Mayo Klinikáról megjelent, 225 esetet tartalmazó tanulmány szerint a külön metszéből végzett lágyéki nyirokcsomó eltávolítással összekötött módosított kiterjesztett szeméremtest eltávolítás túlélési és daganatküijulási eredményei ugyanolyanok, mint az egytömbben végzett, hagyományos, kiterjesztett szeméremtest és kétoldali lágyéki nyirokcsomó eltávolítás eredményei. A műtét utáni szövődemények az első csoportban lényegesen ritkábbak (11). Ez az előny az I-III stádiumba tartozó esetekre vonatkozik. A szerzők úgy vélik, hogy a megfelelő szegéllyel történő daganat eltávolítás eredményeit nem lehet azzal javítani, hogy még több ép szeméremtest szövetet távolítunk el; ezzel csak a műtéti szövődemények arányát növeljük.

PETEFÉSZEKRÁK A megfelelő (optimális) daganatcsökkentés kifejezést csak azokra az esetekre alkalmazzuk, amelyeknél nem maradt vissza látható daganat, tehát ahol teljes daganateltávolítás történt.

Számos tanulmány számolt be kedvezőbb túlélési arányokról azoknál, akiknél a maradvány-daganat kisebb volt 2 cm-nél, szemben azokkal, akiknél a műtét után visszamaradt legnagyobb daganat átmérője ennél nagyobb volt (12). Ertő túlélésről számolt be egy közelmúltban megjelent tanulmány a 2 cm-nél kisebb visszamaradt daganatos csoporton belül is. Különösen jők voltak az eredmények azoknál, akiknél nem maradt látható daganat a műtét végén (szub-klinikai esetek), szemben azon betegek csoportjával, akiknél a visszahagyott látható daganat 2 cm-nél kisebb volt (klinikai esetek). Nem találtak túlélési különbséget azok között, akiknél a visszahagyott daganat <1 cm és akiknél ez 1 és 2 cm között volt (13).

Ennek alapján a „megfelelő” daganatcsökkentés kifejezés a továbbiakban nem alkalmazható minden olyan esetben, ahol a visszamaradt daganat 2 cm vagy annál kisebb. Csak az a beteg mondható megfelelően műtöttnek, akinél nem maradt vissza látható nagyságú daganat. Ennek alapján a műtétek értékelésének beosztását is helyesebb a következők szerint meghatározni: 1. teljes sejt- vagy daganatcsökkentés; nincs látható visszahagyott daganat, 2. részleges sejt- vagy daganatcsökkentés; a látható daganat marad vissza. Az utóbbi csoportban a megmaradt daganat nagysága szerint elkülöníthető két alcsoport: a. a visszahagyott daganat <2 cm és b. nagyobb, mint 2 cm.

FÜGGELÉK-KÉPLET A hastükrözés előnyösebb, mint a hasműtét.

A hastükrözés kedvelt módszer azon betegek kezelésében, akiknél áttétes daganat gyanúja nem merül fel, és a függelék-képlet nem tartalmaz nagyobb tömött részeket, amelyek eltávolítása esetleg hasmetszést igényel. Sok összehasonlító tanulmány bizonyította, hogy a kórházi ápolási idő rövidebb, a műtétet követő fájdalom mérsékeltebb, az átlagos felépülési idő rövidebb és a kezelési költségek kisebbek hastükrözéssel végzett műtéteknél, szemben a nyitott hasműtéttel (14-15). Ha a hastükrözés során a függelék-képletben petefészek rák igazolódik, nem

minden esetben indokolt a has megnyitása, és a sebészi stádium hastükrözéssel is megállapítható (16). A behatolási nyílásban a daganatsejtek megtelepedhetnek, és a hasfalban áttét képződhet (szűrőcsap/trokár áttét). Ennek kockázata hasvíz jelenlétében és a hasüregben szétszóródott differenciálatlan mirigyarakok esetében nagyobb. A becsült kockázat 0,3% beszúrásenként és 1,1% betegenként (17), amely nem különbözik a hascsapolásnál előforduló, csapolási-tű körüli áttétek kockázatától (18).

MIT NE TEGYÜNK?

MÉHNYAKRÁK

1. Ne végezzünk minden korai méhnyakrák esetében kiterjesztett méheltávolítást.

A Mayo Klinika gyakorlatában a kiterjesztett méheltávolítás azonos túlélést és küijulási arányt bizonyított, módosított kiterjesztett méheltávolítás alkalmazása esetén is savós méhnyakráknál, ha a daganat legnagyobb kiterjedése kisebb volt, mint 2 cm. Két különböző tanulmányban nem volt különbség a 2 cm-nél kisebb méhnyakrákos betegek 5-éves túlélési és küijulási arányában; módosított kiterjesztett méheltávolítás esetén 96,4, illetve 3,6% (19), a szokványos kiterjesztett méheltávolítás eseteiben 97,6, illetve 2,4% volt (20). Mindkét betegcsoportban kevés volt a kismencedei nyirokcsomó áttét (5,4% a módosított műtétes, és 4,8% a kiterjesztetten műtött csoportban). Az eredmények alapján megállapítható, hogy a módosított kiterjesztett méheltávolítás ezeknél a betegeknek megfelelő műtéti eljárás. Végzése azért ajánlatos, mert a kiterjesztett méheltávolítással gyakran társuló, a beteg életét megkeserítő vizeleti nehézség nem fordul elő, ugyanakkor a túlélés nem rosszabb (21).

2. Ne végezzünk minden műtét alkalmával paraaortikus nyirokcsomó eltávolítást.

Meglehetősen nehéz lenne megindokolni, hogy miért távolítjuk el a főerek-körüli (paraaortikus) nyirokcsomókat minden műtét alkalmával, amikor ezekben a nyirokcsomókban előforduló áttétek valószínűsége jól meghatározható a medencei nyirokcsomók vizsgálatával. Méhnyakrák esetén, ha a kismencedei nyirokcsomók negatívak, a főerek-körüli nyirokcsomó áttét előfordulásának valószínűsége kevesebb, mint 2% (22). A medencei nyirokcsomók állapotáról a nyirokcsomók műtét alatti, gyors-fagyasztott vizsgálatával tájékozódhatunk. Negatív kismencedei nyirokcsomók esetén is indokolt a főerek-körüli nyirokcsomók eltávolítása, ha a daganat a méhnyaknak több, mint 50%-át elfoglalja (a daganat nagyobb mint 4 cm), ilyenkor ugyanis ún. „ugró” áttét is előfordulhat (23), ennél kisebb daganatok esetén ez nem valószínű.

3. Ne végezzünk hasmetszést annak eldöntésére, hogy a küijult méhnyakrák exenterációval eltávolítható-e.

Küijult méhnyakrák esetén a lehetséges exenteráció miatt végzett hasmegnyitások mintegy felénél a kiterjesztett műtét ellen-

javallt (24). A leggyakoribb ellenjavallatok a hashártya érintettsége, nyirokcsomó áttét és a medencefalra terjedés (24). Mindezt felismerhető hastükrözéssel is (25-26). Az exenterációt megelőző hastükrözéssel kiszűrhetők a műtetre alkalmatlan esetek, és 24-48 órán belül lehetőség nyílik arra, hogy a látottak alapján a műtét részleteit megbeszéljük a műtetre alkalmas betegekkel. A hastükrözés általában 120-150 percet vesz igénybe, a kórházi ellátás időtartama pedig 2-3 nap (25-26).

MÉHTESTRÁK

1. Ne tekintsünk el a nyirokcsomók eltávolításától azért, mert azok nem tapinthatóak.

Sok nőgyógyász nem távolítja el a nyirokcsomókat, mivel „tapintással nem észlelhető megnagyobbodott nyirokcsomó”. Ez a megállapítás arra utal, hogy a kismedencei nyirokcsomók tapinthatósága azonos értékű az eltávolított nyirokcsomók szövettani vizsgálatával. Egyesek csak a megnagyobbodott nyirokcsomók eltávolítását tartják szükségesnek, azon hiedelem alapján, hogy csak a tapintható megnagyobbodott nyirokcsomók rejtenek áttétet. Tanulmányok igazolják, hogy ez nem állja meg a helyét méhnyálkahártyarák, de még a méhnyakrák esetében sem. Ez utóbbi esetekben, szemben a méhtrákkal, a nyirokcsomó eltávolítást – a nagyon korai eseteket kivéve – rendszeresen végzik.

Girardi és mtsai (27) rámutattak arra, hogy az áttétes nyirokcsomóknak 48%-a kisebb, mint 1 cm, és további 44%-ának nagysága 1,1-2 cm között van. Valószínű, hogy a túlsúlyos betegek 2 cm-nél kisebb nyirokcsomói egyáltalán nem tapinthatók, ezért a betegek 78%-ánál a nyirokcsomó áttét sem tapintható. Csak a betegek 7%-ánál észlelhető 2 cm-nél nagyobb áttétes nyirokcsomó. Ezért minden olyan méhtrákban szenvedő nőnél, akinél valószínű, hogy nyirokcsomó áttét előfordulhat, javasolt a nyirokcsomók eltávolítása.

2. Ne végezzünk hasműtétet klinikai I stádiumú esetekben.

Számos tanulmány igazolja, hogy méhnyálkahártyarák esetében előnyösebb a hastükrözés, mint a hasműtét (2, 28-29). A hastükrözés előnyei: kisebb a műtėti vérvesztés, vérátömlesztés ritkábban szükséges, rövidebb a kórházi ellátás, gyorsabb a felgyógyulás, és alacsonyabb az átlagos kezelési költség. A két műtėti eljárás között sem a korai kiújulásban, sem a túlélési arányban nincs különbség. A Mayo Klinika tanulmányában a sebészi I stádiumú betegek 3-éves, betegséggel összefüggő túlélési aránya 96%-os volt. Klinikai I stádiumú betegeknel ez 87,4%-nak bizonyult (19), és nem különbözött a korábban hasműtéttel ugyanazon intézetben kezelt betegek túlélési arányától (30).

PETEFEJÉSEKRÁK Ne végezzünk hastükrözést hasvíz vagy függelék-képlet kórismézése céljából anélkül, hogy a rosszindulatú folyamat azonnali ellátására felkészülnénk.

Hastükrözéssel felfedezett rosszindulatú függelék-daganat kezelésének késése hátrányos helyzetet, és a betegség előrehaladását is eredményezheti (31). Ismert, hogy azon betegeknél, akiknél a rosszindulatú folyamat hasvízzel társul, nagy a kockázata a szűrcsap körüli daganatsejt meglepedésnek (18, 32). Ilyen esetekben a bevezetés javasolt helye a hasfal középvonala, amelyet a hastükrözés után rétegesen kell zárni, beleértve a hashártya külön zárását is, és a megfelelő kezelés nem késhet egy hétnél többet (32).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Dr. Kovács Lajosnak a kézirat fordításáért.

IRODALOM

- Magrina JF, Laporoscopic surgery for gynecologic oncology. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:619
- Spirtos NM, Schlaerth JB, Gross GM, Spirtos TW, et al. Cost and quality-of-life analysis of surgery for early endometrial cancer: Laparotomy versus laparoscopy. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1795-1800.
- Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, et al. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. Gynecol Oncol 1999; 73:5-11.
- Abu-Rustum NR, Barakat RR, Siegel PL, Venkatraman E et al. Second-look operation for epithelial ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy? Obstet Gynecol 1996; 88:549-553.
- Casey AC, Farias-Eisner R, Pisani AL, Cirisano FD, et al. What is the role of laparoscopy in the management of gynecologic cancers in 1995? Gynecol Oncol 1996; 60:454-461.
- Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, et al. Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1055-1061.
- Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, Ford JH, Blessing JA. Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the gynecologic oncology group. Gynecol Oncol 1980; 9:90.
- Morton DG, Lagasse LD, Moore JG, Jacobs M et al. Pelvic lymphoectomy following radiation in cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1964; 88:932-943.
- Rutledge FN, Fletcher GH. Transperitoneal pelvic lymphadenectomy following supervoltage irradiation for squamous cell carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1958; 27:321-334.
- Trope C, Sundfoer K, Kjoerstad K. Radiotherapy versus radical surgery plus radiotherapy in early carcinoma of the cervix IIA and IIB. Long-term results from a prospective randomized clinical study between 1971 and 1977 at the Norwegian Radium Hospital. Abstract. 27th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. Feb 11-14, 1996. New Orleans.
- Magrina JF, Gonzalez-Bosquet J, Weaver AL, Gaffey TA, Webb MJ, Podratz KC, et al. Primary squamous cell cancer of the vulva: radical versus modified radical vulvar surgery. Gynecol Oncol 1998; 71:116-121.
- Wharton JT, Herson J. Surgery for common epithelial tumors of the ovary. Cancer 1981; 48:582-589.
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen TJ, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1992; 47:159-166.
- Mais V, Ajosa S, Piras B, Marongili D, et al. Treatment of nonen-

- dometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison study of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:770-774.
15. Pittaway DE, Takacs PP, Bauguess P. Laparoscopic adnexectomy: a comparison with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:385-391.
16. Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch K. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 25:25-33.
17. Childers JM, Aqua KA, Surwit EA, Hallum AV, et al. Abdominal-wall tumor implantation after laparoscopy for malignant conditions. *Obstet Gynecol* 1994; 84:765-769.
18. Kruitwagen RPFM, Swinkels BM, Keyser KGG, Doesburg WH, et al. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar and puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60:233-237.
19. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, et al. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer: Morbidity and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:376-381.
20. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of a low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995; 57:376.
21. Magrina JF, Goodrich MA, Weaver AL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy: morbidity and mortality. *Gynecol Oncol* 1995; 59:277-282.
22. Berman ML, Keys H, Creasman W, Disaia P et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes. A gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1984; 19:8-16.
24. Miller B, Morris M, Rutledge F, Mitchell MF, et al. Aborted exenterative procedures in recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50:94-99.
23. Burghardt E. Cancer of the cervix. In: *Surgical Gynecologic Oncology*. Burghardt E, ed. Thieme Medical Publications Inc., New York, NY, 1993: 213-215.
25. Plante M, Roy M. Operative laparoscopy prior to a pelvic exenteration in patients with recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69:94-99.
26. Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Can laparoscopic para-aortic lymphadenectomy help to select patients with pelvic relapse of cervical cancer patients eligible for pelvic exenteration? Letter to the editor. *Gynecol Oncol* 1999; 73:172.
27. Girardi F, Petru E, Heydarfadaei M, Haas J, et al. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 49:177-180.
28. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:183-186.
29. Boike G, Lurain J, Burke J. A comparison of laparoscopic management of endometrial cancer with traditional laparotomy. *Gynecol Oncol* 1994; 52:105.
30. Malkasian GD. Carcinoma of the endometrium: Effect of stage and grade on survival. *Cancer* 1978; 4:996-1001.
31. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, et al. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1988; 92:967-971.
32. Van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WAA, Buytaert P, et al. Trocar implantation metastases after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: Can the risk be reduced? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:536-541.

ESTRAMON®

25/50/100
hormontapasz



Egyenletes hatóanyagleadás.

Kitűnő bőrtolerancia: az E vitamin tartalom miatt.

Kémiai vivőanyagtól mentes.

Flexibilis, ultravékony, kiváló tapadási tulajdonságú.

Hatóanyag: 2 mg, ill. 4 mg, ill. 8 mg oestradiolum (2,066 mg, ill. 4,13 mg, ill. 8,26 mg oestradiolum hemihydricum formájában) tapaszonként.

Javallatok: Menopauzában fellépő ösztrogén hiánytünetek kezelésére. Posztmenopauzás osteoporózis megelőzésére.



HEXAL HUNGÁRIA Kft.

1126 Budapest, Beethoven u. 2/a. Tel./Fax: 356-9108 • e-mail: hexal@elender.hu

AVEMAR

HIDVÉGI MÁTÉ DR.

Biomedicina Rt., Budapest

MEGHATÁROZÁS Az Avemar szerves eljárásokkal (erjesztéssel) átalakított búzaesíra kivonat, örlemény formában vizes oldatban főloldható. A készítményt metoxi-helyettesített benzokinnokra egységesítették.

AZ AVEMAR HATÁSA LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOKBAN 1. szuperoxid gyökfagó hatást mutatott, 2. különállóan akadályozta az áttétképzés egyik lépését, a daganatsejtek kitapadását (adhézió gátlás), 3. különállóan gátolta a daganatsejtek osztódását a DNS-képződés szakaszában (S-szakasz gátlás), 4. különállóan fokozta a daganatsejtek tervezett sejthalálát (apoptózis beindítás), 5. különállóan gátolta daganatsejtekben az I. osztályú fő histokompatibilitási komplex fehérjék képződését, így fokozta a természetes ölüsejtek daganatellenes tevékenységét (MHC down-reguláció és NK sejtműködés fokozás), 6. nem befolyásolta a daganatsejtek TNF α -érzékenységet (a tumor nekrozis faktor alfa az egyik legjelentősebb daganatpusztító citokin, amelyet például a működő makrofágok termelnek), 7. fokozta a tevékeny falósejtek (makrofágok) TNF α termelését, 8. fokozta egyéb csontvelő eredetű sejtek IL-1 α -, IL-5-, IL-6-, IL-2-, IL-4-, IL-1 β - és IFN γ termelését, 9. nem befolyásolta a nyirok eredetű sejtek (működő B- vagy T-sejtek) TNF α termelését, 10. fokozta az emberi érfal (endotel) sejtekben az ICAM-1 képződést (többek között a sejten belüli tapadási molekula felelős a daganatellenes nyiroksejtek keringésbe juttatásáért), és 11. gátolta a daganatsejtekben a glukózból történő ribóz keletkezést, ezáltal akadályozta a nukleinsav előállítását.

AZ AVEMAR HATÁSA ÁLLATKÍSÉRLETEKBEN 1. akadályozta a nagyon gyakran áttétet képző daganatok (pl. tüdőrák, melanoma, vastagbélrák) áttétképzését egerekben, 2. nem befolyásolta a sejtmergező gyógyszerek daganatpusztító hatását egerekben, 3. fokozta a sejtmergező gyógyszerek daganatos áttétképzést gátló hatását egerekben (szinergizmus), 4. gátolta a daganat-

pusztító gyógyszeres kezelés mellékhatásaként kialakuló vérlemezkesszám csökkenést egerekben, 5. gátolta azoximetánnal kiváltott vastagbélrák kialakulását patkányokban (gyógyszeres megelőző hatás), 6. helyreállította a fehérvérsejtek blasztos átalakulási képességét mind túlingerelt, mind pedig gátolt esetekben (immunhelyreállító hatás), 7. lerövidítette a bőrlebe-nyek lelködési idejét csecsemőmirigy eltávolításon átesett (timektomizált) egerekben (immunhelyreállító hatás), 7. gátolta az autoimmun ízületi gyulladás kialakulását patkányokban, és 8. gátolta a szisztémás lupus erythematosus (SLE) kialakulását egerekben.

MÉREGTANI VIZSGÁLATOK Heveny méregtani vizsgálatokban, him és nőstény egerekben és patkányokban az Avemar 2000 mg/kg/nap mennyiségben szájon át adagolva elhullást vagy kóros klinikai tünetet nem okozott.

Félheveny méregtani vizsgálatban, him és nőstény patkányokban az Avemar 2000 mg/kg/nap mennyiségben szájon át adagolva elhullást vagy kóros klinikai tünetet nem okozott. Nem lehetett különbséget kimutatni a vérvizsgálati, a klinikai-kémiai és a vizeletvizsgálati tesztekben, és a teljes körű kórbonctani és kórszövetani vizsgálatok sem mutattak eltérést a kezelt és a nem kezelt csoportba tartozó állatok között.

A patkány csontvelő sejtek magzsugorosodás (mikronucleus) vizsgálatában az Avemar 3000 mg/kg/nap mennyiségben szájon át adagolva nem bizonyult DNS károsítónak.

KLINIKAI VIZSGÁLATOK Nyílt klinikai vizsgálatban két magyarországi daganatsebészeti központ sorrendben érkező vastag- és végbélrákos betegek vettek részt. A kiterjesztett műtétet követően a betegek egyik csoportja (Avemar csoport, 62 fő) a szokásos sejtmergező gyógyszereken felül kiegészítő Avemar kezelést kapott egyszer vagy kétszer 9 gramm napi mennyiségben folyamatosan, legalább 6 hónapig. A betegek másik csoportja (ellenőrzőcsoport, 14 fő) nem szedte az Avemart. Mivel a betegek csoportosítása nem beválasztás alapján, hanem azok érkezési sorrendjében történt, a két csoport nem volt kiegyenlített. Az ellenőrzőcsoport átlagos életkora nagyobb ($p = 0,043$), az Avemar csoportba tartozó betegek daganatos betegsége előrehaladottabb stádiumú ($p = 0,035$) és a betegségük kórisméje is régebbi volt ($p = 0,008$). Az átlagos követési idő az Avemar csoportban 12,8 hónap az ellenőrző csoportban 19,5 hónap, a betegség megállapításától az utolsó vizsgálatig eltelt idő pedig 29,5 hónap, illetve 21,4 hónap volt. A daganatok kezelése a két csoportban a vizsgálatok kezdete előtt és alatt is egyforma volt. A Kaplan-Meier elemzés (log-rank vizsgálat) jelentős különbséget mutatott a két csoport között az Avemar csoport javára. Jelentősen megnőtt a túlélés ($p = 0,016$), az áttétmentes túlélés ($p = 0,0009$) és a daganatnövekedés-mentes túlélés ($p = 0,0051$). Összefoglalva megállapították, hogy a vastag- és végbélrákos betegeknél a legalább 6 hónapos, megszakítás nélküli Avemar adagolással kiegészített szabvány kezelés jóval eredményesebb, mint a szokásos kezelés önmagában.

Levelezési cím:

Dr. Hidvégi Máté

Biomedicina Rt.

1088 Budapest, Puskin u. 4.

Távbeszélő (36 1) 266 1023, 266-1024, 266-1025

Távmásoló (36 1) 266 1026

E-posta office@biomedicina.com vagy infor@avemar.net

Honlap http://www.avemar.net

Tizenhárom ízületi gyulladással beteg végzett, önellenőrzéses nyílt „berapülő” klinikai vizsgálatban a gyógyszeres kezelés mellett Avemar kezelés jelentősen javította a betegek klinikai állapotát és a laboratóriumi vizsgálatok eredményeit is.

ALKALMAZÁS A készítmény mennyisége általában napi egyszer 9 gramm, 90 kg testtömeg felett napi kétszer 9 gramm. Az Avemart folyamatosan és megszakítás nélkül ajánlott alkalmazni mindaddig, amíg a beteg gyógyulnak nem tekinthető. Az örlémenyt 1,5-2 deciliter hideg vízben vagy szénsavmentes ásványvízben, esetleg C-vitamin-mentes üdítőitalban kell feloldani (felkeverni) és meginni. Mivel a készítmény oldatban bomlik, az elkészített oldatot rögtön föl kell használni. A C-vitamin tartalmú készítmények és az Avemar bevétele között

tartsunk legalább 2 óra szünetet. A készítmény hőre igen érzékeny, ezért az Avemar bevétele előtt legalább 1 órával, és bevétele után legalább 2 órán keresztül meleg ételt vagy italt fogyasztani nem szabad. Az Avemart szobahőmérsékletűnél hűvösebb helyen (például hűtőszekrényben) kell tárolni. Nedvességtől óvjuk. Terhesség és szoptatás alatt – kellő számú adat hiányában – ellenjavallt. Felhasználható a gyártástól számított 2 évig.

GYÁRTÁS Gyártatja a Herzliyya Biotech, Anglia. Gyártja: Biomedicina Rt., Magyarország. Csomagolja a Hadas Natural Products, Izrael. Forgalmazzák a gyógyszer-nagykereskedelmi vállalatok. Kapható a gyógyszertárakban. (OÉTI eng. sz.: 50060/4634/1998).



ESGO

**European Society
of Gynaecological Oncology**

BECOME A MEMBER BENEFITS OF JOINING ESGO

- Reduced rates for our journal
European Journal of Gynaecological Oncology
CME Journal of Gynecologic Oncology
- Diploma of Fellowship
- Reduced registration fee at the meetings and updating courses
- Priority in publishing scientific contributions in our official journal
- Free copies of the Newsletter (ESGO news)
- Possibility to participate in the fellowship programmes
- To appear in the ESGO Directory

VISIT OUR WEB-SITE:

www.esgo.com

A nyirokcsomók megkímélése

EDWARD L. TRIMBLE, M.D.

Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, MD

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE Sándor Tamás dr., Semmelweis Egyetem, II. Sebészeti Klinika, Kútvolgyi Klinikai Tömb, Budapest

A daganatsebészetben talán a legjelentősebb szemléletváltozás a nyirokcsomó eltávolítás kérdésében történt. Nem is olyan régen az elsődleges daganat eltávolítása mellett elsősorban azokat a nyirokcsomókat vették ki, amelyeket a sebész szabad szemmel daganatosnak ítelt. Túlzónak tartották azt a sebészt, aki minden környéki nyirokcsomót eltávolított, függetlenül azok daganatos vagy nem daganatos jellegétől.

Az elmúlt 20 év során alakult ki a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás gyakorlata. Ettől függ az onkológiai műtétek valóban gyógyító jellege, sokan ezzel magyarázzák a javuló túlélési eredményeket.

A kiterjesztett nyirokcsomó eltávolításhoz mindenképpen ismernünk kell az egyes szervekhez tartozó nyirokcsomó lépéseket. Három nyirokcsomó csoportot különböztetünk meg. Az első lépcső csoportjába tartoznak a közvetlen regionális nyirokcsomók. A második lépcsőt a juxta-regionális nyirokcsomók jelentik. A harmadik lépcsőt pedig a távoli nyirokcsomók képezik.

A nyirokcsomó eltávolítás mértékét D-vel (dissection) jelöljük. A D-0 műtét során csak az elsődleges daganatot távolították el, a nyirokcsomókat nem. A D-1 műtétnél a daganat mellett az első lépcső nyirokcsomóit, a D-2 műtétnél a daganaton kívül az első és második lépcső nyirokcsomóit is eltávolították. Ritkán kerül sor D-3-as műtetre, egyes távoli nyirokcsomók kivételére. Napjainkban egyesek csak a D-2-es műtéti típust tartják valóban gyógyítónak.

Sajnos a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítással együtt a műtéti szövődmények száma is nő. Nem pontosan ismerjük azt sem,

Levelezési cím:

Edward L. Trimble, M.D.

Head, Surgical Section, Cancer Therapy Evaluation Program
Division of Cancer Treatment, Diagnosis, and Centers, National Cancer Institute
6130 Executive Boulevard 741, MSC 7436, Bethesda, MD 20892-7436, USA
Távbeszélő (1 301) 4962522 Távmásoló (1 301) 4020557
E-posta trimblet@ctd.nci.nih.gov

hogyan ép nyirokcsomó-láncok kiterjesztett eltávolítása hogyan befolyásolja az immunrendszert. Ezért a nyirokcsomó eltávolítás előtt fokozott figyelemmel kell mérlegelnünk a kockázat/előny kérdését. El kell döntenünk, hogy vajon az adott esetben a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás vagy éppenséggel a nyirokcsomók megkímélése előnyösebb.

Nemrégiben ismerték fel emlő daganatoknál, szeméremtest-ráknál a sentinel (őrszem) nyirokcsomók jelentőségét. Ezek felkeresése (különleges festékekkel vagy radioizotóp módszerrel), eltávolítása és szövettani vizsgálata alapján nagy valószínűséggel eldönthető, hogy egyáltalán szükség van-e a többi nyirokcsomóeltávolítására.

Trimble professzor a legújabb eredmények alapján foglalja össze, hogyan látják napjainkban az amerikai nőgyógyász onkológusok a nyirokcsomók eltávolításával vagy megkímélésével kapcsolatos kérdéseket.

BEVEZETÉS A nőgyógyászati rák-műtétek fontos része a helyi-környéki nyirokcsomók eltávolítása. A nyirokcsomó eltávolítás alapvetően hozzátartozik a kiterjesztett méhnyak- és szeméremtestrák műtétekhez, elengedhetetlen a petefészek- és méhtrák osztályozásához. A gyakorló nőgyógyász onkológusnak mégis tisztában kell lennie azokkal a napjainkra már bizonyított tényezőkkel, amelyek a nőgyógyászati daganatok műtéti kezelésében a nyirokcsomó eltávolítással kapcsolatosak.

Számos olyan tényezőt ismerünk, amelyet a nőgyógyász onkológusnak figyelembe kell vennie, mielőtt eldönti, hogy eltávolítsa-e a nyirokcsomókat, és hogy a kimetszés milyen kiterjedt legyen. Mindenekelőtt: milyen közvetlen vagy tartós következményekkel jár a nyirokcsomók kivétel? Azután, a nyirokcsomók feldolgozásának milyen jelentősége van a rákbetegség osztályozásában? Végül, magának a nyirokcsomó eltávolításnak milyen hatása van a rák kezelésében? A rák elhelyezkedése szerint kell figyelembe venni ezeket a kérdéseket, mivel a nyirokcsomó eltávolítás szerepe némiképpen eltérő, aszerint, hogy szeméremtest-, méhnyak-, méhtrák-, vagy petefészekrákkal állunk szemben.

A daganatsejt immun-nergia és tolerancia létrehozásával védekeznek saját pusztulása ellen. Azok a T-sejtek, amelyek akti-

válódnak, az ellátó nyirokcsomókból két irányban mozognak. Egyrészt a nyirokutakon és a tápláló hajszálereken át a daganat felé vándorolnak, és az endothelen áthatolva a daganat körüli szövetekbe jutnak. Másrészt, testszerte más nyirokcsomókba vándorolnak, azért, hogy folyamatosan ellenőrizzék azokat az antigéneket, amelyek eredetileg őket működésbe hozták. A környéki nyirokcsomók eltávolításával, amint azt próbakimetszés vagy kiirtás során végezzük, a működésbe hozott T-sejteknek csak kis részét távolítjuk el. Ezért a nyirokcsomó eltávolítás a rák ellen adott egyéni immunválaszt nem befolyásolja (1).

PETFÉSZEKTRÁK Először a petefészekrákkal kapcsolatos kérdéseket tekintjük át. Alapvetően fontos a nyirokcsomó mintavétel azoknál a betegeknél, akiknél a betegség szabad szemmel a petefészekre vagy a medencére korlátozódik. Ha a medencei vagy paraaortikus nyirokcsomókban áttétet mutatnak ki, a betegséget a III stádiumba sorolják. Ez a besorolás a rák kimenetelet és kezelését egyaránt lényegesen befolyásolja. Tudjuk azonban, hogy számos betegnél, feltételezve, hogy korai-stádiumú petefészekrájuk van, nem végeznek nyirokcsomó eltávolítást (2). Pedig megfelelően képzett sebész számára igen kis kockázattal jár az a lehetőség, hogy a nyirokcsomó eltávolítást követően heveny vagy idült szövődmény lép fel. Orvosképzésünk során a korai petefészekrák összehasonlító műtéti osztályozásának jelentőségét mindenképpen hangsúlyoznunk kell.

Mit tegyünk azokkal a betegekkal, akiknél a has felső részében tapintunk daganatot? Tudjuk, hogy ezeknek legtöbbször a hashártya mögötti nyirokcsomókban is van áttétük. Az erőltetett műtéti daganatsökkentéshez hozzátartozik ilyenkor a kezelési célzatú medencei és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítás? Főlegesen látszik olyan betegeken nyirokcsomók eltávolítását erőltetni, akiken a megfelelő hasüregben belüli sejtsökkenést sem lehet elvégezni. Ésszerű lehet mégis, hogy meggondoljuk a láthatóan megnagyobbodott medencei és paraaortikus nyirokcsomók kimetszését. Mérlegelni kell azonban a hashártya mögötti nyirokcsomó eltávolítással járó előnyöket és a műtét közbeni és utáni szövődmények – különösen a vérzés – lehetőségét. Ha a hasüregi daganat eltávolítás jelentős, átömlesztésre szoruló vérvesztést okozhat, biztonságosabb a beteg számára a nyirokcsomó eltávolítását először elvégezni. Ezek a betegek úgyis sejtmérgező gyógyszeres kezelésre szorulnak, azért, hogy a hashártyán, a nyirokrendszerben, vagy bárhol a szervezetben visszamaradt ráksejteket elpusztítsuk. A legráménoőbb nőgyógyászok sem tanácsolják azonban a mediastinális és a scalenus nyirokcsomók eltávolítását a III és IV stádiumban lévő petefészekrákos betegeken (3).

MÉHTESTRÁK Milyen szerepet játszik a nyirokcsomó eltávolítás a méhnyálkahártyarákban? Az osztályozással kapcsolatos alapvető tanulmányok kiemelik, hogy milyen szoros összefüggés van a daganat érettsége (grade), a méhfalba terjedés mélysége és a medencei vagy főerek körüli nyirokcsomó áttétek gyakorisága között. (4). Az MD Andersonban végzett alapvető vizsgálatokból tudjuk, hogy a méhtest nyirokelvezetése meghe-

tősen változó (5). Néhány visszatekintő tanulmány feltételezi, hogy a kiterjedt nyirokcsomó eltávolítás javítja a túlélést (6). Ez a hosszabb túlélés azonban lehet, hogy a pontosabb osztályozásnak köszönhető. Így tudjuk ugyanis kiválasztani azokat a nőbetegeket, akiknél a gyógyszeres és a sugárkezelés eredményesen alkalmazható. A méhnyálkahártyarákban szenvedő nők túlélése amúgy is kedvező. Ezért nagyon nagy beteganyag szükséges olyan 3. szakasz tanulmányhoz, amelyben önmagában a méheltávolítás, valamint a medencei-, és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítással kiegészített méheltávolítás hatását hasonlítják össze. A vizsgálat tervezésénél a műtétet követő kiegészítő gyógyszeres és sugárkezelés hatását is figyelembe kell venni. Egy ilyen vizsgálatot indított el a British Medical Research Council, az eredményekre azonban még 5-7 évet várunk kell. Azt sem szabad elfelejteni, hogy a teljes medencei és paraaortikus nyirokcsomó eltávolítás kövér betegeken milyen veszélyekkel jár. Mindannyian műtöttünk már olyan testes beteget, akinek műtétjénél szerencsésnek éreztük magunkat azért, hogy egyáltalán a hasi méheltávolítást el tudtuk végezni.

Ésszerű, hogy méhtestrákban szenvedő nőknél a láthatóan megnagyobbodott nyirokcsomókat eltávolítsuk. Előretekintő vizsgálatok arra utalnak, hogy ilyen betegeink közül egyesek hosszú-távú túlélését lehetővé teheti a kiegészítő medencei és paraaortikus sugárkezelés (7-8). Másrészt, a méhnyálkahártyarákos betegeknél a kórházakban legtöbbször csak méheltávolítást végeznek. Ezért szükségünk lenne jobb képalkotó eljárásokra, azért, hogy felismerjük azokat a betegeket, akiknek nyirokcsomó vagy más áttétük van. Másrészt szükség van hatásosabb kiegészítő kezelésre is, hogy azokat a betegeket is tudjuk gyógyítani, akiknél a kórisme felállításakor a betegség már a méhen túlra terjedt. Addig azonban a méhtestrákban szenvedő betegeinket a legtöbb medencei és paraaortikus nyirokcsomót meg kell kimélni. A legfontosabb kivétel ez alól, ha – mint említettük – a nyirokcsomók szemmel láthatóan megnagyobbodtak, valamint, ha klinikai javallat alapján végzünk nyirokcsomó próbakimetszést.

MÉHNYAK- ÉS SZEMÉREMTISTRÁK A méhnyak és a szeméremtest laphámrákja esetén meggyőző bizonyítékok támasztják alá a nyirokcsomó eltávolítás kezelési értékét. Ezenkívül tudjuk, hogy méhnyakrákban nem indokolt a nyirokcsomók kimetszése azokon a nőknél, akiken a méhnyak állományába terjedés 3 mm-nél kisebb, és nyirokér betérés sem észlelhető (9). A FIGO IA2-IIA stádiumban azonban ajánlatos a kiterjesztett méheltávolítással egybekötött medencei nyirokcsomó eltávolítás. Az is igaz, hogy az IB stádiumban 15%-os esélye van annak, hogy a medencei nyirokcsomókban áttét alakult ki. A fennmaradó 85%-ban a betegeknél semmi haszna sem származik a nyirokcsomók eltávolításából.

A medencei nyirokcsomó eltávolításon átesett nőknél a nyiroktömlő (lymphocyst) kialakulásának kockázata 20% körül van, míg tüneteket okozó nyiroktömlők 2%-ban keletkeznek. A nyirokpangás (lymphoedema) kockázata körülbelül 8-10% (11).

Egyértelműen szükségünk van ezért jobb képalkotó eljárásra azért, hogy a nyiroksomó áttétben szenvedő és ezért nyiroksomó eltávolításra szoruló betegeket kiszűrjük. Hatásosabb kiegészítő kezelést is szeretnénk.

Tisztázatlan, hogy mi a teendő, ha a kiterjesztett méheltávolítás során több, megnagyobbodott medencei nyiroksomót észlelünk. Ha elvégezzük a nyiroksomók eltávolítását, csökkentjük a sugárkezelő orvos kockázatvállalását is, aki különben kénytelen lenne olyan nagy mennyiségű sugárkezelést alkalmazni, ami a daganatos nyiroksomókat elpusztítja. Ugyanakkor a két módszer, tehát a kiterjesztett műtét és a sugárkezelés együttes alkalmazásakor a műtét utáni szövődmények biztosan gyakrabban alakulnak ki.

Az a kérdés sem tisztázott, hogy méhnyakrákban mikor javasolt a paraaortikus nyiroksomók kimetszése. Ha áttétet találunk ezekben a nyiroksomókban, kiválaszthatjuk azokat a betegeket, akiknél előnyös a főerek területének sugárkezelése. Egyes esetekben, képalkotó eljárásokkal, CT-vel, MRI-vel (amit aztán CT-vezérelt kimetszéses követ), valóban azonosítani tudjuk ezeket a betegeket (12). A hashártya megnyitása nélküli nyiroksomó mintavétel a műtét utáni szövődmények kockázatát csökkenti. Feltételezhető az is, hogy a megnagyobbodott nyiroksomók eltávolításával a túlélés is növekedhet. Ugyanúgy, mint a betegség korai stádiumában, ilyenkor is szükségünk van jobb képalkotó módszerekre, amelyekkel a paraaortikus nyiroksomó áttétekben szenvedő nőket azonosítani lehet, és jobb kiegészítő kezelés is szükséges. Olyan klinikai 3. szakasz tanulmány lehetne segítségünkre, amelyben IIB-IV stádiumban lévő és paraaortikus nyiroksomó érintettségben szenvedő betegeket vizsgálnak, és randomizáltan a paraaortikus nyiroksomó eltávolítás és a kemo-besugárzás együttes hatását, valamint önmagában csak a kemo-besugárzás hatását hasonlítják össze.

Áttérve a szeméremtestrákra, jól ismert a szeméremtest nyirokelvezetése. Tudjuk, hogy 1 mm-es, vagy ennél kisebb elváltozás esetén nyiroksomó áttétek csak ritkán alakulnak ki, ilyenkor nincs szükség lágyéktáji nyiroksomó eltávolításra (13). Az egyik oldal elváltozásánál a másik oldali nyiroksomók érintettsége alig fordul elő. Tudjuk azt is, hogy szeméremtestráknál nem indokolt a medencei nyiroksomók eltávolítása.

Teljes lágyéktáji nyiroksomó kimetszésnél 30%-ban lépnek fel szövődmények a lágyék területén: elvezetési akadály, nyirok tömlők, nyirokérgyulladás, 10-15%-ban pedig nyirokpangás alakul ki az alsó végtagon. Egyesek 1-2 cm-es daganat és 5 mm-nél kisebb mélybe terjedés esetén helyi kiterjesztett eltávolítást és felületes lágyéki nyiroksomó kimetszést javasolnak (14-15). Ennél a felületes lágyéktáji nyiroksomó kimetszésnél a hagyományos oldali határokat, a lágyék-szalagot a sartorius és az adductor longus izmokat veszik figyelembe, de megállnak a fascia cribriformisnál. Ha felületes kimetszést

végzünk, lágyéki szövődmények, nyirokpangás ritkán keletkezik. Azonban a negatív felszíni nyiroksomó eltávolítás is 4%-ban jár lágyéki szövődményekkel.

Újabban szeméremtestrákos betegeken festék vagy radioaktív eljárás alkalmazásával azonosítják az őrszem-nyiroksomókat. Ezek az úttörő vizsgálatok arra utalnak, hogy ha az őrszem-nyiroksomókban nincs áttét, a lágyéktáji nyiroksomókat meg lehet kimélni. Nagy, több-központú vizsgálattal kell megerősíteni ezeket a tapasztalatokat, mielőtt végleg el lehet dönteni, hogy valóban az őrszem-nyiroksomó értékelése határozza meg a szeméremtest laphámrák standard kezelését.

Régebben azt gondolták, hogy ha lágyéki nyiroksomó áttét alakult ki, a lágyéktáji nyiroksomó kimetszés és az ezt követő lágyéki és medencei besugárzás jelenti a leghatásosabb kezelést. A két módszer együttes használatával azonban gyakrabban keletkeznek lágyéki és végtagi szövődmények, elsősorban nyirokpangás alakulhat ki. A fejlődő sugárkezelés egyre javuló eredményei alapján feltételezhető, hogy az elsődleges sugárkezelés képes a medencei nyiroksomó áttétek elpusztítására (16). Ha ez bizonyítást nyer, a pozitív őrszem-nyiroksomóval igazolt lágyéktáji nyiroksomó áttétek lágyéki és medencei besugárzása önmagában is hatásos lehet, és szövődmények is valószínűleg ritkábban lépnek fel.

ÖSSZEFOGLALÁS A nyiroksomó áttétek felismeréséhez hatásosabb képalkotó és stádium-megállapító módszerekre van szükségünk. Ha ez rendelkezésünkre áll, a nyiroksomók is megkímélhetők lesznek. Addig azonban a nőgyógyász onkológus fontolja meg, hogy mely nyiroksomókat távolítja el, és a nyiroksomó eltávolítás nyomán rövid- és hosszútávon milyen szövődmények alakulhatnak ki.

IRODALOM

1. Pardoll D. Cancer immunology. In: Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Gallin JI, Snyderman R, eds. Lippincott, William & Wilkins, Philadelphia, 1999.
2. Munoz KA, Harlan L, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15:3408-3015.
3. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, et al. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 56:345-352.
4. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a Gynecologic Oncology Group study). *Cancer* 1987; 60:2035-2041.
5. Burke TW, Lavenback C, Tornos C, et al. Intra-abdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and para-aortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996; 62:169-173.
6. Trimble EL, Kosary C, Park PC. Lymph node sampling and survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71:340-343.
7. Morrow C, Bundy B, Kimar RJ, et al. Relationship between surgical-

pathologic risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of endometrium. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.

8. Potash RA, Twiggs LB, Adcock LL, et al. Para-aortic lymph node radiotherapy in cancer of the uterine corpus. *Obstet Gynecol* 1985; 65:251-256.

9. Seven BU, Nadji M, Averette HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer* 1992; 70:2121-2128.

10. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1989; 35:314-320.

11. Magrina JF. Primary surgery for stage IB-IIA cervical cancer, including short-term and long-term morbidity and treatment in pregnancy. *Monogr Natl Cancer Inst* 1996; 21:53-59.

12. Russel AH. Integration of diagnostic imaging in the clinical management of cervical cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1996; 21:35-41.

13. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. *Amer J Obstet Gynecol* 1987; 156:1159-1164.

14. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternative approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:825-832.

15. Stehman F, Bundy B, Thomas G, et al. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 74:490-497.

16. Petereit D, Mehta M, Buckler D, et al. A retrospective review of nodal treatment for vulvar cancer. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:38-42.

M E G H Í V Ó

A 16. EURÓPAI SZÜLÉSZ-NŐGYÓGYÁSZ KONGRESSZUSRA

16TH EUROPEAN CONGRESS OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY
EAGO/EBCOG CONGRESS IN MALMÖ, SWEDEN

JUNE 6-9. 2001

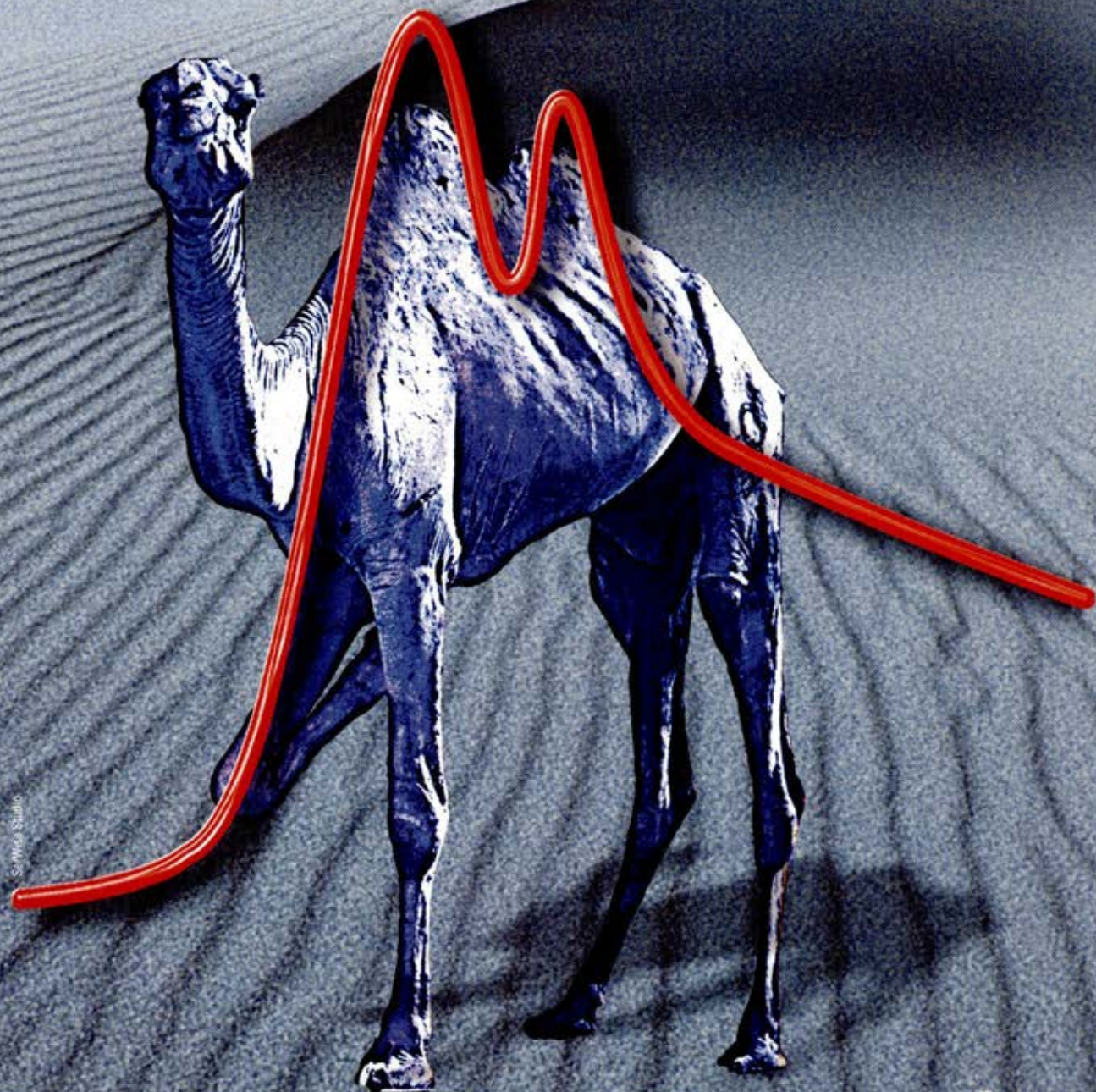
TÁJÉKOZTATJUK AZ ÉRDEKLŐDŐ KOLLEGÁKAT, HOGY A MAGYAR RÉSZTVEVŐK SZÁMÁRA
A KEDVEZMÉNYES, „KELET-EURÓPAI” DÍJ ÉRVÉNYES. FELHÍVJUK TOVÁBBÁ A FIGYELMET
A POSZTER BEMUTATÓ ELSŐ SZERZŐK SZÁMÁRA BIZTOSÍTOTT 50%-OS DÍJ VISSZATÉRÍTÉSRE.

RÉSZLETES ADATOK A KONGRESSZUS HONLAPJÁN
(WWW.MALMO-CONGRESS.COM),
AHONNAN A JELENTKEZÉSI LAPOK IS LETÖLTHETŐK.

PROF. DR. KOVÁCS LÁSZLÓ
AZ EAGO ELNÖKE

PROF. DR. BŐSZE PÉTER
AZ EAGO TUDOMÁNYOS BIZOTTSÁGÁNAK TAGJA

Teveled gyorsan és kitartóan



Diclofenac Duo Pharmavit 75 mg kapszula

Részletes tájékoztatást az 5662/40/94 sz. alkalmazási előírat tartalmaz.
További információ kérhető: Pharmavit Rt., 2112 Veresegyház, Lévai u. 5. Tel.: (06) 28 385 960



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group



Pharmavit Rt.
A Bristol-Myers Squibb Company

Taxol[®]

(paclitaxel) injekció 30mg, 100mg

OVA0009AD1



SerWise Studio

Az első választás petefészekrákban

„A bizonyítékon alapuló orvoslás elvei alapján napjaink „arany” standardja az újonnan diagnosztizált petefészekrák kezelésére a paclitaxel-cisplatin kombináció lett”

(Sandcock J, Palmar MK, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and evidence. Br J Cancer 1998,78:1471-1478)

Az OEP által kijelölt centrumokban 100%-ban támogatott kezelés

További információ az alkalmazási előiratban található.
Alk. előirat száma: 12.094/41/98



Bristol-Myers Squibb
Worldwide Medicines Group

Pharmavit Rt. Bristol-Myers Squibb Company 2112 Veresegyház, Lévai u. 5. Tel.: 06-28-385-960 Fax: 06-26-385-980

A petefészekrák sebészi kezelése

CECILIA H. BOARDMAN, M.D., MAURICE J. WEBB, M. D.

Nőgyógyászati-Sebészeti Osztály, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

ABSTRACT The role of surgery in the management of primary and recurrent ovarian cancer is reviewed. The data to support primary and secondary cytoreduction are summarized. The role of second-look surgery and of surgery in the palliation of ovarian cancer is also discussed.

Key words primary cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, secondary cytoreduction, second-look laparotomy

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők áttekintik a sebészetnek az elsődleges és kiújuló petefészekrák kezelésében játszott szerepét. Összefoglalják az elsődleges és másodlagos sejtsökkentő műtét mellett szóló adatokat. Szintén tárgyalják a második betekintő hasműtét szerepét és a tünet-enyhítő sebészet lehetőségeit.

Kulcsszavak elsődleges sejtsökkentő műtét, bevezető sejt-mérgező gyógyszeres kezelés, második sejtsökkentő műtét, második betekintő hasműtét

BEVEZETÉS A sebészet kulcsfontosságú szerepet játszik a hám-eredetű petefészekrák kezelésében. A petefészekrákos betegek túlélését sokféle tényező befolyásolja, köztük az életkor, az általános állapot, a betegség előrehaladottsága, a daganat DNS tartalma, kiterjedése a felvételnél, a sejtsökkentő hasműtét után visszamaradt daganat nagysága, valamint a daganatpusztító gyógyszerekkel szembeni érzékenység. Mindezek a tényezők a „daganat biológiájával” kapcsolatosak. A petefészekrák biológiájával azonban más tényezők is kapcsolatosak, mint a szervezet immunrendszere és azok, amelyek egy nagy daganatban óhatatlanul jelen vannak, és a kezelés hatásosságát kedvezőtlenül befolyásolják. Ilyenek a daganatban a rossz vérellátás, ami miatt a gyógyszerek kevéssé jutnak el a daganatsejtekhez, vagy a G₀-szakaszban lévő sejtek száma, és annak a valószínű-

sége, hogy olyan sejtek is előfordulnak, amelyeket a gyógyszeres kezelés nem pusztít el. A nőgyógyász-sebész valójában csak egyetlen körjólati tényezőt tud befolyásolni, nevezetesen az elsődleges sejtsökkentő műtét után visszamaradó daganat nagyságát. Nem lehet eléggé hangsúlyozni, mennyire fontos a túlélés szempontjából, hogy a nőgyógyász-sebész a lehető legtöbb daganatot távolítsa el. A sejtsökkentés további előnyökkel is jár, egyebek közt enyhíti a tüneteket, csökkenti az hasvizet és a hasüreg kitérülését, javítja a bélműködést és a beteg tápláltsági állapotát. A sebészi beavatkozás fontos szerepet játszik a kiújuló és az előrehaladó, gyógyszerekkel nem visszafogható petefészekrák ellátásában is.

Az elsődleges sejtsökkentő műtét a daganatpusztító gyógyszeres kezelés (kemoterápia) megkezdése előtt végzett, a daganatsejtek tömegét csökkentő sebészi beavatkozás. Ezt végezhjük mint legelső műtétet, vagy mint második műtétet olyan esetben, amikor az első beavatkozás a sebész tapasztalatlansága miatt nem volt megfelelő. A másodlagos sejtsökkentés a gyógyszeres kezelés után elvégzett daganateltávolítás, amely lehet köztes hasműtét vagy második betekintő hasműtét, és lehet az előrehaladott daganat vagy a kiújuló daganat kezelésének része. Jelen közlemény áttekinti az elsődleges és másodlagos sejtsökkentő sebészet szerepét a petefészekrák kezelésében.

ELSŐDLEGES SEJTSÖKKENTÉS Ahogy fentebb meghatároztuk, az elsődleges sejtsökkentésre a daganatpusztító gyógyszeres kezelés megkezdése előtt kerül sor első műtét formájában vagy kielégítő eredménnyel nem járó részleges daganateltávolítás után második beavatkozásként. A megfelelő (optimális) daganateltávolítás fogalma nem egységesen meghatározott; a különféle meghatározások szerint akkor megfelelő, ha a visszamaradt daganat legnagyobb átmérője 1,5, 1 vagy 0,5 cm-esnél kisebb, vagy ha szabad szemmel látható daganat nem marad. Bebizonyosodott, hogy ez a kiterjesztett sebészi kezelés biztonságosan elvégezhető, és a beteg javát szolgálja. Ami a legfontosabb, a betegség kimenetele szempontjából ez az egyetlen tényező, amelyet a sebész valóban kézben tud tartani.

A kiterjesztett sejtsökkentő műtétek biztonságos elvégzését többen is igazolták, és gyakorlott sebész kezében a társuló szövődmények gyakorisága és súlyossága elfogadható. *Heinz és mtsai* (1) arról számoltak be, hogy a megfelelő sejtsökkentés a betegek 56,4%-ánál bizonyult elvégezhetőnek, s ez az arány

Levelezési cím:

Maurice J. Webb, M.D.

Department of Gynecologic Surgery

Mayo Clinic

200 First Street SW, Rochester, MN 55905, USA

Távbeszélő (1 507) 2668683 Távmásoló (1 507) 2667953

E-posta webb.maurice@mayo.edu

nagyobb sebészi tapasztalat mellett 87,1%-ra növekedhet. Súlyos szövődmény lépett fel 23,7%-ban, az esetek közt tüdőgyulladás, hasfali szétválás, szívelégtelenség és ismételt műtéti megoldást igénylő vérzés. A halálozási arány 2,9% volt. A megfelelően műtött betegek 22,5%-ánál végeztek bélműtet. *Eisenkop és mtsai* (2) egy folyamatos műtétsorozatban 98,8%-ban érték el megfelelő sejtsökkentést, a műtét körüli halálozási arány 1,8% volt.

A megfelelő sejtsökkentés növeli a túlélési esélyt. *Hoskins* (3) áttekintette az elsődleges sejtsökkentés kihatásait petefészekrákos nők esetében, és azt találta, hogy a megfelelő sejtsökkentésben részesült 388 beteg átlagos túlélése 36,7 hónap volt, szemben a nem megfelelő (sub-optimális) eredménnyel műtött 537 beteg átlagosan 16,6 hónapos túlélésével. Ezen felül a megfelelő sejtsökkentés javítja a daganatmentes túlélés esélyét is: amelynek középértéke a megfelelően műtött 200 betegnél 33,5 hónap, a nem megfelelően műtött nőknél 15,0 hónap volt. A túlélés és a legnagyobb visszamaradó hasüregi daganat átmérője között szoros összefüggést állapítottak meg, és úgy találták, hogy statisztikailag jelentős különbség van <1 cm-nél >1 cm-hez képest ($p = 0,0017$), illetve 1-2 cm-nél >2 cm-hez képest ($p = 0,01$) (4-5).

A sejtsökkentés hatásossága azonban nyilvánvalóan nagyban függ attól, hogy milyen szakorvos végzi a műtétet. A *National Survey of Ovarian Carcinoma* (Országos Petefészekrák-felmérés az Egyesült Államokban) (6-7) lényeges eltéréseket talált ebben a tekintetben. Az adott sorozatban a sejtsökkentő sebészi beavatkozások 20,8%-át nőgyógyász onkológus végezte el, 45%-ban nőgyógyász és 21,1%-ban általános sebész. A nőgyógyász onkológusok az esetek 42-45%-ában érték el megfelelő sejtsökkentést, a nőgyógyászok 40-44% százalékban, de az általános sebészek csak 25%-ban. A nőgyógyász onkológusok gyakrabban végeztek méh-, nyirokcsomó és cseplesz eltávolítást és a hasüreg különböző helyeiről kimetszéseket stádium megállapítás céljából, mint a többi szakorvos. Az általános sebészek viszont vastagbél kivezetést (colostoma) készítettek gyakrabban. A megfelelő sejtsökkentések arányának szakágak szerinti különbsége a túlélési esélyek különbségében is megmutatkozik: ez jelentősen kisebb volt olyan betegeknél, akiket általános sebész kezelte ($p < 0,004$). *Munoz és mtsai* (8) az Egyesült Államokban alkalmazott kezelési módszereket elemezték és megállapították, hogy az I stádiumban lévő betegeknek csak 9%-a részesült a National Institute of Health Consensus Conference meghatározása szerinti „korszerű” kezelésben, vagyis a betegeknek csak 9%-ában történt megfelelő sebészi stádium megállapítás. A megkívánt sebészi stádium megállapítás a III stádiumban lévő betegek 71%-ában, a IV stádiumban lévőknek pedig 53%-ában történt meg. Az I stádiumban lévők többségénél a stádium megállapítás, és ezért a kezelés azért nem volt „korszerű”, mert a nyirokcsomók eltávolítására nem került sor.

A megfelelő sejtsökkentés nem csak az egyszerű méh- és a kétoldali függelék eltávolítást és a cseplesz részleges vagy tel-

jes eltávolítását foglalja magában. A műthetőség nem a medenceüregi, hanem a felső hasüregi és a hasüregen kívüli daganat kiterjedésétől függ. A kiterjedt medenceüregi daganat eltávolítására a hashártya-alatti (retroperitoneális) megközelítés módszerét ajánlatos alkalmazni. Ennek során a húgyhólyag, a medence oldalfal és a Douglas üreg hashártya borítékát, a méhet, a petevezetéseket és a petefészkeket egy-tömbben távolítjuk el, indokolt esetben a végbél és szigmabél egy szakaszával együtt. A medencei nyirokcsomók eltávolítása is a műtét részét képezi. A műtét elvégzéséhez célszerű a beteget az ún. „szinkron” vagy „si” helyzetben fektetni, amely megkönnyíti az bélüregi kapcsolatok használatát. Ez a fektetés minden esetben ajánlatos, mert a műtét előtt nehéz megjósolni, hogy szükség lesz-e bélműtetre. Saját, 208 beteg műtétsorozatáról adott beszámolója szerint *Webb* (9) ezen elvek alapján 70,8%-ban tudott megfelelő sejtsökkentést elérni. A nem megfelelő daganateltávolítás oka mindössze egy betegnél volt rögzült medencei daganat, 10 betegben hasüregen kívüli betegség miatt, 45 esetben pedig a hasüreg felső részéből nem lehetett a daganatos növedékeket eltávolítani. A hashártya-alatti megközelítés módszerét más sebész csoportok is alkalmazták, hasonló aránnyal és sikerrel (10-11).

Előfordulhat, hogy egy vagy több bélszakasz kivágására van szükség a megfelelő sejtsökkentés érdekében. Ez elvégezhető a daganateltávolítás részeként vagy bélelzáródás megelőzésére, illetve kezelésére. A Mayo Klinikán egy tízéves szakaszban 180 betegben végeztek bélműtétet az elsődleges daganateltávolítás keretében (12). A részleges béleltávolítások száma változó volt: 115 betegben egy, 25-ön kettő és 4-en három bélszakaszt vágta ki. Vékonybél szakasz eltávolítására került sor 64 esetben, jobboldali vastagbél eltávolításra (hemicolectomia) 13-ban, a haránt vastagbél eltávolításra 14-ben és a végbél-szigmabél részleges kivágására 117 alkalommal. A bélszakasz eltávolítása sejtsökkentés miatt történt az esetek 87%-ában; a visszamaradó daganat mikroszkopikus volt 15%-ban, <0,5 cm 27%-ban, 0,6-1,5 cm 21%-ban és >1,5 cm 37%-ban. Egy vagy több bélszakasz eltávolításának a jelentősége a megfelelő daganateltávolítás és így a túlélés vonatkozásában sokkal jelentősebb, mint amennyi a műtét kockázata (13).

A megfelelő sejtsökkentés esélye tehát nagyban függ a betegség felső hasüregi kiterjedésétől. Az áttét lehet a csepleszben, a májban, a lépben és/vagy a rekeszizomban. Cseplesz áttét esetén a teljes cseplesz eltávolítás jobb, mint a részleges, s ez általában elvégezhető a vastagbél veszélyeztetése nélkül. Ritkán a haránt vastagbél eltávolítására is szükség lehet a daganat megfelelő eltávolítása érdekében. A májra vagy a lépére kiterjedő felső hasüregi megbetegedés érintheti a felszínt vagy a szervek állományát.

A máj felszínén vagy az állományában elhelyezkedő áttétek eltávolítása érdekében a máj egy darabjának kivágására is sor kerülhet. A máj állományában elhelyezkedő daganat miatti IV stádiumban célravezető a megfelelő sejtsökkentés érdekében

elvégezni a részleges májkimetszést, mert javítja a túlélési esélyt. Nyolcvannegy ilyen IV stádiumú beteg átlagos túlélése megfelelő sejtsökkenés után 50,1 hónap volt, szemben az olyan betegek átlagosan 25,0 hónapos túlélésével, akiknél megfelelő hasüregi sejtsökkenést végeztek, de akiknek májában a visszamaradó daganat >1 cm volt ($p = 0,0001$) (14). Annak a 24 betegnek, akinek a Mayo Klinikán részleges májkimetszést végeztek májattét miatt, 14,1 hónap volt az átlagos műtét utáni túlélése (5,0-41,3 hónap közötti szórással). Húsz betegen sikerült megfelelő sejtsökkenést végrehajtani, ez esetben a májon kívüli és a májban lévő visszamaradt daganat <1 cm volt. Műtét utáni szövödmények léptek fel 20,8%-nál, de műtét halálozás nem volt (15).

A lép megbetegedése esetén használni lehet a CUSA ultrahangszikét, az argonlézeres koagulátort, vagy sor kerülhet lépeltávolításra (16-17). A Mayo Klinikán 1983 és 1992 között petefészekrák miatt végzett sejtsökkenések során 50 lépeltávolítást hajtottak végre – 27-et az elsődleges műtét alatt és 23-at a második betekintő hasműtét során. Az esetek 54%-ában áttét indokolta az eltávolítást, 32%-ban a hasat kitöltő daganattal egy-többben került eltávolításra, és 14%-ban műtét alatti lép-repedés miatt volt szükség a lépkiirtásra. Súlyos szövödmények léptek fel 28%-ban, és három beteg a műtét után meghalt. A daganat megfelelő eltávolítása érdekében elvégzett 35 lépeltávolítás során minden elsődlegesen műtött betegnél elérték a megfelelő sejtsökkenést (<1 cm), a súlyos szövödmények gyakorisága 23,1% volt. Azoknál, akiknél a másodlagos sejtsökkenés során került sor lépeltávolításra, a megfelelő daganateltávolítást 86%-ban tudták elérni, a súlyos szövödmények aránya 28,6% volt (17). Az adatok arra utalnak, hogy a lépeltávolítást célszerű elvégezni a megfelelő daganatkiirtás érdekében.

A rekeszizom felszínén lévő áttétek legjobb megközelítése a sarlóalakú szalag (ligamentum falciforme) és a májszalag (ligamentum hepatis) szétválasztásával lehetséges. A sejtsökkenést ezután a CUSA ultrahangszikével vagy argonlézeres koagulátorral lehet végrehajtani, a rekeszizmot fedő hashártya részleges eltávolításával vagy a rekeszizom egy részének kivágásával.

A medencei és főerek körüli (paraaortikus) nyirokcsomók eltávolítása az elsődleges sejtsökkenés idején nem csak a stádium meghatározás, hanem a kezelés szempontjából is jelentős. Egy eset-ellenőrzött tanulmányban, amely az előrehaladott petefészekrákban végzett nyirokcsomó eltávolítás jelentőségét vizsgálta, *Scarabelli és mtsai* (18) megállapították, hogy az előzőleg kezelésben nem részesült betegek túlélési esélyei jobbak, ha nyirokcsomó eltávolítást is végeznek: a 2-éves túlélés 59%, szemben az olyan betegek 16%-os 2-éves túlélésével, akiknek nem távolították el a nyirokcsomóit ($p < 0,001$). Egy, az előrehaladott petefészekrákban szenvedő 488 nő esetét vizsgáló visszatekintő tanulmány kimutatta, hogy a nyirokcsomó áttétek és az 5-éves túlélés között jelentős összefüggés van (19). A látható, nagy nyirokcsomó áttéteket is célszerű eltávolítani a sejtsökkenés érdekében.

Ismert IV stádiumú daganat esetén is igazolható a sejtsökkenés előnye. *Boente és mtsai* (20) IV stádiumú betegségben szenvedő 266 nőről számoltak be, és felhívták a figyelmet a túlélési idő és a megfelelő sejtsökkenés közötti szoros összefüggésre – a megfelelő sejtsökkenésben részesült 109 beteg átlagos túlélési ideje 33 hónap volt (25-40 hónap között), míg a nem megfelelő sejtsökkenésben részesülteké 17 hónap (15-22 hónap között). *Bristow és mtsai* (14) 84, IV stádiumú betegségben szenvedő nő esetén szintén azt mutatták ki, hogy a túlélési esélynek kedvez a kiterjesztett sejtsökkenés, beleértve a részleges májkimetszést. Olyan betegeknek azonban, akiken a CT vizsgálat kiterjedt májdaganatot, hashártya mögötti vagy felső hasüregi daganatburjánzást mutat, vagy olyanoknál, akik orvosi szempontból nincsenek megfelelő állapotban ahhoz, hogy egy ilyen megterhelő műtétet elviseljenek, megfontolandó a bevezető daganatpusztító gyógyszeres kezelés (neoadjuváns kemoterápia), melyet köztes hasműtét (intervall laparotomia) követ, ha a daganat mérhetően megkisebbedik.

A bevezető gyógyszeres kezelést sokan szorgalmazzák a hasüregben teljesen szétszórt daganatok vagy rossz általános fizikai állapotú betegek esetében. Negyvenhárom, két szakaszban adott bevezető gyógyszeres kezelésben részesített beteg 79%-ánál sikerült megfelelő sejtsökkenést elérni (21). *Park* (44) hasonló betegek sorozatát mutatta be, akiket CT vagy MRI-vizsgálatok alapján alkalmatlannak ítélték a sebészi beavatkozásra, s ezért bevezető gyógyszeres kezelést kaptak. A hat CAP kezelésben (átlagosan 4,1) részesített 15, III és 4, IV stádiumban lévő beteg átlagos válaszaránya 78,9% volt, és 19-ből 18-nál volt megfelelő a sejtsökkenés. A sejtsökkenő műtét idején 22,2%-nál nem volt visszamaradó betegség. *Schwartz és mtsai* (22) hosszú túlélési időt mutattak ki a bevezető gyógyszeres kezelésben részesült 59 előrehaladott petefészekrákos nő esetében. A gyógyszeres kezelésben részesülő betegek valamivel idősebbek voltak, mint az a 206 III és IV stádiumban lévő betegből álló ellenőrző csoport, amelyben elsődleges sejtsökkenés történt (az előbbieket korátlagos 67, az utóbbiaké 60 év volt), és rosszabb volt az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) szerinti általános fizikai állapotuk. A két csoport között azonban nem volt statisztikai különbség a továbbfejlődés-mentes túlélés, valamint az általános túlélés tekintetében, az átlagos túlélési idő viszont 1,07 év volt az előbbi és 2,18 év az utóbbi esetben. Azoknak a nőknek, akiken sejtsökkenő műtétet végeztek a bevezető gyógyszeres kezelés után, statisztikailag mérhetően javult a túlélési esélye ($p < 0,0001$). Ugyanennek a csoportnak egy korábbi sorozatában (23) azon betegek között, akik bevezető gyógyszeres kezelést kaptak, de ezt nem követte sejtsökkenés, nem voltak hosszú távú túlélők. A bevezető daganatpusztító gyógyszeres kezelés tehát ésszerű eljárás olyan betegek esetében, akiknél a sejtsökkenést kezdetben alkalmatlannak ítélik, de azoknál, akik jól válaszolnak a gyógyszeres kezelésre, a hosszú távú eredmény érdekében a gyógyszeres kezelést sejtsökkenő sebészi beavatkozásnak kell követnie.

MÁSODLAGOS SEJTCSÖKKENTÉS Előbbi meghatározásunk szerint a másodlagos sejtsökkenés egy daganatsejt-tömeget

csökkentő sebészi beavatkozás, melyre az elsődleges műtét és a rákövetkező daganatpusztító gyógyszeres kezelés után kerül sor. Elvégezhető azonban közbülső lépésként a megtervezett daganatpusztító gyógyszeres kezelés félidejében olyan betegeknél, akiken nem sikerül megfelelő sejtsökkenést elérni az első műtétkor (köztes sejtsökkenés/hasműtét, interval cytoreduction/laparotomy), illetve végrehajtható a második betekintő hasműtét idején vagy a daganat kiújulása után.

KÖZTES SEJTSÖKKENTÉS Köztes sejtsökkenést csak olyan betegeken érdemes elvégezni, akik jól válaszolnak a gyógyszeres kezelésre, és ennek következtében daganatuk megkisebbedik. A daganat egy részének elpusztításával lehetőség nyílik arra, hogy megfelelő sejtsökkenést végezzünk. Köztes sejtsökkenéssel egy 278 betegből álló vizsgálati csoport 64%-ában sikerült megfelelő eredményt elérni (24). A különböző beszámolók szerint a köztes sejtsökkenés alkalmával elért megfelelő sejtsökkenés aránya 8 és 96% között mozog (25). Az eredmények értékelése azonban körültekintést igényel. Nem mindig egyszerű eldönteni, hogy az első hasműtét azért nem volt megfelelő, mert a daganat olyan mértékben kiterjedt, hogy azt valóban nem lehetett megfelelően eltávolítani, vagy ez a sebész nem megfelelő képzettsége és gyakorlatának hiánya miatt nem történt meg. Azt sem tudjuk, hogy a daganat biológiai tulajdonságai miként változnak a gyógyszerek adása alatt, és hogy magának a késleltetett daganateltávolításnak milyen hatása van a túlélésre. Adatok hiányában nehéz alapul venni olyan beteg túlélési idejét, akik egyáltalán nem estek át sejtsökkenésen. Ezt a kérdést jelenleg egy előretekintő tanulmányban vizsgálja a Gynecologic Oncology Group (GOG), de kiértékelhető adatok még nem állnak rendelkezésre.

MÁSODIK BETEKINTŐ HASMŰTÉT A második betekintő hasműtét lehetővé teszi a daganat gyógyszeres kezelésre való válaszában második felmérését. A második betekintő hasműtét szövődmenyeinek aránya hasonló az elsődleges sejtsökkenő műtétéhez (26). A szokásos gyógyszeres kezelésre klinikailag teljes választ adó betegeknek kb. 50%-ában a második betekintő hasműtét során daganatot lehet kimutatni. A Mayo Klinikán egy 9 éves időszakban 250 nőnél végeztek második betekintő hasműtétet, és 46%-ukat találták pozitívnak, ebből 39 betegben találtak legalább 1 cm-es daganatot (27). Jó összefüggés mutatható ki az első hasműtét után visszamaradt daganatok nagysága és a második betekintő hasműtét alkalmával talált maradékdaganat gyakorisága között. Egy vizsgálat sorozatban azoknak a betegeknek, akinek mikroszkopikus méretű visszamaradó daganatuk volt az elsődleges sejtsökkenés után, 34%-a bizonyult pozitívnak a második megtekintéskor, míg azoknak, akinek a visszamaradó daganata <2 cm volt, már 64%-a, a nem megfelelő sejtsökkenésen átesetteknek pedig 91%-a (28). Sajnos, azoknál a betegeknél, akik már előrehaladott stádiumban kerültek kezelésre, a kiújulás kockázata még akkor is jelentős, ha a második betekintő hasműtétnél daganatsejteket nem sikerült kimutatni. Egy vizsgálat sorozatban 44%-os kiújulás-nélküli öt éves és 40%-os tíz éves túlélési arányt találtak, egy másikban pedig a kiújulás aránya

30% volt (29-30). A második betekintő hasműtét klinikai jelentősége a betegek gyógyulása szempontjából nem egyértelmű, vitatható. Nem kérdéses azonban, hogy lehetőséget ad az elsődleges kezelés hatásosságának pontos értékelésére.

Ha a betegnek látható daganata van a második betekintő hasműtét idején, azt célszerű eltávolítani. Ez nem csak hogy sikerrel elvégezhető, hanem a túlélés esélyét is javíthatja. *Hoskins és mtsai* (31) 69 olyan betegről számoltak be, akiknél másodlagos sejtsökkenést végeztek a második betekintő hasműtét folyamán. Ebből 23,9%-ban sikerül mikroszkopikus méretűre csökkenteni a daganatot, és további 38,8%-ban volt megfelelő a daganatsejt-tömeg csökkentése. Annak a 17 nőnek, akinek a második betekintő hasműtét idején csupán mikroszkopikus nagyságú daganata volt, 62% volt az 5-éves túlélési aránya, annak a 16 nőnek az esetében pedig, akinek daganatát a második betekintő hasműtét alkalmával csökkentették mikroszkopikus szintűre, 51% – a különbség statisztikailag nem jelentős. Annak a 32 nőnek, akinek második betekintő hasműtét után látható daganata maradt vissza, az 5-éves túlélési aránya mindössze 10% volt. *Podratz és mtsai* (27) szintén a második betekintő sebészi beavatkozás alkalmával végzett másodlagos sejtsökkenés utáni túlélési arányokról számoltak be, s azt találták, hogy a 4-éves túlélés aránya statisztikailag jelentős kapcsolatban van a beavatkozás után visszamaradó daganat méretével: mikroszkopikus maradvány esetén 55%, <5 mm-es daganat esetén 21%, >5 mm-es daganat visszamaradása után pedig 14% ($p < 0,01$). *Williams és mtsai* (32) számoltak be egy GOG-tanulmányról, amely kimutatta, hogy a halálozás viszonylagos kockázata 0,48-ra csökken olyan betegeknél, akinek daganatát ≤ 1 cm-ről mikroszkopikusra csökkentették, 0,49-re ott, ahol a daganat > 1 cm-ről ≤ 1 cm-re csökkent, és 0,44-re, amikor hasonló méretről mikroszkopikusra csökkentették a daganatot. Ha az első műtét idején nem került sor a medencei és főerek körüli nyirokcsomók eltávolítására, ezt a második betekintő hasműtét alkalmával el kell végezni, mert hasüregben belüli daganat mellett a betegek 63,6%-ának, de annak hiányában is 17,7%-ának van nyirokcsomó áttéte (33). Annak ellenére, hogy a kiújulás kockázata a negatív második betekintő hasműtét után is meglehetősen nagy, a sejtsökkenés kedvező hatása azoknál, akiknél a második betekintő hasműtéténél daganatot lehet látni, az eljárás alkalmazása mellett szól.

A KIÚJULÓ BETEGSÉG SEBÉSZI KEZELÉSE Sajnos, még a negatív eredménnyel járó második betekintő hasműtéten átesett nőknél is viszonylag nagy a kiújulás kockázata. Előrehaladott stádiumban lévő petefészekrák miatt kezelt 50 olyan beteg közül, akiknél a második betekintő hasműtét negatív volt, 15-nél (30%) újult ki a betegség. A 67 év fölötti betegek, akinek visszamaradó daganata az elsődleges sejtsökkenő műtét után meghaladta a 2 cm-t, illetve a petefészekrákja szövettanilag kevésbé differenciált, jobban ki vannak téve a kiújulás veszélyének (30). A kiújuló daganat sebészi kezelése lehet gyógyító vagy tünet-enyhítő célzatú. A gyógyító céllal végzett második sejtsökkenés javítja a túlélési esélyeket, és egyúttal enyhítheti a tüneteket is. A másodlagos sejtsökkenés azoknál a betegeknél

a legeredményesebb, akiknek daganata jól differenciált, akiknél az első gyógyszeres kezelés hatásos volt, és elég hosszú tünetmentes időszak után újult ki a daganat. Kizáró ok a hasvíz jelenléte, és fontos, hogy hatásos, műtétet követő, kiegészítő gyógyszeres kezelés álljon rendelkezésre. A sejtsökkentésre csak akkor kerülhet sor, ha az megfelelően végezhető el. Fennmaradó vagy kiújuló betegség esetén a megfelelő sejtsökkentés sikerének aránya általában 50-60%, míg a szövödmények teljes aránya 35% (34). A megfelelő sejtsökkentés eléréséhez most is sor kerülhet bélműtetre, amely egyes vizsgálok szerint, rontja a túlélési esélyeket, mások szerint azonban nem (35). Ha a megfelelő sejtsökkentéshez lépeltávolításra vagy a máj egy részének kivágására is szükség van, ezek elvégzése indokoltnak látszik (15, 36, 43).

A másodlagos sejtsökkentő hasműtét elvégzése nem indokolt olyan betegeknél, akiknek a daganata nem válaszolt a kezdeti kezelésre, vagy olyanoknál, akiknél a betegség gyorsan kiújult az elsődleges kezelés után. Nem ajánlatos a gyógyító célú sebészi beavatkozás olyan betegeknél sem, akiknek a daganata a kezelés során növekedett, mert a műtétnek nincs haszna. *Michel és mtsai* (37) 77 ilyen esetről számoltak be. Az átlagos túlélési idő ugyanannyi volt – 12 hónap – annak a 32 betegnek az esetében, akinél megfelelő sejtsökkentést végeztek (visszamaradó daganat <2 cm) és annál a 45 betegnél, akinek a daganatát nem megfelelően távolították el. *Morris és mtsai* (38) hasonló eredményre jutottak olyan nőkön végzett másodlagos sejtsökkentésekkel kapcsolatban, akik nem válaszoltak az első vonalbeli kezelésre. Megfelelő (<2 cm) sejtsökkentés érdekében a 18 beteg közül 12-nél kellett részleges bélettávolítást végezni. Az átlagos túlélési idő 9,4 hónap volt. Ezen belül azoknál, akiknél a visszamaradó daganat <1 cm volt, az átlagos túlélési idő elérte a 19,5 hónapot, szemben a 8,3 hónappal a >1 cm-es visszamaradó daganatok esetében ($p = 0,004$). Ha tizenkét hónapon belül jelentkezett a kiújulás, az átlagos túlélési idő 7,3 hónap volt, míg azon esetekben, amikor a betegségnek több mint 12 hónapon át nem volt jele, 18,3 hónap ($p < 0,004$). *Berek és mtsai* (39) sorozatában az hasvízes betegek túlélési átlaga 5 hónap volt a hasvíztől mentes csoport 18 hónapjával szemben ($p < 0,01$). *Kuhn és mtsai* (40) arról számoltak be, hogy ahol az elsődleges kezelés után gyorsan kiújult a betegség, szintén gyengék voltak az eredmények; a túlélési átlag 15 hónap. Ha tehát kedvezőtlenek a kórházi tényezők (gyors visszaesés az elsődleges kezelés után, az elsődleges kezelésre való válasz nem megfelelő vagy hasvíz van jelen), a másodlagos sejtsökkentés nem indokolt.

A megfelelően kiválasztott betegek esetében viszont a másodlagos sejtsökkentés megnövelheti az átlagos túlélési időt. *Berek és mtsai* (39) sorozatában annak a 38%-nak, amely megfelelő eredménnyel átesett a másodlagos sejtsökkentésen (visszamaradt daganat <1,5 cm), 20 hónap volt az átlagos túlélési ideje, szemben a nem megfelelően műthető csoport 5 hónapos átlagával. *Segna és mtsai* (35) a túlélési esélyek javulásáról számoltak be annak a 61 betegnek az esetében, akinél megfelelő

másodlagos sejtsökkentést végeztek ciszplatin-alapú gyógyszeres kezelést követő kiújulás vagy előrehaladó betegség során, szemben azzal a 39 beteggel, akinek a sejtsökkentése nem megfelelő volt – a túlélési idő átlaga 27,1, illetve 9 hónap ($p = 0,0001$). A másodlagos sejtsökkentés nem csak az átlagos túlélési időt javíthatja, hanem enyhítheti vagy megszüntetheti a tüneteket is (41).

A mentő (salvage) daganatpusztító gyógyszeres kezelés nem javítja a túlélési esélyeket a második sejtsökkentéshez mérhető fokon, és kedvezőtlen hatással lehet a második sebészi beavatkozás kimenetelére. *Kuhn és mtsai* (40) a másodlagos sejtsökkentés, illetve a második vonal gyógyszeres kezelés eredményeit vetették össze olyan esetekben, ahol a kezdeti daganatpusztító gyógyszeres kezelés után több mint 12 hónappal újult ki a betegség. Jelentősen jobbák voltak eredmények azoknál, akiknél többféle kezelést is alkalmaztak. Annak az 59 betegnek az esetében, akinek másodlagos sejtsökkentését daganatpusztító gyógyszeres kezelés követte, 38 hónap volt a túlélési átlaga, míg a csak gyógyszeresen kezelt 37 betegé 12 hónap ($p < 0,0001$). A mentő sejtmergező gyógyszeres kezelés akadályozhatja a megfelelő sejtsökkentés elérését is. Annál a 106 betegnél, akinél >6 hónapos betegségmentesség után végeztek másodlagos sejtsökkentést, többváltozós elemzés alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a mentő gyógyszeres kezelés másodlagos sejtsökkentés előtti alkalmazása a túlélés jelentős negatív kórházi tényezője. A mentő gyógyszeres kezelésben részesültek átlagos túlélési ideje 24,9 hónap volt, míg azoké, akik nem részesültek ebben, 48,4 hónap. A másodlagos sejtsökkentés tehát megfelelően kiválasztott betegek esetében lehet hasznos.

A PETEFÉSZEKRÁK TÜNET-ENYHÍTŐ (PALLIATÍV) SEBÉSZETE Azokban az esetekben, amelyekben a daganat a kezelés ellenére tovább burjánzik, mert a daganatsejtek érzéketlenek a gyógyszerekkel szemben, gyógyító sebészeti kezelés nem lehetséges, csak a tünetek enyhítése céljából lehet műtétet végezni. Egy gyomornyíláson át bevezetett csővel (gasztratómiás tubus) csökkenthetjük a bélelzáródás következtében felszaporodott folyadék mennyiséget és ezzel a belek kitágulását, és lehetőség nyílik a folyamatos szájon át történő táplálásra is. Bár a g-tubus behelyezése legegyszerűbben hastükrözés segítségével végezhető, ez a hasüregben szétszórt daganat miatt nem mindig kivitelezhető, és ezért alkalmanként, egy kisebb műteti beavatkozást igényel. Bélelzáródás megoldása történhet a bél kivételével vagy egy bélszakasz eltávolításával. Minthogy a burjánzó daganatos megbetegedésben szenvedő, többszöri műtétnek alávetett betegek esetében jelentős a bél-bőr sipoly és a bélegyesítés varratelégtelességének kockázata, az ilyen beavatkozások csak ritkán és erősen megvalogatott esetekben végezhetőek el; a döntést ajánlatos betegre szabottan meghozni.

ÖSSZEFOGLALÁS A megfontoltan alkalmazott sebészi beavatkozás enyhíti a petefészekrák tüneteit, de még fontosabb, hogy javíthatja a túlélési kilátásokat akkor is, ha első beavatkozásként, a betegség kórismézésekor végezzük, vagy mint második

betekintő hasműtét, illetve amikor kiújuló betegségnek alkalmasnak másodlagos sejtsökkenés céljából. A petefészekrákok esetében a sebészeknek arra kell törekedniük, hogy amikor mód van rá, megfelelő sejtsökkenést érjenek el. Ezt megkönnyítheti a nagy kiterjedésű medenceüregi daganat hashártya-alatti módszerrel történő eltávolítása éppúgy, mint a kiterjesztett műtéti sejtsökkenés, beleértve a részleges bél- és májeltávolítást, valamint a lép és a nyirokcsomók eltávolítását is. Ha a beteget vizsgáló orvosnak nincs megfelelő képzettsége ahhoz, hogy ezeket a beavatkozásokat elvégezze, fontos, hogy a betegét megfelelő képzettségű kollégájához utalja.

IRODALOM

- Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67:783.
- Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69:103.
- Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S91.
- Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:974.
- Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47:159.
- Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, et al. National survey of ovarian carcinoma. Part V. The impact of physician's specialty on patients' survival. *Cancer* 1993; 72:3663.
- Averette HE, Hoskins W, Nguyen HN, et al. National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. *Cancer* 1993; 71 (Suppl):1629.
- Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15:3408.
- Webb MJ. Cytoreduction in ovarian cancer: achievability and results. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3:83.
- Benedetti Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1996; 87:532.
- Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, et al. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:389.
- Tamussino KF, Lim PC, Webb MJ, et al. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* (in press).
- Weber AM, Kennedy AW. The role of bowel resection in the primary surgical debulking of carcinoma of the ovary. *J Am Coll Surg* 1994; 179:465.
- Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, et al. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:278.
- Merideth MA, Nagorney DM, Lesnick T, et al. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma (abstract). *Gynecol Oncol* 2000; 76:280.
- Adelson MD. Ultrasonic surgical aspirator in cytoreduction of splenic metastases to avoid splenectomy. *J Reprod Med* 1992; 37:917.
- Chen LM, Leuchter RS, Lagasse LD, et al. Splenectomy and surgical cytoreduction for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77:362.
- Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995; 56:328.
- di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, et al. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol* 1996; 62:360.
- Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25:326.
- Ng LW, Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Aggressive chemosurgical debulking in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38:358.
- Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72:93.
- Chambers JT, Chambers SK, Voynick IM, et al. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37:327.
- van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629.
- Williams L. The role of secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian malignancies. *Oncology (Huntingt)* 1992; 6:25.
- Hempling RE, Wesolowski JA, Piver MS. Second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a critical assessment of morbidity and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:349.
- Podratz KC, Schray MF, Wieand HS, et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988; 31:9.
- Free KE, Webb MJ. Second-look laparotomy - clinical correlations. *Gynecol Oncol* 1987; 26:290.
- Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, et al. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93:21.
- Podratz KC, Malkasian GD Jr, Wieand HS, et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29:274.
- Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E, et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:365.
- Williams L, Brunetto VL, Yordan E, et al. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997; 66:171.
- Baiocchi G, Grosso G, di Re E, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69:151.
- Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:167.
- Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:434.
- Gemignani ML, Chi DS, Gurin CC, et al. Splenectomy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72:407.

37. Michel G, Zarca D, Castaigne D, et al. Secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15:201.
38. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34:334.
39. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61:189.
40. Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, et al. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. *Int J Oncol* 1998; 13:57.
41. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995; 76:1606.
42. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88:144.
43. Silverman MB, Adams PB, Jacobsen SJ és mások. Előadás a Nőgyógyászati Sebészek Társaságának évi gyűlésén. San Diego, 1999.
44. Park. Előadás az Amerikai Klinikai Onkológusok Társaságának 33. évi gyűlésén, 1997.

Harmónia és biztonság!

Harmonet[®]

(Gesztodén 75µg/EE 20 µg)

MINDEN
KEZDŐNEK
AJÁNLHATÓ
FOGAMZÁSGÁTLÓ

**20 µg-os ösztrogén
a gesztodén összes
előnyével**

- hatékony fogamzásgátlás
(Pearl index 0,07)
- kiváló cikluskontroll
- ritkább a primer
dysmenorrhea
- a testsúlyt nem
befolyásolja
számottevően
- minimális mellékhatások
- jó tolerálhatóság
és compliance

Részletes tájékozódás
végett, kérjük olvassa el
az alkalmazási előíratot!

 - worldwide leader in women's health

Bővebb információ: Wyeth Whitehall Hungary Kft.
H-1036 Budapest, Lajos u. 78. • Telefon: 240-46-25
www.wyeth.com



GRAMY

 yeth
yeth
vigyáz a nőkre

Hőkezelés a nőgyógyászati onkológiában

GERD SCHMITT¹, M.D., KARL AXEL HARTMANN¹, M.D., GUIDO LAMMERING², M.D.

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie¹, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Department of Radiation Oncology², Medical College of Virginia, Richmond

BEVEZETÉS A méhnyakrákban szenvedő betegek mintegy 50%-ánál a betegség kiújul, ebből 17-25%-ban a kiújult daganat a medence közepén helyezkedik el (1). Ráadásul a kezdetben helyileg kiújult daganatok az esetek 81-93%-ában végül távoli áttéteket képeznek, amelyeknek körülbelül a fele 18 hónapon belül kimutatható (2-3). Ezek miatt kísérleteket végeztek annak érdekében, hogy a sebészeti beavatkozás és a sugárkezelés eredményeit más helyi és általános kezelési eljárásokkal javítsák. Ezek között a kiegészítő hőkezelés (hyperthermia) biztos biológiai és kísérleti alapokon nyugszik.

A HŐKEZELÉS BIOLÓGIAI MEGALAPOZOTTSÁGA A helyi, előrehaladott (IIB-IV stádium) méhnyakrák kezelésében a sugárkezelés elfogadott módszer. A nagy tömegű, tömör daganatok viszont – különböző okok miatt – sokszor közömbösek a besugárzásra. Az okok között szerepel, hogy 1. számos klonogén (clonogen) ősejt tartalmaznak, 2. a rossz vérellátottság miatt a daganatszövet oxigénhiányos, 3. a daganat differenciálatlansága, 4. az alacsony osztódási szám, és 4. a lassú sejtosztódás.

A kizárólagos hőkezelés hatékonysága igen korlátozott és eredménye rövid távú. Igazi jelentősége a gyógyító és enyhítő szándékkal végzett sugár- és gyógyszeres kezelés kiegészítőjeként mutatkozik meg. Számos tényező befolyásolja a daganat visszafajlását az együttesen alkalmazott sugár-, gyógyszeres és hőkezelés esetén: 1. A daganat térfogata. A 15 ml-nél kisebb daganatoknál az esetek 93%-ában sikerült teljes daganatsökkenést elérni, az ennél nagyobb daganatoknál ez az arány már csupán 71% volt (4). 2. A besugárzás mennyisége. A >45 Gy sugármennyiséggel együttesen alkalmazott hőkezelés 54%-ban vezetett teljes daganatsökkenéshez, az ennél alacsonyabb sugármennyiség esetén csupán 7%-ban ($p = 0,0001$) (5). 3. A hőmérséklet és a hőkezelés időtartama. A 43 °C-os,

egységes hőkezelés 90%-kal megemeli a daganaton belül mérhető hőmérsékletet. Ennek a kezelésnek a percben mért összesített ideje szorosan összefügg az elsődleges klinikai válasszal ($p = 0,0002$) és a helyi visszafajlás időtartamával ($p = 0,0014$) (6). A 6 percnél hosszabb kezelés jelentősen magasabb helyi daganatpusztítási arányt eredményezett, mint a 6 perces vagy annál rövidebb kezelés (7). 4. Sejtmérgező gyógyszerek. A ciszplatin-alapú gyógyszeres kezelésre a válasz 20-30% körüli, amely 15%-ra zuhan, amennyiben sugárkezelés előzte meg (8-9). A ciszplatin sejtmérgező képessége szinte egyenes arányban növekszik a hőmérséklet növekedésével, legnagyobb hatékonyságát a hőkezeléssel egyidejű alkalmazásakor éri el. A ciszplatin szembeni érzéketlenséget így ki lehet kerülni a párhuzamos hőkezeléssel (10-11).

KLINIKAI EREDMÉNYEK

EMLŐRÁK A holland Dutch Hyperthermia Group, a brit Medical Research Council, European Society of Hyperthermic Oncology, Princess Margaret Hospital, valamint a kanadai Ontario Cancer Institute összefogásával egy több-központú, véletlenszerűen-kiválasztott betegcsoportot vizsgáló tanulmány készült 1988 és 1993 között, amely a helyileg előrehaladott és a kiújult emlőrák esetekre terjedt ki. A tanulmányba 307 beteget vontak be, mindegyikük legalább 5 hónapig vett részt a klinikai nyomonkövetésben. Az együttes hő- és sugárkezelésben részesült betegek 59%-ánál sikerült a daganat helyi visszaszorítása, a csak besugárzást kaptak esetében ez az arány 41% volt ($p < 0,001$). Ez az előny még hangsúlyozottabb volt azok esetében, akik előzőleg már részesültek sugárkezelésben, és emiatt a legnagyobb adható sugármennyiség 30 Gy volt (12).

MÉHNYAKRÁK Ennél a daganatos megbetegedésnél a rendelkezésünkre álló kísérleti eredmények száma meglehetősen korlátozott. Egy kisebb klinikai második-szakasz vizsgálatok szerint, amelyben IIIA-IVA daganatok kezelését vizsgálták, 72%-ban (13/18) sikerült teljes daganatsökkenést elérni, 22%-ban (4/18) pedig részlegeset. Egy beteg egyáltalán nem választott a kezelésre. A helyi visszafajlás arány 2 év után 48%, a betegség-függő túlélés pedig 31,8% volt (7). A klinikai harmadik-szakasz vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat mutatja be. A jobb helyi daganatpusztítás a hő- és sugárkezelés együttes alkalmazásakor a túlélési arány javulásában is meg nyilvánult a kezelést követő 1,5-5 év alatt.

Levelezési cím:

Gerd Schmitt, M.D.

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Heinrich-Heine-Universität
Morenstrasse 5, 40225 Düsseldorf, Germany
Távbeszélő (49 211) 811 7990 Távmásoló (49 211) 811 8051
E-posta strahlen@uni-dusseldorf.de

I. táblázat A méhnyakrák sugárkezelés illetve az együttes sugár- és hőkezelés klinikai harmadik-szakasz vizsgálatának eredményei

Stádium	Betegségmentes túlélés		Szerzők
	Sugárkezelés	Együttes sugár- és hőkezelés	
II, III	68% (15/22) 1½ évvel a kezelés után a daganat >4 cm Ø	85% (17/20)	Sharma és mtsai (1)
IIIB	27 % két évvel a kezelés után (p <0,01)	59%	Datta és mtsai (14)
II B (23) IIIA (1) IIIB (80) IVA (11)	Helyi daganatkiirtás 57% (32/56) 83% (49/59) (p = 0,01)		Dutch Hyperthermia projekt OG 89-32 Gonzales-Gonzales, személyes megbeszélés, 1999

A teljes sugárkezelés utáni, enyhítő célzatú hőkezelés alkalmazásakor a helyi, előrehaladott méhnyakrákok kezelésében egy tanulmány szerint 52%-os (12/23) válasz-arányt értek el. A hőkezelés 12 hétig tartott, ezalatt az 50 mg/m²/hét ciszplatint egyórás hőkezeléssel párhuzamosan adták. Az életmentő műtét a válaszoló 12 beteg közül 3 esetében vált lehetségessé (13).

Az említett tanulmányokban nem tapasztaltak jelentős különbséget a heveny és a késői szövődmények tekintetében a sugárkezelés, illetve az együttesen alkalmazott sugár- és hőkezelés esetében.

ÖSSZEFOGLALÁS A sugárkezelés kiegészítőjeként alkalmazott hőkezelés jelentősen javítja a daganat-visszaféjlődést és a túlélési arányokat a helyileg előrehaladott méhnyakrákban. Az együttes hő- és ciszplatinkezelés hatásos módja a nem műtethető, egy teljes sugárkezelésen már átesett méhnyakrák kezelésének. A sugárkezelés kiegészítőjeként alkalmazott hőkezelés jelentősen javítja a daganat-visszaszorítási arányt a helyileg előrehaladott emlőrák és különösen a teljes sugárkezelést követő, kiújuló betegség esetében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Kiglics Nadinkának a kézirat fordításáért.

IRODALOM

- Sharma S, Singhal S, Sandhu AP, et al. Local thermo-radiotherapy in cervix carcinoma: improved local control versus increased incidence of distant metastasis. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991; 23:473-475.
- Bedwinek JM, Lee J, Fineberg B, Ocwieza M. Prognostic indicators in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer* 1981; 47:2232-2235.
- Solin LJ. The treatment of local-regional recurrence of carcinoma of the breast after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:473-475.
- Van der Zee J, Van Rhoon GC. Hyperthermia in clinical oncology. 5th European BSD-users conference, May 18-19, 1990. Rotterdam, The Netherlands. *Strahlenther Onkol* 1991; 167:46-48.
- Myerson RJ, Scott CB, Emami B, et al. A phase I/II study to evaluate radiation therapy and hyperthermia for deep-seated tumor. A report of RTOG 89-08. *Int J Hyperthermia* 1996; 12:449-460.
- Kapp DS, Cox RS. Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:887-899.
- Dinges S, Harder C, Wurm R, Buchali A, et al. Radiation and hyperthermia in carcinomas of the uterine cervix. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:517-521.
- Thigpen T, Vance RB, Khansur T. Carcinoma of the uterine cervix: current status and future directions. *Semin Oncol* 1994; 21:43-54.
- Zanetta G, Torri W, Boccione L, Mangioni C. Factors predicting response to chemotherapy and survival in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 1995; 58:58-63.
- Dahl O, Mella O. Hyperthermia and chemotherapeutic agents. In: Field SB, Hand JW, eds. *An introduction to the practical agents of clinical hyperthermia*. London, PA, Taylor and Francis, 1990:108-133.
- Konings AWT, Hettinga JVE, Lemstra W, Humphrey GB, Kampinga HH. Sensitizing for cis-diamminedichloroplatinum (II) action by hyperthermia in resistant cells. *Int J Hyperthermia* 1993; 9:553-562.
- Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:731-744.
- Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJM, van Dijk JDP, et al. Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1997; 79:935-943.
- Datta NR. Hyperthermia for cervical cancer stage IIIB. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18.

Diflucan



Alkalmazási előírás

- **Hatóanyag:** 150 mg fluconazolom kapszulánként.
- **Javallatok:** akut vagy recidiváló vulvovaginalis candidiasis.
- **Ellenjavallatok:** Flukonazol vagy egyéb azol származékok iránti túlérzékenység. Terhesség, szoptatás.
- **Adagolás:** Akut vaginalis candidiasisban egyszeri 150 mg-os kapszula szájon át bevéve. Az egyszeri adag módosítása károsodott veseműködés esetén sem szükséges. Recurráló vaginalis candidiasisban a relapszusok előfordulásának csökkentésére a terápia után havi 1 x 150 mg adható 4-12 hónapon keresztül.
- **Mellékhatások:** Hányinger, hasi fájdalom, hasmenés, flatulencia, bőrképződés, fejfájás. Néhány, elsősorban súlyos alapbetegségben (pl. daganatos megbetegedés, AIDS) szenvedő beteg flukonazol kezelése során vérképzőrendszeri, vese- és májkárosodást észleltek, de ezek klinikai jelentősége és összefüggése a kezeléssel nem bizonyított. Exfoliatív bőrreakciók, görcsök, leukopenia, thrombocytopenia és alopecia előfordult alkalmazása során, okozati összefüggés azonban nem volt bizonyítható. Ritkán anafilaxiás reakciót válthat ki.
- **Gyógyszerkölcsonhatások:** A kombinált orális fogamzásgátlók hatását feltehetően nem befolyásolja. Óvatosan adandó kumarinnal, szulfanilurea származékokkal, hidroklorotiaziddal, fenitoinnal, rifampicinnel, ciklosporinnal, teophyllinnel, terfenadinnal és zidovudinnal.

OGYI: 3533/41/98

Alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

DIFLUCAN*
FLUKONAZOL

... A BIZTOS ELSŐ



Társ a gyógyításban

Pfizer Kft.
1133 Budapest,
Árboc utca 6.

TAMOXIFEN - TEVA

10 mg tableta 30x

20 mg tableta 30x

30 mg tableta 30x

40 mg tableta 30x

Tovább bővülő cytostaticum-termékpalettánk újabb hatóanyaga.

A LEGKEDVEZŐBB ÁRÚ TAMOXIFEN-KÉSZÍTMÉNY!

A nem szteroid szerkezetű, antiösztrogén hatású tamoxifen előrehaladott emlőcarcinoma, illetve emlőcarcinoma műtétet követő adjuváns kezelésére ajánlott.

A megoldás érdekében: TEVA-cytostaticumok.

TEVA

BIOGAL-TEVA Pharma Rt.

Budapest, 1134 Róbert Károly krt. 66. Telefon: 350-5300 Fax: 350-5310

Az emlőrák gyógyszeres megelőzése

ALBERTO COSTA, M.D.

Európai Onkológiai Intézet, Milánó

BEVEZETÉS A hagyományos gyógymódok korlátozott hatékonysága és a daganatok biológiájának egyre részletesebb megismerése vezetett ahhoz a törekvéshez, hogy ésszerű és a betegség kialakulási folyamatát megakadályozó módszereket keressünk (1-3). Ezen új módszerek közé tartozik az egyre nagyobb figyelmet élvező gyógyszeres rákmegelőzés. Ez a módszer természetes vagy mesterséges úton előállított vegyületek alkalmazásával, még a klinikai tünetek megjelenése előtt avatkozik be a daganat kialakulásának folyamatába (4-6).

TAMOXIFEN VIZSGÁLATOK A tamoxifen elsődleges megelőzésben való alkalmazhatóságát vizsgálták, és a legújabb eredmények arra utalnak, hogy ez a szer igen hatékonyan csökkenti az emlőrák előfordulási gyakoriságát olyan nők körében, akiknél fokozott az emlőrák kialakulásának kockázata (7). Népegészségügyi adatok és számos kísérlet eredménye szól amellett, hogy a tamoxifen alkalmazható a gyógyszeres megelőzésben. A szernek ösztrogén- és progeszteron-szerű hatása is van. Ezen tulajdonságok – így a keringő 1-es típusú inzulinszerű növekedési tényező szintjének csökkentése, az érépződés gátlása és a tervezett sejthalál elősegítése – ismeretében érthető az az egyébként nem várt hatás, amit a tamoxifen ösztrogénreceptor-negatív emlőrákban szenvedő nők körében kiváltott. Az emlőrákos betegekben 2-3-szor nagyobb valószínűséggel alakul ki emlőrák az ellenoldali emlőben. Azokban a véletlen-besorolásos vizsgálatokban, ahol a tamoxifent kiegészítő szerként adták emlőrákos betegeknek, az ellenoldali emlőrák kialakulási gyakorisága megközelítőleg egy harmaddal csökkent. Az emlőrák gyógyszeres megelőzését célzó kutatásokban jelenleg a tamoxifen az egyik leginkább vizsgált vegyület, ami köszönhető egyrészt a fenti eredményeknek, másrészt egy nagyszámú betegen végzett, hosszú-távú követéses vizsgálat eredményének, amely szerint a tamoxifen biztonságosan alkalmazható daganatos betegek körében.

Ugyanakkor a tamoxifen egyik mellékhatása az, hogy fokozza a méhnyálkahártyarak kialakulásának kockázatát. Ennek ismeretében

retében méhkiirtáson átesett nőkkel végeztünk véletlen-besorolásos vizsgálatot. Figyelembe vettük, hogy az emlőrák kialakulásának kockázata kisebb azon betegek esetében, akiknél a műtét kétoldali petefészek-kiirtással járt együtt.

1992 októberében egy kettős-vak, placebo-ellenőrzött, véletlen-besorolásos vizsgálatot indítottunk, amelyben a tamoxifen hatását vizsgáltuk olyan (főleg Olaszországban élő) nők körében, akiknek nem volt emlőrákos megbetegedésük, és korábban méhkiirtáson estek át (8). A vizsgálatba bevont nők véletlen besorolás alapján, szájon át napi 20 mg tamoxifent vagy placebo-t kaptak. A kísérleti időszak után még egy 5 éves követési időszakot is terveztünk. 1997 júniusában a vizsgálat szervezői és az adatfeldolgozó csoport tagjai, főképp a magas lemorzsolódási arány miatt úgy döntöttek, hogy nem vonnak be a vizsgálatba több új alanyt (9). Mivel a lemorzsolódásnak, más néven az együttműködés hiányának pontos oka nem ismert, három közlemény adatait néztük át abból a célból, hogy meghatározzuk, mekkora a vizsgálttól (beleértve a követés időszakát is) nem valamilyen nagyobb életeseemény miatt visszalépő nők aránya. A *Royal Marsden-féle* (10), tamoxifennel végzett emlőrák-megelőzési vizsgálatban az alanyok 35,5%-a (877/2471), a *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects p-1 vizsgálatban* (11) a vizsgáltak 28,8%-a (7,2% nem adta beleegyezését és 21,6% abbahagyta a kezelést), az *Italian Tamoxifen Prevention Study* (12) esetén pedig a vizsgáltak 20,7%-a (1118/5408) hagyta abba idő előtt a kezelést. Megfigyeltük, hogy a lemorzsolódás aránya a vizsgálat első évében volt a legnagyobb: az első évben havonta 2%, a 2-5. évben havonta 1%, és bár bizonyos külső körülmények miatt változtatnunk kellett a vizsgálatba bevonás feltételein, a lemorzsolódási arány jelentősen nem változott (1992-ben 1,89%, 1997-ben 1,59%). Ezzel szemben változott az esetszám növekedésének aránya: 1993 és 1995 között havonta 125 eset, míg 1995-től havonta 75 eset. A legtöbb nő önszántából, nem a kezelés valamely mellékhatása miatt lépett ki a vizsgálatból (1,15/100 nő az első 12 hónap során valamilyen egyéb ok miatt, illetve 0,5/100 nő a kezelés mellékhatása miatt) (13).

Új alanyok vizsgálatba bevonása 1997. július 11-vel befejeződött, a vizsgálat a továbbiakban a tervezettnek megfelelően folytatódik. Az fő vizsgálati szempont a kialakult emlőrákok száma és az emiatt történő halálozás volt. Ezt az előzetes, időközi elemzést a kezelés szándékának tükrében készítettük:

Levelezési cím:

Alberto Costa, M.D.
European Institute of Oncology
Via Ripamonti 435, Milano 20141, Italy
Távbeszélő (39 2) 5748 9309 Távmásoló (39 2) 5521 9941
E-posta esomi@tin.it

5408 nőt sikerült véletlen besorolással bevonni a vizsgálatba, és átlagosan 46 hónapon keresztül a fő szempontokra tekintettel utánkövetni. Ezidáig 41 emlőrákos megbetegedést ismerünk föl, ebből eredő halálozás nem történt. Nem mutatkozik különbség az emlőrák előfordulási gyakorisága terén az alkészítménnyel (22 eset) és a tamoxifennel kezelt (25 eset) betegcsoportok között. Az emlőrák előfordulási gyakorisága jelentősen csökkent azon vizsgált nők körében, akik a vizsgálat ideje alatt tamoxifen mellett hormonpótló kezelést is kaptak. Háromszázkilencven olyan nőt követtünk, akik hormonpótlásban részesültek, és véletlen besorolás útján az ellenőrzőcsoportba kerültek, köztük 8 esetben alakult ki emlőrák. Ezzel szemben azon 362 nő között, akik a tamoxifennel kezelt csoportba kerültek, és emellett hormonpótlásban is részesültek, csupán egy lett emlőrákos. A tamoxifennel kezelt nők körében az ellenőrzőcsoporthoz képest jelentősen megemelkedett az érrendszeri megbetegedések és a hipertrigliceridémia előfordulási gyakorisága.

Bár ez az előzetes elemzés csupán csekély bizonyító erővel bír, az általunk vizsgált, emlőrák kialakulásának szempontjából az alacsonytól az átlagos fokú kockázatnak kitett csoportban a tamoxifen előzetesen feltételezett védőhatása egyelőre nem egyértelmű. Úgy tűnik, a hormonpótlásban részesülő nők számára előnyös volt a tamoxifen kezelés. Emlőrák miatti halálozás a vizsgált csoportban nem történt. Mindenképpen szükséges a követéses vizsgálatok folytatása annak érdekében, hogy meghatározhassuk a tamoxifen kezelés hosszú-távú veszélyeit és előnyeit.

RETINOID VIZSGÁLATOK Az emlőrák gyógyszeres megelőzésének másik lehetséges megoldása a retinoidokhoz kapcsolódik. A retinoidoknak, az A-vitamin természetes és mesterségesen előállított származékainak daganatellenes hatását a klinikai kutatásokat megelőző vizsgálatok mutatták ki, és ezt jelenleg zajló, klinikai szakaszban lévő rákmegelőzési vizsgálatok próbálják igazolni (5). Az emlőrák megelőzésének vizsgálatához a rendelkezésre álló vegyületek közül az N-(4-hidroxifenil)retinamidra (fenretinid vagy 4-HPR) esett a választás, mivel az emlőrák kialakulásának magakadályozását tanulmányozó állatkísérletek tanúsága szerint ez egy nagy-hatású, kevésbé mérgező vegyület (14). Emellett klinikai vizsgálatok kimutatták, hogy a fenretinid felhalmozódik az emberi emlőben (15-16). Ellentétben egyéb retinsav-származékokkal, ez a retinoid különálló módon indítja be a tervezett sejthalál (apoptosis) folyamatát a daganatos sejtekben, míg a daganatsejt differenciálódását biztosító sejtszintű rendszerekre nem hat ugyanilyen mértékben (17), és folyamatos adagolás mellett a plazmában mérhető szintje állandó (16). Noha a hatásmódja a mai napig sem ismert teljes egészében, nemrég megjelent tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a fenretinid célzottan befolyásolja a retinoid-receptorok működését oly módon, hogy a retinsavra jellemző, sejtnövekedési jelátvitelre gyakorolt gátló hatás megmarad, de a vegyület kezelési mutatója jobb (18). Egyéb retinoidok hatását korlátozza (19).

A fenretinid ellenoldali emlőrák előfordulási gyakoriságát csökkentő hatását 5 évig tartó vizsgálatot próbáltuk meghatározni. Vizsgálatunkat korai stádiumú emlőrákban szenvedő nőkkel végeztük, az egyik csoportnak fenretinidet adtunk, a másik csoport semmilyen kezelésben nem részesült. 1987-ben kezdődött a klinikai 3. szakasz vizsgálat. Kétszeresen is indokolt volt egy ilyen beteganyaggal végezni a vizsgálatot: egyrészt, mert a korai stádiumú emlőrákkal kezelt betegek életkilátásai jók, azonban az ellentétes emlőben kialakuló új emlőrák veszélye 8%/év (20-21), ami 5-6-szor nagyobb, mint az emlőrák kialakulásának átlagos kockázata Észak-Olaszországban és az Egyesült Államokban (22). Másrészt ezen betegek nagy része már eleve rendszeres ellenőrzés alatt állt, így viszonylag egyszerű volt rávenni őket egy hosszú-távú vizsgálatban való részvételre, és az átlagosnál nagyobb együttműködés volt várható ennél a betegcsoportnál.

A kapott eredmények arra utalnak, hogy a menopauza előtt, illetve után álló betegek csoportjánál tapasztalt, fenretinidre adott válasz kis mértékben különbözik. Noha eredeti kísérleti feltevéseink nem tartalmazta ezt a különbséget, adataink is alátámasztják azt az elméletet, amely szerint a menopauza előtt, illetve után kialakuló emlőrák két különböző betegség. Tekintettel a menopauza előtt kialakuló emlőrák gyakran súlyos kimenetelére, és a fenretinidnek ebben a betegcsoportban tapasztalt kedvező hatására, megállapíthatjuk, hogy adatainknak nagy jelentőségük van, és további vizsgálatok elvégzését teszik szükségessé.

IRODALOM

1. Sporn MB. Carcinogenesis and cancer: different perspectives on the same disease. *Cancer Res* 1991; 51:6215-6218.
2. Gibbs JB, Oliff A. Pharmaceutical research in molecular oncology. *Cell* 1994; 79:193-198.
3. Schipper H, Goh CR, Wang TL. Shifting the cancer paradigm: Must we kill to cure? *J Clin Oncol* 1995; 13:801-807.
4. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997; 278:1073-1077.
5. Lippman SM, Lee JJ, Sabichi AL. Cancer chemoprevention: progress and promise. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1514-1528.
6. Boone CW, Kelloff GJ, Steele VE. Natural history of intraepithelial neoplasia in humans with implications for cancer chemoprevention strategy. *Cancer Res* 1992; 52:1651-1659.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
8. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Lancet* 1998; 352:93-97.
9. Pritchard KI. Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer? *Lancet* 1998; 652:80-81.
10. Powels T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 652:98-101.

11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.

12. Rotmensz N, Robertson C, Maisonneuve P, Boyle P. The effect of external events on a large double blind chemoprevention trial. 19th Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Atlanta, May, 1998. Abstract 71.

13. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Drop-outs in tamoxifen prevention trials. *Lancet* 1999; 353:99.

14. Moon RC, Thompson HJ, Becci PJ, et al. N-(4-hydroxyphenyl) retinamide, a new retinoid for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res* 1979; 39:1339-1346.

15. Metha RG, Moon RC, Hawthorne M, Fromelli F, Costa A. Distribution of fenretinide in the mammary gland of breast cancer patient. *Eur J Cancer* 1991; 27:138-141.

16. Formelli F, Clerici M, Campa T, et al. Five year administration of fenretinide: pharmacokinetics and effects of plasma retinol concentration. *J Clin Oncol* 1993; 11:2036-2042.

17. Lotan R. Retinoids and apoptosis: implications for cancer chemoprevention and therapy. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1655-1657.

18. Fanjul AN, Delia D, Pierotti M, Rideout D, Qiu J, Pfahl M. 4-hydroxyphenyl retinamide is a highly selective activator of retinoid receptors. *J Biol Chem* 1996; 271:22441-22446.

19. Smith MA, Parkinson DR, Cheson BD, Friedman MA. Retinoids in cancer therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10:839-864.

20. Hankley BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Flannery JT. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the efficacy of the radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:797-804.

21. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13:1578-1583.

22. Age-specific and standardized incidence rates. US. Italy. In: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, eds. Vol VI. In: *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon, IARC Scientific Publications, 1992: 301-431; 626-661.

Hormonterápia a kezdetektől...

Zoladex

Arimidex

Átfogó megoldás az emlőrák kezelésében

Kérjük, alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előiratokat.
2045 Törökbálint, Park u. 3. Tel.: 457-7855, fax:457-7857, www.astrazeneca.hu

AstraZeneca 
Minőség az onkológiában

Ahonnán nincs visszaút: az eutanázia és az elősegített öngyilkosság

A. PETER M. HEINTZ, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Academic Hospital, University of Utrecht, Utrecht

ABSTRACT In this paper doctor's assisted suicide and euthanasia are discussed in terminally ill patients who are sound of mind and who request the procedure on their own free will.

Key words euthanasia, assisted suicide

ÖSSZEFOGLALÁS Jelen dolgozatban az orvos által segített öngyilkosság és az eutanázia kérdését vizsgáljuk a gyógyíthatatlan betegek esetében, akik világos elmével, saját akaratukból kérvényezik a halálba segítési eljárást.

Kulcsszavak eutanázia, elősegített öngyilkosság

BEVEZETÉS Hollandia egyiké azon kevés országoknak a világban, ahol a „kérésre előidézett” halál kérdéskörét szabályozzák. A holland Büntető Törvénykönyv változatlan maradt, amely kimondja: „...az a személy, aki egy másik személynek világosan kinyilvánított és komoly kérésére elveszi annak életét, legfeljebb 12 évi börtönbüntetéssel sújtható...”; valamint „...az a személy, aki szándékosan öngyilkosságra ösztönöz egy másik személyt, annak elkövetésében segíti vagy eszközöket ad hozzá, az öngyilkosság bekövetkezése esetén legfeljebb 3 év börtönbüntetéssel sújtható...”. Ebben a dolgozatban a kezelőorvos által elősegített öngyilkosságot és az eutanáziát tárgyaljuk gyógyíthatatlan betegek esetében, akik ítélőképességük birtokában vannak, és saját, szabad akaratukból kérik a halálba segítést.

Hollandiában mintegy 20 évvel ezelőtt kezdődött az eutanáziáról és az elősegített öngyilkosságról folyó vita szakmai és más társadalmi körökben egyaránt. A vitának erős filozófiai, politi-

kai és erkölcsi vonatkozásai voltak. Az eutanáziát illetve az elősegített öngyilkosságot egyfajta lehetőségként vitatták meg, hogy a betegeknek módjukban álljon befolyásolni elhalálozásuk körülményeit és módját. A holland társadalomban erős az a meggyőződés, amely szerint egy emberi lénynek joga van rendelkeznie a saját élete fölött. A napi gyakorlat végül pontos feltételrendszer kidolgozásához vezetett az orvosi szakma, illetve a bíróságok számára. A folytatódó vita kapcsán a kormányzat felmérést végzett az eutanázia és más, az élet befejezését befolyásoló orvosi döntések mindennapi gyakorlatáról. Ezt a jelentést *van der Maas és mtsai* (1) tették közzé a *Lancet* folyóiratban, 1991-ben. Egy második kutatást is végeztek 1996-ban, amelyet nemrég közöltek (2).

A felméréseknek köszönhetően jelen közlemény megírása idején Hollandia az egyetlen olyan ország a világon, amely rendelkezik részletes adatokkal az eutanázia és az elősegített öngyilkosság mindennapi gyakorlatáról. A holland parlamentben a felmérések politikai következménye egy olyan rendelet lett, amely szabályozza a két tevékenységhez kapcsolódó eljárásokat. Az eljárások alapja az orvosi szakma, illetve a bíróságok számára kidolgozott pontos feltételrendszer volt (3). A rendelet nem más, mint a temetkezési törvény egy bővítménye, a temetkezési törvény szabályozásainak módosítása, tehát törvényerejű. A törvény nem ír elő mindenkor követendő eljárást, csupán körülírja azokat a határokat, amelyekben belül a döntést meg lehet hozni, és a tényleges cselekvésre sor kerülhet. Így az élettől való megfosztás továbbra is bűncselekmény, hiszen a Büntető Törvénykönyvben nem történt változtatás. Az egyetlen törvényi változás az, hogy született és törvényessé vált egy „kivétel a szabály alól”.

A kidolgozott feltételrendszer lehetővé teszi a parlament és a bíróságok számára, hogy pontosan figyelemmel kísérhessék az eutanázia és az elősegített öngyilkosság gyakorlatát.

A legfontosabb feltételek a következők: 1. a beteg saját szabad elhatározásából kéri az eutanáziát/elősegített öngyilkosságot, 2. a beteg főnti kérése ismételt, többször megnyilvánul, 3. a beteg ítélőképessége birtokában van, 4. az orvosi szakvélemény szerint a betegség gyógyítására nincs remény, és minden bizonnyal halálos kimenetelű, 5. a döntés megalapozottságát

Levelezési cím:

A. Peter M. Heintz, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology
Academic Hospital, University of Utrecht
Room F.05.829, P.O.Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands
Távbeszélő (31 30) 250 6427 Távmásoló (31 30) 250 5433
E-posta a.p.m.heintz@dog.azu.nl

egy, az esetet közelről ismerő, orvosokból, nővérekéből és egyéb gondozókból álló csoport megvitatja és ellenőrzi, 6. a betegség gyógyíthatatlanságát és várható halálos kimenetelét egy független, a kezelésben részt nem vevő orvos szakvéleménye is alátámasztja.

TÉNYEK HOLLANDIÁBAN Az eutanázia és az elősegített öngyilkosság eljárásának értékelése az első, 1990-ben a R Emmelink Bizottság által készített jelentés megjelenése után 5 évvel a következő eredményt mutatta (1. táblázat) (1-2).

1. táblázat Az eutanázia és az elősegített öngyilkosság értékelése

	1990	1995	Növekedés (%)
Kérés jövőbeni halálba segítségre	25 100	34 500	+ 37
Kérés jelenlegi halálba segítségre	8 900	9 700	+ 9
Eutanázia	2 300 (1,8%)	3 200 (2,4%)	+ 0,6
Elősegített öngyilkosság	0,3%	0,3%	0

A kérelmek közül 6500 nem teljesült: ezek 50%-a amiatt, hogy az orvos visszautasította az eutanázia elvégzését vagy az elősegített öngyilkosságban való részvételét. A többi eset legnagyobb részében a beteg meghalt a döntéshozatali eljárás folyamán. Az eutanázias esetek kétharmadánál az eljárást a házi orvos végezte.

Az értékelés legfontosabb következtetései: 1. a benyújtott hosszú távú halálba segítséi kérelmek száma jelentősen növekedett, 2. a benyújtott rövid távú halálba segítséi kérelmek száma kevésbé növekedett, 3. az eutanázia elvégzésének gyakorisága csekély növekedést mutat és 4. az elősegített öngyilkosság előfordulási aránya alacsony, és változatlan maradt.

A HOLLAND NÉPESSÉG VÉLEMÉNYE *Holsteyn és van Trappenburg* (4) tanulmányozták a holland népesség véleményét, eredményeiket 1996-ban tették közzé. Az általános vélemény sok hasonlóságot mutat Govert den Hartogh erkölcsstani szakember véleményével, és az alábbiakban foglalható össze: 1. senki sem ítélheti meg egy ember értékét vagy életének minőségét, és különösen azt nem, hogy ez az érték negatív vagy pozitív, (hasonló körülmények között az egyik ember örül minden egyes eltelt napnak az életéből, míg egy másiknak kinszenvedést jelent minden megkezdett óra), 2. az 1. pont miatt az élethez való jog feltétlen érvényű, 3. minden emberi lénynek joga van a saját maga feletti rendelkezéshez mindaddig, amíg ezzel másoknak kárt nem okoz; ez a jog magában foglalja az ember saját élete fölötti rendelkezést, amennyiben az illető azt értéktelennek tartja, és 4. az élet befejezését egy orvos által könyörületből tett cselekedetnek kell megítélni.

Ez a véleményrendszer a holland lakosság mintegy 60%-ával egyezik. A népesség 20%-a itéli úgy, hogy az embernek saját

maga fölött sincs rendelkezési joga. A hollandok nagy többsége vallja azt, hogy az élet befejezéséről hozott döntés az orvos kezében van. Az orvos az a személy, aki a legjobban átlátja a döntéshozatalban az élet befejezését szolgáló orvosi cselekvést.

EUTANÁZIA VAGY ELŐSEGÍTETT ÖNGYILKOSSÁG? Az eutanázia vagy az elősegített öngyilkosság végrehajtásának idején az esetek 88%-ában a betegek kezelése már csupán a tünetek enyhítésére szorítkozott. Kilenc százalékban a kezelés az életműködések fenntartására irányult. A kezelőorvosok megítélése szerint az esetek 83%-ában már nem volt semmilyen kezelési lehetőség. Minden olyan esetben, amikor a betegnek még volt lehetősége kezelési módot váltogatni, a beteg visszautasította azt.

2. táblázat Az eutanáziában részesült vagy elősegített öngyilkosságot elkövető betegek halálos betegségeinek megoszlása (1-2)

	Elősegített öngyilkosság (%)	Eutanázia (%)
Rákbetegség	78	80
Szív- és érrendszeri megbetegedés	–	9
Neurológiai betegség	6	4
Tüdőbetegség	3	2
Egyéb betegségek	14	11

3. táblázat Az élet megrövidülésének becsült időtartama

	Elősegített öngyilkosság (%)	Eutanázia (%)
Kevesebb mint 24 óra	9	18
1-7 nap	16	44
1-4 hét	45	31
Több mint 1 hónap	30	7

Az élet megrövidülésének becsült időtartamát a 3. táblázatban foglaltuk össze. Az adatok azt mutatják, hogy az elősegített öngyilkosság gyakrabban fordul elő olyan esetekben, ahol kevésbé előrehaladott a kérelmező betegsége.

AZ EUTANÁZIÁT ILLETVE AZ ELŐSEGÍTETT ÖNGYILKOSSÁGOT IGÉNYLŐK KÉRELMEINEK INDOKAI 1. minden ok nélküli kibíratatlan szenvedések, 2. a méltóság elvesztésének megelőzése, 3. a további/súlyosabb szenvedések megelőzése, 4. ok nélküli szenvedések, 5. fájdalom, 6. belefáradtak az életbe, 7. egyéb esemény megelőzése: 8. úgy érzik, csak terhére vannak családnak, 9. a későbbi fájdalom elkerülése. Láthatjuk, hogy sohasem kizárólag a fájdalom szolgált a kérelem alapjául.

A leglényegesebb különbség az eutanázia és az elősegített öngyilkosság között az, hogy az utóbbi esetben a beteg saját maga veszi be a gyógyszereket, tehát a doktor ténylegesen nem gyilkolja meg a betegét. A beteg számára ez azt jelenti, hogy

kizárólag ő maga, és senki más hozta meg a döntést, és ez elég a tett végrehajtásához. Fontos ez a beteg számára? Ha igen, úgy meglepő, hogy Hollandiában csak egy apró kisebbség (évente 400 eset) él a lehetőséggel, hogy így haljon meg. Az elmentmondás nyitja a haldokló betegek ápolásában és ellátásában rejlik.

HALDOKLÓ BETEGEK ELLÁTÁSA A végső ellátás nem csak a fájdalom megszüntetéséből áll. A halálos betegnek szüksége van a lehetőségre, hogy beszélhessen életéről, haragjáról, félelméről, bűneiről, hogy elmondhassa családtagjainak és legközelebbi barátainak azokat a dolgokat, amelyekről beszélnie kell, de nem tette meg soha. Mindez igen fontos a haldoklónak, és talán még fontosabb azoknak, akik mögötte állnak. Az orvosok, nővérek és más egészségügyi alkalmazottak nagy szerepet játszanak ebben a folyamatban. Nem csak lehetővé teszik ezt a kitérülést, de szövetségesei is a betegnek életének utolsó szakaszában. Saját személyes tapasztalatom szerint a szoros orvos-beteg kapcsolatban a beteg inkább orvosának segítségét kéri a végső gyógyszer beadásában, mint hogy önmaga vegye magához azt. Ezt úgy éli meg, mint az orvos által iránta tanúsított törődés utolsó lépése, hiszen hosszú időn keresztül szövetségesei voltak: először a betegség elleni, majd a méltóság-terjesztés halál lehetővé tételéért folytatott küzdelemben. Az orvos környezetéből vesz részt ebben tevőlegesen, ami nagyban segíti később a történetek földolgozásában.

ÖSSZEFOGLALÁS A környezetből halálba segítés, legyen az eutanázia vagy elősegített öngyilkosság csak akkor történhet meg, ha a beteg és orvosa között jó kapcsolat van. Mindez

azonban csak olyan országban lehetséges, ahol a társadalom elfogadta és szabályozta az önrendelkezés e különleges válfaját. Amennyiben ez nem történik meg, nyitva áll az ajtó a túlkapások és így olyan emberek tevékenysége előtt, mint Kevorkian, Quill vagy Humphrey az Egyesült Államokban. Véleményem szerint szomorú, hogy az életük végéhez gyorsan közeledő embereknek el kell hagyniuk gondozóikat, akikkel végig szoros kapcsolatban álltak, hogy olyasvalakit kérjenek föl haláluk elősegítésére, akit azelőtt nem ismertek. Számomra elképzelhetetlen, hogy olyan betegnél végezzek eutanáziát vagy segítsen az öngyilkossághoz, akit nem ismerek mélyrehatóan.

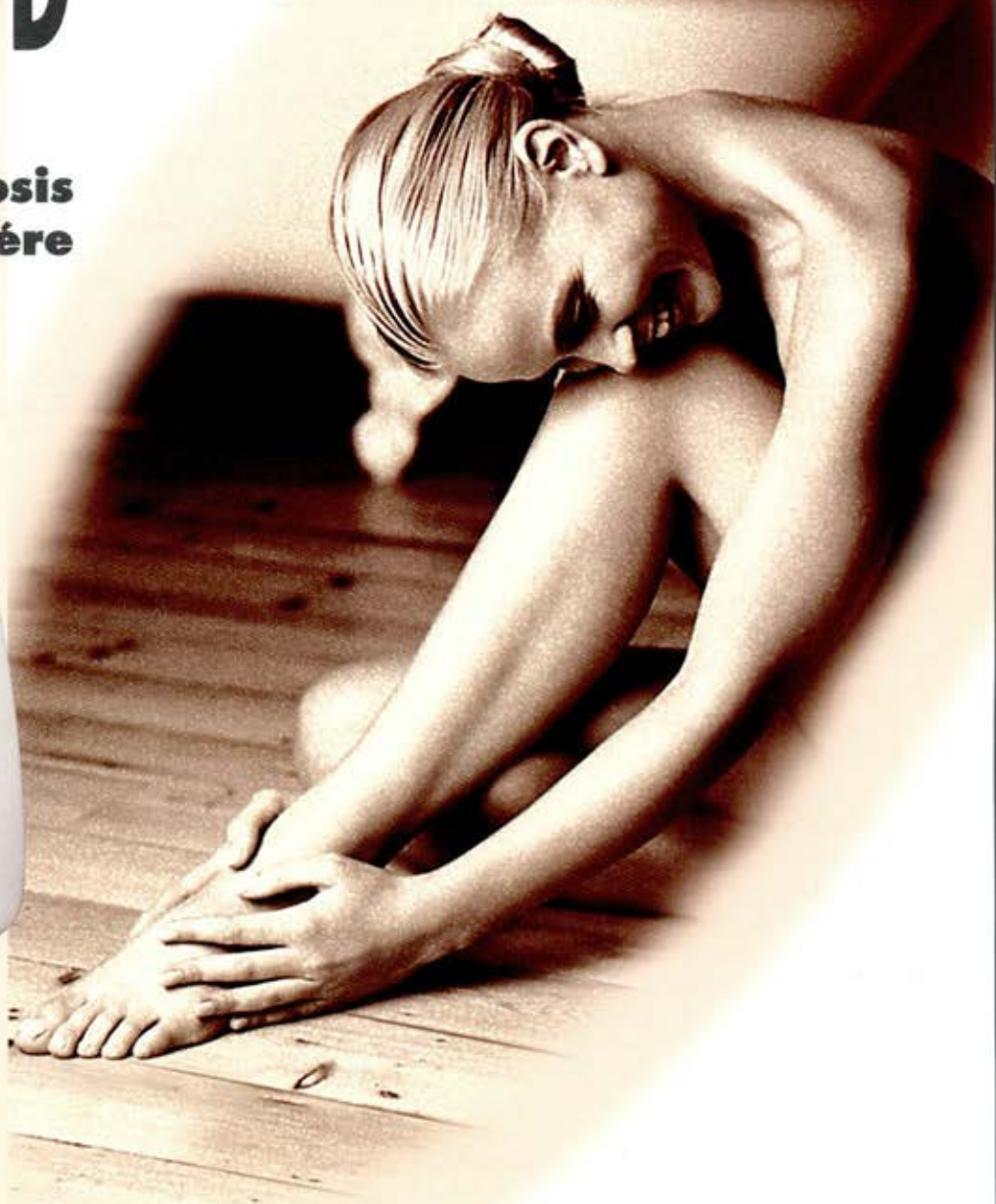
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A Szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Kiglics Nadinkának a kézirat fordításáért.

IRODALOM

1. Van der Maas PJ, Van Delden JJM, Pijnenborg L, et al. Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life. *Lancet* 1991; 338:669-674.
2. Van der Wal G, Van der Maas PJ. Euthanasie en andere medische beslissingen rond het levenseinde. Sdu Uitgevers, Den Haag, 1996. (Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life. Evaluation of the euthanasia practice on request of the minister of Public Health, Welfare and Sport, and the Minister of Justice).
3. Heintz APM. Euthanasia: a personal experience in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5:71-75.
4. Van Holsteyn J, Trappenburg M. Het laatste oordeel. Meningen over nieuwe vormen van euthanasie, Ambo, Baarn, 1996. (The last judgement: opinions about new ways of euthanasia).

LACTACYD® FEMINA

**Bacterialis vaginosis
adjuváns kezelésére**



„A rendszeres hüvelyöblítés alkalmazása – adjuváns kezelésként – akkor ajánlható, ha a hüvelyben visszatérően lúgos vegyhatással járó dysbacteriosis (pl. bacterialis vaginosis) alakul ki.

A bacterialis vaginosis – endogén fertőzés lévén – recidívára hajlamos, ami ismételt célzott kezelést tesz szükségessé. A célzott kezelés kiegészítése és a recidívák megelőzése céljából alkalmazott hüvelyöblítés védelmet jelent a panaszok kiújulása ellen.”

(részlet a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium
1999. December 13-ai állásfoglalásából)

Lactacyd Femina, az intim higiénia szakértője.

SB
SmithKline Beecham
Consumer Healthcare

További információval szívesen állunk rendelkezésére!
SmithKline Beecham Consumer Healthcare, Kis Buda Center, 1023 Budapest, Frankel Leó út 30-34. II. em. Tel.: 346-1600 Fax: 326-4890



Profi a saját szakterületén

A GlaxoSmithKline a Glaxo Wellcome és a SmithKline Beecham cégek egyesüléséből jött létre „egyenlők társulásaként” ez év januárjában. Mindkét cég rangos egészségügyi háttérrel rendelkezett, és külön-külön is úttörő szerepet töltött be számos tudományos és orvosi területen.

Leitner György igazgatót kérdezem:

Mely területeken jelenik meg a cég súlya Magyarországon?

A GlaxoSmithKline a világ egyik vezető kutatás alapú gyógyszeripari vállalata, Magyarországon egyenlőre a második legnagyobb innovatív pharma cég. Az orvostársadalom számára talán nem meglepetés, hogy a GlaxoSmithKline piacvezető például a gyermek láz- és fájdalomcsillapítók, antibiotikumok, védőoltások, atszma, antiemetikumok, migrén és végül, de nem utolsó sorban fogkefe kategóriában.

Mit hoz a GlaxoSmithKline Magyarországra a fejlesztések terén?

A vállalat összesen 25 új vegyi anyaggal (NCE) rendelkezik, és 17 oltóanyag van a klinikai fejlesztés állapotában – azaz II/III fázisban, vagy engedélyeztetés alatt -, amelyek közül 14 NCE és hét oltóanyag a fejlesztés utolsó fázisaiban vannak

Folytatódnak tehát a magyarországi kutatás-fejlesztési tevékenységek is?

Szándékunk szerint továbbra is folytatunk klinikai vizsgálatokat az ország számos kórházában, egészségügyi centrumában. Jelenleg 175 centrumban közel 450 orvos és 1800 beteg bevonásával folynak klinikai vizsgálatok többek között az onkológia, anesztézia, diabetes, és AIDS betegségek kezelése területén.

Hogyan tervezik a magyar orvosszakma támogatását?

A Glaxo Wellcome és SmithKline Beecham hagyományait követve az új vállalat természetesen ezután is kiemelkedő feladatának tartja a szakma továbbképzését. Erre példa az orvosokat megcélzó Magiszter és Medicom programsorozat, melyen 2000-ben több mint 5000 házi- és szakorvos vett részt.

Mit jelent ez az egyesülés a magyar onkológusok számára?

A két cég egyesülésével tovább erősödött jelenlétünk ezen a terápiás területen is. Zofran készítményünk tableta és injekció kizserelés mellett kúp, szirup és – szájból azonnal oldódó – ostyatabletta formában is hozzáférhető, amivel egyedülálló kezelési lehetőséget biztosítunk a szakemberek számára. Öröndetes, hogy Hycamtin termékünk már nemcsak egyedi méltányosság alapján rendelhető, hanem 9 centrum számára (OOI, a négy orvosegyetem nőgyógyászati klinikái, Uzsoki u. Kh., Szt. István Kh., Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar) az OEP különkeretet biztosított.

Mit profitálhatnak a cég tevékenységéből betegeink?

A hatékony medicinán túl igyekszünk betegfelvilágosító programok terén, valamint karitatív eszközökkel, eseményekkel közvetlenül is előnyökhöz juttatni a magyar betegeket. Példaként a Bethesda Kórházban a bentlakó beteg gyerekek számára szervezett adventi eseményt említeném, vagy akár az írországi Barretstown anyagi és munkaerővel történő támogatását.



KONSZENZUS RENDEZVÉNY

Állásfoglalás a petefészek laphámrák kórjóslati tényezőiről

A European Society of Gynaecological Oncology,
Prognostic Factor Committee tudományos rendezvénye

Szerkesztő BŐSZE PÉTER, DR.

Szerzők ROBERT C. BAST, M.D., ANDREW BERCHUCK, M.D., HARRY B. BURKE, M.D., RICHARD E. BULLER, M.D., WILLIAM T. CREASMAN, M.D., LOUIS DUBEAU, M.D., HAROLD FOX, M.D., HANS E. GEISLER, M.D., JOHN P. GEISLER, M.D., DONALD E. HENSON, M.D., GORDON J.S. RUSTIN, M.D., JAN B. VERMORKEN, M.D., MICHAEL WELLS, M.D., GEORGE D. WILBANKS, M.D.

Közreműködők Ronald D. Alvarez, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA, Robert C. Bast, Jr., M.D., Department of Medicine, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA, Thomas Bauknecht, M.D., Klinikum der Albert-Ludwigs, Universitäts-Frauenklinik, Freiburg, Germany, Uziel Beller, M.D., Department of Gynecologic Oncology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel, Andrew Berchuck, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, Jonathan S. Berek, M.D., UCLA Women's Gynecologic Oncology Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, USA, Kamma Bertelsen, M.D., Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense C, Denmark, Jan Bonte, M.D., Department of Gynecology, University of Ziekenhuis Sint-Rafael, Leuven, Belgium, Péter Bősze, M.D., Department of Gynecology, Saint Stephen Hospital, Budapest, Hungary, Richard E. Buller, M.D., Division of Gynecologic Oncology, The University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, USA, Harry B. Burke, M.D., Department of Medicine, New York Medical College, Valhalla, New York, USA, William T. Creasman, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA, Omer Devaja, M.D., Department of Gynaecological Oncology, St. Thomas Hospital, London,

UK, Santiago Dexeus, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain, Louis Dubeau, M.D., Department of Pathology, USC/Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, USA, Bridgette D. Duggan, M.D., Department of Gynecologic Oncology, Scripps Ximed Medical Center, La Jolla, CA, USA, Elizabeth Eisenhauer, M.D., Clinical Trial Group, National Cancer Institute of Canada, Kingston, Ontario, Canada, David A. Fishman, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest University Medical School, Chicago, IL, USA, Stelios K. Fotiou, M.D., Department of Gynaecology, Hellenic Cancer Institute, Saint Savas Hospital, Athens, Greece, Harold Fox, M.D., Department of Pathological Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK, Michael L. Friedlander, M.D., Department of Medical Oncology, Prince of Wales Hospital, Randwick, NSW, Australia, Arlan F. Fuller Jr. M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Hans E. Geisler, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN, USA, John P. Geisler, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN, USA, Gerald Gitsch, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, Freiburg University Medical Center, Freiburg, Germany, Martin E. Gore, Ph.D., Department of Medicine, The Royal Marsden NHS Trust, London, UK, Donald Earl Henson, M.D., Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, ML, USA, Paul J. Hoskins, M.D., Vancouver Cancer Centre, Vancouver, Canada, Ian J. Jacobs, M.D., Gynaecology Cancer Research Unit, St. Bartholomew's Hospital, London, UK, Manfred Lahousen, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Graz, Graz, Austria, Tiziano Maggino, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Padova, Padova, Italy, Javier F. Magrina, M.D., Department of Gynecologic Surgery and Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA, Maria Marchetti, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Padova, Padova, Italy, Maurie Markman, M.D., Department of Hematology/Medical Oncology,

The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA, Harald Meden, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Göttingen, Göttingen, Germany, Heung Tat Ng, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan, Andreas Obermair, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Medical School Vienna, Vienna, Austria, Carlos F. de Oliveira M.D., Service of Gynaecology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, Antonio Onnis, M.D., Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Padova, Padova, Italy, László Pálfalvi, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Stephen Hospital, Budapest, Hungary, Sergio Pecorelli M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Brescia, Brescia, Italy, Hellmuth Pickel, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria, Fernando J. Regateiro, M.D., Service of Genetics, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, Lynda D. Roman, M.D., Division of Gynecologic Oncology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA, Gordon J.S. Rustin, MD, Department of Medical Oncology, Mount Vernon Hospital, Centre for Cancer Treatment, Northwood, Middlesex, UK, Francesco Sapunar, M.D., Department of Medicine, The Royal Marsden NHS Trust, London, UK, Peter E. Schwartz, M.D., Department of Gynecological Oncology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA, Edward L. Trimble, M.D., Division of Cancer Treatment, Diagnosis, and Centers, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, Claes Tropé, M.D., Department of Gynecologic Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway, László Ungár, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Stephen Hospital, Budapest, Hungary, Ignace Vergote, M.D., Department of Gynecologic Oncology, University Hospital, Leuven, Belgium, Jan B. Vermorken, M.D., Department of Medical Oncology, University Hospital, Antwerp, Belgium, Michael Wells, M.D., Department of Pathology, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK, George D. Wilbanks, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL, USA, Raimund Winter, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria, Ronald P. Zweemer, M.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Free University, Amsterdam, The Netherlands

TARTALOM

BEVEZETÉS

Bősze Péter, M.D.

A PETEFÉSZEK LAPHÁMRÁK KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐI: STATISZTIKAI SZEMPONTOK

Harry B. Burke, M.D., Donald E. Henson, M.D.

KÓRTANI ÉS SZÖVETTANI KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

Harold Fox, M.D., Michael Wells, M.D.

SEBÉSZETI KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

William T. Creasman, M.D.

KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK ELENYESZŐ MENNYISÉGŰ DAGANAT MARADVÁNY ESETÉN

Louis Dubeau, M.D.

IMMUNOLÓGIAI KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

George D. Wilbanks, M.D.

SZÉRUM JELZŐK, MINT KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

Gordon J. S. Rustin, M.D.

KROMOSZÓMA RENDELLENESÉGEK, MINT KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

Richard E. Buller, M.D.

MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI JELZŐK, MINT KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

Robert C. Bast, M.D.

ÖRÖKLETES PETEFÉSZEK LAPHÁMRÁK

Andrew Berchuck, M.D.

DAGANATPUSZTÍTÓ GYÓGYSZERES KEZELÉssel (KEMOTERÁPIÁVAL) KAPCSOLATOS KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK

Jan B. Vermorken, M.D.

KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK A MAGAS- ÉS ALACSONY-KOCKAZATÚ PETEFÉSZEKRAKOK ELKÜLÖNÍTÉSÉRE

Hans E. Geisler, M.D., John P. Geisler, M.D.

Bevezetés

BŐSZE PÉTER DR.

*Nőgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent István Kórház,
Budapest*

A rákkutatás gyors fejlődése, a daganatok keletkezésével összefüggő genetikai és más molekuláris elváltozások felismerése, valamint azok a megfigyelések, miszerint ezek a molekuláris eltérések a betegség kimenetele, a kezelés hatásszássa stb. szempontjából meghatározók, adták az alapját ennek a tudományos rendezvénynek. Mivel a genetikai rendellenességek kapcsolatban állnak a rák kifejlődésével, és mivel a jelenlegi eljárásokkal ezek a gén elváltozások (mutációk) azonosíthatóak, az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) Kórijóslati Tényező Bizottsága (Prognostic Factor

Committee) úgy érezte, hogy időszerű a petefészek laphámrájának kórhajlati tényezőit áttekinteni. Azt reméltük, hogy a találkozó megállapításai befolyással lesznek a petefészekrák kezelésére. A célkitűzések a következők voltak: 1. mely molekuláris genetikai vagy más új kórhajlati tényezők jelentősek a betegség kimenetele, a kezelésre való válasz megjósolásában, azért, hogy a felesleges kezelés elkerülhető legyen? 2. mely tényezők függetlenek statisztikai alapon, és melyeknek nincs klinikai jelentőségük? 3. létezik-e olyan kórhajlati tényező együttes, amely hasznos lehet az alacsony- és magas-kockázatú betegek felismerésében? 4. mindent összevetve, a kórhajlati tényezők milyen szerepet játszanak a petefészek laphámrák kezelésében? A terv két részből állt: 1. az egyes vagy egy csoportba tartozó kórhajlati tényezők irodalmának összefoglalása dolgozatok formájában, és 2. egy tudományos rendezvény összehívása, amelynek során szakértők egységes álláspontot alakítanak ki, és egyetértő véleményeket fogalmaznak meg.

A résztvevők egy vagy több tudományos közleményt írtak, amelyek egy vagy több kórhajlati tényezővel foglalkoztak. Az összefoglalókat klinikai és gyakorlati szempontok szerint csoportosították, valamint aszerint, hogy hagyományos vagy új kórhajlati tényezőket tárgyalnak. Néhány hagyományos kórhajlati tényező a genetikai vizsgálatok fejlődése következtében új megvilágításba került. A dolgozatokat a *CME Journal of Gynecologic Oncology* című lapban közzöltük.

Az elmondottakon kívül az egyik legfőbb célkitűzés annak tanulmányozása volt, hogy a megfelelő adatokat hogyan lehet megszerezni, és a rendelkezésre álló adatok statisztikai feldolgozásánál milyen szempontok mérvadók. Annak ellenére, hogy a kórhajlati tényezők statisztikai értékelésének módszerei a legfontosabbak, ezeket az orvostudomány hosszú ideig figyelmen kívül hagyta. Ebből következően fontosnak tűnt a témakört statisztikai szempontból is megközelíteni, megvizsgálva a statisztikai módszerek előnyeit, valamint összefüggésüket a petefészekrákkal.

A kórhajlati tényezőket csoportosítottuk. Mindegyik csoportnak egy vezetője volt, aki a közreműködőkkel való megbeszélést követően megvizsgálta a témakörhöz kapcsolódó kórhajlati tényezőket, és összefoglalta a véleményeket. Az egyetértő (konszenzus) megállapításokat a résztvevők dolgozták ki a tudományos rendezvény során, amely Budapesten került megrendezésre az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság 11. Nemzetközi Kongresszusával (ESGO 11) összekapcsolva, 1999. május 7-én.

Szeretném kifejezni köszönetemet a szerzőknek felbecsülhetetlen közreműködésükért, valamint azért, hogy elfogadták meghívásomat. Bizvást reméljük, hogy hasznos adatokat biztosítunk azok számára, akik a petefészekrákkal foglalkoznak abban a reményben, hogy előrelépéseket érthessenek el a szörnyű betegség elleni küzdelemben.

A petefészek laphámrák kórhajlati tényezői: statisztikai szempontok

HARRY B. BURKE, M.D., DONALD E. HENSON, M.D.

Department of Medicine, New York Medical College, New York National Cancer Institute, US Public Health Service, Bethesda, Maryland

Kórhajlati tényezők biztosítják azt az adatot, amely által egy betegség kimenetele megjósolható. Ezen képességük függ a bennük rejlő előrejelző lehetőségtől, az adott betegséghöz kapcsolódó más kórhajlati tényezőktől és a statisztikai eljárástól, amely egységbe rendezi a kórhajlati tényezőket, és amellyel vizsgáljuk azok előrejelző értékét. Egy, előrejelzést vizsgáló számítási módszer egy vagy több előrejelző tényezőtől áll, amelyek rendszeresen kapcsolódnak egymáshoz és a kimenetelhez. Több módszer is kínálkozik a kórhajlati tényezők rendszerezésére. Az egyik megközelítésben a statisztikai módszer a kórhajlati tényezőkre irányul, egy matematikai képletet eredményezve.

Meg kell említeni, hogy egy kórhajlati tényező előrejelző ereje egy statisztikai megközelítésben mindig függ az alkalmazott statisztikai módszertől, amellyel a tényező előrejelző képességét próbáljuk meghatározni, és attól, hogy egyidejűleg milyen más tényezőket vizsgálunk a módszerrel. Mivel egy adott számítási módszer nem feltétlenül hatásos a tényező erejének felfogásában, és mivel nem mindig szerepel minden fontos tényező a módszerben, bármely megállapítás egy tényező előrejelző erejét illetően magában kell foglalja a magyarázatát annak, hogy miért az adott statisztikai módszert választottuk, és miért választottuk azokat a tényezőket, amelyeket a statisztikai módszerbe még belevontunk.

Az elsődleges leíró módszerek a rák tényezőinek kiértékelésénél a következők: halmazok, stádiumok, mutatók, mint finom végpont-modellek, vagy mint a Kaplan-Meyer féle módszer. A főbb következtető módszerek a tényezők összekapcsolására: döntési fák és regressziós módszerek, pl. logisztika, az arányos kockázat és különböző mesterséges ideghálózatok (artificial neural networks).

A halmazok a finom változóknak kizárólagosan egymásra vonatkoztatott rendkívül alapos szétválasztásának eredményei. A változó értékek összekapcsolásai mindig halmazok, és minden beteghez egy halmaz tartozik, amely megfelel az betegben előforduló változó értékek csoportosításának. A halmazmodellnek különleges példája a petefészekrák TNM-beosztása. Az elsődleges daganat helye (T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T2c, T3a, T3b, T3c), nyirokcsomó érintettség (N0, N1) és áttétek jelenléte (M0, M1) 36 halmazt képez.

A stádium-modell egyes halmazoknak többszörös halmazzá történő összekapcsolása. A csoportosításnak az a feltételezés az alapja, hogy a kiválasztott tényezők betegség stádiumának mutatói, és a halmazok összekapcsolásával a betegség lefolyásának valós állapotát (stádiumát) határozhatjuk meg.

Az mutatók (indexek) számszerű eredményeket társítanak halmazokkal vagy halmazcsoportokkal. Az eredményeket meghatározott tartományokban elemzik, s minden tartományhoz egy betegség stádiumot (súlyossági fokot) sorolnak. A halmazok csoportosításában a mutatók bizonyos rugalmasságot biztosítanak, amely azonban az előrejelző pontosság gyengüléséhez vezethet.

Bármely halmaz, halmazcsoport, stádium vagy eredmény összehasonlítható a betegség kimenetelével, más halmazokkal, halmazcsoportokkal, stádiumokkal vagy eredményekkel egy adott időszakasz végén, az időszakasz jól megfogható pontjain, vagy egy eseménysor időtartamán keresztül. Az ilyen módszerek a számítások során állandóan ellenőrzik a kérdéses eseteket, és ha azok nem megfelelőek, azonnal kizárják. A leggyakrabban alkalmazott ilyen jellegű számítás a Kaplan-Meier-féle módszer.

A „döntés-fák” (decision trees) felosztják a kórjósati tényezőket annak érdekében, hogy azok előrejelző értékét a legjobbban kifejezzék. A legáltalánosabban használt ilyen módszer a CART (Classification and Regression Trees).

Egyváltozós regressziós módszerek általában nem használhatók annak megítélésére, hogy egy változó előrejelző tényező-e vagy sem. Ezek a módszerek nem alkalmazhatók egy tényező előrejelző képességének állítására, mivel egy tényezőt csak más, ismert tényezők környezetében lehet elemezni. Egyes változók csak akkor előrejelzők, ha ők más tényezőkkel kölcsönhatásban vannak, pl. molekuláris genetikai tényezőkkel.

A logisztikai regresszió egy meghatározott időben történő kettős esemény halmozódó valószínűsége. Ez a módszer hasznos olyan kérdések vizsgálatára, amelyek kétféle kimenettel rendelkeznek, ilyen pl. a kiújulás vagy túlélés. Hátránya az, hogy csak egy időszakaszt fog át, és nem tudja meghatározni, hogy az esemény azon belül mikor történt.

Az arányos kockázati módszerek (proportional hazards) közül megemlítendő a Weibull, az exponenciális és a Cox-féle módszer, amely a leggyakrabban használatos. Mindhárom módszer megállapítja, hogy egy beteg kockázata arányos a többi beteg kockázatával, és minden beteg kockázatának foka a viszonylagos kockázattal függ össze. A Cox-modell nem alkalmas tapasztalati túlélési görbék készítésére.

Molekuláris genetikai tényezők pl. p53, c-erbB-2, pRb, egy összetett rendszert alkotnak, nem vonalszerűen, hanem egymással kölcsönhatásban hatnak. A különböző tényezők egy összetett rendszer tagjaiként történő vizsgálata meghatározó fontosságú ahhoz, hogy a rendszerrel pontos előrejelzést adhassunk. Ilyen

összetett rendszerek vizsgálatára az ún. mesterséges ideghálózatok (artificial neural networks) alkalmasak. Ezek egyetemes becsülők; közülük leginkább a háromrétegű hálózat használatos, amely egy bemeneti, egy ún. rejtett és egy kimeneti rétegből áll (a beteg változói a bemeneti rétegre sorolandók).

ÖSSZEFOGLÓ MEGÁLLAPÍTÁS Számos statisztikai eljárás létezik, amellyel a kórjósati tényezők összefüggésbe hozhatók a betegség kimenetelével vagy a vizsgálni kívánt hatás vonatkozásában. A kórjósati tényezők hasznosságát és ismételhetőségét azonban először rendszeres tanulmányokban kell megállapítani. Az orvosi területtől függően szükség lehet egy vagy több modellre is. Azok a kórjósati rendszerek, amelyek hasznosak a sebészet számára, a sejtmérgező gyógyszeres kezelés terén már nem biztos, hogy megfelelőek, így minden terület meg kell, hogy találja saját számítási módszerét.

Kórtani és szövettani kórjósati tényezők

HAROLD FOX, M.D.¹, MICHAEL WELLS, M.D.²

Department of Pathological Sciences¹, The University of Manchester, Manchester, Department of Pathology², University of Sheffield Medical School, Sheffield

1. Döntő fontosságú a megkülönböztetés az egyértelműen rosszindulatú petefészek laphámrákok (invazív daganatok) és az ún. határeset-rosszindulatúságúak vagy határeseti (borderline) daganatok között. Az utóbbi egy jól körvonalazott daganat csoport, amelynek kórisméje sajátos szövettani leleten alapszik. Ennek ellenére klinikai-kórsvétani összefüggésekben csak a savós és a nyákos határeseti daganatokat határozták meg. A határeseti daganatok kórisméje azon alapszik, hogy a daganatsejtek a daganat alapállományába (stomába) nem törnek be, a ráksejtek az elsődleges petefészekráknak csak a hámszöveti részében láthatók, a kötőszöveti alapállományban nem. A meghatározás nincs kapcsolatban azzal, hogy a daganat túlterjed-e a petefészekre vagy nem. Minden I és II stádiumú határeseti daganat kedvező kimenetelű, de a III stádiumúak is jó kórjóslatúak. A határeset-rosszindulatú daganatok egyedüli rossz kórjóslatú alcsoportja a nyákos daganatoknak az a csoportja, melyben a szövettanilag határeset-rosszindulatúság mutató daganatok a hashártya pseudomixómájával társulnak. Ezeket a daganatokat egyébként az alacsony rosszindulatúságú gyomor- és mirigyakkal hozzák összefüggésbe.

2. A hámeredetű petefészek daganatok szövettani formáit, mint kórjósati tényezőt tekinteni elővigyázatosságot igényel, tekintve, hogy az egyes formák megállapítása nagymértékben függ a szövettanásztól, és hogy jelentős különbségek lehetnek az egyes

körbönncokok leletei között. A szövettani forma egyelőre nem bizonyított, hogy kórjósati tényező lenne petefészekrák esetében. A savós és az endometrioid formák például stádiumról-stádiumra egyforma kórjósattal bírnak. Korai stádiumú nyákos rákok ugyanolyan kórjósattal bírnak, mint korai stádiumú savós daganatok, viszont egyesek állításai szerint III és IV stádiumú nyákos rákok szokatlanul rossz kórjósattal rendelkeznek, amelynek lehetséges oka a ciszplatinnal szembeni ellenállás. A világos sejtes rákokról annyira ellentmondó vélemények léteznek, hogy egyértelmű következtetés nem vonható le ennek a szövettani képnek a kórjósati jelentőségéről. Az átmeneti sejtes rákkal kapcsolatos vélemények hasonló módon nem egységesek.

3. A petefészekrák érettségének, differenciáltságának (grade) kórjósati értéke széles körben elfogadott, különösen a betegség korai stádiumában. Hiányzik azonban a daganatok érettségét egységesen megítélő és általánosan elfogadott rendszer. Jelenleg használatosak közül a Broder-féle beosztás terjedt el, amely a sejtmag kóros eltéréseire (nukleáris atípiá), a daganat szerkezeti felépítésének változásaira (architectural grade) épül, a két szempontot együttesen veszi figyelembe. A használatos módszerek mindegyikében sok az egyéni megítélés, és jelentős különbségek vannak az egyes vizsgálok leletei között is, de még ugyanazon vizsgáló több alkalommal történő meghatározásai sem mindig fedik egymást. Az is kérdéses, hogy e módszerek alkalmazhatók-e a petefészekrák mindegyik fajtájára. Többféle kísérlet született egy egységes osztályozási rendszer kidolgozására, amely magában foglalná a szerkezeti és a mag elváltozásokat és az osztódások számát is. Többek szerint azonban ez félrevezető lehet, és minden egyes szövettani formára külön osztályozási rendszert kellene alkalmazni. Az elmondottak alapján a daganat differenciáltság nem tekinthető egy független kórjósati tényezőnek. Ennek ellenére azt mondhatjuk, hogy az érettség két végén álló daganatok, jól differenciált és differenciálatlan, kórjósata lényegesen különbözik, az előbbieké jó, az utóbbiaké nagyon rossz. A határeseti daganatok differenciáltságának kórjósati értéke csekély.

4. Mennyiségi sejtmérés vizsgálatok (quantitativ morphometry) petefészekrák esetében is tárgyiasítottak, ismételt vizsgálatoknál is azonos adatokat biztosítanak, és olyan eltérésekre is felhívják a figyelmet, amelyet a mikroszkópos vizsgáló elnézhet. A különböző tanulmányok különböző mennyiségi tényezőket vizsgáltak, de a legtöbb szerint a sejtmag terület (nuclear area), sejtmag térfogat (nuclear volume) és a legkisebb sejtmag átmérő (shortest nuclear axis) önálló, független és jelentős kórjósati tényező. Nincs azonban egységes álláspont arról, hogy ezek közül melyik a legfontosabb. Az osztódási mutató (mitotikus index), a hám térfogatszázaléka (volume percentage of epithelium) és más mennyiségi tényezők kórjósati értékének jelentőségéről a vélemények ellentmondók. Az osztódási mutató, a hám térfogatszázaléka határeseti daganatokban hasznosnak tűnnek, de ezt kiterjedtebb tanulmányokkal azonban még alá kell támasztani.

5. A legtöbb tanulmány szerint a petefészekráknak egy lényeges, független kórjósati tényezője a DNS-ploidia, melyet

áramlási (flow) vagy leképező (image) sejtméréssel (cytometry) vizsgálnak. Azoknak a betegeknek, akiknek daganata aneuploid, sokkal rosszabb a kórjósata, mint azoké, akik diploid daganattal rendelkeznek. Ez a megállapítás a korai és előrehaladott esetekre egyaránt vonatkozik. A DNS mérés viszonylag könnyű, olcsó, pontos és gyors eljárás, de buktatóktól sem mentes, és ezért csak megfelelő körültekintéssel végezhető. A határeseti daganatok esetében a DNS vizsgálat jelentősége elmentmondó, egyes tanulmányokban kifejezett kórjósati értékű, mások szerint viszont nem. Ezt az ellentmondást csak további tanulmányok oldhatják fel.

6. Elméletileg a sejtburjánzási (proliférációs) mutatóknak, mint pl. osztódási index, az S-szakaszban lévő sejtek aránya, melyet áramlási sejtméréssel határozunk meg, vagy a sejtburjánzási antigének (proliferating cell nuclear antigen, PCNA, Ki-67) a petefészekrák esetében is kórjósati értékűeknek kellene lenniük. Az osztódási index azonban eddig nem bizonyult jelentősnek a petefészekrákok területén, hasonlóan az immunfestéssel vizsgálható PCNA kifejeződés sem. A Ki-67 pozitív sejtek mennyisége változó petefészekrákok esetében, és egyes tanulmányok szerint ezek magas aránya rossz kórjósatra utal. Más tanulmányok ezt nem erősítették meg. Az S-szakaszban lévő sejtek mennyiségének kórjósati értékét vizsgáló tanulmányok hasonlóan ellentmondásosak. Ebben a vonatkozásban is további vizsgálatokra van szükség.

7. Nem világos továbbá, hogy az AgNOR (kolloid ezüsttel festett nukleáris szervező területek) értékek mennyire tükrözik a daganat DNS mennyiségét (ploiditását) vagy a sejtburjánzási mutatókat, valószínű, hogy mindkettővel összefüggésbe hozhatók. Az AgNOR értékek kórjósati jelentőségét a vizsgálatok nem erősítették meg.

8. Több petefészekrák rendelkezik szteroid receptorokkal, és egyes tanulmányok szerint a receptor-pozitív daganatok kórjósata jobb, mint azoké, melyekben nincsenek szteroid receptorok. Más tanulmányok ellentétes eredményekkel zárultak, ezért annak tekintetében, hogy a receptorok jelenléte a kórjósatot milyen irányban változtatja meg, szintén nem született még egyetértés.

9. A daganatok érékződését (angiogenezis) vizsgáló tanulmányok, melyek, pl. a hajszálerek számát (microvessel counts) határozták meg, sem vezettek egységes eredményhez. Az érékződés sem bizonyult önálló, független, egyértelmű kórjósati tényezőnek.

ÖSSZEFOGLALÓ MEGÁLLAPÍTÁS Egyértelmű, hogy a határeseti daganatokat el kell választani a valódi, környezetüket beszűrő (invazív) ráktól. Ennek van a legnagyobb kórjósati jelentősége. Egyébként a hámeredető petefészekrákok csak egy-két olyan szövettani jellemzővel rendelkeznek, amelyek független kórjósati értékkel bírnak. A daganatok differenciáltsága egy ilyen szövettani tényező, de a jelenleg alkalmazott módszerekben túl

sok a nem tárgyyszerű, egyéni megítélés, és nem feltétlenül érvényesek az összes daganatcsoportra. Jelenleg csak a sejtmérettel meghatározott DNS tartalom és a sejtmagok mennyiségi mérési adatai azok a szövettani jellemzők, amelyeknek a petefészekrák tekintetében kórjóslati értékük van, de a vizsgáló módszerek egyszerűsítése és pontosítása ezen a területen is szükséges.

Sebészeti kórjóslati tényezők

WILLIAM T. CREASMAN, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

BEVEZETÉS Bármely rákfajta esetén az összes ismert kórjóslati tényező közül a daganat térfogata kulcsfontosságú a túlélés szempontjából. A rákok stádiumbeosztása az az eljárás, amely legjobban azonosítja a daganat térfogatot. A túlélés egyenes összefüggésben van a stádiummal. Petefészekrákoknál a sebésznek különleges helye van. Más rákok esetében a sebészi beavatkozás célja a daganat teljes eltávolítása daganatmentes sebselekkel, ezért áttétes, nem petefészek eredetű rákoknál a sebészet szerepe nagyon korlátozott. A petefészekráknál a sebészi beavatkozás legalább két okból indokolt: 1. a betegség valódi kiterjedésének megítélésére, 2. az összes látható daganat eltávolítására. Ahhoz, hogy egyetértésre jussunk és mindkét célt megvalósítsuk, számos kérdést kell megválaszolnunk.

KI VÉGEZZE AZ ELSŐ HASMŰTÉTET? A nőgyógyász onkológus általában jobban ítéli meg a betegség kiterjedését, mint egy szülész-nőgyógyász általános sebész segítségével, vagy egymagában. Számos beteg esetén bebizonyosodott, hogy, amikor nem nőgyógyász onkológus végezte a műtétet, a stádium megállapítás nem volt tökéletes. Az ismételt műtét során kiderült, hogy I stádium helyett III stádiumú betegségben szenvedett a beteg. A stádium pontos ismerete pedig alapvetően fontos, mert nagymértékben meghatározza a kezelést. A felmérések azt is igazolták, hogy a nőgyógyász onkológus sokkal többször képes a daganat megfelelő eltávolítására, amely egymagában meghatározó a túlélés szempontjából.

MEGÁLLAPÍTÁS Minden petefészekrákban szenvedő betegnek hasznára válna, ha nőgyógyász onkológus végezné az első hasműtétet, mivel ő az a személy, aki legjobban ismeri a betegség terjedésének útját, a betegség természetét, és rendelkezik megfelelő daganat-sebészeti gyakorlattal.

KÍVÁNCOS CÉL-E A MEGFELELŐ DAGANATELTÁVOLÍTÁS? Az elmúlt 30 évben számos adat jelent meg arról, hogy a túlélés nem csak az elsődleges daganat térfogatának, hanem az első hasműtét után visszamaradó daganat mennyiségének függvénye is.

A daganatmaradvány nagysága különösen a IIIC és IV stádiumokban befolyásolja nagymértékben a túlélést. A visszamaradt daganat mennyisége szerint a daganat eltávolítást általában megfelelőnek (optimális) és nem megfelelőnek (szub-optimális) nevezzük, de ezeken belül további alcsoportokat is elkülönítenek. PI. megfelelően műtött betegeknek, amikor tehát a megmaradt legnagyobb daganat átmérője kicsi, a kórjóslat függ attól, hogy hány ilyen daganatos csomócska maradt. Vagy olyan betegeknek, akiknél szabad szemmel látható daganat nem marad, jobb a túlélés, mint azoknál, akiknél daganat marad, még akkor is, ha az nagyon kicsi.

A megmaradt daganat mennyisége egy lényeges kórjóslati tényező tehát, így felmerül a kérdés, hogy ez mennyire függ a sebész jártasságától vagy a daganat biológiájától, illetve mindkettőtől. Az irodalom áttekintése azt mutatja, hogy azoknak a műtéteknek az aránya III és IV stádiumú esetekben, melyek során a daganatot úgy lehetett eltávolítani, hogy 1 cm-nél nagyobb nem maradt vissza, 2,9 és 87% között változik. Ez egyértelműen utal a sebész jártasságának meghatározó szerepére. Egy nemrég megjelent tanulmány szerint 163, III-IV stádiumú petefészekrákos esetben 85%-ban lehetett a daganatot úgy eltávolítani, hogy látható daganat nem maradt. Azoknál, akiknél ezt meg lehetett valósítani, az átlagos túlélés 62 hónap volt, mely 52%-os 5-éves túlélést jelent.

A megfelelő daganateltávolítás érdekében végzett túlzottan kiterjesztett sebészet szerepét több kutató is elemezte. A leggyakoribb eljárás a részleges vastagbél eltávolítás volt. Tanulmányozták a lépeltávolítást, valamint a hashártya rekeszről való leválasztásának szerepét is. Úgy tűnik, hogy ezek a módszerek csak akkor előnyösek, ha látható daganat a műtét végén nem marad. Ha ez nem érhető el, akkor a túlélés nem javul, és a szövődmények lényegesen súlyosabbak.

Újabbban egyre többen tanulmányozzák az ún. köztes daganateltávolítást (köztes hasműtét) szerepét. A köztes daganateltávolítás a sejtmérgező gyógyszeres kezelés második, harmadik szakaszát követő hasműtét, amely után a gyógyszerek adását folytatjuk. Egy előzetes, véletlenszerűen csoportosított tanulmányban ezt az eljárást kedvező eredménnyel alkalmazták. A módszer jelenleg is kivizsgálás alatt áll, a GOG folytat egy kiterjesztett tanulmányt, és elképzelhető, hogy a jövőben ez a beavatkozás fontos segítséget fog jelenteni a petefészekrák kórjóslatának javításában.

A medencei és a paraaortikus nyirokcsomó-eltávolítás továbbra is vitatott. Adatok igazolják, hogy a petefészekrák e nyirokcsomókba ad áttéteket, és ennek gyakorisága növekszik a daganat-térfogattal arányosan. Az, hogy a nyirokcsomó eltávolítás csak kórismézési vagy egyben kezelési célzatú is, még nem dőlt el. Néhány kutatás a nyirokcsomó eltávolítás jótékony hatását írja le a túlélésre. A túlélés IIIC stádiumban lévő betegeknek jobb, ha az áttétek csak a nyirokcsomókra korlátozódnak, és kedvezőtlenebb, ha a terjedés hasüregben belüli. Úgy tűnik, hogy a nyirok-

csomó eltávolítás szerepe lényeges, különösen korai stádiumú betegség esetén a kórijóslat megítélésére, a daganat kiterjedésének megállapítása céljából. Nyirokcsomó eltávolítás nélkül azok a betegek, akiknek nyirokcsomó áttéteik vannak, felfedezetlenül maradnának, elkerülve ezáltal a legmegfelelőbb kezelést.

MEGÁLLAPÍTÁS Mindent el kell követni ahhoz, hogy a petefészekrákban szenvedő beteg daganatát teljesen eltávolítsuk, látható daganat ne maradjon vissza. Minél kevesebb az elsődleges műtét utáni daganat maradvány, annál jobb a kórijóslat. Nagyon kiterjesztett sebészet csak olyan betegeknél javasolt, akik ezáltal klinikailag teljesen daganatmentessé tehetők, vagyis észrevehető daganatuk nem marad. Köztes daganateltávolítás, amely még tudományos alátámasztásra vár, egy új, ígéretes eljárás lehet a jövőben. A nyirokcsomó eltávolítás lényegesnek tűnik, elsősorban korai stádiumokban, a valódi sebészeti stádium megítélésének elősegítésében. Szerepe előrehaladott stádiumokban még meghatározásra vár. A sebészeti cél megvalósítása érdekében célszerű az első hasműtét elvégzésébe a nőgyógyász onkológust bevonni.

MI A SZEREPE A MÁSODIK BETEKINTŐ HASMŰTÉTNEK? A második betekintő hasműtét (second-look laparotomy) eredeti szerepe a petefészekrák esetében a betegség, egy bizonyos ideig folytatott gyógyszeres kezelés utáni helyzetének megállapítása. Ez, megfelelően kivitelezett műtéttel el is érhető. A későbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a második betekintő hasműtét során észlelt daganat eltávolítása javíthatja a túlélést. A témával kapcsolatos közlemények arra utalnak, hogy a túlélés csak olyan esetekben javul, amikor a második betekintő hasműtét során teljes mértékben sikerül eltávolítani a daganatot. Ez sajnos csak a betegek kis hányadánál érhető el. Jelenleg úgy gondoljuk, hogy a második betekintő hasműtét szerepe meglehetősen korlátozott, kivéve, ha meghatározott klinikai vizsgálat része.

MEGÁLLAPÍTÁS A második betekintő hasműtét gyakorlati alkalmazása nem ajánlott.

Kórijóslati tényezők elenyésző mennyiségű daganat maradvány esetén

LOUIS DUBEAU, M.D.

Department of Pathology, USD/Norris Comprehensive Cancer Center, USD School of Medicine, Los Angeles, California

BEVEZETÉS Elenyésző mennyiségű visszamaradt daganat esetén alkalmazható kórijóslati tényezők használatát több tanulmány támasztja alá, jóllehet, a legtöbb munka egyetlen kutatócsoporttól származik, és jelen adatok még nem indokolják gyakorlati beve-

zetését a betegek kezelésében. További tesztek szükségesek még, és tervezett klinikai tanulmányokban is vizsgálni kell értéküket.

SZÜKSÉGES-E A VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK TOVÁBBFEJLESZTÉSE ANNAK ÉRDEKÉBEN, HOGY A DAGANATPUSZTÍTÓ GYÓGYSZERES KEZELÉS UTÁN MÉG VISSZAMARADT ELENYÉSZŐ MENNYISÉGŰ DAGANATOT KI TUDJUK MUTATNI? Előrehaladott petefészekrákos betegeknél platina-alapú gyógyszeres kezelést követően 55-71%-ban találtak klinikailag nem megállapítható daganatot a második betekintő hasműtét során. A visszamaradt daganat a betegek többségében mikroszkopikus nagyságú volt.

MEGÁLLAPÍTÁS A jelenlegi, nem-sebészeti eljárások nem megfelelőek a gyógyszeres kezelés után még megmaradt, elenyésző mennyiségű daganat kimutatására.

MI A MÁSODIK BETEKINTŐ HASMŰTÉT SZEREPE? Számos tanulmány foglalkozik a második betekintő hasműtét eredményeinek kórijóslati értékével. Ezek a tanulmányok arra utalnak, hogy a második betekintő hasműtét végzése a mindennapi gyakorlatban nem indokolt. Sok ilyen tanulmányt azonban nem a jelenleg megkívánt vizsgáló előírások szerint végeztek, és továbbra is hiányzik egy előretekintő, a betegeket véletlenszerűen csoportosító tanulmány, amely a platina kezelés utáni, klinikailag negatív betegekké foglalkozik. Ennek ellenére, az a tény, hogy a daganat az esetek 24-54%-ában azokban a betegeknél is kiújul, akiknél a második betekintő hasműtét után nem tudtak maradék daganatot igazolni, arra utal, hogy ez a műteti beavatkozás sem elég érzékeny a nem látható megmaradt daganatsejtek kimutatására.

MEGÁLLAPÍTÁS A második betekintő hasműtét pontos jelentősége még nem világos, tekintve, hogy nem állnak rendelkezésre széleskörű klinikai tanulmányok. Annyi azonban megállapítható, hogy ez a műtét a mikroszkopos nagyságú maradék daganatok kimutatására nem a legmegfelelőbb.

ALKALMASAK LEHETNEK-E A MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK AZ ELENYÉSZŐ MENNYISÉGŰ MARADVÁNY-DAGANATOK KIMUTATÁSÁBAN? Úgy tűnik, hogy ez a megközelítés különösen alkalmas a petefészekrák kimutatására, figyelembe véve a betegség terjedési módját, azt, hogy általában nem terjed túl a medencén, illetve a hasüregen. Ezáltal, ellentétben másfajta rákokkal, figyelmünk kizárólag egy zárt üregre kell, hogy összpontosuljon.

MEGÁLLAPÍTÁS Molekuláris biológiai módszerek alkalmazása visszamaradt petefészekrák sejtek kimutatására előnyös lehet.

MELYIK LENNE AZ ESMÉNYI MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI TESZT? A molekuláris genetikai elváltozások kimutatására szolgáló biológiai vizsgáló módszerek, bár rendkívül érzékenyek, nem mindig használhatók, mert ugyanazok, a rák kialakulásával kapcsolatos gén mutációk nincsenek mindegyik petefészekrákban jelen, és ezért nem jellegetések erre a betegségre. A leg-

nagyobb kihívás lenne olyan molekuláris jelző azonosítása, amelyik az élő ráksejtekben jelen van, de nem található meg a gyógyszeres kezelés után még nagy számban megmaradt elpusztult daganatsejtekben, sejt maradványokban. Úgy tűnik, hogy a telomeráz enzim működésének vizsgálata rendelkezik a legtöbb feltétellel egy ideális módszerhez, mivel magas érzékenységgel kimutatható, a hasüregben csak a rákos sejtekben található, csaknem 100%-ban van jelen petefészekrákokban, és az életképtelen ráksejtekből hiányzik. Egy nemrég közölt tanulmány szerint e módszer érzékenyebbnek bizonyult a hasi mosófolyadék sejttani vizsgálatánál is.

MEGÁLLAPÍTÁS A telomeráz enzim működésének mérése petefészekrákos betegek hasi mosófolyadékából a ráksejtek kimutatásának egy érzékeny módszere.

MILYEN ADATOK ÁLLNAK RENDELKEZÉSÜNKRE A TELOMERÁZ VIZSGÁLATÁVAL A KIEGÉSZÍTŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS UTÁN MÉG MEGMARADT, ELENYÉSZŐ MENNYISÉGŰ DAGANAT KIMUTATÁSÁVAL KAPCSOLATBAN? Egy nemrég indult és jelenleg is tartó, több intézetben folyó tanulmányban 26 beteg második betekintő hasműtete során nyert hasi mosófolyadékában találtak mérhető telomeráz-aktivitást. Kilenc betegnél (34%) a műtét negatív eredménnyel zárult. Az utánkötés folyamatában van, és még nem ismert, hogy ez a betegcsoport magas kockázatú-e a későbbi kiújulás tekintetében. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a telomeráz vizsgálata a betegek egy lényeges hányadánál lehetővé teszi a szemmel nem látható maradvány-daganatok kimutatását olyan esetekben is, amikor a második betekintő hasműtéttel azokat nem sikerül felfedezni.

ÖSSZEFOGLALÓ MEGÁLLAPÍTÁS Jelenleg még mindig a második betekintő hasműtét a legalkalmasabb eljárás a kezelt petefészekrákos betegekben megmaradt, elenyésző mennyiségű daganat kimutatására. Az ilyen műtétek érzékenysége azonban nem a legmegfelelőbb, így új megközelítések kidolgozása szükséges. A daganat molekuláris biológia fejlődésének jobb megértésén alapuló eljárások, mint pl. a telomeráz működés mérése hasi mosófolyadékban, ígéretesek, de további kutatásokra igényelnek.

Immunológiai kórjóslati tényezők

GEORGE D. WILBANKS, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois

BEVEZETÉS Az immunrendszer és a rák közötti kapcsolat már régóta a tudományos kutatások érdeklődésének középpontjában áll.

A molekuláris biológia és a genetika fejlődésével új ismeretek kerültek előtérbe, de még ezeknél is több új kérdés merült fel a rák és a beteg immunrendszere közötti összefüggés kapcsolatban. Az az elképzelés, amelyet az immunrendszer kilők, naivnak bizonyult. Kutatások sokasága foglalkozott ezen kapcsolat számos vonatkozásával, mint pl. ellenanyagok, gének, citokinek stb. Még mindig távol állunk az immunrendszer (sejtes és savós egyaránt) és a daganat közötti kapcsolat megértésétől, ezért nem valószínű, hogy egy sajátos immunválasz kórjóslati tényezőként szolgáljon.

Kisebbségi tanulmányok biztató eredményekkel szolgáltattak az interleukin-6 (IL-6) és a makrofág-colonia-serkentő tényező (MCSF-1) tekintetében. A hasvíz jelenlétét szintén összefüggésbe hozták a kórjóslatlaltal. A petefészekrákkal kapcsolatban sok más citokin, kemokin és növekedési tényező szerepe is felmerült. Vizsgálatok folynak a makrofágok, T-limfociták, NK-sejtek és újabban a dendritikus sejtek szerepét illetően. Lehet, hogy a felsoroltak közül valamelyik, vagy több együtt használható klinikai kórjóslati tényező lesz. Egy gyorsan fejlődő terület az ún. hősokk-fehérjék (HSP) kérdése. Ezek közül a HSP27, HSP60, HSP70 és a HSP90 kapcsolatban állnak a petefészekrákkal is. Jelenleg a legtöbb adat a hősokk-fehérjék és az emlőrák vonatkozásában ismert.

Régóta ismert, hogy a daganatok szövettani metszetében, a daganat melletti kötőszövetben fehérvérsejt beszűrődés látható. Ma már tudjuk, hogy ez egy nagyon összetett fehérvérsejt népesítés, amelyben az immunrendszer különböző elemei találhatóak változó arányban. Az az elgondolás, miszerint a fehérvérsejt beszűrődés mértéke egymagában kórjóslati jelentőségű, gyermekded. Új vizsgálati módszerekre van szükség, amelyekkel azonosíthatjuk az egyes fehérvérsejteket, és, hogy ezek milyen immunválaszt képviselnek. Ezeknek, elképzelhető, hogy majd előrejelző értékük lesz.

Az immunrendszer valamely fontos tagjának működését szabályozó gén hibája, illetve ennek felderítése szintén kórjóslati tényezőként szolgálhat a későbbiekben. A kutatásnak ez az iránya elsősorban a kezelés vonatkozásában ígéretes. A legfőbb jelöltek e téren a BRCA1 és BRCA2, p53, OVCA1 és OVCA2.

MEGÁLLAPÍTÁS Az immunológiai tényezők nagy csoportján belül kell, hogy létezzen egy vagy több olyan terület, amely a petefészekrák kórjóslatához kapcsolódik. Jelenleg több, elkülönült tanulmány utal valamely immunösszetevővel való összefüggésre. Szükség van azonban egy olyan tényezőre, amelynek a petefészekrákkal való szoros összefüggését más tanulmányok is igazolják, klinikai vizsgálatoknak vethető alá. Jelen pillanatban egyetlen immunológiai tényező sem alkalmas erre.

Szérum jelzők, mint kórijóslati tényezők

GORDON J.S. RUSTIN, M.D.

Department of Medical Oncology, Mount Vernon and Watford Hospital, NHS Trust, Northwood, Middlesex

BEVEZETÉS Nincsenek olyan tanulmányok, amelyekben a petefészekrák kezelésének a daganatjelzők alapján történt módosításáról számoltak volna be, ezért nem állíthatjuk, hogy a daganatjelzők meghatározzák a kezelést, arról azonban lehet gondolkodni, hogy miként befolyásolják a betegség kimenetelét.

JÓ- ÉS ROSSZINDULATÚ FÜGGELÉK-KÉPLET ELKÜLÖNÍTÉSE A szérum CA 125 szinten, az életkoron és az ultrahangos vizsgálaton alapuló rosszindulatúsági index kockázat meghatározó értéke a szakirodalomban elfogadott. Ennek használata meghatározhatná a sebészeti beavatkozás fajtáját, és hogy nőgyógyász, nőgyógyász onkológus vagy sebész műtse-e a beteget.

A SZÉRUM JELZŐK MŰTÉT ELŐTTI ÉRTÉKELÉSE A szérum jelzők műtét előtti meghatározásának klinikai jelentőségét illetően az adatok ellentmondóak, ezért alkalmazásuk a sebészi beavatkozás formájának eldöntésére nem javasolt. Az egyik tanulmány szerint I stádiumban lévő betegeknél 65 U/ml feletti CA 125 szint rossz kórijóslatot jelent. Ez további bizonyítást igényel, egy olyan betegcsoporton vizsgálva, akiknél a stádium meghatározás megfelelően megtörténik. Csak így dönthető majd el, hogy szükséges-e ezeknek a betegeknél kiegészítő gyógyszeres kezelést adni.

A SEBÉSZETI BEAVATKOZÁST KÖVETŐ, GYÓGYSZERES KEZELÉS ELŐTTI ÉRTÉKEK A műtét után, de még a kiegészítő gyógyszeres kezelés megkezdése előtt megmért értékek is nagyon ellentmondó eredményeket mutattak. Ezért a szérum jelzők alapján nem dönthetünk a kiegészítő kezelés formájáról és az adandó gyógyszerek mennyiségéről.

A SZÉRUM JELZŐK ÉRTÉKE SEJTMÉRGEZŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS ALATT Mind a szérum CA 125 érték, mind a CA 125 felezési idő számos tanulmányban jó előrejelzőnek bizonyult. A második szakasz gyógyszeres kezelés utáni, 70 U/ml-nél magasabb CA 125 érték látszik a legjobb kórijóslati tényezőnek. Megbízhatósága azonban nem elegendő a kezelés módosításához. Ugyanabból a szérum mintából meghatározott CA 125 értékek eltérést mutathatnak aszerint, hogy a meghatározás milyen módszerrel történik, ezért helyesebb, ha nem az egy adott értéket, hanem az élettani érték felső határának többszörösét vagy a beteg CA 125 értékeiben bekövetkező változásokat vizsgáljuk.

A BETEGSÉG LEFOLYÁSÁNAK KÖVETÉSE Több közlemény szerint a petefészekrák kezelésének hatékonysága ellenőrizhető a CA 125 szintek meghatározásával, ha pontosan meghatározzuk, hogy milyen CA 125 érték változások jelentenek hatékony és melyek elégtelen kezelést. Ez a módszer ugyanannyira megbízható, mint a klinikai ellenőrzés vagy a sorozatos képalkotó vizsgálatokkal történő követés. A CA 125 értékek mérését jól beilleszthetjük egy adott beteg kezelésének felügyeletébe, és ennek alapján dönthetünk, hogy folytatjuk-e a kezelést vagy nem, illetve váltunk más gyógyszerek adására.

DAGANATJELZŐK HASZNÁLATA AZ UTÁNKÖVETÉSBEN A daganat kiújulása a daganatjelzőkkel a klinikai megnyilvánulás és a képalkotó vizsgálatokkal történő kimutathatóság előtt hónapokkal jelezhető. A jelenleg is folyamatban lévő MRC/EORTC CA 125 utánkövetéses vizsgálattól várjuk a választ arra, hogy a daganatjelzőknek ez a hónapokkal korábbi előrejelzése mennyiben befolyásolja a betegség kimenetelét. Több kutató elfogadja azt a tényt, hogy kiújuló petefészekrák gyanúja esetén az élettani tartományban lévő CA 125 szintjének megkésztetése elégséges indikáció ahhoz, hogy a kiújulás miatti kezelést elkezdjük.

Kromoszóma rendellenességek, mint kórijóslati tényezők

RICHARD E. BULLER, M.D.

Division of Gynecologic Oncology, The University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa

BEVEZETÉS Már az 1900-as években felmerült a kérdés, hogy kromoszóma rendellenességek kulcsszerepet játszhatnak-e a rák kialakulásában. Módszertani újítások egész sora vette kezdetét az egyre kisebb kromoszóma-területek vizsgálatát lehetővé téve. A rák kifejlődésében szerepet játszó gén hibák (mutációk) azonosítása egyre inkább előtérbe került. Legalább 5 gén elváltozása szükséges egy ép sejt rosszindulatú sejté történő átalakulásához. Ezek a meghibásodott gének négy géncsoportból származnak, úgy mint 1. daganat-gátló gének (tumor suppressor genes), 2. onkogének, 3. tervezett sejtpusztulás (apoptosis) gének, és 4. mutator gének.

A petefészekrákok 50%-ában figyelhetők meg különböző kiegyensúlyozatlan kromoszóma rendellenességek, elsősorban törések (deléciók), átfordulás (inverziók) és kettőzések. Ezek a rendellenességek szétszórva helyezkednek el a genomban, „megkímélve” a 4-, 13-, 14-, 18- és 20-as kromoszómákat. Összefüggést a kromoszóma rendellenességek – aneuploidia kivételével – és a túlélés között nem sikerült igazolni.

A kromoszóma vizsgálatok további korlátait petefészekrákban mutatják az ún. „microsatellites” PCR (polymerase chain reaction) vagy southern blotting vizsgálatok. A mikrosatelliták piciny DNS szakaszok, amelyek sokszorosán ismétlődve helyezkednek el a kromoszómákon (repetitive sequences of the DNA). Számuk változó, ezért csak azok a kromoszóma helyek jelentenek támpontot genetikai vizsgálatok szempontjából, ahol ugyanannak a személynek az ivarsejtjeiben a kromoszóma pár mindegyikén megtalálhatók, a daganat sejtekből származó kromoszóma párnak azonban csak egyikén. Ezt a jelenséget nevezzük a heterozigotitás elvesztésének (loss of heterozygosity, LOH). A LOH jelenség segítségével körülírt elváltozásokat fedeztek fel a 13-as és 18-as kromoszómák hosszú karján a petefészekrákok 27-61%-ában. Ezekben az esetekben a kromoszómák hagyományos vizsgálatával (kariotipizálás) szerkezeti eltérést nem lehetett látni. A LOH vizsgálat tehát egy mélyebb betekintést tesz lehetővé a DNS-be a kórjósati tényezők kérdésében. Több kutatólaboratórium is igazolta, hogy lényeges különbség van a LOH előfordulását illetően a határeseti, a jól differenciált és a differenciálatlan petefészekrákok DNS-ének egyes meghatározott helyein. Előrehaladott stádiumban sok kromoszómán és kiterjedten megfigyelhető a LOH jelenség. Nagyon korai, I stádiumú rákok esetén a betegséget okozó gén rendellenesség kis száma miatt azok jobban felismerhetők. A LOH segítségével sikerült néhány olyan helyet meghatározni, amelyek a túlélés szempontjából hátrányosnak bizonyultak, ezek azonban sokváltozós számításoknál már nem bizonyultak független kórjósati tényezőknél.

Néhány tanulmányt olvashatunk a nem-véletlenszerű X kromoszóma semlegesüléséről (non-random X chromosome inactivation), amely a petefészekrák kialakulására hajlamosíthat. Úgy tűnik, hogy ez egy új formája az örökletes petefészekrákoknak. A nem-véletlenszerű X kromoszóma semlegesülés azonban nincs hatással a túlélésre. Mindenesetre további vizsgálatokra van szükség, mielőtt megállapíthatnánk, hogy a Lyon-feltevésnek ez a súlyos megsértése milyen klinikai következményekkel jár.

MEGÁLLAPÍTÁS Az elfogadott és általánosan alkalmazott sejtgenetikai vizsgáló módszerek, a ploidia kivételével, nem elég érzékenyek ahhoz, hogy olyan adatokat szolgáltatassanak, amelyek kórjósati tényezőként használhatók. Korábbi adatok azt sugallják, hogy a LOH elemzés hasznos lehet kórjósati tényezők felismerésében; a LOH a 17-es kromoszóma hosszú karján, pl. gyakrabban fordul elő előrehaladott stádiumokban, és befolyásolja a túlélést. A valódi és határeseti petefészekrákoknál megfigyelt LOH különbségek, jóllehet ismételt kimutathatók, klinikailag azonban még nem használhatók. Ennek tanulmányozásához nagyszámú daganat vizsgálata, valamint több 100 PCR elemzés szükséges daganatonként. Ezek a vizsgálatok elvégezhetők friss daganat mintákból, de régi anyagmintákat is vizsgálhatunk segítségükkel. Nőknél a feltételezett különbség a testi (autoszómák) és az X kromoszóma génjeinek

kifejeződésében alapot szolgáltathat egy ígéretes, új módszerhez, amely a jövőben segítségünkre lehet a betegség kialakulásának és kórjóslatának megítélésében.

Molekuláris biológiai jelzők, mint kórjósati tényezők

ROBERT C. BAST, M.D.

Division of Medicine, M.D. Anderson Cancer Center,
Houston, Texas

BEVEZETÉS A legtöbb kutató úgy gondolja, hogy a petefészekrákok többsége azokból a hámsejtekből származik, amelyek a petefészek felszínét fedik, vagy a petefészek kérgébe zárt kis tömlők (cortical inclusion cysts) belső felszínét bélelik. Néhány hámeredetű petefészekrák azonban keletkezhet a másodlagos Müller-rendszer származékaiból, mint pl. rete ovarii, a petefészek melletti Müller-cső maradványok, endosalpingiosis és endometriosis. A petefészekrákok több, mint 90%-a klónképző, azaz egyetlen, sok gén-hibát tartalmazó és rosszul alakult sejtéből keletkezik. A petefészekrákok különböző részeiben kimutatható az onkogének, a daganat-gátló gének és a DNS-t helyreállító enzimek (DNA repair enzymes) elváltozásai. Eltérések azoknak a géneknek kifejeződésében is megfigyelhetők, amelyek termékei irányítják a sejtburjánzást, a tervezett sejtpusztulást, a sejt felszíni tapadást és az áttétek képződését.

MEGÁLLAPÍTÁSOK 1. Jelenleg a molekuláris kórjósati jelzőket nem használják a betegek kezelésének módosítására, bár néhányat összefüggésbe hoztak a betegség kimenetelével. Kórjósati jelentőségüket illetően mindegyik jelzőről ellentmondásos eredmények születtek. Ennek okai: viszonylag kevés vizsgálati alany, különböző módszerek és vegyszerek használata, az egyes jelzőkkel járó egyéb molekuláris változások figyelmen kívül hagyása, a molekuláris jelzők és a klinikai-kórtani kórjósati tényezők összefüggésének elégtelen vizsgálata.

2. Sejtburjánzási jelzők (markers of proliferation) rendelkezhetnek kórjósati jelentőséggel. Többen szorgalmazzák a MIB-1 további vizsgálatát a Ki-67 antigénnek, mint a petefészekrák önálló, független, kórjósati tényezőjének kimutatására. További tanulmányok szükségesek az alkalmazott különböző módszerek miatti eltérő adatok tisztázására.

3. A jelenleg leggyakoribb molekuláris hiba petefészekrákok esetén a p53 gén elváltozása és fokozott kifejeződése (expressziója). Ez előrehaladott stádiumokban sokkal gyakoribb (40-60%), mint korai stádiumban (15%). Néhány közlemény

szerint III-IV stádiumú betegségben a p53 fokozott kifejeződése esetén akár 10-20%-kal csökkenhet az ötéves túlélés. Az immunfestés és a gén-hiba elemzések összehasonlítása azt mutatja, hogy az immunhisztokémia alulbecsüli a gén elváltozások gyakoriságát, és fokozott gén kifejeződés az ép p53 gént tartalmazó sejtekben is előfordulhat.

4. Más daganat-gátló gének között az Rb gén helyének elvesztése (LOH) gyakran (30-69%-ban) társul nem-örökletes petefészekrákkal, jöllehet, a működő Rb fehérje általában kimutatható. Csökkent Rb gén kifejeződés, mint rossz kimenetelre utaló kórhajlati tényező I stádiumú betegségben, további kutatást igényel.

5. Az petefészekrákok 9-32%-ában megfigyelhető a c-erbB-2 (HER-2/neu) fokozott kifejeződése. Egyes források szerint a HER-2/neu fokozott kifejeződése esetén a platina-alapú gyógyszeres kezelésben részesülő betegek túlélése csökkent. Egységesített módszerek szükségesek a HER-2/neu gén által kódolt p185 fehérje daganatszövetben történő kimutatására. További, sok és egységesített elvek alapján kezelt beteget magában foglaló tanulmányra van még szükség, amelyben a HER-2/neu meghatározás a legmegfelelőbb módszerekkel történik. A keringő p105 mennyiségének mérése ígéretes, rossz-kórhajlatú jelző lehet petefészekrákban, ennek bizonyítására azonban még megerősítő vizsgálatokra van szükség. A p105 a p185 fehérjének a sejten kívüli része (extracelluláris domain).

6. A ras gén hibája gyakoribb a nyákos és a határeseti, mint a savós petefészekrákokban. Az összes petefészekrák 30%-ában figyelhető meg a myc gén fokozott kifejeződése. A ras gén el-térésének és a myc fokozott kifejeződésének, egyedüli vagy együttes kórhajlati jelentősége a petefészekrákban további kutatásokat érdemel.

7. Sok egyéb lehetséges molekuláris kórhajlati jelző és ezek vizsgálatának módszerei, mint pl. a genom változások (comparative genomic hybridization és LOH), gén kifejeződés minták (array módszer), DNS-kijavító enzimek (mismatch repair enzymes), sejtpusztulás-szabályozók (apoptosis gének, bcl-2, bax), tapadási molekulák (integrins, cadherins, tetranectin, CD44), proteázok (uPA, MMP-2, MMP-9), áttétképződést gátló gének (nm23) és a hőszokk-fehérjék (HSP27, HSP60) további kutatásokat igényelnek.

8. Több molekuláris jelző együttes jelentőségét nagyszámú, egységes eljárások szerint kezelt betegek adatai alapján végzett vizsgálatok kell, hogy meghatározzák. Fagyasztott, gyógyszeres kezelés előtt nyert daganatszövet minták szükségesek a többes gén kifejezések, génkifejeződési minták és új molekuláris jelzők tanulmányozásához, amely formalinos tartósítás esetén rendkívül nehéz.

Örökletes petefészek laphámrák

ANDREW BERCHUCK, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

BEVEZETÉS A hámeredetű petefészekrák 10%-a örökletes, és a legtöbb esetért a BRCA1 és BRCA2 gének hibái felelnek. A BRCA1 gén az esetek 2/3-ában, míg a BRCA2 a fennmaradó 1/3-ért felelős. A BRCA1 gén elváltozást hordozóknál a betegség korábban fejlődik ki, mint a nem hordozóknál, de a viszonylagos kockázat nem emelkedik lényegesen 40 éves korig. Több csoport próbált különbséget tenni az örökletes és a nem-örökletes petefészekrák kórhajlata között.

VAN-E KÜLÖNBSÉG A TULÉLÉST TEKINTVE A BRCA1 ÉS BRCA2-VEL ÖSSZEFÜGGŐ PETEFÉSZEKRÁK ÉS A SZÓRVÁNYOS PETEFÉSZEKRÁK KÖZÖTT? Mivel a daganatokban előforduló egyes gén elváltozások befolyásolják a daganat klinikai képét és a túlélést, feltételezhető, hogy a BRCA1 és BRCA2 génekkel összefüggő petefészekrákok is sajátos klinikai megnyilvánulásúak. Ezeknek az eseteknek a vizsgálata azonban nehéz, mert egyetlen intézet sem rendelkezik elegendő beteggel. Jöllehet, a legtöbb nőnél a BRCA1 elváltozással társult petefészekrák savós jellegű, és előrehaladott állapotban kerül felismerésre, néhány tanulmányban a BRCA1 elváltozást hordozó betegek túlélési aránya az ellenőrzőcsoportéhoz képest viszonylag kedvezőbb volt. Ennek ellenére léteznek olyan tanulmányok is, amelyek ezt nem támasztják alá. A BRCA2-vel összefüggésbe hozható esetekről kevesebb tanulmány készült.

A Rubin és munkatársai által elkészített összefoglalásban több amerikai intézet vett részt, és 53 BRCA1 hibát hordozóban kialakult petefészekrák klinikai-kórhajlati jellemzőit vizsgálták. Előrehaladott stádiumú betegségben szenvedő 43 BRCA1 elváltozást hordozók túlélését hasonlították össze egy ellenőrző csoporttal, melyet kor, stádium, differenciáltság és a szövettani forma szerint is egyeztettek. Az ötéves túlélés BRCA1 elváltozást hordozók esetében 77, az ellenőrző csoportnál pedig 29 hónap volt; a különbség magasan szignifikáns. Nemrég számoltak be a Memorial Sloan Kettering Cancer Center-ből arról, hogy a BRCA1 gén ashkenázi-féle elváltozást hordozó petefészekrákos nők túlélése az ellenőrző csoporthoz képest sokkal kedvezőbb volt. Hasonló megfigyelés a BRCA2 vonatkozásában nincs. Más csoportok tanulmányai a kedvezőbb kórhajlatot nem támasztották alá. Egy svéd népesség tanulmány 21 családból származó 38 BRCA1 elváltozással társult petefészekrákos beteg túlélését vizsgálta összehasonlítva a vizsgált népességben előforduló szórványos petefészekrákos megbetegedések túlélési arányával. Az első 2-3 évben

a BRCA1-gyel összefüggésbe hozható esetekben egy kezdeti túlélési előnyt figyeltek meg, amely azonban nem állt fenn a későbbiek során. Angliában, a Családi Petefészekrákot Tanulmányozó Csoport szintén vizsgálta a családon belüli petefészekrák túlélési arányt. Az egyik vizsgálati csoportnál (119 beteg 62 családból) nem volt kimutatható BRCA1 vagy BRCA2 génelváltozás, míg a másik csoportban (151 beteg 57 családból) igen. A vizsgált 5 év alatt a túlélés 21%-os volt a BRCA1 és 25%-os a BRCA2 elváltozást hordozó családoknál, és 19%-os azoknál, ahol nem volt azonosítható a génelérés.

MEGÁLLAPÍTÁS Továbbra is kérdéses, hogy a BRCA1 és BRCA2 gén elváltozással társult petefészekrákos betegek túlélési aránya különbözik-e a szórányos petefészekráknál tapasztalható aránytól. Több tanulmány szükséges még, amely megvizsgálja, hogy van-e összefüggés ezen gének elváltozásai és a túlélés között. Valószínűleg, a BRCA géneken előforduló elváltozások közül néhány, de nem az összes kapcsolatba hozható a kedvezőbb túlélési aránnyal. Ez a lehetséges biológiai különbség magyarázhatja az eltérő irodalmi eredményeket.

MILYEN EGYÉB, KÓRJÓSLATI JELENTŐSÉGŰ MOLEKULÁRIS ELTÉRÉSEK VANNAK BRCA1-2-VEL ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ PETEFÉSZEKRÁKBAN? Úgy tudjuk, hogy a BRCA1-2 hordozók daganatfejlődése sok más gén elváltozás jelenlétének függvénye. Több kutatócsoport mutatott rá arra, hogy néhány gén elváltozása (pl. p53), amely szórányos petefészekrákban a leggyakoribb gén eltérés, megfigyelhető örökletes petefészekrák esetében is.

MEGÁLLAPÍTÁS Jelenleg nem bizonyított, hogy más genetikai változások befolyásolják a BRCA1- és BRCA2-vel összefüggésbe hozható petefészekrák túlélését. Csak kevés megfelelő esetszámú tanulmány foglalkozott e témakör vizsgálatával, ezért további nagyon körültekintő vizsgálatokra van szükség, amelyeket a szórányos petefészekráknál felismerésre kerülő molekuláris genetikai eltérésekre kell alapozni.

Daganatpusztító gyógyszeres kezeléssel (kemoterápiával) kapcsolatos kórjóslati tényezők

JAN B. VERMORKEN, M.D.

Department of Medical Oncology, University Hospital, Antwerp, Belgium

KI RÉSZESÜLJÖN DAGANATPUSZTÍTÓ GYÓGYSZERES KEZELÉSBEN?

A petefészekrák kórisméjének felállításakor a stádium és a daganat érettsége (grade) azok a szempontok, melyek alapján megtervezzük a kezelést. A korai stádiumú, jó kórjóslatú ese-

tekben (IA, IB, grade I) a sebészeti beavatkozást követően nem szükséges kiegészítő gyógyszeres kezelés. Előrehaladott esetekben (IIB-IV stádium) kedvezőtlen a betegség kimenetele, így ilyenkor műtét utáni sejtmergező gyógyszeres kezelés javasolt. Nem egyértelmű az, hogy azok a betegek, akik a fent említett csoportokba nem sorolhatók, részesüljenek-e a szokványos kiegészítő gyógyszeres kezelésben, és erre a kérdésre nem is fogunk addig választ kapni, amíg az előzetekintő, nagy-esetszámú, véletlenszerűen csoportosított tanulmányok eredményei nem állnak rendelkezésünkre. Ezeknek a betegeknek a kezelése sokkal inkább elméleti alapokon nyugszik, mint tényeken. Azoknál a betegeknél, akik előrehaladott betegség csoportjába tartoznak, és ezért gyógyszeres kezelést igényelnek, nem áll rendelkezésünkre olyan kórjóslati tényező, amelynek alapján úgy dönthetnénk, hogy ne az egységesített szabványkezelést adjuk. Néhány kutató szerint kis daganattér fogat esetén az azonnali platina-alapú kezelés látványos eredményeket mutat a hosszú-távú túlélés tekintetében. Kiújulás esetén, második-vonal gyógyszerek adása egy lehetőség, de ennek hatásossága nagy fokban függ a beteg és a betegség jellemzőitől.

MEGÁLLAPÍTÁSOK 1. Alacsony kockázatscsoportba tartozó betegek (megfelelően stádiumozott IA, IB, grade I esetek) nem igényelnek sejtmergező gyógyszeres kezelést. 2. Magas kockázatscsoportba tartozó, de korai betegségben szenvedőket (IA-IB >grade I, IC, IIA) a kiegészítő daganatpusztító gyógyszeres kezelés hatékonyságát vizsgáló klinikai tanulmányokba kell bevonni annak eldöntésére, hogy számukra ez a kezelés hasznos vagy nem. 3. Előrehaladott esetekben a gyógyszerek adása szükséges, ha ez nem ellenjavallt.

MILYEN SEJTMÉRGEZŐ GYÓGYSZEREKET ADJUNK ELSŐ-VONALBAN ÉS MEGHOGY? Az első-vonal gyógyszeres kezelés megválasztása önmagában kórjóslati jelentőségű, mivel több adat alátámasztja előnyös hatását a túlélésre, függetlenül más biológiai változóktól. Meta-elemzések azt mutatták, hogy a platina-alapú kezelések hatásosabbak az egyéb fajtájú, nem platina-alapú kezeléseknél, és, hogy a több-gyógyszeres (kombinált), platina-alapú kezelés eredményesebb, mint az egy-gyógyszeres (single-agent) kezelés. A még nem lezárt ICON-2 tanulmány köztes eredményei is erre utalnak. Két nagy-terjedelmű, előzetekintő, véletlenszerűen csoportosított tanulmány adatai alapján kiderült, hogy a paclitaxel/ciszpaltin együttes kezelése hatásosabb a ciklofoszfamid/ciszpaltin kezelésnél az általános túlélés, a kezelésre adott válasz és kiújulás-mentes túlélés terén is (első-szintű bizonyítás), így ez lett az új, szabványkezelés. Ez a kezelés érdekes módon hatásosabbnak bizonyult a megfelelően és a nem-megfelelően daganatmentesített betegeknél egyaránt. A ciszpaltin carboplatinval történő helyettesítése elfogadható változat, de a legmegfelelőbb mennyiségek még nem ismertek. Tekintettel arra, hogy a carboplatin kevésbé károsító, több kutató jogosnak tartja a carboplatin/paclitaxel együttes használatát. Hosszú-távú utánkövetéses adatok, amelyek leginkább kis daganat-mennyiségű (small-volume) esetekben fontosak, egyelőre nem állnak rendelkezésre. Két na-

gyobb-esetszámú, véletlenszerű csoportosított vizsgálat a kis daganat-mennyiségű betegcsoportnál jobb eredményeket igazolt hasüregben belüli platina alkalmazása után.

A kezelések számára vonatkozóan az irodalom egységesebb. A legtöbb tanulmányban 6 szakaszban adták a kezelést, és nem igazolták, hogy további kezelés javíthatná a túlélést. Tekintve a paclitaxel érzéketlenséget gátló és a tervezett sejtpusztulást (apoptosis) elősegítő tulajdonságait, érdemesnek tűnik egy hosszabb-távú kezelést nyomon követni.

MEGÁLLAPÍTÁS A daganatpusztító gyógyszeres kezelés fajtája minden petefészekrákban szenvedő betegnél kórjósati jelentőséggel bír. Előrehaladott esetekben az ajánlott paclitaxel/platina kezelések száma 6, míg korai stádiumú betegség esetén ez még nem egyértelmű. Ma még az sem világos, hogy az érbe adott vagy a hasüregi kezelés a hatásosabb.

A DAGANATPUSZTÍTÓ GYÓGYSZERES KEZELÉSEL KAPCSOLATBAN Milyen egyéb kórjósati tényezők léteznek? Azokkal a kórjósati tényezőzökkel kapcsolatban, amelyekről feltételezzük, hogy képesek előre jelezni az első gyógyszeres kezelésre adott választ, fontos figyelembe venni, hogy előrejelző képességük nem a gyógyszeres kezeléssel való kölcsönhatásban van, hanem inkább abban, hogy sajátos, a sejtmérgező szerek hatásától független, biológiai tulajdonságú csoportokat azonosíthatnak. Például, kedvezőtlen tényezők, mint a műtét utáni daganatmaradvány nagysága, rossz általános állapot, előrehaladott stádium, köztudottan kihatnak a túlélésre, de nem azért, mert a gyógyszerek hatását jellemző kórjósati tényezők, hanem azért, mert a betegség kimenetelét jelzik előre. Ez nagy valószínűséggel nem érvényes azokra a molekuláris rendellenességekre, amelyek kórjósati jelentőségűek. Míg néhány molekuláris elváltozás csupán a daganat kedvezőtlen biológiai tulajdonságát mutató jelző (pl. ras gén elváltozások), mások pozitív vagy negatív módon befolyásolják a betegség kimenetelét, annak alapján, hogy a gyógyszeres kezelés hatását elősegítik vagy éppen hátráltatják. Számos gént, illetve fehérjét hoztak már kapcsolatba a platina/taxane érzéketlenséggel. Ezek többek között a p53 elváltozása, emelkedett GSH, p-glikoprotein, LRP és bax. Az idevonatkozó irodalom azonban ellentmondásos, valószínűleg azért, mert az alkalmazott módszerek és a pozitívítást meghatározó határértékek (cut-off points for positivity) az egyes tanulmányokban jelentősen különböztek. E molekuláris jelzők gyógyszer-érzéketlenséggel kapcsolatos szerepéről még nem születtek végső megállapítások, további tanulmányokra van szükség; elsősorban olyanokra, amelyekben a gyógyszer-érzéketlenséget befolyásoló készítményeket is adnak. Csak így van reményünk, hogy megértsük a molekuláris tényezők előrejelző szerepét a daganatpusztító gyógyszerek hatására vonatkozóan.

MEGÁLLAPÍTÁS Számos molekuláris jelzőről merült fel, hogy esetlegesen kórjósati fontosságú, és ezért további vizsgálatokra van szükség. Ezideig azonban egyikről sem bizonyosodott be, hogy független kórjósati jelentősége lenne.

LÉTEZNEK A MÁSODIK-VONAL GYÓGYSZERES KEZELÉSEL KAPCSOLATBAN KÓRJÓSLATI TÉNYEZŐK? Visszatekintő tanulmányok szerint a kiújulás időpontjában a betegség megállapításától eltelt idő, a beteg eredeti általános állapota és a daganat érettsége (grade), előrejelző tényezők a túlélést illetően. Nem világos, hogy ezen tényezők a gyógyszeres kezeléshez kapcsolódóknak tekinthetők-e, mivel úgy tűnik, hogy egyszerűen a daganatok biológiai tulajdonságainak jellemzői. A második-vonal gyógyszerekre adott válasz sokak szerint a platina-, illetve a gyógyszeradagolás-mentes időszakok hosszának függvénye. Egyéb betegséghez kapcsolódó tényezők, mint daganat-térfogat, szövettani forma és az áttétek helye, száma szintén lényeges tényezők. Vizsgálták a második- és a harmadik-vonal gyógyszeres kezelés utáni túlélést is. A gyógyszerek hatását előrejelző tényezőkön kívüli kórjósati jellemzők, mint pl. általános állapot, a betegség felismerésétől eltelt idő, a szérumban haemoglobin szint, ezekben az esetekben is jelentősek. Itt sem tudjuk, hogy ezek mennyire a gyógyszerekkel összefüggő előrejelzések, vagy inkább a daganatos betegség természetes lefolyásának jelzői. A közelmúltban számoltak be egy olaszországi tanulmányról, amelyben azt találták, hogy azok a betegek, akiknek a daganata 12 hónap daganat-mentes időszak után újult ki, és akiknek a daganata az első kezelés során teljesen elpusztult, hatásosabban voltak kezelhetők CAP adásával, mint egyedüli paclitaxellel.

MEGÁLLAPÍTÁS A betegség és a beteg jellemzők azok a legfontosabb tényezők, amelyek a második- és többedik-vonal gyógyszeres kezelés kimenetelét meghatározzák. A kezelés végleges megválasztása nagymértékben függ attól, hogy a betegség platina-érzékeny vagy platina-közömbös. Nem egyértelmű, hogy a sejtmérgező gyógyszeres kezelés milyen mértékben hatásos a túlélésre.

Kórjósati tényezők a magas- és alacsony-kockázatú petefészekrákok elkülönítésére

HANS E. GEISLER M.D., JOHN P. GEISLER, M.D.

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, St. Vincent Hospitals and Health Services, Indianapolis, Indiana

BEVEZETÉS Hagyományosan, a petefészekrákban szenvedő betegeknél kórjósati tényezőnek tekinthetők a FIGO stádium, a szövettani differenciáltság, a szövettani forma és a sejtsőkentés szintje. Ezen jellemzők változásai segítenek megállapítani, hogy melyik betegnél alacsony (FIGO stádium IA-1B, grade 1, nem világos sejtes rák), illetve magas a kockázat (FIGO stádium IC vagy nagyobb, grade 2-3 és világos sejtes

rák). Gyakran az alacsony-kockázatú jellemzőket hordozó betegeket nem kezelik sejtmérgező gyógyszerekkel.

Az alacsony- és magas-kockázatú betegségeknél 3 új tényező bevezetését igazolja az irodalom. A sebészeti beavatkozást végző szakember nőgyógyászati onkológiai képzettsége és jártassága a petefészekrák sebészetében fontos kórházi jelentőségű. Ez annak tulajdonítható, hogy a nőgyógyász onkológus sokkal gyakrabban végez megfelelő sebészi stádium meghatározást, alaposabban távolítja el a daganatot, szükség esetén kiterjesztett műtéttel, és, hogy a sejtsőkentés meghatározó fontosságú. Tekintettel arra, hogy a túlélés jelentősen jobb, ha a beteget nőgyógyász onkológus műti, azokat a betegeket, akiket nem nőgyógyász onkológus műt, a kedvezőtlen kimenetel vonatkozásában nagy kockázatúaknak kell tekinteni.

Az utóbbi néhány évben határozták meg a DNS-index szerepét és a MIB-1 jelölését, mint kórházi jelzőket a hámeredetű petefészekrákokban. A DNS-index tűnik a leghasznosabbnak, amikor el kell dönteni, hogy adjanak-e kiegészítő gyógyszeres kezelést I stádiumú rákban szenvedő betegnél. A MIB-1-nek szélesebb körben lehet szerepe. A szerzők vizsgálata szerint még előrehaladott stádiumban sem volt a betegség végzetes kimenetelű azokban az esetekben, amikor a MIB-1 jelölés alacsonyabb volt 22%-nál. Ebben a vizsgálatban az IA vagy IB stádiumú, grade I betegek kivételével mindenki kapott kiegészítő sejtmérgező kezelést. Ebből következik, hogy a MIB-1 használható annak megállapítására is, hogy egy adott betegnél magas vagy alacsony a betegség kiújulásának kockázata.

MEGÁLLAPÍTÁS A hámeredetű petefészekrák egy veszedelmes betegség. Még a korszerű daganatpusztító gyógyszeres kezelésnek is vannak mellékhatásai, ami jelentősen befolyásolja a betegek életének minőségét. Ezért fontos meghatározni egy szintet, amelynél elég alacsony a kiújulás kockázata, és így a kiegészítő gyógyszeres kezelés nem feltétlenül szükséges. A jelenleg javasolt felosztás a következő: 1. az alacsony kockázat meghatározói a FIGO IA-IB stádium, grade I, diploid szerkezet, nem világos sejtes szöveti szerkezet és az alacsony MIB-1 festődési arány, 2. a magas kockázat meghatározói a FIGO IC vagy magasabb stádium, grade 2-3, aneuploid szerkezet, világos sejtes rák, és a magas MIB-1 festődési arány.

IRODALOM

(A tudományos rendezvény részeként megjelent közlemények)

Bauknecht T. Chromosomal aberrations as a prognostic factor in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:182.

Beller U. Prognostic and predictive factors related to intraperitoneal chemotherapy. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:87-9.

Berchuck A, Alvarez A, Futreal A. Prognosis of BRCA1 and 2-associated ovarian cancers. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:108-11.

Berchuck A, Lambers A, Schildkraut JM. Relationship between alterations in the P53 tumor suppressor gene and prognosis of ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:215-8.

Berchuck A, Maxwell GL, Marks JR. Relationship between alterations in the p53 gene and chemosensitivity of ovarian cancers. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:78-81.

Bertelsen K. Cisplatin alone or in combination. Prognostic significance of paclitaxel and treatment protocols. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:82-3.

Bonte J. Steroid hormone receptors as possible prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:178-9.

Buekers TE, Buller RE. The prognostic significance of X chromosome inactivation in ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:186-188.

Burke HB, Henson DE. Evaluating prognostic factors. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:244-52.

Burton JL, Wells M. The role of apoptosis in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:238-42.

Burton JL, Wells W. Quantitative pathological prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:151-3.

Creasman WT. Prognostic significance of the size of residual tumor and related prognostic factors. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:51-53.

De Brabanter J, Vergote I, Verrelst H, Timmerman D, Van Huffel S, Vandewalle J. Univariate and multivariate regression analysis: some basic statistical principles. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:262-70.

De Oliveira CF. Performance status as predictive factor for response in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:84-6.

Devaja O, Wilbanks GD, Kelly B. Are heat shock proteins and immune cell population useful prognostic markers in ovarian cancer? *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:120-4.

Dexeus S, Tresserra F, Pascual A, Grases P. Flow cytometric evaluation and transvaginal doppler blood flow measurement in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:165-8.

Dorigo O, Berek JS. Molecular strategies for treatment of ovarian cancer: potential of immuno-gene therapy and correction of genetic defects. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:125-9.

Duan Z, Penson RT, Fuller AF, Seiden MV. Drug resistance markers in epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:69-77.

Dubeau L, Cheng PC. Molecular genetics of epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:194-200.

Duggang BD. The use of telomerase assay for the detection of minimal residual disease in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:100-3.

Fishman DA, Stack MS. The role of tumor cell adhesions in ovarian metastasis. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4: 201-4.

Fishman DA. The present and future of biomarkers for the early detection of epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:33-6.

Fotiou SK. The AgNORs and their prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:161-4.

Fox H, Wells M. Histopathology of epithelial ovarian cancer with particular reference to prognostic factors. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:142-50.

Friedlander M. Multivariate prognostic models in ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:256-8.

Friedlander ML. Surgical stage, ascites, peritoneal cytology, tumour spillage, dense adherence. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:38-40.

Geisler JP, Geisler HE, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z, Tammela J. Markers of proliferation as prognostic indicators in epithelial ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:205-9.

- Geisler JP, Geisler HE, Tammela J, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z. Molecular biologic markers in ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:210-4.
- Gitsch G, Kohlberger P. Colony-stimulating factors and cytokines. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:118-9.
- Green JA, Berns E, Hensen-Logmans S, van der Burg ME, van Dam PA, van Diest P, Vergote I. Biological markers in ovarian cancer - implications for clinical practice. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:13-21.
- Hoskins PJ, Eisenhauer EA, van Glabbeke M, Vermorken JB, Tu D, James K. Predicting outcome after initial relapse of epithelial ovarian cancer: can we identify patients who will not benefit from further therapy? *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:64-8.
- Kelly JF, Warner MA, Alvarez RD. Prognostic significance of ras family, myc family and RB gene in epithelial ovarian neoplasms. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:232-7.
- Lahousen M, Stettner H, Pürstner P. CA 125, TPA, Ferritin and CEA in the detection of recurrent ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:30-2.
- Lentz SE, Dubeau L. Detection of residual disease in patients treated for advanced ovarian carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:96-9.
- Magrina J. Surgery as prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4: 41-46.
- Markman M. High-risk and low-risk patients based on prognostic factors: definition of high-risk and low-risk in terms of management. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:259-61.
- Markman M. Primary peritoneal ovarian-like carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:132-4.
- Meden H. P185 is an independent prognostic factor in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:226-31.
- Napier MP, Rustin GJS. CA 125 as prognostic factor. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:24-9.
- Ng HT, Wang PH, Shyen M, Yuan CC. Treatment center and multidisciplinary team as prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:60-2.
- Obermair A, Preyer O, Leodolter S. Tumor angiogenesis and its relation to prognosis in epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:169-77.
- Pálfalvi L. The surgeon as prognostic factor. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:57-9.
- Pickel H, Lahousen M, Stettner H, Winter R. The prognostic importance of the pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:47-50.
- Pickel H. Prognostic factors in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:8-12.
- Regateiro FJ. Epithelial ovarian carcinoma and prognostic significance of c-erbB-2 (HER-2/neu), bcl-2, metastasis suppressor gene (nm23), and DNA mismatch repair genes. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:219-25.
- Roman LD. Second-look laparotomies for the detection of minimal residual disease following adjuvant chemotherapy. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:104-6.
- Schwartz PE, Calvanese C. Prognostic factors related to neoadjuvant chemotherapy. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:90-3.
- Sood AK, Buller RE. Loss of heterozygosity (LOH) as a prognostic factor in ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:189-91.
- Trimble EL, Partridge EE. Guidelines for evaluating prognostic factors. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:253-5.
- Tropé C, Kaern J. DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: a new independent prognostic factor! *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:154-60.
- Ungár L. Prognostic significance of secondary cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:54-6.
- Zweemer RP, Berchuck A, Jacobs IJ. Somatic genetic events in BRCA1 and BRCA2-related ovarian cancer. *CME J Gynecol Oncol* 1999; 4:112-5.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönétét fejezi ki Dr. Bódis József osztályvezető főorvos úrnak (Megyei Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Pécs) a közlemény lefordításáért.

Tarivid[®]

ofloxacin

LEGYŐZ MINDEN AKADÁLYT



Az ofloxacinra érzékeny kórokozók által kiváltott

- vese- és húgyúti
 - genitális
 - akut, krónikus és recidiváló légúti
 - krónikus és recidiváló fül-orr-gégészeti
 - hasüregi és kismedencei
 - bőr és lágyrész
- fertőzések kezelésére kiválóan alkalmas.**



RICHTER GEDEON RT.

2001 *Centenáriumi év*

© Richter Gedeon Rt. 2001. Minden jog fenntartva. www.richter.hu

1000 Budapest, Árpád köz 44. Tel.: 461-4333 Fax: 461-4372

Mindegyik orvosi és állatorvosi előírást is. Avenia licenccel Magyarországon gyártja és forgalmazza a Richter Gedeon Rt.

FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS

Sugárkezelési ismeretek nőgyógyász onkológusok számára: alapfogalmak, gyakorlati tudnivalók (2)

BŐSZE PÉTER DR.

Nőgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

A DAGANATOKAT ÉRŐ SUGÁRHATÁS KLINIKAI ÉS SZÖVETANI MEGNYILVÁNULÁSAI

Klinikai megközelítésben a sugárkezelés helyi-környéki és nem általános kezelés. Ez még akkor is így van, ha teljes-test besugárzást végzünk, mert a besugárzási energia nem a vérárammal terjed. Célja a daganat elpusztítása és/vagy a helyi-környéki kiújulások megelőzése, amely az esetek döntő többségében megvalósítható. Sajnos nem minden daganat esetében javítja a túlélést, annak ellenére, hogy a kiújulások száma kevesebb. Magyarán a távoli áttétek nagyobb gyakoriságát szokták felhozni, ami nem bizonyított. Egyesek úgy vélik, hogy a helyi kiújulások csökkentésével a távoliak is csökkenthetők. Ez a kérdés még nyitott, további vizsgálatokra van szükség.

A daganatoknak besugárzás hatására történő visszafejlődése a daganat növekedésének biológiai jellemzőitől függ. Gyorsan növő daganatok általában gyorsabban is fejlődnek vissza. Lassan történő daganat megkisebbedés nem jelenti azt, hogy a sejtek nem veszítették el osztódó képességüket, és a daganat nem fog megkisebbedni, visszafejlődni. Ha a sugárhataásra a közvetlen sejtpusztulás kevésbé következik be, a sejtek nagy többsége csak osztódási gátlást szenved, a daganat visszafejlődés még a kezelés után is folytatódik, akár heteken keresztül is.

Miután a túlélő és a végzetesen sérült sejtek kinézetükben egyformák, a besugárzás után közvetlenül végzett szövettani vizsgálatból nem lehet következtetni a kezelés eredményességére. Ez a „bizonytalan” időszak változó hosszúságú. A gyakorlatban, ha nincs gyorsan kiújuló daganat, a besugárzás utáni 3. hónapnál hamarabb nem érdemes újabb szövettani vizsgálatot

végezni. A kimetszés fokozza a sugárzás okozta szöveti elhalás (radionekrózis) kockázatát.

SUGÁRFORRÁSOK, A SUGÁRKEZELÉS FORMÁI

A nőgyógyászati daganatok sugárkezelésére helyi és külső, bőrön keresztüli besugárzásokat alkalmazunk. Helyi kezelés a szervezetbe behelyezett radioaktív izotópokkal, tehát a daganat közvetlen besugárzásával történik. Külső kezelésnél a sugárforrás a szervezetten kívül van, és a sugárnyaláb a bőrön és más ép szöveteken keresztülhalva jut el a daganathoz. A kétféle kezelést legtöbbször együttesen adjuk.

KÜLSŐ SUGÁRKEZELÉS (TELETHERAPY, EXTERNAL BEAM IRRADIATION)

A külső sugárkezelések alkalmazása eleinte nehézkes volt. A sugárberendezésekből kibocsátott fotonok energiája nem volt elég nagy ahhoz, hogy elfogadható sugármennyiséget kapjanak a hasüregben mélyen elhelyezkedő daganatok. Ezt a nehézséget a kobaltágyúk és -gyorsítók használata oldotta meg. A külső sugárkezelés legtöbbször foton (gamma vagy röntgen) sugárzással, ritkábban elektron (béta-sugárzás) és elvétve neutron vagy proton, esetleg pion sugárzással történik. A női nemi szervek daganatainak sugárkezelésére leggyakrabban betatron és a vonalas (lineáris) gyorsítót használják (1. ábra). Mindkettővel elektronokat gyorsítunk. A betatronban az izzó katódról származó elektronok körpályán, mágneses tér segítségével egyre gyorsuló mozgásra kényszerülnek. Nagyszámú (akár 1 millió) kör megtétele után a rendkívül nagy energiájú elektronokat vagy közvetlenül kijuttatjuk elektronsugárzás formájában, vagy a betatronban az anódnak ütköztetjük, és így nagy energiájú röntgen-foton sugárzást hozunk létre. A vonalas gyorsítóban az elektronok hosszirányban, nagy rezgésszámmal változó elektromos térben gyorsulnak fel, és hasonlóan a betatronhoz, megint béta- vagy foton-sugárzást hoznak létre. A neutron, a proton és pion sugárzások létrehozásához különleges és nagyon költséges berendezések szükségesek.

A külső, tehát a szervezettől távol lévő sugárforrásból eredő sugár eloszlását a 2. ábra mutatja. A sugárforrásból származó sugárzás nem egynemű (inhomogén), azaz különböző hullámhosszúságú sugarak keveréke. Ez a sugárkezelés szempontjából

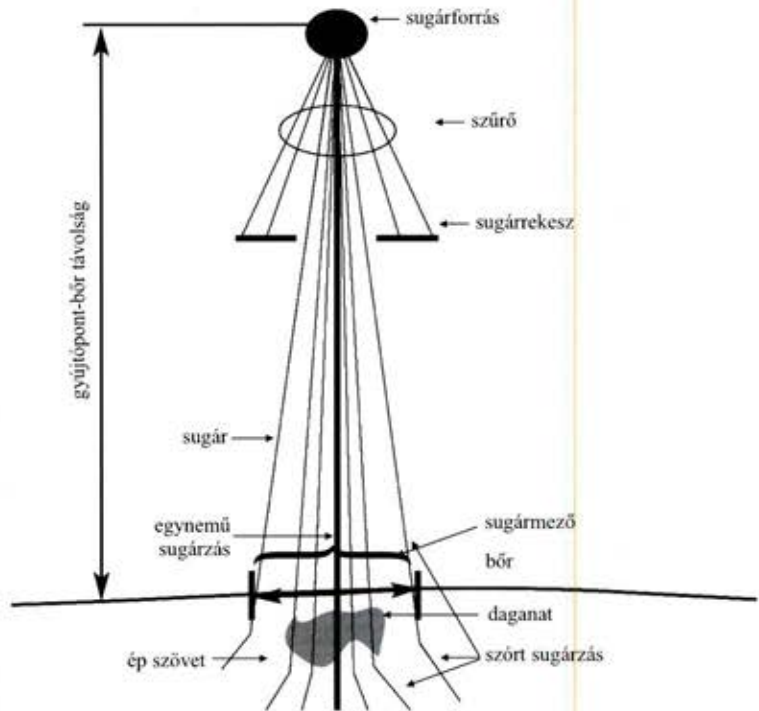
Levelezési cím:

Prof. Dr. Bősze Péter
Nőgyógyászati Osztály
Fővárosi Szent István Kórház
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Távbeszélő (36 1) 275 2172 Távmásoló (36 1) 275 2172
E-posta: bosze@matavnet.hu



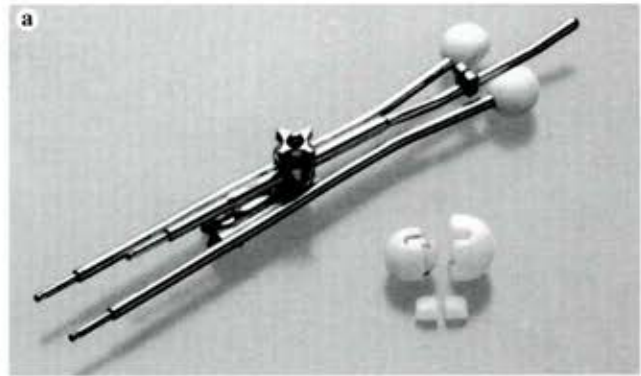
1. ábra Vonalas gyorsító (Extended Travel ZXT Therapy Treatment Table Siemens). A legkorszerűbb gépek egyike, amelynek asztala és maga a gyorsítóberendezés is minden irányban elmozdítható.

nem előnyös, mert csak egyenmű (homogén) sugárzást lehet célpontosan irányítani. A sugárnyaláb egy-ségesítését megfelelő szűrők segítségével érjük el, amelyek elsősorban a lágy sugarakat nyelik el. Felszíni kezeléskor, ahol lágy sugárzásra van szükségünk, szűrőt gyakorlatilag nem kell használni. Ezután a sugár egy sugárrekeszen (blendén) keresztül lép ki a levegőbe. A sugárnyaláb szélessége annál nagyobb, minél nagyobb a rekesz nyílása. A sugár a bőrön keresztül jut a szervezetbe. A sugárnyaláb és a bőr találkozásának szögét beesési szögnek vagy beesési kapunak, a megsugározott bőrterületet pedig mezőnek nevezzük. A sugárforrás és a bőr közötti távolság a gyújtópont-bőr (fókusz-bőr) távolság. A gyújtópont-bőr távolság, vagyis a sugárnak a levegőben megtett útja a szervezetbe jutó sugármennyiség és elosztás szempontjából is fontos. A pontszerű forrásból származó sugár mennyisége a levegőben a távolság négyzetével arányosan csökken, vagyis minél nagyobb a gyújtópont-bőr távolság, annál kevesebb sugár jut a szervezetbe. Ezt úgy is megfogalmazhatjuk, hogy a sugármennyiség a sugárforrástól egy adott ponton a „fordított hatvány törvény” (inverse square law) szerint alakul. Ennek értelmében az adott ponton a sugármennyiség fordított arányban

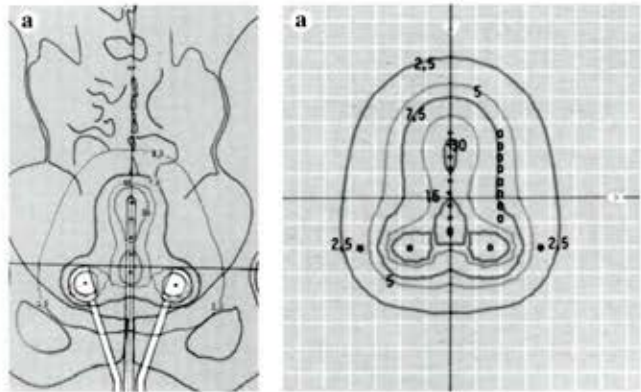


2. ábra. A sugár terjedése külső sugárforrás esetén. A sugárforrásból származó sugárzás nem egyenmű, azaz különböző hullámhosszúságú sugarak keveréke. A sugárnyaláb egyenművé tételét megfelelő szűrők segítségével érjük el, amelyek elsősorban a lágy sugarakat nyelik el. Felszíni kezeléskor, ahol lágy sugárzásra van szükségünk, szűrőt gyakorlatilag nem kell használni. Ezután a sugár egy sugárrekeszen (blendén) keresztül lép ki a levegőbe. A sugárnyaláb szélessége annál nagyobb, minél nagyobb a rekesz nyílása. A sugár a bőrön keresztül jut a szervezetbe. A sugárnyaláb és a bőr találkozásának szögét beesési szögnek vagy beesési kapunak, a megsugározott bőrterületet pedig mezőnek nevezzük. A sugárforrás és a bőr közötti távolság a gyújtópont-bőr (fókusz-bőr) távolság. A gyújtópont-bőr távolság, vagyis a sugárnak a levegőben megtett útja a szervezetbe jutó sugármennyiség és elosztás szempontjából is fontos. A pontszerű forrásból származó sugár mennyisége a levegőben a távolság négyzetével arányosan csökken, vagyis minél nagyobb a gyújtópont-bőr távolság, annál kevesebb sugár jut a szervezetbe. Ezt úgy is megfogalmazhatjuk, hogy a sugármennyiség a sugárforrástól egy adott ponton a „fordított hatvány törvény” (inverse square law) szerint alakul. Ennek értelmében az adott ponton a sugármennyiség fordított arányban van a sugárforrás és a vizsgált pont közötti távolság négyzetével. A sugárzás a távolság növekedésével keményebbé válik a lágy sugarak elnyelődése miatt, és mivel a kemény sugár a szövetekbe mélyebbre hatol, a szövetek mélyebb részébe jutó százalékos sugármennyiség (a teljes sugármennyiséghez viszonyított mennyiség) a távolság növekedésével nagyobb lesz. A mező nagysága a gyújtópont-bőr távolsággal megegyezően változik, vagyis minél nagyobb a gyújtópont-bőr távolság, annál nagyobb a besugárzási mező. Foton sugárzás esetén a levegő-bőr érintkezésénél, hasonlóan különböző szövetek találkozási helyéhez, a sugár-elosztás módosul. A nagyobb sugárnyelő helyen, így a szövetben is, több másodlagos elektron képződik, mint a levegőben. Az elektronok szóródása következtében a szövetből több elektron jut a levegőbe, mint fordítva, és ezért a határfelülethez közel a levegőben az elnyelt mennyiség nagyobb, mint a szövetekben. A sugárnyaláb a szövetekben is döntően a főirányban halad, de szóródik is a tér minden irányába. A főirányban haladó és a szórt sugár mennyisége és energiája is csökken a megtett távolsággal párhuzamosan. Egyenmű közegben a szövetre jellemző elektronúrúség csak a sugárnyaláb belsejében alakul ki, az elektronok szóródása következtében ugyanis a nyalábon kívülre is tekintélyes számban kerülnek elektronok, ezért a nyaláb széli részein az elektronsűrűség kisebb.

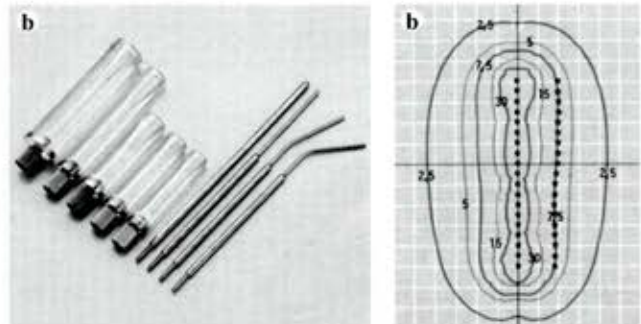
3. ábra Méhnyak sugárkezelő eszközök. a) Három csatornás (Manchester) eszköz, amelyet a leggyakrabban használnak. A középső, viszonylag egyenes rész a méhnyakba kerül, a két gömb pedig a boltozatokba. Az egyenlőmennyiség görbék körte alakú eloszlást mutatnak a hüvelyboltozati sugárforrások miatt. b) Egycsatornás eszközök. A műanyag vastos rész a hüvelyt tölti ki, és rögzíti a nyakcsatornába kerülő csövet. Az egyenlőmennyiség görbék szabályos ovális eloszlódást mutatnak, kiszélesedés nincs. c) Körkörös eszköz. d) A Joslin-Flynn-féle kezelő eszköz. e) Sokcsatornás kezelő eszköz. A csatormák üresek, beléjük a sugárforrás utántöltéssel kerül.



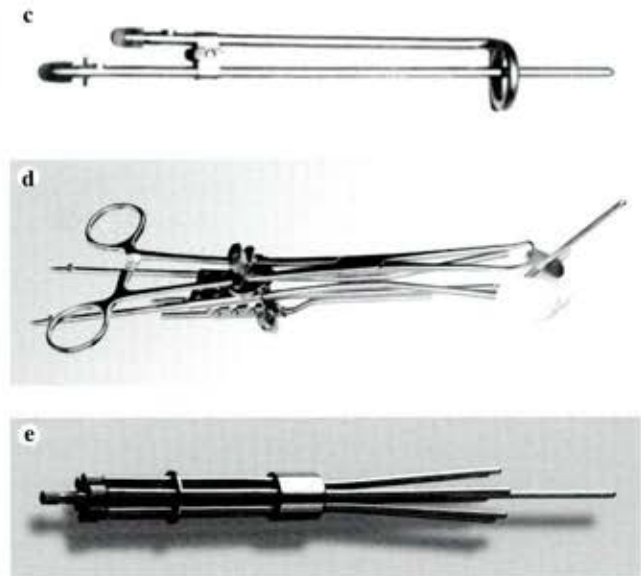
van a sugárforrás és a vizsgált pont közötti távolság négyzetével. A sugárzás a távolság növekedésével keményebbé válik a lágy sugarak elnyelődése miatt, és mivel a kemény sugár a szövetekbe mélyebbre hatol, a szövetek mélyebb részébe jutó százalékos sugármennyiség (a teljes sugármennyiséghez viszonyított mennyiség) a távolság növekedésével nagyobb lesz. A mezőnagyság a gyújtópont-bőr távolsággal megegyezően változik, vagyis minél nagyobb a gyújtópont-bőr távolság, annál nagyobb a besugárzási mező. Foton sugárzás esetén a levegő-bőr érintkezésénél, hasonlóan különböző szövetek találkozási helyéhez, a sugárelosztás módosul. A nagyobb sugárnyelő helyen, így a szövetben is, több másodlagos elektron képződik, mint a levegőben. Az elektronok szóródása következtében a szövetből több elektron jut a levegőbe, mint fordítva, és ezért a határfelülethez közel a levegőben az elnyelt mennyiség nagyobb, mint a szövetekben. A sugárnyaláb a szövetekben is döntően a főirányban halad, de szóródik is a tér minden irányába. A főirányban haladó és a szórt sugár mennyisége és energiája is csökken a megtett távolsággal párhuzamosan. Egynemű közegben a szövetre jellemző elektronsűrűség csak a sugárnyaláb belsejében alakul ki, az elektronok szóródása következtében ugyanis a nyalábban kívülre is tekintélyes számban kerülnek elektronok, ezért a nyaláb széli részein az elektronsűrűség kisebb.

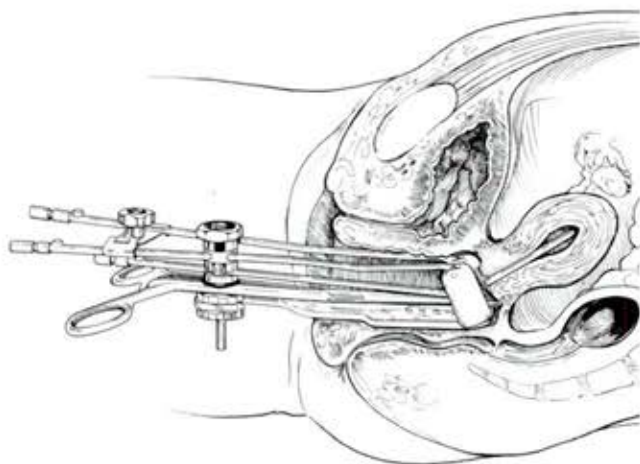


TELJES-TEST BESUGÁRZÁS A külső sugárkezelésnek ezt a formáját vérképzőszervi rosszindulatú betegségek esetében alkalmazzák az 1900-as évek eleje óta. Ilyenkor az egész testre adnak sugarat. Tekintettel a csontvelő jelentős sugárérzékenységére, teljes test besugárzásnál megfelelő sugármennyiség csak csontvelő átültetés mellett adható. Általában a beteg saját csontvelőjét adják vissza, melyet a besugárzás megkezdése előtt részben leszív-
nak (autologous bone marrow transplantation). A nőgyógyászati daganatok kezelésében nem nagyon alkalmazzák.



HELYI SUGÁRKEZELÉS (BRACHYTHERAPY) A szervezetben, testüregben vagy közvetlenül a szövetekben alkalmazott sugárkezelésnél a sugárforrás a besugárzandó szövetrel közvetlenül érintkezik. A sugármennyiség a sugárforrásnál a legnagyobb, és gyorsan, néhány cm alatt elfogy. Helyi kezelésre legkiterjedtebben a nagy mennyiségben rendelkezésre álló, viszonylag olcsó természetes radioaktív izotópot, a rádiumot használták. Ma már a rádiumot csak elvétve alkalmazzák, mert a ^{60}Co és ennek bomlásterméke a ^{137}Cs mesterséges izotópok sokkal könnyebben hozzáférhetők. Mindhárom izotóp gamma-fotonokat bocsát ki.

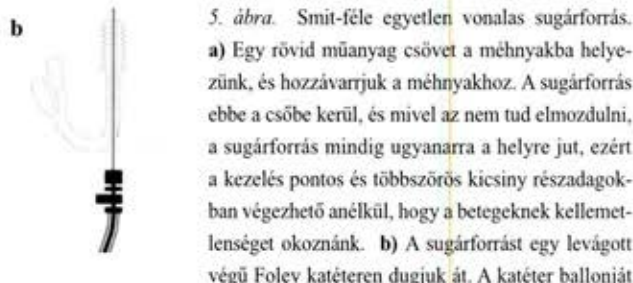
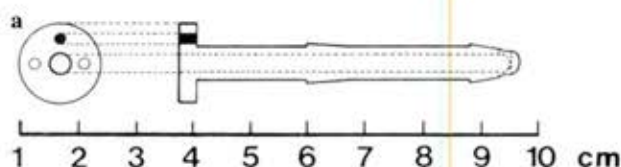




4. ábra. A méhnyak üregi sugárkezelése 3-csatornás eszközzel. Az egyenes eszköz a nyakcsatormában van, a kiszélesedett rész a boltozatok besugárzására szolgál.

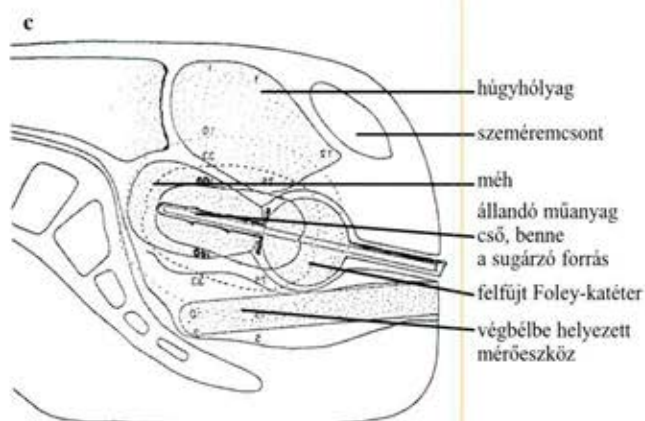
ÜREGI SUGÁRKEZELÉS (INTRACAVITARY THERAPY, ICT) Az üregi sugárkezelésre megfelelően megszerkesztett eszközökkel történik, amelyeket üregi sugárkezelő eszközöknek nevezünk. Leggyakrabban a méhbe helyezhető eszközöket használjuk méhnyak- és méhtestrák kezelésére. Az utóbbinál sokszor a hüvely-boltozat besugárzására adjuk az üregi sugárkezelést. Az üregi sugárkezelő eszközöknek számos formája ismeretes (Fletcher-Suit applicator, tandem, vaginal ovoids, colpostats stb.), lényegük azonban egyforma (3. ábra). Az eszköz belseje üres, és ebbe kerül a sugárzó izotóp. A nyakcsatormába egy egyenes eszközt vezetünk, amelyet rendszerint kiegészítenek még két oldalsó résszel a méh melletti kötőszövet (parametrium) besugárzására. Az eszközök formája, a besugárzás mennyisége és ideje szerint különböző iskolák, mint Párizsi, Stockholmi, Manchesteri, Münchener, Hamburgi és Hus-toni jöttek létre rangos képviselőkkel (4. ábra). Smit (1) úgy véli, hogy az egyetlen vonalas sugárforrás nem rosszabb a kettős, tojás-alakú (tandem ovoid) vagy kör-alakú sugárforrásoknál. Az utóbbiak ugyanis forró vagy hideg pontokat hozhatnak létre, amelyek veszélyesek, és az általuk leadott sugármennyiség főleg a hüvelyfalra és a hüvely körüli kötőszövetre (paracolpium) adódik le. A Smit-féle vonalas forrással (5. ábra) többszörös kicsiny részadagokban (9,1 Gy-nél jóval kisebb, akár 3 Gy-s mennyiségekben) végezhetjük a kezelést anélkül, hogy a betegeknek kellemetlenséget okoznánk, a hüvelyfalat kevésbé károsítjuk, inkább a méh melletti, mint a hüvely körüli kötőszövetet kezeljük.

Az üregi sugárkezelő eszközöket sugárforrás nélkül helyezük, pl. a méhbe. Helyét pontosan meghatározzuk, adott esetben képalkotó vizsgálat segítségével. Az adandó sugármennyiséget megfelelő sugártervező számítógépes programokkal számoljuk ki. Miután a sugárforrás nincs az eszközben, sietség nincs, és a kezelő személyzetet sem éri sugárhatás. Az eszköz megfelelő behelyezése után a sugárforrást közvetlenül juttathatjuk az eszközbe vagy távolról irányított elektromos utántöltő (remote af-



5. ábra. Smit-féle egyetlen vonalas sugárforrás. a) Egy rövid műanyag csövet a méhnyakba helyezzünk, és hozzávarrjuk a méhnyakhoz. A sugárforrás ebbe a csőbe kerül, és mivel az nem tud elmozdulni, a sugárforrás mindig ugyanarra a helyre jut, ezért a kezelés pontos és többszörös kicsiny részadagokban végezhető anélkül, hogy a betegeknek kellemetlenséget okoznánk. b) A sugárforrást egy levágott végű Foley katéteren dugjuk át. A katéter ballonját

a hátsó hólyagfal és az elülső végbélfal védelmére 40 cm³ vízzel feltöltjük, mellyel a sugárforrás is könnyen rögzíthető. c) A medence vázlatos rajza, a behelyezett eszközzel. Látható, hogy a sugárforrás a műanyag csőben van, a felfújott ballon a hüvelyfalat kidomborítja. Az egyenlőmennyiség görbék mutatják, hogy a hüvelyfal kevésbé károsodik, és inkább a méh melletti, mint a hüvely melletti kötőszövetet kezeljük.



terloading) segítségével. A sugárvédelem az utóbbi esetben a legbiztonságosabb.

A méh üregébe méhtestrák kezelése céljából rádium vagy kobalt gyöngyöket helyezünk (6. ábra). Több módszert (Heyman, Ries és Becker-Scheer pakolás) is kifejlesztettek, melyek alig különböznek egymástól. A lényeg, hogy az egész méhüreget egyformán, nagy mennyiségű sugárral (60 Gy, két ülésben leadva) besugarazzuk. A sugárforrásokat régen kézzel tettük be (manuális berakás), újabban azonban itt is az utántöltés került előtérbe. A kézi berakásnál a sugárzás veszélye a személyzetre nézve is jelentős volt. A méhtestrák különösen alkalmas üregi sugárkezelésre, mert a méhizomzat viszonylag sugárzás-ellenálló.

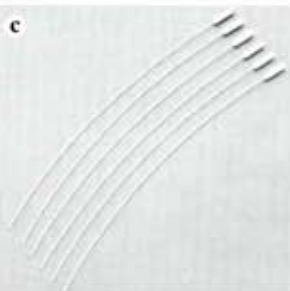
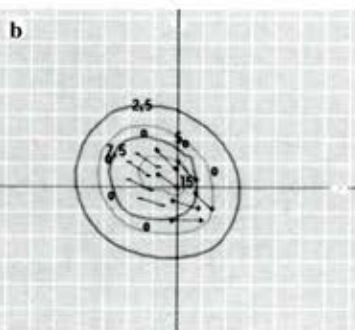
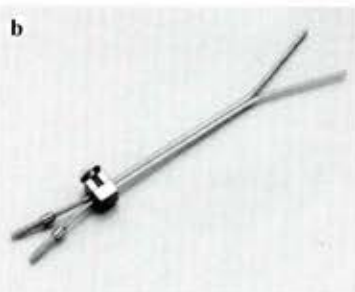
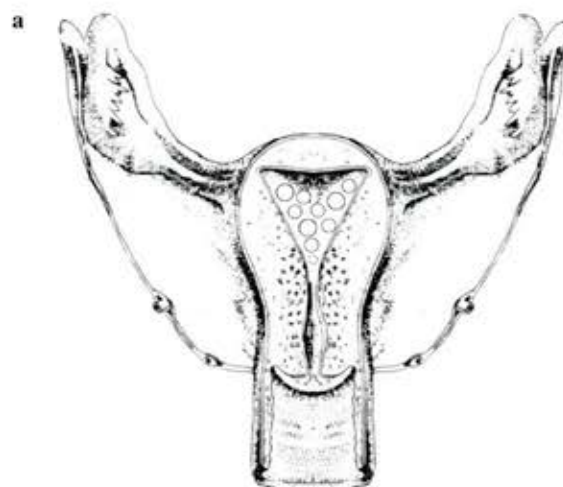
A hüvely üregi sugárkezelésére számos és nagyon különböző eszközt készítettek (7. ábra). Ezekkel a hüvely különböző ré-

zeit, adott esetben egész hosszát be lehet sugározni. A környező szervek közelségére különös figyelmet kell fordítani. Régen a hüvely sugárkezelésére is rádium vagy kobalt gyöngyöket, rudacsákat használtak.

A sugáreloszlás az üregi sugárkezelés esetén jelentősen különbözik a külső sugárkezelésnél ismertektől, jóllehet itt is a fordított hatvány törvény érvényesül, vagyis a távolság négyzetével csökken a sugármennyiség. A sugármennyiség rövid távolság alatt meredeken csökken, a forrástól általában néhány centiméterre már alig mérhető, vagyis a sugárhatás kis térfogatra szorítkozik, de az jelentős mennyiségű sugarat kap. Ennek előnye, hogy közvetlenül a daganatra és kisebb mértékben a méhnyak melletti kötőszövetre nagyon nagy mennyiségű sugár jut, mert a forrás szinte érintkezik a daganattal. A mellékhatások szempontjából előnyös, hogy a sugárforrástól távolabb lévő szervek gyakorlatilag már nem kapnak sugarat. A nagyfokú sugármennyiség esés miatt rendkívül fontos a sugárforrás pontos behelyezése, ellenkező esetben a környező szerveket – húgyhólyag, végbél – elfogadhatatlanul nagy sugárhatás éri. Hátránya, hogy a méh melletti kötőszövet külsőbb részét alig éri sugárhatás. Az üregi kezelést általában úgy kell értékelni, mint csupán a betegség közepére leadott sugár-lökést („boost”), a méh melletti kötőszövetbe terjedő daganat kezelésében elenyésző szerepe van.

A SUGÁRMENNYISÉG LEADÁSI ARÁNY (DOSE RATE) JELENTŐSÉGE Hagyományosan az üregi sugárkezeléseket kis sugármennyiség-leadású (KSL, low dose-rate) sugárzással végeztük, amelynek során a kibocsátott sugármennyiség óránként 0,4-1,2 Gy. Sugárbiológiai szempontból ez előnyös, mert a későn-válaszoló szövetek kevésbé károsodnak, mint a korán-válaszoló szövetek és a daganat sejtek. Hátránya, hogy a kezelése hosszabb időt, gyakran 1-3 napot igényelnek, annak minden kellemetlenségével és szövődésével. A betegeket sokszor kórházban, ágyban fekvve, elkülönítve kell tartani, ami miatt ellátás is szükséges. A szervezetbe behelyezett sugárforrásokból a szervezeten kívülre is jelentős mennyiségű sugár kerül, amely az ápolószemélyzetet is éri. Nem ritkán, különösen méhstrákos betegek méhüregi kezelése végén, előfordult, hogy az idősebb, magasvérnyomás-betegségben, érlemeszesedésben, és esetenként cukorbetegségben szenvedő betegek, amikor 24 órás mozdulatlan fekvés után felkeltek, tüdőembóliát kaptak, amely gyakran végzetes kimenetelű volt.

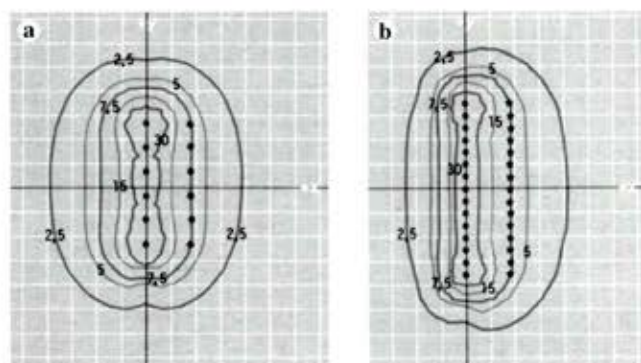
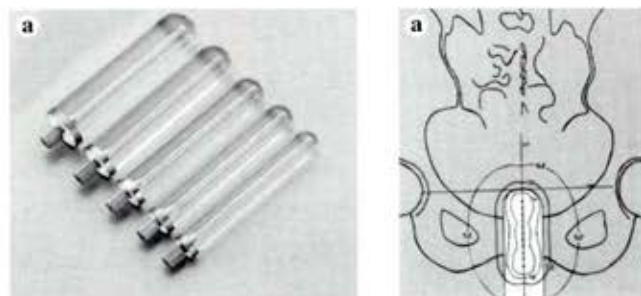
A nagy sugármennyiség-leadású (NSL, high dose-rate) sugárkezelés manapság már elfogadottá vált a legtöbb központban. Több, mint 25 évvel ezelőtt került bevezetésre, de csak az utóbbi évtizedben terjedt el a megfelelően kialakított gépeknek köszönhetően. Jóllehet sugárbiológiai szempontból kevésbé előnyös, mint a KSL kezelés, gyakorlati előnye miatt, és, mert megfelelően megválasztott szakaszos kezeléssel sugárbiológiai hátránya kiküszöbölhető, a NSL üregi sugárkezelés mindennapi gyakorlattá vált. Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy ugyanolyan hatásos, mint a KSL su-



6. ábra. A méhstrák üregi sugárkezelése. a) A Heyman-féle pakolás, mely az üregi kezelés eredeti és a múltban sokat használt formája. Az izotópforrást tartalmazó gyöngyök berakása általában kézzel történt. b) Utántöltéssel működtethető, kétsatornás méhüregi kezelő eszköz, és az alkalmazásával elérhető egyenlőmennyiségű görbék. c) A Heyman-féle pakolás utántöltős változata. A sugárforrást tartalmazó eszközök és az eszközökkel kitöltött méh. Jól látható, hogy a vékony kezelő eszközökkel az egész méhüreg kitölthető.

gárkezelés, szövődései sem gyakoribbak, gyakran enyhébbek (2). A későn-válaszoló szövetek – elsősorban a végbél és a húgyhólyag – szempontjából elengedhetetlenül fontos a szakaszos kezelés. Szerencsés az is, hogy a sugárés nagyon meredek, vagyis csak nagyon kis területet sugározunk be, és, hogy a veszélyeztetett szervek messzebb van-

7. ábra A hüvely sugárkezelésére használt eszközök. a) A sugárforrást tartalmazó csövet széles műanyag henger veszi körül a hüvely kitöltésére. Az egyenlőmennyiség görbék olyan helyzetet mutatnak, amikor a sugárforrás közepén van, és minden irányba egyenlően sugároz. b) A sugárforrás árnyékolása, mely lehetővé teszi, hogy a sugárzás ne minden irányba, hanem célzottan a daganat elhelyezkedésének megfelelően történjen. Az árnyékoló, a sugárzást át nem eresztő fém rudak a műanyag hengerbe kerülnek, és lefedik a sugárforrást.

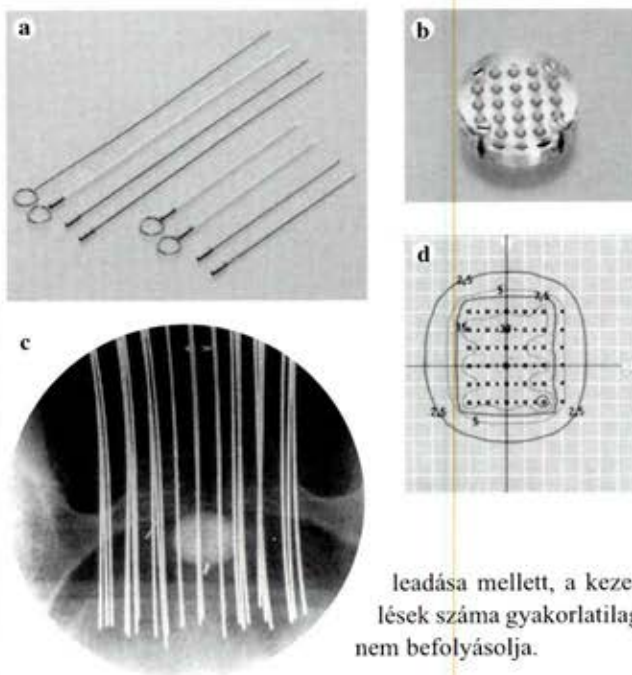


nak, ezért rájuk, ha a sugárforrást megfelelően állítjuk be, a leadott sugármennyiségnek csak töredéke jut. A BED alkalmazásával azt is kimutatták, hogy NSL üregi kezelés alkalmazása esetén a biológiailag hatásos mennyiség az A ponttól kifelé jóval gyors-

abban csökken, mint a számszerű mennyiség, ami szintén kedvező. Nagy előnye az NSL kezelésnek, hogy csak perceket vesz igénybe, a beteget egyáltalán nem viseli meg, kórházi felvételt nem igényel, és olyan egyéneknél is alkalmazható, akiknél a tartósabb fekvés nem megoldható vagy nagyon kockázatos.

Az NSL kezelésnél a legjobb részkezelésenként leadandó sugármennyiség nem ismert, általánosan a 7 Gy az A pontra számított kezelésenkénti és 35 Gy a teljes mennyiség, amelyet 5 kezelés alatt kap meg a beteg. Minél több szakaszban adjuk a kezelést, annál kevesebb a szövődmény, különösen a késői. A daganatpusztító hatást, ugyanazon teljes sugármennyiség

8. ábra A szövetközi sugárkezelésre használt tűk (a) és a rögzítő műanyag korong (template) (b), mely biztosítja, hogy a tűk párhuzamosan haladjanak egymástól egyenlő távolságra. A röntgen felvételen (c) látható, hogy a behelyezett tűk párhuzamosak, aminek következtében az egyenlőmennyiség görbék (d) is szabályosak.



leadása mellett, a kezelések száma gyakorlatilag nem befolyásolja.

SZÖVETKÖZTI SUGÁRKEZELÉS (INTERSTICIÁLIS,

INTERSTITIAL IMPLANTS) A szövetközi kezelésnél a sugárforrásokat, általában tűket, ritkábban drótot vagy gyöngyöt, közvetlenül a szövetbe, daganatba helyezünk. Leggyakrabban iridium-192, elvéve jód-125 vagy tantalum-182 izotóp szolgál sugárforrásként. Fontos, hogy a tűk a daganatban, szövetekben párhuzamosan, meghatározott térbeli elosztásban legyenek, mert csak így biztosítható a viszonylag egységes sugáreloszlás, a kedvezőtlen hideg, meleg pontok elkerülése (8. ábra). A sugárforrások helyzetét röntgen felvételen ellenőrizzük. Amikor az izotópot nem tartalmazó tűket megfelelően behelyeztük és rögzítettük, a sugárforrásokat utántöltővel bejuttatjuk. A részkezelés befejezésekor az izotópot az utántöltő kiveszi, a rögzített tűket pedig benthagyjuk. Ily módon tetszőleges számú kezelést végezhetünk, és kórházi befekvésre sincs szükség. Újabban különböző ívelt sugárforrásokkal is próbálkoznak, amelyeket a behelyezett tűk fölé tesznek, abban a reményben, hogy a sugáreloszlás még egységesebb lesz. A szövetközi kezelésnek nagy előnye, hogy közvetlenül a daganatra vagy a besugárzandó területre nagy mennyiségű sugarat adhatunk. Hátránya, hogy a környező ép szövet nehezen védhető, és ezért, különösen a későn-válaszolók szövetek károsodásával lehet számolni.

ÜREGI IZOTÓP KEZELÉS A helyi kezeléseknél egy sajátos formája a hasüregi kezelés, amelyre régebben arany izotópot (^{198}Au kolloid oldatát), mostanában pedig radioaktív króm foszfort ^{32}P használunk. Ezek a 0,05-1,0 mikron nagyságú részecskék ol-

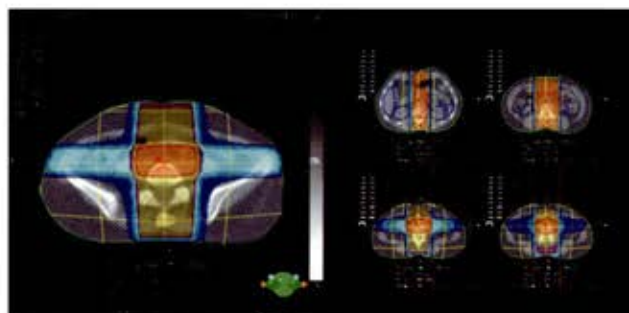
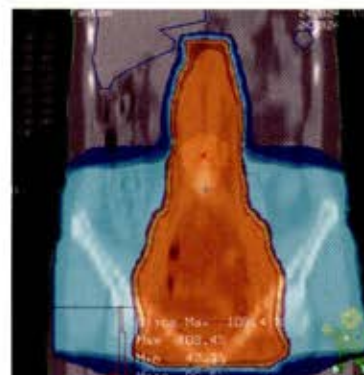
datban kicsapódnak, ami megakadályozza, hogy az izotóp a vérbe kerüljön. ^{32}P tisztán béta-sugarat bocsát ki, energiája átlagosan 0,69 MeV, felezési ideje 14,3 nap. Az alacsony energia miatt a sugárhatás az érintett szövetekbe csak néhány mm mélységig terjed (^{32}P esetén 8 mm, ^{198}Au adásakor 3-4 mm), tehát csak nagyon kicsi (többnyire szabad szemmel nem látható), felszínes daganatok kezelésére használható. Elektron kisugárzása miatt a ^{32}P alkalmazása biztonságos. Hasüregi vagy hólyag daganatok kezelése során, a testfelszínen sugárzás már gyakorlatilag nem mérhető. Az izotópot oldatban juttatjuk a hasüregbe megfelelő eszköz segítségével. Fontos, hogy az oldat a hasüregben egyenlő eloszlásban legyen. Összenövések gátolhatják a folyadék eloszlását, amely rekeszekben meggyűlhet, és bélsérülést eredményezhet.

A hasüregbe adott 5 mCi aktivitású ^{32}P oldattal a hashártyán és a rekeszizom alsó felszínén daganatpusztító sugármennyiség adható le, amelyet a hashártya és a belek is jól elviselnek. Az oldat a mellkas nyirokereken mentén szívódik fel, ahol erőssége 8-10 Gy körül van. A kismedencei és a főerek-körüli nyirokcsonokba elenyésző mennyiségű radioaktivitás jut, vagyis ezekben a nyirokcsonokban levő áttétek hasüregi ^{32}P oldattal nem kezelhetők. Hasüregi kezelésre hámeredetű petefészekráknál kerül sor.

SUGÁRKEZELÉS TERVEZÉS, ÁLTALÁNOS MEGGONDOLÁSOK A sugárkezelés tervezésénél alapvetően a következő tényezőket kell figyelembe venni: 1. a daganat nagysága, kiterjedése (célterfogat), 2. a daganat sugárérzékenysége, 3. a sugár „minősége”, mennyisége és eloszlása, 4. a sugárkezelés időtartama és 4. az ép, elsősorban a daganatot körülvevő szövetek sugártűrő képessége. A szakaszos kezelés idő és mennyiség vonatkozásait ezek szem előtt tartásával határozzuk meg. Csak így van lehetőség a leghatásosabb szakaszos sugárkezelés megválasztására, amely egyúttal az ép szöveteket is a legjobban kíméli. A daganat sugárérzékenységről és az ép szövetek sugártűrő képességéről már az előző részben szövegtünk, és tárgyaltuk a sugárminőség jellemzőit is.

A sugártervezés részletei és az idevonatkozó számítások messze meghaladják a nőgyógyász onkológus számára szükséges ismereteket, ezért csak általános szempontokat tárgyalunk. A számítások általában a besugárzandó területről készült felvételt, legtöbbször CT vagy MRI alapján történnek. A számításokra ma már nagyon kifinomult számítógépes módszerek állnak rendelkezésre, amelyek gyakorlatilag mindenféle sugárkezelés (külső, üregi, a kettő együttes, síkbeli, térbeli, sugársebészeti stb.) tervezésére és a sugárzásmennyiség eloszlásának szövetek szerinti leképezésére is alkalmasak (9-10. ábra). A hagyományos kétsíkú (két dimenziójú, 2D) tervezéseket egyre inkább felváltja a térbeli, azaz háromsíkú (három dimenziójú, 3D) tervezés, amellyel a daganat már minden oldalról jól körülhatárolható (11. ábra). Színleléses (szimulációs) módszerekkel, gépekkel a betegben található elváltozást tökéletesen meg lehet mutatni, ami már azt is pon-

9. ábra Egyenlőmennyiség görbék színekkel jelölve, előlnézetből. A sárgával jelzett terület a célterfogat. Kiterjesztett besugárzási mező, amely a kismedencét (az ábra alsó része) és felfelé a veseerekig terjedően a főerek-körüli nyirokcsonok területét foglalja magában (négymezős besugárzás).*

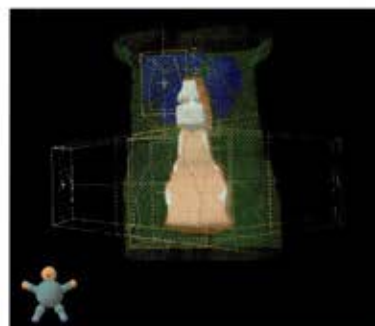


10. ábra Egyenlőmennyiség görbék színekkel jelölve. Kismedence haránt-metszete, a barna szín a 95-100%-os egyenlő mennyiségeket jelöli. Az ábra jobb oldalán ugyanez a besugárzási mező látható különböző metszetekből. Ezekből kiderül, hogy a besugárzási mező a főerek-körüli nyirokcsonok területére is kiterjed (négymezős besugárzás).*

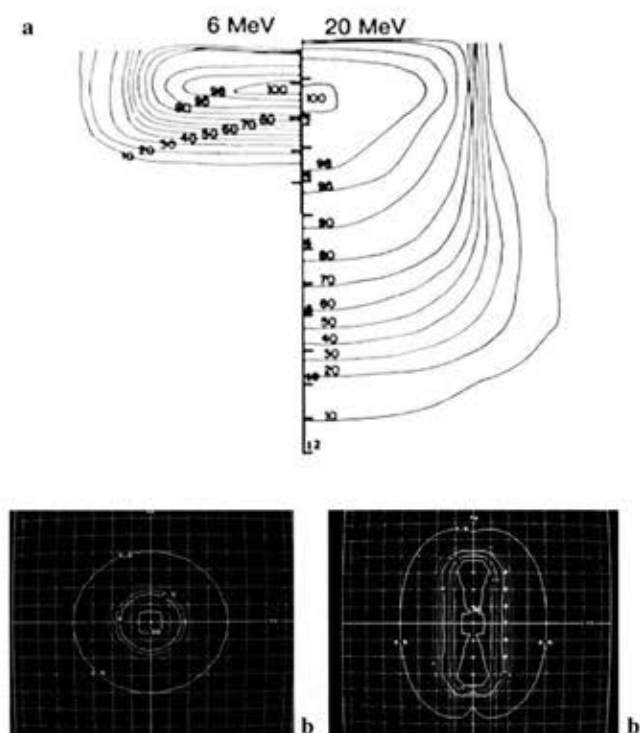
tosan előrevetíti, hogy a sugárkezelés alatt a sugár hogyan oszlik el, milyen szerveket érint stb.

KEZELÉSI VAGY CÉLTÉR-FOGAT (TARGET VOLUME)

A célterfogat az a terület, amelyen belül olyan mennyiségű ionizációnak kell előfordulnia, amely biológiai hatást eredményez. A célterfogaton kívül történő ionizáció a kezelés szempontjából hatástalan. Úgy is fogalmazhatnánk, hogy a kezelési terfogat az a terület, amely +5% eltéréssel megkapja az előírt sugármennyiséget. A kezelési terfogat egyes esetekben csak az elsődleges daganatot foglalja magában (elsődleges célterület), máskor a környező nyirokcsonok-



11. ábra Egyenlőmennyiség görbék térbeli ábrázolása, színekkel jelölve. A besugárzási mező előlnézetből. A fehér szín a célterfogatot jelöli, a barnásan elszíneződött rész a 95-100%-os egyenlőmennyiségek területe. A célterfogat felső része a veseerekig terjed, a vesék vetülete kézzel ábrázolódik (négymezős besugárzás).*



12. ábra. Egyenlőmennyiség (izodózis) görbék. **a**) A külső besugárzás esetén a lágy (kis energiájú, MeV) sugárzásnál a legnagyobb sugármennyiséget gyakorlatilag a bőrfelszínen mérjük. Nagy energiájú sugaraknál (kemény sugár, 20 MeV) viszont, a másodlagos elektronok hosszabb pályája miatt, az elnyelt legnagyobb sugármennyiséget a szövetek belsejében mérjük, amely annál nagyobb távolságokra van a felszíntől, minél nagyobb a sugár energiája. Az egyenlőmennyiség görbékből az is látható, hogy a főiránytól kifelé, a tér minden irányában a sugármennyiség gyorsan csökken. **b**) Ezzel szemben üregi kezelésnél a sugár terjedése nagyon kis távolságra korlátozódik a sugárforrás körül, a forrástól 3 cm-re már alig mérhető sugárhatás. A két felvétel kereszt és haránt metszetben mutatja az egyenlőmennyiség görbéket.

kat, de az sem ritka, hogy mindkettőt, sőt az elsődleges daganat és környéki nyirokcsomók közötti területet, a nyirokterjedés területét is (másodlagos célterület). Ha a másodlagos nyirokcsomó láncot is besugarazzuk – mint pl. a főerek-körül nyirokcsomók –, kiterjesztett sugárkezelésről (extended-field irradiation) beszélünk. A besugárzási mező általában valamivel nagyobb, mint a kezelési térfogat. A besugárzási mezőn belül előfordulhatnak területek, melyekre a daganat körülirtabb nagysága miatt még kiegészítő sugár-lökést is adunk. Ezeknek a területeknek fém kapszokkal történő műtét alatti megjelölése segít a sugártervezésben.

A medence besugárzásának határai egyénekenként változhatnak, irányelvnek a következők adhatók: 1. Az alsó határ általában az obturátor nyílás alsó szélénél van, vagyis a besugárzási mező magában foglalja az obturátor nyirokcsomókat. Ha a hüvelyre is ráterjed a daganat, az alsó határt lejjebb hozzuk, annyira, hogy túlérjen a daganatos hüvelyrészen. 2. A felső határt gyak-

ran az 5. lágycsont (L5) és első keresztcsonti csigolya (S1) találkozásánál adják. Máskor ez kicsit feljebb kerül az L4-L5 területére, azért, hogy a közös csípő erek (iliaca communis) nyirokcsomói is belekerüljenek. Nem bizonyított, hogy az utóbbi előnyösebb. 3. Az oldalsó határ többnyire 1 cm-re kifelé van a csontos medence szélétől.

Minél kisebb a kezelési térfogat, annál ritkábbak a szövődmények. Természetesen a besugárzási területet kisebbiteni a daganatpusztítás rovására nem szabad. Ebben a vonatkozásban nem érdektelen tudni, hogy a besugárzási módszerrel a besugárzási térfogat is változtatható anélkül, hogy az eredmények romlanának; pl. négy-mezős besugárzással a sugarat kapó térfogat sokkal kisebb.

Alkalmanként, a méh melletti kötőszövetben még megmaradt daganat elpusztítására még egy kiegészítő sugár-lökést adunk két szembenálló mezőből, egy keskeny csíkban (3 x 8-10 cm). A jobb oldali besugárzás kevésbé kockázatos, mint a bal oldali, mert a bal oldalon a sugármezőben a végbél is benne van.

A has sugárkezelésénél más szempontok érvényesülnek. A has egészét a medencére szabványosan adott 60 Gy sugármennyiséggel nem lehet megsugarazni, mert 1. túl nagy a sugárkezelési térfogat, és 2. a hasi szervek ezt a sugármennyiséget nem viselik el. A vese sugártűrő képessége 20 Gy, a beleké 45 Gy, a májé 30 Gy. Ebből következik, hogy hasüregi sugárkezelés esetén csak elenyészően kicsi daganatok elpusztítására van remény.

EGYENLŐMENNYISÉG (IZODÓZIS) GÖRBÉK A sugárkezelés során a sugármennyiséget a bőr felszínén mérjük (így pontosan tudjuk, mennyi sugár lép be a szövetekbe), és ehhez viszonyítjuk a szövetek mélyebb részeiben mért sugármennyiségeket, amelyeket a felszínen mért mennyiségek százalékában fejezünk ki (százalékos mélymennyiség, mélydózis). A gyakorlatban a mélymennyiségeket az emberi szövetekhez hasonló elnyelő képességű fantomban (legtöbbször vízfantomban) mérjük meg a főirányban és amellet különböző távolságokban. A mért adatok alapján határozzuk meg az egyenlőmennyiség görbéket, vagyis azokat a pontokat, amelyeknél a sugármennyiség egyenlő. Ezek a görbék azt mutatják, hogy a sugár a szövetekben hogyan oszlik el. Ennek ismerete nélkül pontos sugárkezelés nem végezhető. Mint a 12. ábrából is látható, lágy (kis energiájú) sugárzásnál a legnagyobb sugármennyiséget gyakorlatilag a bőrfelszínen mérjük. Nagy energiájú sugaraknál (kemény sugár) viszont, a másodlagos elektronok hosszabb pályája miatt, az elnyelt legnagyobb sugármennyiséget (dózismaximum) a szövetek belsejében mérjük, amely annál nagyobb távolságokra van a felszíntől, minél nagyobb a sugár energiája. Az egyenlőmennyiség görbékből az is látható, hogy a főiránytól kifelé, a tér minden irányában a sugármennyiség gyorsan csökken.

Az egyenlőmennyiség görbék segítségével biztosíthatjuk az egyenlő sugáreloszlást. Ez azért fontos, mert ha a sugármennyiség a céltérfogaton belül jelentősen változik (>5-10%), kevés és

sok sugarat kapó helyek keletkeznek (hideg és meleg pontok). Az előbbieket esetében a daganat kiújulásának veszélye fokozódik, az utóbbiak a szövődmények miatt jelentősek. Az egységes sugáreloszlást több sugárforrás (A-P besugárzás, négymezős besugárzás) együttes alkalmazásával érhetjük el. Kiegészítő szűrők és a sugártakarók (sugár blokkolók), azaz sugárelnyelő anyagok segítségével a sugáreloszlást gyakorlatilag bármilyen formára tudjuk alakítani, és úgy tervezni, hogy az ép szövetek a lehető legkevesebb sugarat kapják.

Az üregi sugárkezeléseknél bizonyos tájékozódási pontokat használunk a sugármennyiség eloszlására. Leggyakrabban a méhnyak, méhtest kezelésénél kerül erre sor, és elkülönítünk A és B pontot. Az A pont a külső méhszájtól 2 cm-re kifelé és 2 cm-re felfelé van. A B pont az A ponttól 3 cm-re kifelé van, és megfelel a medencefalnak.

A tájékozódási pontokra leadott sugármennyiség legtöbbször az üregi és a külső besugárzás összegeződéséből adódik. A két forrásból leadott sugármennyiségeket egyszerűen összeadjuk a gyakorlatban, annak ellenére, hogy biológiailag nem egyforma sugárzásról van szó. A daganat elpusztításához szükséges sugármennyiség az A pontban 75-85 Gy, a B pontban 50-65 Gy. A méhüregi sugárkezelés mennyiségét régebben milligramm-órában adtuk meg (1. első rész).

SUGÁRKEZELÉS ÉS SEBÉSZET A sebészi beavatkozást a sugárkezeléssel többféleképpen párosíthatjuk: 1. ha a sugárkezelést a műtét előtt adjuk, bevezető (preoperative), ha 2. utána, kiegészítő (adjuváns) sugárkezelésről beszélünk, ha 3. a két kezelés egyidejűleg történik, műtét alatti (intraoperative) sugárkezelésről van szó. Nem ritkán egy betegnél, pl. a műtét előtt és után is adunk sugarat, vagy a műtét alatti sugárkezelést a műtét után is folytatjuk, vagyis többféle megközelítés is történik. Előfordulhat, hogy a műtéttel csak az elsődleges daganatot távolítjuk el, a környező nyirokcsomókat pedig megsugarazzuk (elektív sugárkezelés).

A kétféle kezelés jól párosítható, mert kiegészíti egymást. Látható nagyságú daganat külső sugárkezeléssel nehezen pusztítható el, sebésziileg viszont könnyen eltávolítható. A daganat mellett szétszóródott sejtek a sebészkéssel nehezen találhatók meg, és sokszor az anatómiai viszonyok is határt szabnak a kimetszésnek, ugyanakkor sugárkezeléssel eredményesen kiirtathatók. A sugárkezelés eredményessége ebben a vonatkozásban is nagyban függ a daganatsejtek számától és mindenképp az oxigénellátásától, vagyis a besugárzandó terület vérellátásától. A kétféle kezelést csak akkor szabad együtt alkalmazni, ha az bizonyítottan előnyös. Látszat biztonság miatt sugárkezelés nem indokolt. Ha a betegség egyedüli sebészi beavatkozással ugyanolyan eséllyel kezelhető, mint a kettővel együtt, sugárkezelést nem szabad adni. Bármilyen módszert is alkalmazunk, mindegyik kezelési formának megvan a veszélye.

MŰTÉT ELŐTTI SUGÁRKEZELÉS A műtét előtti sugárkezelést abból az elméleti megfontolásból adtuk a múltban, hogy a sugár ká-

rosítja a ráksejteket, és ezáltal a műtét alatt kisebb a szóródás és helyi megtapadás, valamint annak a veszélye is, hogy a sejtek a keringésbe kerülve távoli áttéteket képezzenek. A későbbi megfigyelések azonban a műtét előtti sugárkezelésnek ilyen vonatkozásait a gyakorlatban nem támasztották alá olyan esetekben, amikor a daganat az éppben eltávolítható volt. A szóródás veszélyével gyakorlatilag csak akkor kell számolni, ha a sebészi metszés a daganaton át vagy ahhoz nagyon közel halad.

A sugárhatás szempontjából a műtét előtt adott besugárzás elméletileg szerencsésebb, mint a műtét utáni, mert olyan daganat ágyat sugarazunk be, melynek vérellátását a sebészi beavatkozás nem rontotta. További előnye, hogy elpusztíthatja a daganat közvetlen közelében lévő mikroszkópos nagyságú áttéteket, melynek csak akkor van jelentősége, ha azokat különben sebésziileg nem távolítanánk el. Nagy hátránya viszont, hogy a daganat sebészeti-kórszöveti stádiumának meghatározását megnehezíti, szabvány kezelésként adva, az esetek egy részében felesleges, és rontja a sebgyógyulást, nehezíti a sebészi beavatkozást azáltal, hogy károsítja a besugárzott ép szöveteket. Ha hosszú a műtét előtti besugárzás és a műtét közötti idő, és a daganat nem megfelelően érzékeny a sugárhatásra, a várakozási idő alatt a folyamat előrehaladhat annak rendkívül hátrányos következményeivel. Nem egyszer előfordult, hogy a régen ajánlott és követett 4-6 hetes várakozás alatt a betegség annyira továbbhaladt, hogy a megfelelő műtétet már nem lehetett elvégezni. Ez a magyarázata annak, hogy a két beavatkozás közötti időt később 1 hétre csökkentették. Nem elhanyagolhatók a várakozás kedvezőtlen lelki vonatkozásai sem.

Ma a műtét előtt azért adunk sugárkezelést, egyedül vagy sejtmergező gyógyszerekkel együtt, hogy a daganatot megkisebítsük, és a szükséges sebészi beavatkozás mértékét csökkentjük annak érdekében, hogy szervet vagy szerv részletet megmentsünk. Ennek legjellegzetesebb példája az előrehaladt szeméremtestrák, melynél ezzel a megközelítéssel a végbél és/vagy a húgyhólyag nem egy esetben megmenthető. Minden más esetben a műtét előtti sugárkezelés hátránya sokkal nagyobb, mint feltételezett előnye.

KIEGÉSZÍTŐ SUGÁRKEZELÉS A kiegészítő sugárkezelés célja a műtéttel el nem távolított daganatsejtek elpusztítása, a kiújulás megelőzése. Ez történhet az elsődleges daganat, a környéki nyirokcsomók, illetve a kettő közötti nyirokerekek lefutásának területén. Általában, de nem mindig, a szemmel nem látható daganatsejtek elpusztításáról van szó. A két kezelés együttes alkalmazása lehetővé tette, pl. emlőrák esetében, hogy ne végezzünk nagyon kiterjesztett műtétet, azaz emlő eltávolítást. Nehéz megmondani, hogy a sebész milyen nagy szövetet vágjon ki, mekkora legyen a sebészi szél. Többen felhívták a figyelmet arra, hogy a nagy kimetszés rontja a vérellátást, a sejtek oxigén ellátottságát és így a kiegészítő besugárzás hatásosságát. Azt is felvetették, hogy minél kiterjesztettebb egy műtét, annál nagyobb a daganatsejtek szóródásának veszélye. Ez azt sugallja, hogy a sebésznek csak a nagy daganatot kell eltávolí-

tani, a többit hagyja a sugárra. Nyilvánvaló, hogy a kivágás nagysága egyedi megítélést igényel, a fenti megfontolások azonban szem előtt tartandók, különösen akkor, ha a sebési szél nem megfelelő, és ezért újabb kimetszésen gondolkozunk. Egyre több megfigyelés szól amellett, hogy bizonyos daganatok esetében a visszafogottabb sebési beavatkozás sugárkezeléssel kiegészítve legalább olyan hatásos, vagy még eredményesebb, mint a nagyon kiterjesztett műtét, még akkor is, ha azután is adunk kiegészítő besugárzást. Ez főleg olyan esetekben megfontolandó, amelyekben a daganatos szerv jól besugározható, és a sugárkezeléstől lényeges szövődmények nem várhatók.

A mikroszkópos nagyságrendű nyirokcsomók sugárkezeléssel általában jól elpusztíthatók, jóllehet egyes felmérések szerint a sugárral ilyen esetekben csak 50%-os sikert lehet elérni, pl. a medencei nyirokcsomók területén. Nagy nyirokcsomó áttétek sugárkezeléssel nem gyógyíthatók, ezeket, ha lehet, sebésziileg mindig el kell távolítani. Sokat vitatott kérdés, hogy a nyirokcsomók eltávolítása után szükséges-e sugárkezelést adni. Sokan úgy foglalnak állást, hogy több pozitív nyirokcsomó esetén vagy, ha az áttét áttöri a nyirokcsomó tokját és/vagy, ha az elsődleges daganat rossz kórjólattal tényezővel rendelkezik, a nyirokcsomó helyének kiegészítő besugárzása szóba jön. Ezt az álláspontot azonban nem mindenki képviseli, a szerzők többsége úgy gondolja, hogy a megfelelő nyirokcsomó eltávolításnak kezelési értéke van, és a kiegészítő sugárkezelés csak a szövődményeket fokozza. A sugárkezelés a medencében mélyen, a külső csípő erek alsóbb részén és az obturátor nyirokcsomó áttétek kezelésében hatásos, a közös csípő erek felé elhelyezkedő daganatos nyirokcsomókat kevésbé pusztítja. A szövődmények különösen a főerek-körül nyirokcsomó eltávolítást követő besugárzásnál kifejezettek, alkalmanként végzetesek, különösen akkor, ha a hashártya megnyitásával történt a műtét. A hashártya mögötti megközelítésből (extraperitonealis) történő aorta-körül nyirokcsomó eltávolítás utáni besugárzásnál sokkal ritkábbak és enyhébbek a szövődmények.

A műtét utáni sugárkezelés nagy előnye, hogy nem zavarja meg a daganat kiterjedésének pontos megállapítását, és ezáltal lehetővé válik, hogy az alacsony-kockázatú betegeknek ne adjunk besugárzást. Hátránya a műtét előttivel szemben, mint azt már említettük, hogy a műtét következtében a daganatsejtek oxigén ellátottsága rosszabb lehet. Az is lehetséges, hogy a visszamaradt ráksejtek a műtét után más sejtszakaszba kerülnek, amely adott esetben a sugárzás szempontjából kedvezőtlen, de kedvező is lehet. Nem állnak rendelkezésünkre azonban olyan adatok, melyek azt bizonyítanák, hogy a műtét utáni sugárkezelés a helyi kiújulások vagy a túlélés vonatkozásában kevésbé lenne eredményes, mint a műtét előtti ugyanolyan besugárzás.

A műtét utáni besugárzásnál is fontos a kezelési idő, amely a lehető legrövidebb legyen, de a sugár- és a műteti kezelés kö-

zött eltelt időnek is van kórjólattal jelentősége. Hosszabb várakozás hátrányos.

MŰTÉT ALATTI SUGÁRKEZELÉS A sugárkezelő orvosok figyelme az elmúlt két évtizedben fordult a műtét alatti besugárzás felé, elsősorban olyan szervek daganatainak kezelésénél, melyek hagyományos besugárzással nehezen kezelhetők, mint pl. hasnyálmirigy, gyomor, hashártya mögötti daganatok stb. Eredeti megfogalmazás szerint a műtét alatti sugárkezelés a műtéttel feltárt daganat egyszeri, nagy mennyiségű elektron-besugárzását jelenti (electron beam intraoperative radiotherapy, IORT). Előnye, hogy a daganatos szerv közvetlenül besugározható, vagyis nem szükséges, hogy a sugár más szerveken, szöveteiken keresztül haladva érje el azokat. A daganat a sebési feltárással jól körvonalazható, mely a kezelési térfogat pontos megállapítására ad lehetőséget. A besugárzás tehát a szem ellenőrzése mellett jól tervezhető. A feltárással egy mélyen fekvő daganat a sugárkezelés vonatkozásában „felszínessé” válik, és 6-15 MeV energiájú elektron-sugárzással kezelhető, amely azért fontos, mert ezzel egyszerre nagy mennyiségű sugár (20-30 Gy) adható kis mélységben. Az elektron-sugár gyors esése miatt a környező szervek nem károsodnak. Többen úgy vélik, hogy az egyszeri nagy mennyiségű besugárzás biológiai hatásossága 2-3-szorosa a szakaszosan adott sugárkezelésnek. Legtöbbször a daganatot részben vagy teljesen eltávolítjuk, és csak a daganat ágyát, illetve a visszamaradt daganat góccokat sugárzunk be a műtét alatt. Minél nagyobb a visszamaradt daganat, annál rosszabbak az eredmények. A daganat lehető legteljesebb eltávolítására tehát törekedni kell. Az elektron-besugárzás a daganat ágy sugárkezelésére különösen kedvező, mivel még a nagy-energiájú elektronok sem terjednek a szövetekbe túl mélyre (1. rész, 1. ábra). Az is lehetséges, hogy a műtét alatt több mezőt is besugárzunk. A sugárkezelés miatt nem egyszer módosítani kell a sebési beavatkozást, pl. más feltárást is szükséges, vagy a környező szerveket fel kell szabadítani, és távolabb tenni a besugárzandó területtől stb. A beteg, pl. nyitott hasnál a műtőasztalon vagy a szomszédos sugárkezelő szobában kap egy nagyobb sugármennyiséget. A besugárzandó területet egy sugárelnyelő védő eszközzel (cone) határolják körbe, mely távol tartja a szomszédos szerveket, kijelöli a besugárzandó területet, és elnyeli a szóródó sugarakat. A műtét után a kezelés – szükség esetén – a szokványos külső besugárzással folytatható. A kezelésnek természetesen szövődményei is vannak, melyek jelentősek lehetnek, az eljárás azonban nem egy esetben életmentő.

Újabban előtérbe került egy másik megközelítés is. A műtét alatt a sugárforrások befogadására alkalmas eszközöket, csöveket helyezünk el a besugárzandó területnek megfelelően, és a tényleges sugárkezelés utántöltéssel a műtét után történik. Az eljárás kísérleti szinten van. Segítségével a daganatágyra vagy a daganatra nagy mennyiségű sugart tudunk adni, anélkül, hogy a beleket károsítanánk. A beleket a besugárzandó területtől távol tartjuk, azáltal, hogy a besugárzási mezőt hasfali vagy más lebennyel lefedjük, amely egyúttal új erek képződését is

eredményezi, és javítja a besugárzandó daganatsejtek oxigénellátását. A belek távoltartására sajátos, szövetbarát műanyag hálókat (protesis) is lehet használni. A lebenyek használata nem terjedt el eléggé. Próbálkozhatunk a cseplés leváráásával is, ez azonban nem elég vastag a belek megfelelő távoltartásához.

Az is lehetséges, hogy a daganatágyra a műtét alatt egy nagyobb mennyiségű, pl. elektron besugárzást adunk, a daganat környékét és az elvezető nyirokerek területét behelyezett eszközök segítségével a szokásos szakaszos besugárzással kezeljük. A sugárforrásokat befogadó műanyag csövek hastükrözéssel történő behelyezésére is történtek már kísérletek.

A női nemi szervek daganatainak területén a műtéttel egyesített besugárzást a medencefali, elsősorban kiújult daganatok kezelésére használjuk. Ezek a daganatok a szokásos külső besugárzással nem gyógyíthatók, mert a környező szövetek tűrőképessége miatt nem adható a daganatpusztító sugárkezelés. Még nehezebb a helyzet, ha korábban már történt műtéti beavatkozás vagy sugárkezelés. Régebben többen is beszámoltak az egyszeri nyitott hasnál végzett besugárzásról, amelyet üregi vagy külső besugárzás követett, de az eljárás nem terjedt el (3). Nagyobb jövőt jósolnak az ún. CORT (combined operative and surgical technique) műtétnél. Leírását a műtét kitalálójának, *Michael Höckelnek* a tollából származó, a Nőgyógyászati Onkológia korábbi számában megjelent közleményben ismertettük (4).

GYÓGYSZERES ÉS SUGÁRKEZELÉS A sejtmérgező gyógyszeres kezelés és a sugárkezelés együttes alkalmazása előrehaladt daganatok eseteiben az érdeklődés előterébe került, mert ezek a daganatok a hagyományos egyedüli sugárkezeléssel vagy egyedüli gyógyszeres kezeléssel nem gyógyíthatók elég eredményesen. A gyógyszerek adása történhet: 1. a sugárkezelés előtt (bevezető, neoadjuváns kemoterápia), 2. a sugárkezelést követően (kiegészítő, adjuváns kemoterápia), 3. azzal egyidejűleg (egyidejű gyógyszer-sugárkezelés, concomitant chemotherapy and radiotherapy) vagy 4. váltakozva (alternating therapy). Az első két esetben az egyes kezeléseket külön-külön, időben elkülönítve adjuk teljes egészében egy meghatározott sorrendben (szekvenciális kezelés). Előnye, hogy a szövődmények veszélye nem fokozódik annyira, mint kétféle kezelés együttes adásánál, hátránya, hogy a teljes kezelési idő jelentősen meghosszabbodik, és nagyobb a kezelésre érzéketlen sejtek kialakulásának lehetősége. Az együttes és az egymást követő sugár- és gyógyszeres kezelések előnyeit egyesítendő és hátrányait csökkentő céllal próbálták az ún. váltakozó kezelést. Ennek során a sejtmérgező gyógyszereket a szokásos 3-4 hetes időközönként adjuk, a sugárkezelés pedig a gyógyszeres kezelése közötti időben történik. Ezzel a megközelítéssel még nincs elég tapasztalatunk. A kétféle kezelés adásának egy sajátos módja az ún. „szendvics” kezelés, melyet emlőráknál alkalmazunk. Ilyenkor 2-3 szakaszos gyógyszeres kezelés után adjuk a sugárkezelést, majd újabb 2-

3 sejtmérgező kezelést adunk. Hogy ez mennyire csak hagyomány vagy valóban előnyösebb-e, mint a többi lehetőség, nem ismert. Emlőráknál a kétféle kezeléstől alapvetően nem a sugárkezelés eredményességének fokozását várjuk. Mindkét kezelést a mikroszkópos nagyságú daganatok elpusztítására adjuk.

BEVEZETŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS A bevezető gyógyszeres kezelés célja a daganat megkisebbitése azért, hogy a sugárkezelés számára kedvezőbb feltételeket teremtsünk. Egy nagy daganat elpusztításához szükséges sugármennyiséget az ép szövetek súlyos károsítása nélkül nem adhatunk, és a szervezet teherbíró képessége is nehezen viseli el. A megkisebbitett daganat sugárral elméletileg eredményesebben kezelhető, benne az oxigénszegény sejtek száma sokkal kevesebb. A gyógyszerek sugárkezelés előtti adásának további előnye, hogy azok, a besugárzás által nem károsított ereken, tehát nagyobb mennyiségben jutnak el a daganatsejtekhez. A gyógyszerekkel a szétszórtnak nem látható áttétek is elpusztíthatók. Mindezen megfontolások ellenére a klinikai vizsgálatok nem igazolták, hogy a bevezető daganatpusztító gyógyszeres kezelés után végzett sugárkezelés eredményesebb lenne, csak a szövődmények voltak kifejezettebbek. Magyarázatul az szolgálhat, hogy a bevezető daganatpusztító gyógyszeres kezelés után fokozódhat a részlegesen visszafejlődött daganatban a sejtek osztódása, növekedése és a sejtenépesülés. Ennek eredményeképpen a gyógyszeres kezelést követő besugárzás kevésbé hatásos, mert a sejtpusztítás mértéke kisebb.

Az nem vitás, hogy mind az egy-gyógyszeres, mind a többgyógyszeres bevezető kezelés hatására a daganatok jelentős számban megkisebbednek, sőt még teljes daganat visszafejlődés is megfigyelhető. Ennek ellenére a rákötvetkező sugárkezeléssel elérhető hosszú-távú eredmények csalódáskeltők. Jelenleg a sugárkezelés előtt gyógyszeres kezelést a gyakorlatban nem adunk.

EGYIDEJŰ GYÓGYSZER-SUGÁRKEZELÉS Az utóbbi évtized gyógyszer-sugárkezelés klinikai eredményei megerősítették *Rosenthal és Ratman* (5) eredeti megfigyeléseit, akik azt találták, hogy 5-FU folyamatos adása mellett végzett külső besugárzásra a daganatok egész sora jelentősen és tartósabban visszafejlődött, mint bármelyik kezelés egyedüli alkalmazásakor. A szerzők végezték az első klinikai második-szakasz vizsgálatot is, amelyben az adriamycint a sugárkezeléssel egyidejűleg adták. Ezek a vizsgálatok jelentik a klinikai gyógyszer-sugárkezelés kezdetét.

Az egyidejű gyógyszer-sugárkezelés során remélhető, hogy 1. a kezelés elpusztítja a mikroszkópos nagyságú távoli áttéteket, 2. a kétféle kezelés hatása hatványozódik (szinergikus), és 3. ami talán a legjelentősebb, az, hogy a gyógyszer és sugár együttes hatására a sejtek „érzékenyebbé” válnak, bennük a nem halálos sérülések nehezebben javítódnak ki, és a kezeléssel szemben ellenálló sejtek végül is elpusztulnak. Az együttes kezelés legnagyobb előnye tehát a távoli áttétek elpusztítása és a sejtellenál-

lás leküzdése. A gyógyszer-sugárkezelés további előnye, szemben a bevezető vagy kiegészítő gyógyszeres kezeléssel, hogy a kezelési idő nem nyúlik meg, nem késleltetjük a sugárkezelést, és hogy a kétféle kezelés előnyei már a kezelés kezdetétől érvényesülnek. Hátránya a mellékhatások nagyobb kockázata.

A kezelésnél a besugárzást hagyományosan adjuk, megszaki-
tás nélkül. A sejtmérgező gyógyszereket adhatjuk folyamatosan visszérbe (véna infúzió formájában) a sugárkezelés egész ideje alatt. Ilyenkor előnyösebb egy központi nagyobb gyűjtő-
érbe bevezetni az állandó ér-katétert az érrögösödés és az érsér-
ülés megelőzése céljából. Ezzel azt is elkerülhetjük, hogy a sejtmérgező gyógyszerek az ér falán átszivárognak, és a környező szövetekbe kerüljenek. A folyamatos kezelést a beteg testére erősített, önműködő készülékek használatával biztosíthatjuk. Adhatjuk a gyógyszereket azonban naponta és a szokásos 3-4 hetes szakaszos kezelés formájában is.

Adhatjuk a daganatpusztító gyógyszereket a verőérbe ún. intraarteriális kezelés formájában. Ha a gyógyszert a daganatot ellátó ütőérbe adjuk, nagyobb töménységben jut a daganatba, és bekerül annak központi, rosszabb vérellátású területébe is, ugyanakkor az általános keringésbe kevesebb jut. Ennek eredményeképpen kifejezettebb lesz a sejtpusztulás, az oxigénhiányos sejtek is jobban áldozatul esnek, csökken a sejtek kijavítódásának és a kezeléssel szemben ellenálló sejtek kialakulásának lehetősége, amely klinikailag a daganatok gyorsabb és eredményesebb elpusztításában nyilvánul meg, és kevesebb a mellékhatás. A besugárzást leghelyesebb akkor végezni, amikor a gyógyszer a daganatban a legnagyobb töménységben van jelen. Máskor a gyógyszeres kezelés közvetlenül a sugárkezelés befejezésekor történik. A verőeres gyógyszer-sugárkezelés még kísérleti szakaszban van, egyértelmű klinikai következtetések nem vonhatók le. Úgy látszik, hogy helyileg előrehaladt daganatoknál jó eredményekkel kecsegtet, kiújult daganatok kezelésében kevésbé hatásos. A sejtkárosító gyógyszereknek az általános keringésbe jutását még tovább csökkenthetjük azáltal, hogy a verőérnek nem a daganatba vezető ágait átmenetileg, a kezelés idejére lezárjuk. Ezzel a szövödmények is jobban csökkenthetők. Ellenérvként azt szokták felhozni, hogy a szervezetben szétszóródott daganat sejteket így a gyógyszerek kevésbé pusztítják.

A sugár- és a gyógyszeres kezelés együttes alkalmazásának egy másik kísérletes útja a sugár izotóppal kötött daganat ellenanyagokkal történő kezelése, (monoclonal antibodies labeled with radionuclides). Ezt a megközelítést elsősorban olyan daganatoknál próbálták ki, amelyek nem elég sugárérzékenyek, mint pl. a glioma. ¹³¹I-gyel jelölt EGF receptor ellenanyagot adtak a daganatot ellátó verőérbe biztató eredménnyel. További vizsgálatokra van szükség annak érdekében, hogy a kezelés helyét a mindennapi gyakorlatban meghatározhassuk.

A női nemi szervek daganatainak kezelésében az elmúlt 30 évben a sejtmérgező gyógyszerek egész sorát adták a sugárkeze-

léssel egyidejűleg. Legelőször a hydroxiureával, egy a DNS képződéshez és kijavítódáshoz szükséges enzimet gátló anyaggal gyűltek a megfigyelések, melyet sok más is követett. Az eredmények nem voltak meggyőzők, olvannyira, hogy az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet kiadott egy állásfoglalást 1996-ban, miszerint a rendelkezésre álló adatok nem igazolják, hogy a gyógyszerek egyidejű adása a szabványos gyakorlati sugárkezelés része legyen. Nem régen az 5-FU és a sugárkezelés együttes adását találta több tanulmány is biztatónak, de még további vizsgálatokat tartottak szükségesnek (6). Az igazi áttörést a cisplatin-sugárkezelés együttes alkalmazása jelentette. Nem volt meglepő, hogy 3 évvel később ugyanaz az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet már úgy foglalt állást, hogy nagyon komolyan mérlegelni kell a cisplatin-sugárkezelés együttes alkalmazását, ha a méhnyakrák sugárkezelését tervezzük. Vizsgálatok történtek a cisplatinnak carboplatinval történő helyettesítésével a mellékhatások csökkentése érdekében, valamint cisplatin-alapú több-gyógyszeres kezelések és a sugárkezelés együttes alkalmazásával. Jelenleg többen is vizsgálják a paclitaxel sugárérzékenyítő hatását.

KIEGÉSZÍTŐ GYÓGYSZERES KEZELÉS A sugárkezelést követő sejtmérgező gyógyszeres kezelés nem terjedt el a női nemi szervek daganatainak kezelésében. Célja inkább a besugárzott területen kívüli daganatsejtek elpusztítása. Nem áll elég adat rendelkezésünkre, hogy mennyire fokozza az előzetes sugárkezelés hatásosságát. Általánosan mondható, hogy a besugárzott területen a gyógyszeres kezelés kevésbé hatásos, aminek legfőbb oka a sugárzás okozta érrendszeri károsodás. Daganatpusztító gyógyszereket sugárkezelés után legtöbbször mentő kezelésként, a klinikailag is kimutatható daganatok elpusztításának reményében adjuk, sajnos nem sok sikerrel.

HŐ- ÉS SUGÁRKEZELÉS Az elsődleges daganat elpusztítása alapvetően fontos. Sikertelenség esetén súlyos helyi tünetek fordulnak elő, és valószínűleg a távoli áttétek is gyakrabban képződnek. Sajnos előrehaladt méhnyak-, szeméremtest- stb. rákok esetében a daganat kiirtása egyedüli sugárkezeléssel nem elég sikeres. A korábban már tárgyalt megfigyelések szerint a magas hőmérséklet és a sugárkezelés együtt eredményesebben pusztítja a daganatsejteket. Kézenfekvő volt tehát a hő- és a sugárkezelés együttes alkalmazása a helyileg előrehaladt daganatok esetében. Ez az utóbbi időben ismételt az érdeklődés középpontjába került, mert újabb hőkezelési eljárásokat dolgoztak ki, a felmelegítésre megfelelő készülékek állnak rendelkezésre (13. ábra).

A hőkezelés lehet helyi és az egész test felmelegítése. Ez utóbbival jelenleg hazánkban is történnek próbálkozások, de az eljárás még kísérleti szinten van, értékelhető adatok nem állnak rendelkezésünkre. A helyi felmelegítés is többféleképpen történhet. Általában a daganatban mért hőmérséklet 42 °C, amelyet 30 perc alatt érnek el, és hozzávetőlegesen egy óráig tartanak fent. Abban sincs állásfoglalás, hogy a külső sugárkezelés ideje alatt hány alkalommal történjen felmelegítés, töb-

ben egy héten egyszer, 1-4 órával a sugárkezelést követően végzik (7).

A hő- és sugárkezelés együttes alkalmazásával a medencei daganatok csaknem minden formájánál a betegség helyi kiirtása eredményesebb volt, de a túlélés csak a méhnyak, és kisebb mértékben, a hólyag daganatoknál javult (8). A végbélráknál a kettős kezelés nem volt jobb. A sugárkezelés mellékhatásait a hőkezelés nem fokozta. Feltételezhető, hogy a két kezelés sejt-

pusztító hatása, a jelenleg alkalmazott kezelési formában összeadódik, és a magas hőmérsékletnek a besugárzás sejtpusztító képességét fokozó hatása nem érvényesül. Tekintettel arra, hogy a hőkezeléssel kiegészített sugárkezelés a helyileg előrehaladt méhnyakrákok esetében nagyon jelentősen javítja az eredményeket anélkül, hogy a mellékhatásokat fokozná, és mert a ciszplatin-sugárkezelés messze felülmúlja az egyedüli sugárkezelés hatékonyságát, megfontolandó a háromféle kezelés együttes alkalmazásának kipróbálása.

A SUGÁRKEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI A sugárkezelés hatására változások következnek be azokban a szövetekben és szervekben, melyeket sugárhatás ér. A szövődmények döntő többsége ennek alapján keletkezik, ami alapvetően attól függ, hogy melyik szerv, szövet kap sugarat. A szövődmények mindig a besugárzás területén keletkeznek, az általános hatások másodlagosak. A sugárhatás genetikai károsodásokat is előidéz, melyek, ha nem javítódnak ki, daganatképződést eredményezhetnek. A szövődményeket hagyományosan korai és későiekre szokták osztani, annak ellenére, hogy közöttük a határ elmosódott, és nincsen pontosan meghatározva. A korai szövődmények nem mindig vezetnek későiekhez, és fordítva, késői szövődmények kialakulhatnak akkor is, ha korai szövődmények nem jelentkeznek. A korai mellékhatások elsősorban a szervet ért alkalmankénti sugárhatással vannak összefüggésben. A késői szövődmények gyakorisága függ a sugár mennyiségétől, a besugárzott szövet sugárelenálló képességétől és a besugárzott térfogattól. Számos más tényező (besugárzási idő, a sugár energiája, alkalmazott módszer, a beteg testsúlya és más betegségei, vérszegénység, korábbi kezelések, mint pl. sejtmérgező gyógyszeres kezelés, gyulladások, életkor stb.) is befolyásolja. Ismételt sugárkezelés esetén mindig nagyobb a veszély. Szövődmények – mint arra az első részben rámutattunk – sugárbiológiai okokból óhatatlanul előfordulnak egy bizonyos százalékban. Nem túlzás az a megfogalmazás, hogy amelyek intézetben nincsenek



13. ábra Korszerű felmelegítőgép. A bal oldali ábrán látható, hogy a helyi felmelegítés hogyan történik.



a sugárkezelésnek szövődményei, nagyon valószínű, hogy az adott sugármennyiség a kívántnál kevesebb. Ebből a szempontból jó szem előtt tartani, hogy a kezelés egyik legsúlyosabb szövődménye a daganat kiújulása.

KORAI SZÖVŐDMÉNYEK A heveny tünetek azoknak a szerveknek a „gyulladásai” miatt alakulnak ki, melyeket sugárhatás ér. Ezek nem valódi gyulladások, hanem a sugárhatásra bekövetkező, gyulladászerű megnyilvánulások, melyeket azonban láz vagy bakteriális fertőzés nem kísér. A korai tünetek szoros összefüggésben vannak az alkalmanként adott sugármennyiséggel. Ha a rész mennyiség 1,5 Gy naponta, a heveny tünetek sokkal ritkábbak, mint a szokásos 1,8-2 Gy rész-sugármennyiség esetén.

A leggyakoribbak a bélpanaszok, mint hasmenés, fájdalmas székelés, bélgörcsök, nagyon ritkán széklettartási nehézség, melyek általában két héttel a sugárkezelés kezdete után jelentkeznek. Ha a hasmenés elhúzódik, és az alkalmankénti sugármennyiségek nagyok, a széklet véressé válhat. A hasmenés étrendi megszorításokkal és gyógyszerekkel kezelhető, előfordulhat azonban olyan súlyos formája is, amely miatt további sugárkezelés nem adható. Elég gyakran hányinger és hányás is jelentkezik, és a betegek egy része fogy.

Nagyon gyakoriak a vizeleti panaszok (gyakori és/vagy fájdalmas vizelet, véres vizelet, ritkán vizelettartási nehézség) is. Nem ritka, hogy az elfedett gyulladás, például hólyaghurut a sugárhatásra fellángol. A vizelet általában csiramentes, ezért kezelésében nem az antibiotikumoknak van helye. A vizeleti panaszok is hozzávetőlegesen 2 héttel a kezelés kezdete után lépnek fel.

Nem ritkák a hüvelyi panaszok (folyás, fájdalom, viszketés, égő érzés, kimaródás) sem, mely fájdalmas nemi élethez, a házasságot zavaróhoz vezet.

A korai szövődmények általában 6-8 hét alatt rendeződnek, és a betegek legalább 6 hónapig tünetmentesek maradnak. Kivételet képez az általános gyengeség, mely tartósabban is megmaradhat, vagy éppen közvetlenül a besugárzás után jelentkeznek.

KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEK A besugárzott szövetekben változások [ér- és kötőszöveti károsodások, a szövetek elvékonyodása, kifehélyesedése, új erek képződése és kötőszöveti megvastagodás (fibrosis)] óhatatlanul keletkeznek, csak ezek súlyossága, kiterjedtsége és kialakulásának időpontja különbözik, és határozza meg a tüneteket. A késői szövődmények a kezeléstől számított 6 hónap és évtizedek között jelentkeznek. Azokat, melyek 15-20 évvel a sugárkezelés után mutatkoznak, sokszor már nem veszik be a statisztikákba, mert a követési idő nem tart addig. Ez a magyarázata, hogy a közlemények a sugárkezelés szövődeményeit általában alábecsülik. A késői szövődmények figyelembe vétele azért is jelentős, mert általában sokkal fontosabbak, mint a heveny tünetek, a beteg életminőségét fokozottabban rontják, sőt végzetes kimenetelűek is lehetnek. A tünetek súlyosságát általában 4 fokozatra (grade, G) osztják, mint 1. enyhe tünetek (G1); mérsékelt működészavar, az életvitelt jelentősen nem befolyásolja, 2. közepes súlyosságú tünetek (G2); a panaszok folyamatosan jelentkeznek, melyek átmenetileg vagy visszatérően zavarják a mindennapi tevékenységet, 3. súlyos tünetek (G3), az elváltozások, panaszok állandóan akadályozzák az egyén munkáját, megszokott életvitelét, az idült károsodások kezelést igényelnek, de életveszélyesek is lehetnek, 4. halált okozó elváltozások, akkor is, ha a halál az elsődleges kezelés közvetlen, vagy a kezelés okozta szövődmény, illetve a szövődmény kezelésének következménye. Azokra az esetekre, amikor szövődmények nincsenek, vagy csak átmenetiek, maradandó károsodáshoz nem vezetnek, „G0” jelölést alkalmazunk. A késői szövődmények egy része nem okoz panaszokat, csak következményei miatt derül rájuk fény, pl. fájdalomtalan mikroszkópos véres széklet miatt kialakult vészeség.

HÜVELYKÁROSODÁSOK Alapvetően a házaselet szempontjából van jelentőségük, de zavarhatják az ellenőrző vizsgálatokat is. Az esetek kisebb részében kellemetlen tünetekkel, folyás, ritkábban fájdalom, égető érzés járnak. A hüvely a külső és üregi sugárkezelés során egyaránt károsodhat, a legkifejezettebben akkor, ha falát közvetlenül besugarazzuk. A leggyakoribb elváltozások: 1. a hüvely fala megvastagszik, elveszti rugalmasságát, nemi élethez szükséges tágulékonyosságát, a hüvely beszűkül, 2. a hám leválik, és a hüvelyfal felszínesen összetapad, ami a vizsgálat során könnyen szétválasztható, 3. sipolyképződés (végbél-hüvely, hólyag-hüvely sipoly). A hüvelykárosodásoknak nehezített, fájdalmas házaselet lesz a következménye.

MÉHKÁROSODÁSOK A méh a sugárhatásra sorvad, megkisebbedik, sokszor annyira, hogy szinte nem is tapintható. Ha a méh éveken keresztül a sugárkezelés után hozzávetőlegesen szabályos nagyságú,

valószínű, hogy valamilyen kóros folyamat van a háttérben, mint pl. daganat vagy folyadékgyülem (gennyes, savós, véres). Nem ritka a méhszáj szűkülete, elzáródása.

PETEFÉSZKEK KÁROSODÁSA A petefészkek tüszői, csirasejtjei nagyon érzékenyek a sugárhatásra, és az esetek döntő többségében annyira károsodnak, hogy működésük 2-4 hónappal a kezelés után megszűnik. Ennek elkerülésére a petefészkeket felvarrjuk úgy, hogy a besugárzási területen kívül legyenek, de sajnos szórt sugárhatás ilyenkor is érheti őket. A petefészkek működésének leállása az ismert változáskori panaszokat eredményezheti. Egyes megfigyelések szerint a besugárzott petefészkekben a petefészkek kialakulásának veszélye is fokozódik. Mások, jóllehet az adatok ellentmondók, arra mutattak rá, hogy a petefészkek működésének megszűnése miatt csökken az emlőrák kialakulásának veszélye, akár 20-60%-kal is. Ebben a vonatkozásban további vizsgálatokra van szükség. Fiatal nők esetében hormonpótló kezelés feltétlenül indokolt.

BÉLKÁROSODÁSOK Ezek a legsúlyosabb szövődmények, melyek általában külső besugárzás eredményei. Minél magasabbra terjesztjük ki a besugárzási mezőt, annál gyakoribbak, a főerek körüli nyirokcsomók besugárzásánál nagy százalékban fordulnak elő. Az alkalmazott sugármennyiség és bélkárosodások előfordulása között szoros összefüggés van, amely különösen akkor jelentős, ha 40-45 Gy medencei besugárzás után még egy kiegészítő körülírt sugárlökést adunk, például a méh melletti kötőszövetre. A bél fala megvastagodik, bélelzáródás, át-fürödés és sipoly keletkezhet. Enyhébb formában bélműködési zavar, észrevétlen vérzéssel járó kifehélyesedés, mely enyhe székletlágyítók, görcsoldók adásával rendszerint rendezhető. A végbél idült károsodása székelési nehézségben, esetleg széklettartási zavarban és ritkán végbél-gát vagy végbél-hüvely sipolyban nyilvánulhat meg, de a sipolyoknak sok más formája (végbél-hólyag, végbél-hólyag-hüvely stb.) is előfordulhat. A sipolyok rendkívül súlyos szövődmények, kezelésük sebészi, és nagyon nehéz, mert a besugárzás miatt károsodott szöveteket kell egyesíteni. Újabban megoldásukra a különböző lebenyek alkalmazása került előtérbe. Előfordul magasabb bélszakaszok károsodása is, ha azok letapadtak a Douglas-üregbe. Ez legtöbbször a bél körkörös beszűkülését eredményezi, részleges elzáródást, annak minden kellemetlenségével. A sebészi megoldást hajlamosak vagyunk halasztani, amíg teljes bélelzáródás nem következik be. A vékonybél sipoly legtöbbször végzetes szövődmény. Nagyon súlyos szövődmény a bélátfürödés is. A vékonybél kismedencébe kerülését a sugárkezelés alatti fektetéssel, illetve műtéti módszerekkel (felszívódó háló, különböző lebenyek) is megpróbáljuk kivédeni. Újabban könnyen és biztonságosan alkalmazható felfújható műanyag ballonokat ajánlanak, melyek alkalmazásának szövődményei elenyészők, és lehetővé teszik a megfelelő, a húgyhólyag és a végbél működéséig terjedő sugármennyiség leadását (8). A sigmoid és a végbél súlyos idült gyulladása miatt néha a bél hasfali kivezetésére is sor kerülhet.

A HÚGYSZERVEK KÁROSODÁSAI Általában 1-4 évvel a kezelés után vagy még később jelentkeznek, rendszerint később, mint a bélkárosodások. Gyakoriságuk 2-5% között változik. A háttérben álló szöveti eltérések itt is a fentiekben ismertettekkel egyeznek meg. Kifekélyesedés, húgyvezeték, húgyeső szűkület, hólyagsérv, vizelettartási elégtelenség, ritkán sipolyképződés. A sipolyoknak nagyon változatos formái fordulhatnak elő, mint hólyag-hüvely, húgyvezeték-hüvely sipoly, sőt húgyvezeték-verőér sipoly kialakulását is leírták. Leggyakrabban mérsékelt hólyagtünetek (vérvizelés, gyakori és/vagy fájdalmas vizelés és a hólyag csökkent vizelet tároló képessége) mutatkoznak. A húgyvezeték károsodása szűkülethez, kötőszövet felrakódáshoz és zsákvese kialakulásához vezethet. Ez nem túl gyakori, és az esetek messze nagy többségében a daganat kiújulása miatt jön létre. Megfigyeltek hólyagrepedést is. A kezelés az esetek nagy részében sebészi, nem ritkán sikertelen. Adott esetben vizelet elvezetésre is sor kerülhet.

A COMBSONTFEJ KÁROSODÁS Szerencsére ritka, és inkább a lágyéki nyirokcsomók besugárzásánál fordul elő. Súlyos szövődmény, a combsont fejének elhalásához vezet, amit műtétileg próbálnak, protézis beültetésével helyreállítani, sokszor sikertelenül.

EGYÉB SZÖVŐDMÉNYEK A sugárkezelésnek egy ritka szövődménye a hasüregi nyiroknedv felszaporodás (chylous ascites). A hasüregben a nyiroknedv felszaporodása a hashártya mögötti, a máj vagy a bél nyirokerek sérüléséből származhat. Háttérben legtöbbször rosszindulatú folyamat áll, ezért minden esetben feltáró hasmetszés végzendő. Sugárkezelés után inkább teljes hasi besugárzásnál fordulhat elő, de leírták medencei besugárzást követően is. Oka valószínűleg a bél nyirokerek sérülése, melyek rendszerint a belek látható sugársérülésével is társulnak. Sebészi megoldása első helyen jön szóba, de az alacsony zsírtartalmú trigliceriddel (medium-chain triglycerides) kiegészített étkezés is nagyon eredményes lehet.

A csontvelő károsodás medencei sugárkezeléseknél nem nagyon gyakori, és általában nem súlyos. Ezért jelentős vérsajt szám csökkenés (vörös-, fehérvérsejt, vérlemezke) is ritka.

DAGANATOK KIALAKULÁSA SUGÁRKEZELÉS UTÁN A daganatok keletkezésének talán ez a leginkább tanulmányozott területe, ennek ellenére a kockázat nagyságára csak a daganatok előfordulásának gyakorisága alapján készült számításokból következtethetünk. Ennek az a magyarázata, hogy a sugárkezelés után keletkezett „második” daganatok megjelenésükben, biológiai viselkedésükben semmiben nem különböznek azoktól, melyek besugárzást nem kapott egyénekben képződtek. A sugárkezeléssel összefüggő második daganat gyakoriságát a daganatnak a sugárkezelést kapott és nem kapott népességben történő előfordulási arányából próbáljuk meghatározni. Az ilyen számítások sok hibalehetőséget hordoznak magukban, mely az eltérő vizsgálati eredmények magyarázatára szolgálhat.

Régóta ismert, hogy már kis mennyiségű (1-10 Gy) sugárhatás is fokozza a daganatképződést, és ennek veszélye a radioaktív hatás mennyiségével fokozódik. A kockázat faj, nem és életkor szerint is különbözik; fiataloknál nagyobb a veszély. A születés előtti, vagyis az anyát terhessége alatt érő sugárhatás is fokozhatja a gyermekkori rosszindulatú betegségek kialakulását, jóllehet ennek a veszélye nem nagy, és nyilván összefügg a sugármennyiséggel (9).

A sugárkezelés során a sejtek jóval nagyobb sugármennyiséget kapnak, ami elméletileg fokozhatná egy második daganat kialakulását. A valóságban azonban úgy tűnik, hogy ezek a sejtek ezt a sugárhatást már nem élik túl, és ezért belőlük újabb daganat nem képződik. A környező ép szöveteket azonban kis sugármennyiség éri annak veszélyével, hogy belőlük keletkezhet daganat. Ennek ellenére, jóllehet az irodalmi adatok ellentmondásosak, egy második daganat kialakulásának veszélye sugárkezelés után nem tűnik számottevőnek (10). Egyes megfigyelések összefüggést találtak az alkalmazott sugármennyiség nagysága (fokozott veszély >50 Gy adása esetén), a mennyiségleadás mértéke (fokozott veszély NSL sugárzásnál) és a daganat kialakulásának veszélye között (11).

A második elsődleges daganat rendszerint hosszú daganatmentes időszak után jelentkezik, ezért a sugárkezelésben részesült betegek élethossziglani ellenőrzést igényelnek. Két évnél hamarabb gyakorlatilag soha nem fordul elő, és a megjelenés időpontja attól is függ, hogy melyik szervben keletkezik. A kockázat a céltérfogat pontosabb meghatározásával, nagyobb energiájú besugárzással, és ezáltal a sugáreloszlás pontosabb szabályozásával csökkenthető, mivel az egészséges szöveteket kisebb sugárhatás éri. Ellentétben a sejtmergező gyógyszerekkel, melyek alapvetően fehérvérűség kialakulásának kockázatát és talán a húgyhólyag daganatokét fokozzák, a sugárkezelés nem a vérképzőszervi rosszindulatú betegségeket, hanem a besugárzott szervek, szövetek rákos elfajulását idézi elő. A második daganat tehát mindig azokból a szövetekből indul ki, melyeket sugárhatás ért. A szövettani szerkezete más, mint az elsődleges daganaté.

Úgy tűnik, hogy a második daganat kialakulásának veszélye a gyógyszeres és a sugárkezelés együttes alkalmazása esetén sem lényegesen nagy. A veszély azonban fennáll, és már csak ezért is nagyon körültekintően kell mérlegelni, hogy valóban szükséges-e a sugárkezelés. Indokolt esetben a sugárkezelés haszna messze meghaladja a kockázatot.

SEBÉSZI ÉS SUGÁRKEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI Nyirokcsomó eltávolítás utáni besugárzás szövődményei messzemenően függenek attól, hogy a nyirokcsomók feltárása hogyan történik. A nyirokcsomók eltávolításának 3 módja lehetséges, úgy, mint a hashártyán keresztül, amögül megközelítve és hastükrözés segítségével. A hashártyán keresztüli megközelítés után adott sugárkezelés általában jelentős szövődményekkel, elsősorban bélsérülésekkel (10-15%) jár, különösen a főerek-körüli nyirokcsomó

mók besugárzásánál. A másik két megközelítés esetén a szövődmények lényegesen nem haladják meg az egyedüli sugárkezelés szövődményeit. A kiegészítő sugárkezelés fokozza a nyirok-tömlők képződését és azok tüneteit (a gyakoriság 5%-ról 15-20%-ra emelkedik), valamint az alsóvégtagi nyirokpangást.

A SUGÁRKEZELŐ SZEMÉLYZET KOCKÁZATA Régóta ismert, hogy azok körében, akik folyamatos és/vagy nagymennyiségű sugárhatásnak vannak kitéve, gyakoribbak a rosszindulatú daganatos és más idült betegségek. A sugárkezeléseket végzők is ebbe a csoportba tartoznak. Korábbi számítások szerint a sugárkezelő orvosok életük folyamán 200-2000 rad sugármennyiséget kapnak, és csaknem mindegyiket éri egyszer-egyszer olyan nagyobb sugármennyiség, amelynek már mellékhatásai is lehetnek. Általában azonban kismennyiségű, elsősorban foton sugárzásról van szó, amely éveken keresztül éri őket. Különösen nagy volt azoknak a sugárterhelése, akik kézi berakással végeztek üregi kezeléseket. Az új módszerek alkalmazásával a kezelőket érő sugár mennyisége lényegesen kevesebb, de pontosan nem ismert. Mint ahogy az sem ismert, hogy valóban ok-okozati összefüggés van-e a sugárkezeléseket végzőknél talán gyakrabban előforduló megbetegedésekkel. Elméletileg a folyamatos kismennyiségű sugár okozhat génhibákat, melyek később összeadódnak, és betegség kialakulásához vezethetnek, ha más, környezeti tényezők is társulnak. Hogy ennek mennyi a valós kockázata napjainkban a sugárkezelők körében, további megfigyeléseket igényel.

A NŐI NEMI SZERVEK DAGANATAINAK SUGÁRKEZELÉSE A női nemi szervi daganatoknak az irodalmi adatok részletes elemzésével történő tárgyalása nem célja ennek a továbbképző közleménynek. Ezért csak következtetés formájában, a gyakorlat számára érdekes áttekintés adunk. A kérdést a Nőgyógyászati Onkológia 1996-os évfolyam második számában már tárgyaltuk. Ebben az Európai Rák Iskola budapesti tanfolyamának anyagát ismertettük angol nyelven. Tárgyaljuk az új kezelési lehetőségeket, mint a magas hő és sugárkezelés együttes alkalmazása vagy az egyidejű gyógyszeres-sugárkezelés. Vannak újabb megfigyelések a sok-szakaszos és a gyorsított kezelésekről is, de ezek nem elegendők ahhoz, hogy belőlük gyakorlati következtetéseket lehetne levonni.

A MÉHNYAKRÁK SUGÁRKEZELÉSE A sugárkezelés a méhnyakrák egyik hatásos kezelése. A sebészi kezeléssel szemben, mely a mikroszkópos nagyságrendű méhnyakráktól eltekintve, gyakorlatilag kiterjesztett méheltávolítást és a medencei valamint alkalmanként a főerek-körüli nyirokcsomók kivételét jelenti, előnyei és hátrányai is vannak. Hazánkban az elmúlt fél évszázad alatt alkalmazott együttes sugár- és műtéti kezelés, amely üregi sugárkezeléssel kezdődik, ezt követi a méh és függelékének egyszerű eltávolítása, majd újabb üregi sugárkezelés és külső besugárzás következik, szerencsére, csaknem teljesen a háttérbe szorult.

A kiterjesztett méheltávolítás előnyei: 1. a petefészkek megtartása, 2. a hüvely szöveti szerkezetének és működésének meg-

őrzése, és ezáltal a nemi élet biztosítása, jöllehet alkalmanként a hüvely megrövidül, 3. a betegség kiterjedésének pontos megállapítása, 4. a megnagyobbodott, besugárzással nehezen elpusztítható nyirokcsomó áttétek eltávolítása, 5. esetlegesen meglévő függelékkepletek kivétele, 6. rövidebb kezelési idő és 7. az a tudat, hogy a daganat már nincs a testben. A műtétnek természetesen szövődményei is vannak, amelyek általában a műtét-körül időben lépnek fel, és adott esetben súlyosak is lehetnek, az esetek nagy többségében azonban nem számottevők. A késői következmények nem jellemzők. A leggyakoribb szövődmény a vizeleti nehézség. A sugárkezelés jelentős szövődményei későiek, melyek hosszú évekkal a kezelés után jelentkeznek, súlyosak, alkalmanként végzetesek. A kiterjesztett méheltávolítás, szemben a sugárkezeléssel, egy testileg megterhelő beavatkozás.

A sugár- vagy sebészi kezelés eldöntésénél a daganat kiterjedése a meghatározó tényező; ha a daganat megfelelő szabad sebészi széllel nem távolítható, el a sugárkezelése az elsőség. A beteg általános állapotát és életkorát is figyelembe kell venni. Az életkor nem képez műtéti ellenjavallatot, sőt, koros asszonyok esetében a műtét kisebb kockázatot jelenthet, mint a sugárkezelés. A kiterjesztett méheltávolítás megterhelő, ezért csak megfelelő általános állapotban lévő betegben végezhető. Szív-érrendszeri, tüdő, vese vagy más súlyosabb eltérés esetén helyesebb a sugárkezelést választani. HIV betegeknek is inkább sugárkezelést alkalmazunk, az immunhiány a műtéti beavatkozás kockázatát hatványozottan fokozza. A kövérség, noha megnehezítheti a műtétet, nem képez ellenjavallatot. Jelentős kövérség esetén a sugárkezelés nehezített, és több szövődménnyel járhat. Ezeket a betegeket helyesebb műtéttel kezelni.

A két kezelési módszer nem versenytársa egymásnak, hanem kiegészítője. Alapszabály az, hogy azt a módszert válasszuk, amellyel megfelelő tapasztalattal rendelkezünk, amelyhez értünk, és amelynek megvannak a feltételei. Ha a sugárkezelés vagy a műtéti beavatkozás közül bármelyik tapasztalatlanság, nem megfelelő felszerelés vagy elavult szemlélet miatt kullog az idő után, a másik javára billen a mérleg. A beteget fel kell világosítani a kétféle lehetőség előnyéről, hátrányáról, és a döntéskor az ő véleményét is figyelembe kell venni.

ALKALMAZOTT SUGÁRKEZELÉSI MÓDSZEREK ÉS MENNYISÉGEK A méhnyakráknál a sugárkezelést általában külső besugárzással kezdik a daganat megkisebbitése céljából, és a belső üregi kezelést csak a legvégén, az összezsugorodott központi daganatrészre adják egy-két kezelés formájában. Így az utóbbival sokkal kisebb térfogatot kell megsugározni. Vannak intézetek azonban, ahol a kezelés fordítva történik. A kétféle forrásból származó sugármennyiségek arányát a daganat nagysága szerint változtatják. Ha betegség elsősorban a méhnyakra terjed ki, azaz központi elhelyezkedésű, az üregi forrásból, ha a méhkörül kötőszövetre is kiterjed, különösen, ha eléri a medence falát, a külső sugárforrásból adunk több sugarat. Az a pontra adott sugármennyiség meghatározó jelentőségű. A medenceüreg be-

sugárzásában nagy előrelépést jelentett, amikor a négymezős eljárást kezdték alkalmazni a kétmezős helyett. A medenceüregi sugármennyiség eloszlás ennek nyomán nagyon kedvező lett.

A méhnyakrák sugártervezésekor az előzőekben ismertetett medencei határokat használjuk, mert még ha a legtöbb esetben lehetséges is a méhnyak elsődleges daganata külső határainak leírása, nehéz vagy lehetetlen pontosan meghatározni az esetleges áttétes medencei nyirokcsomók helyét. A medenceüregben a besugárzási terület pontos meghatározása tehát nehéz, és mindig figyelembe kell venni, hogy, ha nagy térfogatot sugarázunk be, nagyobb lesz a szövődmények veszélye. Ha viszont kis térfogatot sugarázunk be, nem csak a szövődmények, hanem a gyógyulás esélye is csökken.

Elülső és hátsó mezőket alkalmazva az egész medenceüregre, legalább 40 Gy nagyságú mennyiség szükséges ahhoz, hogy elpusztítsa a mikroszkopikus áttéteket. Ha a látható daganatot két oldalmezővel is besugárzzuk, akkor ez a terület legalább 50 Gy-t kap. Az oldalsó mezőket gondosan úgy számítják ki, hogy csak a CT-n látható daganatos szövetek kapjanak sugarat. Az üregeken belüli besugárzás a méhnyak daganatot érő sugármennyiséget az A pontban számított körülbelül 70 Gy-re növeli. A kiválasztott mennyiség nagysága a daganat méretétől függ. *Smit (Tygerberg iskola) (12)* előrehaladott daganatoknál napi 1.8-2 Gy mennyiséget ad a medencére 54 Gy össz mennyiségben 33 nap alatt, majd 4 üregi kezelés következik napi 4 Gy mennyiséggel (16 Gy összesen) 4 napon keresztül. A kezelést tehát 38 napig tart, az A pontra adott sugármennyiség 70 Gy.

A főerek-körül nyirokcsomóknak a besugárzásáról szóló tanulmányok ellentmondásosak. *Frankendal (13)* szerint azonban nagyon is valószínű, hogy a medenceüregi besugárzás mellett ezt a területet is súlyos szövődmények nélkül lehet besugárzni 40 Gy-vel.

SUGÁR- ÉS SEBÉSZI KEZELÉS A sugár- és a sebészi kezelést nem ritkán együtt is alkalmazzuk.

1. Műtét előtti sugárkezelés. A műtét előtti sugárkezelés háttérbe szorult, gyakorlati előnye nem igazolható, legfeljebb a műtėti szövődmények kockázatát fokozza, nehezíti a műtétet. A szövődmények fokozódásával elsősorban akkor kell számolnunk, ha külső besugárzást vagy azt is adunk, egyedüli üregi sugárkezelésnél nem annyira jelentős. Ennek ellenére csak egyet lehet érteni *Blake-vel (14)*, akinek véleménye szerint végzése nem indokolt, mert előnye nincs, felesleges beavatkozás annak minden költségével, és az indokoltan sugárkezelésre várók el-látásának késleltetésével.

2. Kiegészítő medencei sugárkezelés kiterjesztett méh- és nyirokcsomó eltávolítás után. A kiterjesztett méheltávolítás után adott kiegészítő sugárkezelés helye nem meghatározott, az irodalmi adatok meglehetősen ellentmondók. Ennek egyik oka

minden bizonnyal az, hogy a nyirokcsomó eltávolítás alapos-sága jelentősen különbözik az egyes vizsgálatokban, sőt még azon belül is a sebész személyétől függően. Nem ismerünk olyan megfelelően ellenőrzött összehasonlító tanulmányt, amely igazolná, hogy nyirokcsomó áttétek esetén kiegészítő, műtét utáni medencei sugárkezelés javítja a túlélést. A helyi ki-újulások ritkábbak, de a távoliak viszonylag gyakoribbak, a kiegészítő sugárkezelés nem csökkenti a távoli áttétek kialakulá-sának kockázatát. *Smit (12)* véleménye szerint közel a méhhez és a medence alsóbb részén (záró izom területe) lévő nyirok-csomó áttéteket a besugárzás jól pusztítja. Emiatt ajánlják a ki-egészítő sugárkezelést olyan esetekben is, amikor a nyirokcsomókban ugyan nincs áttét, de a kórjóslati tényezők jelentős ki-újulási veszélyt jeleznek. Ilyen kedvezőtlen kórjóslati jelek a: >4 cm daganat, méhnyakat mélyen beszűrő daganat, differen-cialatlan daganat. Sok nyirokcsomó áttét vagy magasan (a kö-zös csípő erek felé) elhelyezkedő daganatos nyirokcsomó vagy nem megfelelő sebészi szél esetén a kiegészítő sugárkezelés nem túl eredményes. Úgy tűnik, hogy a műtét és a sugárke-zelés megkezdése közötti idő is számít; túl hosszú várakozás kedvezőtlen. Abban minden szerző egységes véleményen van, hogy a kiegészítő sugárkezelés súlyos szövődményekkel jár-hat. A 3D módszerrel végzett besugárzás pontosabban tervez-hető és lényegesen csökkenti a szövődményeket (15). Lénye-gesen csökkenthetők a kiterjesztett méheltávolítás utáni, me-dencei, külső besugárzás szövődményei, ha a vékonybeleket a korábban már ismertetett módon, pl. felfújható ballon segítsé-gével, távol tartjuk a besugárzási területtől.

A szerzők nagy többsége a megfelelően elvégzett medencei és főerek-körül nyirokcsomó eltávolítást kezelési és nem kórís-mézési módszernek tekinti. A megfelelő szót nem lehet eléggé hangsúlyozni. Mások úgy vélik, hogy 2 illetve 3 vagy több po-zitív nyirokcsomó esetén a műtét utáni medencei sugárkezelés javíthat a betegek állapotán, és vannak intézetek, ahol az egy-értelműen bizonyító adatok ellenére, nyirokcsomó áttétek ese-tében mindig adnak a műtét után a medencére sugárkezelést. A gyakorlatban a kiegészítő sugárkezelés lehetőségét megfelelően végzett nyirokcsomó és kiterjesztett méheltávolítás után egyedileg kell mérlegelni. Szóba jön a kiegészítő medencei be-sugárzás, ha sok nyirokcsomóban van áttét, vagy, ha a sebészi szél nem megfelelően daganatmentes; sajnos a kórjóslat mind-két esetben nagyon rossz, akkor is, ha adunk kiegészítő sugár-kezelést. Mérlegelhető még kedvezőtlen kórjóslati jelek eseté-ben is. A kiegészítő besugárzás hatásának nem megfelelő volta miatt az utóbbi évtizedben a nyirokcsomó áttétek kezelését be-vezető és/vagy műtét után adott gyógyszeres kezeléssel is megpróbálták, és itt is előtérbe került az együttes sejtmérgező gyógyszer-sugárkezelés. Az eredmények ismertetése túllép ezen munka keretein.

3. Kiegészítő sugárkezelés aorta-körül nyirokcsomó áttétek esetén. Az ide vonatkozó adatok sem egyértelműek. Az egysé-gesen bizonyított, hogy a nagy nyirokcsomó áttéteket el kell tá-voztatni, egyébként a betegnek nincs reménye a túlélésre. Ha

ezeket sikerül kivágni, a kórjósolat ugyanolyan, mint mikroszkópos daganatok esetében. Nagy főerek-körüli nyirokcsomó áttétek mellett a kulcsosont feletti nyirokcsomókban is már gyakran áttét van, és nem ritka a hasüregi szóródás és a távoli áttét sem, mely eleve meghatározza a beteg sorsát. A főerek-körüli áttétek esetében mindig rosszabb a kilátás, és a kezelés után gyakrabban keletkezik távoli kiújulás.

Megfelelően elvégzett nyirokcsomó eltávolítást, különösen korai stádiumban lévő betegeknél, a szerzők egy jelentős csoportja gyógyító értékűnek tartja, és nem ad kiegészítő sugárkezelést. Mások azt minden esetben szükségesnek gondolják. Ez a kérdés még nem tekinthető lezártnak. Nincsenek olyan vizsgálatok, melyek bizonyítanák, hogy a kiegészítő besugárzás javítja a túlélést. Vizsgálatok történnék a kiegészítő ciszplatin-tartalmú gyógyszer-sugárkezelés adásával, de az eredmények még nem értékelhetők. Bármilyen besugárzást is adjunk, a sebészi stádium meghatározása mellett, ki kell zárni a tüdő áttét jelenlétét (mellkasi CT) és a kulcsosont feletti nyirokcsomók érintettségét. A nyirokcsomó eltávolítás után 60 Gy-nél (ez a sugármennyiség mindenképpen kell ahhoz, hogy 0,5-1 cm-es nyirokcsomó áttétet el lehessen pusztítani) kevesebb besugárzás is elegendő lehet. Ez azért jelentős, mert 60 Gy sugármennyiséget a főerek-körüli nyirokcsomókra leadni lényeges szövődmény nélkül nem nagyon könnyű. Újabban *Smit* (12) hívta fel a figyelmet, hogy proton kezeléssel sokkal jobb sugáreloszlás érhető el, és a kiújulások is eredményesebben csökkenthetők anélkül, hogy a szövődmények fokozódnának.

4. Sugárkezelés előtti sebészi stádium megállapítás. Teljes sugárkezelés előtti sebészi stádium megállapítás, mely a nyirokcsomók eltávolítását is magában foglalja előrehaladott daganatok esetében jön szóba. Helye a mindennapi gyakorlatban nem megállapított. Ésszerűsége abban van, hogy segítségével: 1. eltávolíthatók a megnagyobbodott, sugárkezeléssel nem nagyon kezelhető nyirokcsomók, 2. megállapítható, hogy van-e nyirokcsomó áttét (a képkalkáló eljárások erre nem megfelelők), melynek kórjóslati értéke ezekben az esetekben egyértelmű (16). Az 5-éves túlélés, ha nincs nyirokcsomó áttét, megközelíti a 80%-ot, mikroszkópos nagyságú áttétek (medencei és/vagy főerek-körüli) esetén 40-60%-ot, nagy, de eltávolítható áttétek esetén ezzel megegyező. Nagy, nem eltávolítható nyirokcsomó áttét esetén a betegek nem érik meg az egy évet. 3. a nyirokcsomó áttétek ismeretében a sugárkezelés azoknak megfelelően változtatható, és 4. megfelelően felmérhető a daganat kiterjedtsége annak minden klinikai jelentőségével (a klinikai stádium megállapítás jelentős százalékban téves). Ennek segítségével felismerhetők azok, akiknél távoli áttét van (hozzávetőlegesen a betegek 10%-a), és ezért gyógyításukra nem nagyon van remény. A sugárkezelés előtti sebészi beavatkozásnak vannak szövődményei, és a műtéti beavatkozás ezekben az esetekben is fokozza a sugárkezelés mellékhatásait.

A sugárkezelés előtti sebészi stádium megállapításnak egy sajátos formája, amikor klinikai stádium meghatározás alap-

ján kiterjesztett műtétet tervezünk, de azt a műtétnél talált lelet alapján nem végezzük el. Ha pl. a fagyasztott metszet vizsgálat sok medencei nyirokcsomóban igazol áttétet, és ezért a műtét orvos úgy gondolja, hogy betege teljes sugárkezelést kell kapjon, jobb, ha csak a nyirokcsomókat távolítjuk el, és a kiterjesztett méheltávolítástól elállunk. A főerek-körüli nyirokcsomók eltávolítása azonban feltétlen javasolt, mint minden olyan esetben, amikor medencei nyirokcsomó áttét van.

5. Sugárkezelést kiegészítő műtétek. Kezelés értékű sugárkezelés utáni egyszerű méheltávolítás célja a méhben megmaradt központi daganat eltávolítása. Kis daganatok (IB1-IIA) esetén végzett sugárkezelés utáni méheltávolítás eredményei lehangolók, a műtét csak a szövődményeket fokozza anélkül, hogy a gyógyítási eredményeket javítaná. Oka minden bizonnyal az, hogy a maradék daganat ilyen esetekben általában már szétszórta betegséget jelez, és ezek a betegek távoli áttétben halnak meg. Akiknél pedig nincs maradék daganat, azoknál a műtét felesleges.

Helyileg előrehaladott korai méhnyakrákban (stádium IB2 és IIA, ha az elsődleges daganat nagy, „bulky tumour”, ún. hordóalakú méhnyak, barrel-shape cervix), ha sugárkezelés történt, a méh sugárkezelés utáni eltávolítását általában elvégzik abban a reményben, hogy javítja az eredményeket, mivel a visszamaradt méhben gyakran található mikroszkópos daganat. A műtét legfeljebb a helyi kiújulások arányát csökkenti, de ez sem egyértelmű, értéke a túlélés szempontjából nem meghatározó (16). Hatásos kiegészítő kezelést csak azok számára jelenthet, akiknek a méhében maradtak életképes daganatsejtek a besugárzást követően. Nincs gyógyító értéke azoknál, akiknek nem maradtak életképes ráksejtjei, de azoknál sem, akiknél a ráksejtek a méhkörüli kötőszövetben maradtak meg (az eltávolított méhnyak mellett szövettanilag daganatos beszűrődés látható). A „kiegészítő méheltávolítás” minden, helyileg előrehaladott korai méhnyakrákban történő elvégzése biztosan túlkezelést jelent. *Smit* (12) szerint főleg akkor javasolt, ha a külső besugárzást követő üregi sugárkezelés megfelelően nem végezhető el. Sajnos a sugárkezelés után nem tudjuk azonosítani azokat, akiknél maradtak a méhben ráksejtek, erre gyakorlatilag csak az eltávolított méh szövettani vizsgálatával derül fény. *Blake* (14) szerint a műtetre leghamarabb 3 hónappal a sugárkezelés után kerülhet sor, ilyenkor már a maradék daganat a szokásos sejttani, szövettani vizsgálatokkal bizonyítható. A kérdés gyakorlati jelentősége azonban nem nagy, mert a legtöbb intézetben ezeket a betegeket kiterjesztett műtéttel és nem besugárzással kezelik. A műtét előtt általában bevezető gyógyszeres kezelést adunk. Ennek hatásosságát elméletileg fokozhatjuk azzal, hogy sugárkezelést is adunk a gyógyszerrel egyidejűleg, ezzel a bevezető gyógyszer-sugárkezeléssel azonban csak szórványos megfigyelések vannak. A szövődmények fokozásának lehetőségére is gondolni kell, ha ilyen jellegű vizsgálatot tervezünk.

A teljes sugárkezelés utáni nyirokcsomó eltávolítás értékéről az irodalomban nem sokat olvashatunk. Nem ismerünk olyan

vizsgálatot, mely azt igazolná, hogy az a túlélés szempontjából előnyös, és a társuló szövődmények vonatkozásában is homályosak az ismereteink.

6. Műtét alatti (intraoperatív) sugárkezelés. Erről az előzőekben már írtunk. Egy nemrég megjelent összefoglaló szerint az egyszerű, nagymennyiségű, elektron-sugárkezeléssel az előrehaladt és/vagy kiújult, hagyományos besugárással eredményesen nem kezelhető betegek 5-10%-a menthető meg; a közölt eredmények azonban intenzitásként nagyon változók (17). Az eljárás, még kutatási szinten van, és csak központokban végezhető. Nem kérdéses azonban, hogy jól megválogatott esetekben életmentő. Fontos, hogy a sugárkezeléskor már legfeljebb csak daganatsejtek maradjanak, látható nagy daganat eredménnyel nem nagyon kezelhető. Ugyanez mondható a CORT műtetre is, amelyet elsősorban kiújult méhnyakrákoknál alkalmazunk. Saját tapasztalatunk szerint akkor indokolt, ha 1. a daganat a medencefalon helyezkedik el, 2. <5 cm, és 3. távoli áttét nincs.

SEBÉSI KEZELÉS NÉLKÜLI SUGÁRKEZELÉS Ha a daganat az épben nem távolítható el (IIIB-IVA stádium és a IIB stádiumok egy része), vagy, ha a beteg általános állapota nem megfelelő, a sebészi kezelés nem indokolt. A IVB stádium kezelése egyedi megítélést igényel. Ilyen esetekben a múltban egyedüli medencei sugárkezelést tartottak szükségesnek, amelyet néha a főerek-körüli nyirokcsomók területére is kiterjesztettek. A besugárási mező kiterjesztése azonban egyelőre tekintendő, véletlen-bevadásztásos EORTC tanulmány szerint nem javít a betegek során. A kiegészítő üregi sugárkezelés jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni.

Az utóbbi évek vizsgálatai, elsősorban 5 nagy tanulmány egyértelműen igazolták, hogy az egyidejű gyógyszeres (ciszplatint tartalmazó) és sugárkezelés eredményei az előrehaladt (IB2-IVA stádium) vagy nagy-kockázatú korai méhnyakrák minden esetében a daganatmentes és az általános túlélés vonatkozásában szignifikánsan jobbak, mint az egyedüli sugárkezelés. Emiatt több rangos nemzetközi szervezet is úgy foglalt állást, hogy a gyógyszeres-sugárkezelés alkalmazása javasolt, ha méhnyakrák miatt sugárkezelésre kerül sor. Jelenleg az egyidejű ciszplatín-sugárkezelés a nemzetközi javasolt szabvány kezelés. A kezelés nem szükségszerűen társul nagyobb szövődményekkel, sőt az ellenkezőjéről is beszámoltak. Természetesen a gyógyszeres kezelés ellenjavallatait szem előtt kell tartani. Figyelemre méltó az is, hogy hasonlóan jó eredményekről számoltak be a helyileg-előrehaladt daganatok kezelésében az együttes hő- és sugárkezeléssel (7). A hőkezelés nem fokozza a sugárkezelés mellékhatásait. A hő-sugárkezelés helyének megállapítására még további vizsgálatokra van szükség, elsősorban a gyógyszeres-sugárkezeléssel összehasonlítva.

Nagyon kicsi daganat (<2 cm), amennyiben nyirokcsomó áttétek nincsenek, két-három üregi kezeléssel egyedül is gyógyítható. Ennek ellenére ez a módszer nem terjedt el.

Méhnyakrákból eredő vérzés külső sugárkezeléssel eredményesen megszüntethető, ma inkább ezt alkalmazzák, mint az üregi kezelést, jóllehet legtöbbször egyéni mérlegelés szükséges.

A SUGÁRKEZELÉS HELYE A MÉHNYAK-CSONKBAN KIALAKULT RÁK KEZELÉSÉBEN Méhnyak-csonkról meghatározás szerint akkor beszélünk, ha abban a rosszindulatú daganat a műtétől számított 3 év után alakul ki. Ha ennél rövidebb időn belül jelentkezik a folyamat, feltételezhető, hogy az már a műtét idején jelen volt, csak nem került felismerésre. Ennek a kórjólata sokkal rosszabb. A méhnyak-csonkrák kezelése általában megegyezik a méhnyakrák kezelésével. A sugár- és sebészi kezelés korai esetekben egyformán hatásos, előrehaladt esetekben a sugárkezelés a választott módszer. Nehezíti a helyzetet, hogy a korábbi műtét miatt az anatómia megváltozott, és összenövésekkel kell számolni. A sebészi beavatkozás is nehezebb, és a szövődmények kockázatai is nagyobbak. A sugárkezelés szövődményei (elsősorban a bélsérülések) azonban még súlyosabbak lehetnek, mert a belek több sugarat kapnak. A sugársérülések végzetesek is lehetnek, emiatt többen a sebészi beavatkozást részesítik előnyben, amikor csak lehetséges. A méhnyak-csonk rövidege és megváltozott, torzult helyzete miatt a kiegészítő üregi sugárkezelés is nehezített, mely rontja a besugárással hatását.

A SUGÁRKEZELÉS HELYE TERHESSÉGGEL TÁRSULT MÉHNYAKRÁK ESETÉN A méhnyakrák előfordulása terhességben ritka, hozzávetőlegesen 2000 terhességből egyben fordul elő, és a méhnyakrákok kevesebb, mint 3%-a társul terhességgel. A terhességben felfedezett méhnyakrákok 83%-a I stádiumban van. A korábbi hiedelmekkel ellentétben a terhesség nem befolyásolja a méhnyakrák természetes lefolyását. A terhesség alatti várakozás a magzat érettségéig a legújabb megfigyelések szerint nem befolyásolja számottevően a betegség kimenetelét még akkor sem, ha az több hónap. Kivételt jelentenek a ritka szövettani formájú daganatok, mint a világos sejtes, anaplasztikus neuroendocrin kis sejtes rák, melyek gyors lefolyásúak. A sebészi kezelés ugyanolyan hatásos, mint nem terhes esetekben, és a szövődmények sem gyakoribbak. Tervezett császármetszés előnyösebbnek látszik, mint a hüvelyi szülés, és azzal egyidőben a kiterjesztett méh- és nyirokcsomó eltávolítás is elvégezhető. A hüvelyi szüléseknél gyakoribb a szövődmény, és néha a gátvágás hegében áttét keletkezhet. Ha a sugárkezelés a terhesség alatt elkerülhetetlen, és a magzat túléli, a szülés szabályosan lefolyhat. A sugárkezelés javallata megegyezik a nem terhes esetekkel.

A SUGÁRKEZELÉS HELYE AZ EGYSZERŰ MÉHELTÁVOLÍTÁSSAL KIVETT MÉHNYAKRÁK ESETÉBEN A sejt-szűrés és kolposzkópia után végzett műtétek esetében ritkán fordul elő, hogy a szövettani vizsgálat rejtett méhnyakrákot fedez fel. Ezek általában korai stádiumban vannak, a műtét során nem felismert előrehaladt esetek rendkívüli ritkaságnak számítanak. Ha az elváltozás IA stádiumú, sugárkezelés nem szükséges. IA2 esetben legfeljebb kiegészítő nyirokcsomó eltávolításra kerülhet sor egyéb

kedvezőtlen kórjóslati tényezők jelenlétében. Minden egyéb esetben választhatunk a kiterjesztett műtét (parametrectomia és nyirokcsomó eltávolítás) és a sugárkezelés között. A döntésnél hasonló szempontok vannak, mint meglévő méh esetén, azzal a megjegyzéssel, hogy a méhkörüli kötőszövet kiterjesztett eltávolítása műtétileg nehezebb, mint meglévő méh esetében. *Blake* (14) IB1 esetben 45 Gy medencei besugárzást javasol, kiegészítve a hüvelyboltozatra adott üregi sugárkezeléssel (15 Gy 0,5 cm mélységben).

ÖSSZEFOGLALÁS Összegezve azt mondhatjuk, hogy a korai méhnyakrák (IA-IIA stádium) sebészetileg kezelendő, a műtét előtti besugárzás haszalan, és nem indokolt. Ha a daganat nagy (IB2-IIIB), a kiterjesztett méh- és nyirokcsomó eltávolítás előtt adott bevezető gyógyszeres kezelés javítja az eredményeket. A műtétet követő, kiegészítő sugárkezelés csak kivételesen jön szóba, és ez messzemenően függ attól, hogy a műtét mennyire kiterjesztett. Az előnyök és kockázatok mérlegelése ezeknél a betegeknek egyedileg történjen a kórjóslati tényezők alapján. IIB stádiumnál gyakran sugárkezelést végeznek, jóllehet a sebészi kezelés eredményei legalább olyan jók, ha nem jobbak, feltéve, hogy van elég klinikailag daganatmentes terület a medencefal és a daganat között ahhoz, hogy a daganatot az ében lehessen eltávolítani. IIIB-IVA stádiumú méhnyakrák sugárkezeléssel gyógyítható, IVB stádiumban pedig egyedi mérlegelés alapján dönthetünk arról, hogy érdemes-e a gyógyító célzatú sugárkezelés, vagy csak tüneti kezelést alkalmazzunk. A kiegészítő sugárkezeléssel az általános túlélés aránya nem nagyon fokozható, a daganat-mentes túlélést javítja, és mindelelőtt a helyi kiújulások gyakoriságát csökkenti.

A kiegészítő és a sebészi beavatkozás nélküli teljes sugárkezelés is mindig a külső és üregi besugárzás együttes adását jelenti. A sugárkezelést a lehető legrövidebb idő alatt kell megadni, a kezelés megszakitása lényegesen rontja annak hatékonyságát. Kívánatos lenne a hét minden napján kezelni folyamatosan, ami biztos, hogy pénzmegtakarítást is jelent, de mindenekelőtt a betegek érdekeit szolgálja. Ez szervezés kérdése. Tekintettel arra, hogy a ciszplatinnal vagy ciszplatín-alapú gyógyszeres kezeléssel, illetve hőkezeléssel kiegészített sugárkezelés eredményei messze felülmúlják az egyedüli sugárkezelését, megkérdőjelezhető, hogy szabad-e a sugárkezelést egymagában adni. Ígéretesnek mutatkozik a sugár- és hőkezelés együttes alkalmazása is. Ha a teljes sugárkezelés IB-IIA stádiumú betegeknek történt, a kezelés kiegészítése egyszerű méheltávolítással szóba jöhet, különösen a hordószerűen felfújtt nyakcsatorna daganatoknál, főleg akkor, ha a belső sugárkezelés nem vagy nem megfelelően végezhető. Ilyenkor helyesebb 3 hónapot várni, amikor már megállapítható, hogy maradt-e vissza daganat a méhben, és a műtétet csak akkor elvégezni, ha ez igazolható.

MÉHTESTRÁK SUGÁRKEZELÉSE A méhtestrák kezelésében a sebészi beavatkozás a legfontosabb, amelyre csaknem minden esetben sor kerül. Az elfogadott sebészi kezelés a méh és a függelék el-

távolítás, amely legtöbbször hasműtéttel történik. Újabban a nyirokcsomók eltávolításának szükségessége is előtérbe került. Az esetek hozzávetőlegesen 60%-a egyedüli sebészi beavatkozással gyógyítható, kiegészítő kezelésre nincs szükség. A méhtestrák viszonylag sugárzás-ellenálló. A betegek 75%-a I, 10%-a II és csak 15%-a kerül előrehaladt stádiumban felismerésre. A kórjóslat általában jó, és csak 10-20%-ban számolhatunk erőszakosan növekvő, rossz kilátású esetekkel. Ez utóbbiak általában műtét utáni sugár- és daganatpusztító gyógyszeres vagy hormonkezelést is kapnak. Nem eldöntött, hogy a sugárkezelésnek és a gyógyszerek adásának valójában mennyi az értéke, ebben a vonatkozásban összehasonlító tanulmányok folynak.

ALKALMAZOTT SUGÁRKEZELÉSI MÓDSZEREK ÉS MENNYISÉGEK Ebben a vonatkozásban utalunk a méhnyakráknál leírtakra. Összefoglalóan annyit mondhatunk, hogy a medencei besugárzásnál legalább 45 Gy-t célszerű adni. A kiterjesztett külső sugárkezelés kérdését is a korábbiakban ismertetettek szerint kell megítélni, annak figyelembe vételével, hogy méhtestráknál, elsősorban a betegek rosszabb általános állapota, érlemeszesedése miatt, a főerek-körüli nyirokcsomók eltávolítása legtöbbször nem annyira alapos, mint méhnyakráknál.

Megoszlanak a vélemények, hogy a kiújulások megelőzése céljából szükséges az egész hüvelyt, vagy elegendő a boltozatot besugarazni. A hüvelyben kiújult daganatok döntő többsége a boltozatban helyezkedik el, de nem ritka az sem, hogy a húgycső alatt keletkezik daganat. Minél hosszabb hüvelyszakaszt sugarazunk be, annál gyakoribbak és kiterjedtebbek a szövődmények. A besugárzott hüvelyfal szerkezete minden esetben megváltozik. Jelenleg a műtét utáni üregi kezelés során általában csak a hüvely-boltozatot sugarazzuk meg 2-3 cm szélességben. A számított sugármennyiség a hüvelyfáltól 0,5 cm mélységben 13-24 Gy, melyet általában alkalmanként 4-6,5 Gy részmennyiségekkel, nagy sugárleadású, utántöltő készülékkel végeznek.

MŰTÉT ELŐTTI SUGÁRKEZELÉS A műtét előtti sugárkezelést gyakorlatilag mindenki elhagyta. Azok a régi elképzelések, miszerint a műtét előtt adott méhüregi sugárkezelés csökkentené a műtét alatti szóródást és a következményes helyi kiújulást, illetve távoli áttétek kialakulásának veszélyét, nem igazolódtak. *Truskett és Constable* (18) 6,2%-ban figyeltek meg hüvelycsonki kiújulást olyan esetekben, ahol a műtét előtti üregi sugárkezelés (Heyman-pakolás) után már nem volt az eltávolított méhben daganat. Ez az arány nem különbözött azoktól az esetektől, amelyekben volt maradék daganat a méhben, ami egyértelműen arra utal, hogy a hüvelycsonki kiújulások nem a daganatsejt műtét alatti szóródásának következményei, hanem a nyirokerekben megbújt ráksejtekből fejlődnek ki. Ezért nincs gyakorlati jelentősége a méhszáj műtét előtti bevarrásának sem. *Bean és mtsai* (19) vizsgálatai cáfolják azt, hogy a műtét előtti besugárzás csökkenti a távoli áttétek kialakulásának veszélyét. A szerzők anyagában 130 olyan eset közül, ahol a műtét üregi

sugárkezelést követően történt, négyben keletkezett távoli áttét, szemben az egyetlen távoli áttét kialakulásával, amely 150 műtét előtti besugárzásban nem részesült betegben fordult elő. Mindez arra utal, hogy a műtét előtti sugárkezelés méhestráknál sem javítja az eredményeket, hátrányai pedig jelentősek. Tekintettel arra, hogy a betegeknek legalább 60%-a nem igényel sugárkezelést, a rendszeresen, minden betegnél alkalmazott műtét előtti sugárkezelés megengedhetetlenül sok felesleges kezelést jelentene.

Nem lehet egyetérteni azzal az évtizedek óta folytatott hazai gyakorlattal, amely szerint, ha a műtét előtti sugárkezelés után eltávolított méhben már nincs daganat, műtét utáni sugárkezelés nem szükséges. Nem kétséges, hogy a műtét előtti sugárkezeléssel általában az alacsony-kockázatú betegekben lehet a daganatot teljesen elpusztítani, és ezek a betegek valóban nem igényelnek kiegészítő kezelést, de műtét előtti sugárkezelést sem. Előfordulnak azonban olyan esetek is, amikor kedvezőtlen biológiai tulajdonságú (pl. G3) daganatok csak a méhnyálkahártyában helyezkednek el, vagy a méh falába csak felszínesen terjednek. Ezekben az esetekben nyirokcsomó áttétekkel kell számolni akkor is, ha a műtét előtti sugárkezelés a daganatot elpusztította, és a kivett méhben daganatsejtek már nem találhatóak. Ezek a nyirokcsomó áttétek általában csak szövettanilag fedezhetők fel. Áttétes nyirokcsomók esetén az egyedüli méheltávolítás nem elegendő, a daganatos nyirokcsomókat vagy be kell sugározni, vagy el kell távolítani.

MŰTÉT UTÁNI SUGÁRKEZELÉS Az elsődleges műtét után sugárkezelés azért jön szóba, mert a méhestre korlátozódó méhnyálkahártyarak is adhat áttétet a környező nyirokcsomókba és minden bizonnyal a méh körüli kötőszövetbe is. Ezek az áttétek legtöbbször mikroszkópos nagyságrendűek, és nem ismerhetők fel klinikai vagy képalkotó vizsgálatokkal. A méhestrákok eseteiben nem távolítjuk el a méh körüli kötőszövetet és nagyon sokszor a környéki nyirokcsomókat sem. A kiegészítő sugárkezeléstől várjuk, hogy a méh körüli és a nyirokcsomó áttéteket elpusztítsa. A méhestrák sebészete azonban az elmúlt években ártértekelődött, és ma a legtöbb rák-központban megtörténik a medencei nyirokcsomók eltávolítása. A főerek-körüli nyirokcsomók eltávolítása csak akkor indokolt, ha a medencei nyirokcsomókban áttét van, mert ezek hiányában annak a valószínűsége, hogy az aorta körüli nyirokcsomókban daganatsejtek kerüljenek, kevesebb, mint 2%. A nyirokcsomók eltávolítása a daganat kiterjedtségének, azaz stádiumának megfelelő megállapításához is szükséges. Méhestrák esetében is megoszlanak a vélemények arról, hogy a nyirokcsomó eltávolítás kezelése vagy csak kórismézési értékű, jöllehet a szerzők többsége kezelési céllal végzi. Az azonban egyértelmű, hogy ennek alapján a kiegészítő sugárkezelések száma jelentősen csökkenthető, ami azért nagyon jelentős, mert a nyirokcsomók eltávolításának szövődésményei jártas nőgyógyász-sebész kezében messze elmaradnak a sugárkezelés szövődésményeitől, nem beszélve annak lelki és gazdasági vonatkozásaitól.

A kiegészítő besugárzást a múltban kiterjedten alkalmaztuk anélkül, hogy hasznát igazolni lehetett volna. Általánosságban azt mondhatjuk, hogy alacsony-kockázatú esetekben az egyedüli sebészi kezelés eredményeit a kiegészítő sugárkezelés nem javítja, csak szövődésményekhez vezet. Nagy-kockázatú esetekben a műtétet követő sugárkezeléssel a helyi és környéki kiújulások csökkenthetők, a túlélési adatok azonban nem jobbak. Ennek magyarázata valószínűleg az, hogy 1. a kiújulások száma kicsi, és 2. a kiújult méhestrákok döntő többsége a hüvelyben keletkezik, amely eredményesen kezelhető. A medence közepén elhelyezkedő kiújult daganatok is jól gyógyíthatók. A nyirokcsomók eltávolításával pontosabban meghatározhatjuk a veszélyeztetettség mértékét, és tovább csökkenthetjük azok számát, akiknél kiegészítő sugárkezelésre van szükség.

A műtétet követően hüvelyi, illetve hüvelyi és medencei besugárzásra kerülhet sor. Ha a főerek-körüli nyirokcsomóban áttétek fordulnak elő, egyes esetekben ennek a területét is be lehet sugározni. Itt ugyanolyan megfontolások merülnek fel, mint amelyekről a méhnyakrák kezelésénél már beszéltünk.

A kiegészítő sugárkezelés javallatait a stádiumok és a daganat érettsége alapján, a gyakorlat szempontjából a következők szerint foglalhatjuk össze:

1. IA G1-2 és IB G1-2 stádium. Kiegészítő sugárkezelés nem indokolt. Az IB G2 esetek kivételével a nyirokcsomók eltávolítása sem szükséges.

2. IA G3, IB G3, IC, IIA stádium. Megfelelő nyirokcsomó eltávolítás után a medencei besugárzásnak nincs sok értelme. A hüvely-boltozat besugárzása is csak 60 évnél idősebb asszonyoknál jön szóba, mert a hüvelyi kiújulások viszonylag gyakoriak. Jöllehet, a nyirokcsomók eltávolítása nélkül nem lehet a stádiumot pontosan meghatározni, mégis gyakran kell dönteni olyan esetekben is, amikor nyirokcsomó eltávolítás nem történt. Ilyenkor a medencei és a hüvely-boltozati besugárzás is szóba jöhet, elsősorban a kiújulások csökkentése miatt. A kiegészítő sugárkezeléstől a túlélés eredményeinek javulása nem várható, így a külső besugárzás értéke bizonyos fokig megkérdőjelezhető. A hüvelyi kiújulások veszélye viszonylag nagy, ezért a hüvelyi sugárkezelés indokoltnak látszik. Jelenleg is folynak véletlen-beválasztásos, előretekintő vizsgálatok, melyek a hüvelyi vagy medencei és hüvelyi kiegészítő sugárkezelés eredményeit hasonlítják össze. A sugárkezelés szükségességét és formáját más kórjólati tényezők figyelembe vételével, egyénre szabottan kell meghozni.

3. IIB stádium. Megfelelő nyirokcsomó eltávolítás után nem biztos, hogy a kiegészítő sugárkezelés javítja az eredményeket, de a méh melletti kötőszövet daganatos beszűrtségének fokozottabb kockázata miatt célszerű a medencei sugárkezelést is elvégezni. A hüvely-boltozat besugárzása indokolt. Ha nyirokcsomó eltávolítás nem történt, külső és üregi sugárkezelés is javasolt.

4. IIIA stádium. Ez a stádium nem egységes.

A hasi folyadékban kimutatott ráksejtek miatt a medencei és/vagy hüvelyi besugárzás nem indokolt. A sugárkezelésről a daganat méhen belüli elhelyezkedése és érettsége alapján, a fentiekben leírtak szerint dönthetünk. Egyes szerzők, feltételezve, hogy a pozitív sejttani vizsgálat már hasüregi szóródást jelent, teljes hasi besugárzást javasoltak, az eredmények azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket.

A méh felszínét áttört daganatok esetében a helyi, környéki és távoli áttétek kockázata is nagy, és nem valószínű, hogy a sugárkezelés javítja a túlélést. Sajnos, megfelelő adatok nem állnak rendelkezésünkre. A helyi-környéki kiújulások kockázata medencei és hüvelyi besugárzással csökkenthető, a távoli azonban, minden bizonnyal számottevően nem. Elméleti megfontolások alapján célszerűnek látszik a sejtmergező gyógyszeres kezelés egyedüli vagy sugárkezeléssel együtt történő (gyógyszer-sugárkezelés) adása.

Petefészek és/vagy méhkürt áttétek esetén a kórjóslat rendszerint rossz, és messzemenően az áttét nagyságától és más kórjóslati tényezőktől függ. A függelék áttét egymagában nem képezi a sugárkezelés javallatát.

5. IIIB stádium. Ide azokat az eseteket soroljuk, amikor az elsődleges daganat mellett csak a hüvelyben van áttét. Ennek kezelését a hüvelyráknál leírtak szerint kell végezni. Általában sor kerül kiegészítő, legtöbbször hüvelyi sugárkezelésre. A IIIB stádiumú esetek ritkán fordulnak elő, és valószínűleg nem megfelelően stádiumozottak. A hüvelyi áttét a nyirokutakon a daganatsejtek elsodródásával keletkezik, ezért vajmi kicsi a valószínűsége, hogy a nyirokcsomókban ne legyenek áttétek. Egyesek ennek a stádiumnak a valós létezését is kétségbe vonják.

6. IIIC stádium A sugárkezelés helyét nyirokcsomó áttétek eseteiben nehéz megítélni. Előretekintő, összefoglaló tanulmányok nem állnak rendelkezésre, és ezért nem lehet bizonyíthatóan megmondani, hogy a megfelelően elvégzett nyirokcsomó eltávolítás utáni kiegészítő sugárkezelés javítja-e az eredményeket, vagy csökkenti-e a kiújulások gyakoriságát. Ellentétben a méhnyakrákkal, kiterjesztett méheltávolítást nem végzünk, és ezért a méh körüli kötőszövet, mint lehetséges áttétek helye, nem kerül eltávolításra. Nem tudjuk azonban, hogy valóban milyen gyakran fordulnak elő ebben rákos sejtek. Nem ismerünk olyan adatokat, amelyek azt mutatnák, hogy ez számottevő lenne. A szerzők egy része, általában, ha több nyirokcsomóban is van áttét, ad kiegészítő sugárkezelést, mások ilyen esetekben sem. Nem tudjuk, hogy a kiegészítő külső sugárkezelés mennyire csökkenti a medencei kiújulások gyakoriságát, olyan adattal sem rendelkezünk, amely azt mutatná, hogy a túlélés szempontjából előnyös. Saját gyakorlatunkban kiegészítő sugárkezelést körültekintő nyirokcsomó eltávolítást követően, nyirokcsomó áttétek esetén egyedileg mérlegelve, általában akkor adunk, ha a sebészi szél nem megfelelő, vagy

ha a daganat a méhnyakat klinikailag kimutathatóan beszűri, illetve egyéb rossz kórjóslati tényezők jelenlétében.

7. IV stádium Az ide tartozó eseteket két részre osztjuk, úgy, mint a helyileg előrehaladott daganatok, melyek a hólyag és/vagy a végbél nyálkahártyájára is ráterjednek, de távoli áttét nem mutatható ki (IVA stádium), és azok, ahol távoli áttét van, függetlenül attól, hogy mekkora az elsődleges daganat (IVB stádium). Együttes tárgyalásukat az indokolja, hogy a helyileg előrehaladott daganatok gyakran adnak távoli áttétet.

Szabvány kezelés nincs. Ha a daganat ráterjed a hólyag és/vagy végbél nyálkahártyájára, bevezető gyógyszer-sugárkezelés megkísérelhető, a daganat elpusztítására azonban vajmi kicsi a remény. Ha a daganat megkisebbitése elérhető, a hólyag és/vagy végbél talán megmenthető. Nem eldöntött, hogy az együttes gyógyszeres és sugárkezelés hatásosabb-e, mint bármelyik külön, a méhnyakráknál szerzett megfigyelések alapján azonban joggal feltételezhető a gyógyszer-sugárkezelés eredményesebb alkalmazása. Szerencsére ezek az esetek rendkívül ritkák, és ezért értékelhető adatok nem állnak rendelkezésre.

Ma úgy gondoljuk, hogy a daganatot távoli áttétek esetében is sebészileg meg kell próbálni teljesen vagy a lehető legnagyobb mértékben, eltávolítani. Minél kevesebb daganatrész marad vissza, annál jobb az eredmények. A petefészekrákhoz hasonlóan, itt is sejtcsökkentő műtétet végzünk, amelyet akkor mondunk megfelelőnek, ha a visszamaradt legnagyobb daganat <2 cm. Azoknak a betegeknek a legjobbak a kilátásai, akiknél látható daganat nem marad. A sejtcsökkentő műtét elvégzése hasüregen kívüli (tüdő, mellhártya) áttétek esetében is indokolt. Hogy az elsődleges sebészi beavatkozás után mennyire hatásos a kiegészítő gyógyszeres (cisplatin, CP, CAP, taxol, cisplatin-taxol) és/vagy sugárkezelés, nem dönthető el. A kétféle kezelés általában egyforma értékű. Legújabb biztató eredményekről számoltak be olyan esetekben, amikor kiegészítő gyógyszeres kezelés után még sugárkezelést is adtak. Nem eldönthető az sem, hogy a sugárkezelésnek melyik formáját (medencei-hüvelyi, kiterjesztett mezős vagy teljes hasi) válasszuk. A kezelés személyre szabottan történjen.

Ha a daganat nem távolítható el, a kezelés kísérleti. A sugárkezelés egymagában legfeljebb tüneti kezelés értékű. A gyógyszer-sugárkezelés értéke is bizonytalan, de megkísérelhető, mert elméletileg eredményezhet olyan mértékű változást, hogy a daganat eltávolíthatóvá válik.

EGYEDÜLI SUGÁRKEZELÉS Csak akkor jön szóba, ha a beteg általános állapota a műtét elvégzését nem engedi, vagy, ha a beteg abba nem egyezik bele. Erre általában rendkívül ritkán kerül sor, a múltban azonban nem volt kivételes. A méhtestrák egyedüli sugárkezeléssel is jól kezelhető, az eredmények azonban a sebészi kezeléshez viszonyítva valamelyest alulmaradnak. Az adatok azt mutatják, hogy az együttes külső és üregi kezelés felülmúlja az egyedüli üregi kezelést. Az esetek nagy többségénél

azonban, mint azt saját vizsgálataink is igazolják, az üregi sugárkezelés egymagában is nagyon hatásos (20). Ez azzal magyarázható, hogy a méhtrákok nagy többsége a betegség felismerésekor még a méh üregében helyezkedik el, azon túlra nem terjed. A méh üregében lévő daganat pedig az üregi kezelés számára jól hozzáférhető, eredményesen elpusztítható. A méhen belüli sugárkezeléssel nagyon nagy sugár mennyiséget (>100 Gy) adhatunk közvetlenül a daganatra viszonylag kis kockázattal, mert az üregi sugárkezelésnél a sugárzás mennyisége a forrástól távolodva gyorsan fogy, néhány cm után a sugárhatás már elenyésző. A méhen belüli sugárkezeléssel egyidejűleg a hüvely boltozatot is besugárazzuk.

TÁVOLI ÁTTÉTEK SUGÁRKEZELÉSE A távoli áttétek sugárkezelése mindig egyedi és sajátos, általában túlmutat a nőgyógyász onkológus ismeretein. Itt csak röviden idézzük *Frankendal* (13) megállapítását, mert a nőgyógyász onkológus számára is gyakorlati jelentőségű. „Az egyedüli tüdő- vagy májáttétek besugárzással kezelhetők. A beteg megfelelő rögzítésével a sugármentesség eloszlást a daganat területére lehet korlátozni, és a kezelést két vagy három részletben, esetenként 10–15 Gy-vel lehet elvégezni. Ez az eljárás még csak kísérleti állapotban van, de feltűnően jó gyógyulási eredményeket lehet vele elérni.”

ÖSSZEFOGLALÁS A méhtrák sugárkezelésének kérdése az elmúlt 2-3 évtizedben drámaian változott. A műtét előtti sugárkezelést gyakorlatilag teljesen elhagyták. A műtét utáni, kiegészítő sugárkezelés kérdése is átértékelődött. Ezt a kérdést két részre kell bontani, aszerint hogy történt-e megfelelő nyirokcsomó eltávolítás vagy sem.

1. Megfelelő nyirokcsomó eltávolítás nem történt. (A nyirokcsomó mintavétel vagy egy-egy megnagyobbodott nyirokcsomó eltávolítása nem felel meg „megfelelő” nyirokcsomó eltávolításnak.) Ilyenkor a nagy-kockázatú esetekben a szerzők jelentős része szükségesnek tartja a kiegészítő külső és belső besugárzást. Ha a kockázat csak mérsékelten nagyobb, a külső besugárzástól eltekintenek, és csak üregi kezelés történik. A rendelkezésre álló irodalom azt mutatja, hogy a kiegészítő sugárkezeléssel jelentősen csökkenthető a helyi és környéki kiújulások gyakorisága, de a túlélés nem javítható. A kiújulások többsége a hüvelyben lép fel, mely az üregi kezeléssel egymagában is megelőzhető, de az esetek nagy többségében eredményesen kezelhető. IB G2 esetekben a kiújulások 60 évnél fiatalabb, sugárkezelésben nem részesülteknél <5%, és többségük hüvelyi. IA G1-2 és IB G1-2 stádiumú betegnél sugárkezelés nem indokolt, ami azért is számottevő, mert a betegek több, mint fele ebbe a csoportba tartozik. Daganatsejtek jelenléte a hasi mosófolyadékban, vagy a függelékek érintettségében egymagában nem képezi a kiegészítő besugárzás javaslatát.

2. Megfelelő nyirokcsomó eltávolítás történt. Abban a szerzők egységesek, hogy, ha nyirokcsomó áttét nincs, a műtét utáni sugárkezelés nem szükséges. Nyirokcsomó áttétek esetén nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy végső következte-

tést vonjunk le. Valószínűleg a kiegészítő sugárkezeléstől ezekben az esetekben is legfeljebb a kiújulások csökkenése várható, minden bizonnyal kisebb mértékben, mint az előző csoportban. A külső besugárzás értéke különösen kérdéses, mert a kiújulások többsége hüvelyi. A szerzők egy része egyéb kockázati tényezők (nem megfelelő sebészi szél, szabad szemmel látható méhnyakra terjedés) hiányában – ez saját gyakorlatunk is – eltekint a kiegészítő sugárkezeléstől. A betegek szoros nyomon követése azonban elengedhetetlen.

Egyedüli sugárkezelés csak akkor indokolt, ha a beteg általános állapota a műtétet nem teszi lehetővé, illetve, ha a beteg azt nem akarja. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a sejtmérgező gyógyszerekkel együtt adott sugárkezelés eredményesebb-e, mint a sugárkezelés egymagában. Az üregi sugárkezelés a méhtrák esetében is fontos része a sugárkezelésnek.

A PETEFÉSZEKRAK SUGÁRKEZELÉSE A petefészek rosszindulatú daganatainak elsődleges sugárkezelésére gyakorlatilag nem kerül sor, minden esetben műtét utáni kiegészítő kezelésként jöhet szóba. Ilyenkor is csak nagyon ritkán, mert a gyógyszeres kezelés eredményei jobbak.

A hámeredetű petefészekráknál, jóllehet egyes központok, mint a Princess Margaret Hospital Torontóban, kedvező eredményekről számolt be a daganat sebészi eltávolítását követő külső hasi besugárzással, a sugárkezelés nem terjedt el. Megfigyeléseik szerint a medence egyedüli besugárzása a gyógyulási eredményeket nem befolyásolja, az egész hashártya (hasüreg és medence is) sugárkezelése szükséges. Korai esetekben a sugárkezelésnek nincs helye, előrehaladott esetekben pedig csak a teljes has besugárzása jöhet szóba, a medence egyedüli besugárzása nem megfelelő. Ez utóbbi műtéttel nem kezelhető kiújult vagy a sebészi-gyógyszeres kezelés után megmaradt daganatoknál megkísérelhető, elsősorban tüneti kezelési céllal. Próbálták a kiegészítő sugárkezelést a műtét-gyógyszeres kezelés után, mint „konzolidációs” kezelést alkalmazni, de nem bizonyított, hogy javít a betegek állapotán. A hasüregi izotópkezeléssel is kiterjedten történtek vizsgálatok. Újabban ezzel szemben is a hasüregi gyógyszeres kezelés terjedt el.

A has egészének külső besugárzására különböző módszereket alkalmaznak (két szembenálló mező, moving strip módszer stb.) melyek közül még nem döntött, hogy melyik a legalkalmasabb; a szerzők többsége talán a két szembenálló-mezős besugárzást részesíti előnyben. A has egészének sugárkezelése során mellékhatások gyakorlatilag minden esetben jelentkeznek, ami miatt a kezelés megszakítása nem ritka.

A petefészek nem-hámeredetű rosszindulatú daganatainak sugárkezelésével kapcsolatban a fentiekkel megegyező megállapításokat tehetünk.

A SZEMÉREMTESZTRÁK SUGÁRKEZELÉSE A szeméremtesztrák sugárkezelésének kérdését a fentebb említett 1996-os évfolyam 2. szá-

mában, irodalmi adatokat elemző összefoglalás formájában már ismertettük (21). Jelenleg erre alapozva, az új eredmények felhasználásával kerül megbeszélésre. Szemléletváltásnak ezen a területen is tanúi lehetünk.

AZ ELSŐDLEGES DAGANAT SUGÁRKEZELÉSE A szeméremtestrákot, amikor csak lehet, sebészileg kell eltávolítani. Nem szükséges kiterjesztett műtétet végezni, az azonban fontos, hogy az eltávolított daganat körül, minden irányban, legalább 1 cm-es ép szöveti szél legyen. A megfelelően eltávolított daganat területének műtét utáni besugárzása nem indokolt. Kiegészítő sugárkezelést régebben ajánlottak ezekben az esetekben is abban a reményben, hogy a szeméremtestben még visszamaradt mikroszkópos nagyságrendű daganatsejteket elpusztítsák. Nem igazolódott azonban, hogy az épnek látszó szeméremtest területén daganatsejtek lennének, következésképpen a kiegészítő sugárkezelésnek is csak káros hatásai voltak.

Sugárkezelés kizárólag csak akkor jön szóba, ha a daganat megfelelő széllel nem távolítható el, illetve, ha csak a hólyaghügyeső vagy végbél feláldozásával valósítható meg a szükséges sebészi kimetszés. Ilyenkor bevezető gyógyszeres vagy sugárkezeléssel próbáljuk a daganatot megkisebbiteni annak érdekében, hogy azt el lehessen távolítani anélkül, hogy a hólyagot vagy végbélet feláldoznánk. Hasonlóan a méhnyakrákhoz, az adatok azt mutatják, hogy szeméremtestrák esetében is az együttes ciszplatin-sugárkezelés hatékonysága messze felülmúlja az egyedüli sugár- vagy egyedüli ciszplatin kezelés hatásosságát.

A szeméremtestrák mérsékelten sugárérzékeny, de megfelelő kezeléssel jelentősen megkisebbithető, sőt teljesen elpusztítható. A sugárkezelés mindig egyedi, a daganat elhelyezkedésétől és nagyságától függ. Történhet külső, üregi és szövetközi kezeléssel, illetve ezek együttes alkalmazásával, melyek részletezése meghaladja e munka kereteit. A javasolt sugármennyiség legkevesebb 50 Gy, de nagyobb daganatok kiirtásához 85 Gy-ig is emelni kell a besugárzás mennyiségét. A naponta adott rész mennyiség 1,8 Gy. A szeméremtest nagyon érzékeny besugárzásra, ezért a heveny tünetek (szeméremtest pirosodás, bőrléválás, fájdalom stb.) gyakoriak és nagyon kellemetlenek, amely miatt a kezelést nem egyszer meg kell szakítani. A késői szövődmények a szeméremtest megvastagodás (kötőszövet felszaporodás), sorvadás, hüvelyszűkület stb. (A gyógyszer-sugárkezeléssel T3 és T4 daganatok >70%-ánál lehetséges az exenteráció elkerülése). A kezelés néhány esetben a daganatot teljesen elpusztítja. A daganat ágy kimetszését ilyenkor is javasolják a visszamarad daganatsejtek eltávolítása érdekében. Előfordul azonban, hogy a szövettani vizsgálat már nem talál ráksejteket. Teljes daganat visszafejlődés esetén a kórjósolat sokkal jobb, mint azoknál, akiknek daganata csak megkisebbitett. Akiknél a bevezető kezelés nem eredményes, a kilátások rosszak, a kiterjesztett (exenteratív) sebészeti megoldás csak elvétve eredményes. Kiújult szeméremtestrák hasonló elvek alapján kezelhető.

A LÁGYÉKI NYIROKCSOMÓK SUGÁRKEZELÉSE A lágyéki-combi nyirokcsomók sugárkezelés szempontjából nagyon kedvező elhelyezkedésűek, mert felszínesek, a bőrhöz közel vannak, környezetükben szervek nem találhatók. Mikroszkópos nagyságrendű áttétek sugárkezeléssel eredményesen kezelhetők, ezért a szerzők egy része úgy gondolja, hogy, ha megnagyobbodott nyirokcsomó nincs, elegendő a lágyéki terület besugárzása, a nyirokcsomók eltávolítása nem szükséges (ún. elektív sugárkezelés). A szerzők döntő többsége azonban szükségesnek tartja a lágyéki és a combi nyirokcsomók eltávolítását is, a kiegészítő sugárkezelést csak nyirokcsomó áttétek esetében javasolják. Ez az álláspont ma is érvényes, ami elméletileg elég nehezen magyarázható, mert a lágyéki nyirokcsomók teljes egészében eltávolíthatók különösebb nehézség nélkül, és így nem valószínű, hogy daganatsejtek maradnának vissza. Az óvatosságot minden bizonnyal az magyarázza, hogy a lágyéki kiújulások csaknem mindig végzetesek. A másik oldalról azonban elgondolkodtató a nyirokcsomó eltávolítással járó szövődmények gyakorisága és súlyossága, különösen az alsó végtagi nyirokpangás. Ezeket a kiegészítő sugárkezelés még fokozhatja. Egyedüli sugárkezelés esetén a szövődmények (kötőszövetes megvastagodás, sipoly, bőrelhalás, combcsont fej elhalás stb.) sokkal ritkábbak és enyhébbek. A gyakorlatban két vagy több pozitív nyirokcsomó vagy nagy nyirokcsomó áttét mellett a kiegészítő lágyéki besugárzás indokoltnak látszik. A kórjósolat a nyirokcsomó áttétek számával és nagyságával romlik. Különösen kedvezőtlen, ha a daganat túlterjed a nyirokcsomó tokján (extrakapszuláris terjedés). Ilyenkor a besugárzás feltétlen indokolt.

Újabban előtérbe került az őrszem nyirokcsomó vizsgálata. Megfelelő módszereket alkalmazva ez megbízhatónak tűnik. Ennek alapján a nyirokcsomók eltávolítása csak akkor szükséges, ha az őrszem nyirokcsomó(k)ban áttét van. Ebben a vonatkozásban azonban még további vizsgálatokra van szükség. Az egységesen elfogadott, hogy minden klinikailag látható, nagy nyirokcsomót műtétileg el kell távolítani, ezek sugárkezeléssel nem gyógyíthatók. Az anatómiai ismeretek fejlődésével a műtét kiterjesztettsége is csökkent, ami szintén a szövődmények csökkenését eredményezte.

A javasolt sugármennyiség 2-3 cm mélységben 45-50 Gy, rész mennyiség 1,8 Gy. Az utóbbi évek megfigyelései ezen a területen történő besugárzásnál is a gyógyszer-sugárkezelés nagyobb hatékonyságát igazolják.

ÖSSZEFOGLALÁS A szeméremtestrákot, ha az ép szöveti széllel eltávolítható, sebészileg kell kezelni, kiegészítő sugárkezelésnek nincs javallata. Ha a daganat helyileg előrehaladt, bevezető gyógyszer-sugárkezelés javasolt a megkisebbitett daganat vagy, a daganat teljes visszafejlődése esetén, a daganat-ágy kimetszésével. Kivéve az <1 mm mélységbe terjedő, kezdeti rákokat, a lágyéki nyirokcsomók mindig kezelendők. A sugárkezelés helye nem pontosan meghatározott, több és/vagy nagyobb nyirokcsomó áttét esetén általában javasolt. További

vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ez a kiegészítő besugárzás mennyire javítja a túlélési eredményeket. Ha az áttét túlterjed a nyirokcsomó tokján, a kiegészítő sugárkezelés indokolt. A klinikailag megnagyobbodott nyirokcsomókat mindig el kell távolítani, sugárkezeléssel nem gyógyíthatók. Az őrszem nyirokcsomó vizsgálata ígéretes, de még kísérleti szakaszban van. Az is eldöntésre vár, hogy az őrszem nyirokcsomó vizsgálata esetén mikor adjunk besugárzást a lágyéki területre.

A HÜVELYRÁK SUGÁRKEZELÉSE A hüvelyrák rendkívül ritka, még nagyobb intézetekben is 1-2 évente csak egy eset fordul elő. Általános szabályok a kezelését illetően nem fogalmazhatók meg. A kezelés mindig egyénre szabott, és messzemenően függ a daganat nagyságától, hüvelyi elhelyezkedésétől és a környező szervekhez való viszonyától. Elméletileg ugyanolyan elvek szerint kezelendő, mint a szeméremtesten elhelyezkedő daganatok. A sebészi beavatkozás azonban sokszor nehezebb a hüvely anatómiai helyzete miatt.

ÖSSZEFOGLALÁS Az előzőekben leírt ismeretek távolról sem elegendők egy sugárkezelő orvos számára. Az ismertetés a gyakorló nőgyógyász onkológus és más szakmákhoz tartozó daganatgyógyászok számára készült, bizonyos fokig összefoglaló jelleggel, a részletek felszínes érintésével.

A nőgyógyász onkológusnak nem kell sugárkezelést végezni, de ismernie kell annak daganatpusztító képességét, határait és hátrányait, az egészséges szövetekre gyakorolt hatását (BED fogalma, korán és későn válaszoló szövetek stb.), a szövődményeket, a sugárkezeléssel elérhető eredményeket, az alkalmazandó sugármennyiségeket és kezelési módszereket, az új eljárásokat, és egyáltalán, hogy hol tart a sugárkezelés. Nem véletlen, hogy a nőgyógyászati onkológiai szaklapokban sok sugárkezeléssel foglalkozó eredeti és összefoglaló tudományos munkát is közölnek. A sugárkezelő orvosnak és nőgyógyász onkológusnak együtt kell megbeszélni a sugárkezelési tervet, egyoldalú döntés ma már nem elfogadható. Az a sugárkezelő orvos, aki nem tárgyal a beteget hozzá irányító orrossal – mondván, hogy majd én eldöntöm a kezelést, ahhoz én értek, abba ne szóljanak bele – nem felel meg korunk elvárásainak, és valószínűleg orvos társáról sincs nagy véleménnyel.

Általános ismeretként a gyakorlati sugárkezelés szempontjából a következőket emeljük ki:

A sugárkezelésre használt „sugár” tulajdonképpen egy energia nyaláb, amely részecskékből és/vagy elektromágneses sugárból áll. A sugárkezelés során tehát a szöveteket egy energia nyalábbal sugarazzuk be. Az energia nyalábban lévő részecskék közvetlenül, az elektromágneses sugár pedig másodlagos elektronokon keresztül lép kapcsolatba a szövettel. Ez a kapcsolat kizárólagosan fizikai, kémiai folyamatokat nem indít be. Tulajdonképpen atomokkal ütközik, azokból egy vagy több elektront lök ki, és csak ritkán éri el és ütközik az atommaggal.

A sugárzás során ionok keletkeznek, ezért nevezzük ionizáló sugárzásnak. Az ionizáció következtében a sugár mentén kóros atomszerkezetű elemek, vegyületek jönnek létre, és szabad gyökök keletkeznek, amely az elemek károsodását, kötések megszakadását eredményezik, ami már molekuláris szintű biológiai hatásban is megnyilvánul. Ezek a molekuláris szintű biológiai változások sejtkárosodásokhoz vezetnek, melyek vagy kijavíthatók, vagy a sejt elpusztulását eredményezik. A sugárhatás az esetek egy részében azonnal észrevehető, sokkal gyakoribban azonban csak enyhe sejtkárosodások keletkeznek, amelyek csak hónapok, évek múlva válnak felismerhetővé.

Az elpusztítandó daganatsejt népesség és a sugármennyiség között „hatványserű” összefüggés van, és minél nagyobb a daganat sejtek száma, vagyis minél nagyobb a daganat, annál nagyobb sugármennyiségre van szükség. Az alkalmazható sugármennyiségnek azonban határt szab az egészséges szövetek sugártűrő képessége, mely testrészenként nagyon változó. A medence besugárzásánál a vékonybelek határozzák meg az adható sugármennyiséget, mert ezek a leginkább sugárérzékenyek. Ha a belek egészségesek és jól mozognak, és nincsenek közvetlenül rögzülve a besugárzási területen, pl. összenövés miatt, külső sugárforrásból biztonsággal 50-60 Gy sugármennyiség adható. Ezt az 50-60 Gy-t és általában a daganat elpusztításához szükséges sugármennyiséget a szervezet azonban csak akkor viseli el, ha nem egyszerre, hanem sok részletben adjuk. A sugárkezelés biológiai hatását tehát a teljes mennyiség mellett messzemenően meghatározza az alkalmanként adott rész-mennyiségek nagysága, mely általában 1,8-2 Gy naponta.

A sugárkezelés hatékonyságát a kezelés időtartama messzemenően meghatározza. A kezelési idő hossza és a sejtbenépesülés között ugyanis szoros összefüggés van, és minél hosszabb a teljes kezelési idő, annál kifejezettebb a sejtek újra-felszaporodása, amely jelentősen rontja a kezelés eredményeit. Ugyanezen okból kezelési szünet beiktatása rendkívül hátrányos a daganat elpusztítása szempontjából (22). A számítások szerint a teljes kezelési idő növekedése minden nappal 0,6 Gy veszteséget jelent, ami 10 nap szünet beiktatása esetén a teljes sugármennyiség 10%-ának elvesztéséhez vezet; pl. jöllehet 60 Gy-t adunk, de a kezelés elhúzódása miatt ez csak 54 Gy-nek felel meg. A különbség adott esetben az elégséges és a nem megfelelő kezelés változását eredményezheti (23). Egy adott sugárkezelésnél a teljes és rész, azaz az alkalmanként adott, sugármennyiség is meghatározott. E két figyelembevételével a kezelést a lehető legrövidebb idő alatt kell megadni (24-25). Nagyon kívánatos lenne, hogy a kezeléseket a hét minden napján, tehát szombaton és vasárnap is, megtörténjenek, aminek gazdasági előnyei is jelentősek (12). A teljes kezelési idő a gyors megkettőződési idejű daganatok esetén különösen fontos. Ezért elgondolkoztatók azok az ajánlások, melyek szerint célszerű ilyen esetekben alkalmanként kis mennyiséget adni, naponta 2-3 alkalommal a hét minden napján.

A női nemi szervek daganatainak sugárkezelésénél gyakran alkalmazzuk a helyi – üregi, szövetközi – sugárkezelést (bra-

chytherapy) is. Ezzel a daganatra közvetlenül adunk nagymennyiségű sugarat, amely tehát nem halad keresztül egészséges szöveteken. Ennek különösen a méhnyakrák kezelésénél van jelentősége, mely hatásos kiegészítése a külső besugárzásnak; segítségével szignifikánsan csökkenthető a kiújulások gyakorisága. Az adandó sugármennyiséget egy meghatározott anatómiai pontra „A pont” (a külső méhszájtól 2 cm-re kifelé és 2 cm-re felfelé) számítjuk. Az A pontra számított sugármennyiség a külső és belső besugárzás együttes mennyisége, általában 75-85 Gy. A kis és nagy sugármennyiség-leadású kezelés egyformán hatásos, az utóbbi a betegek számára sokkal jobban elviselhető, járóbeteg kezelésként alkalmazható, és talán ritkábbak a szövődmények is.

Az üregi kezelésnek egy másik alkalmazása a hüvely boltozati kezelés méheltávolítást követően. Célja a hüvely falában és közvetlen környékén lévő daganatsejtek elpusztítása, és ezzel a hüvelyi kiújulások megelőzése. Jelentősége gyakorlatilag a méhestrákoknál van.

A sugárkezelés nem veszélytelen, és, mint ahogy az első rész 2. ábrájából kiolvasható, a legtökéletesebb sugárkezelési gyakorlat mellett is elkerülhetetlenül előfordul több-kevesebb sugárkárosodás. Ez a megállapítás gyakorlati szempontból, etikailag és jogilag is fontos. Különösen a késői szövődmények jelentősek, melyek akár évtizedekkel a kezelés után jelentkezhetnek, a beteg életét megkeseríthetik, sőt, végzetes kimenetelűek is lehetnek. A késői szövődmények a sugárkezelésre vonatkozó tanulmányokból sokszor kimaradnak, mert azokban a követési idő nem elég hosszú, átlagosan 5 év körül van. A szövődmények óhatatlan előfordulása bizonyos százalékban azonban nem szabad, hogy elriasszon a sugárkezeléstől, mert az a rosszindulatú daganatok helyi és környéki kezelésének egy nagyon hatásos, és nem nélkülözhető kezelési formája. Arra azonban óhatatlanul figyelmeztet, hogy sugárkezelést csak a legindokoltabb esetben végezzünk, mindig mérlegelve más megoldások lehetőségét, összevetve a kezelés hasznosságát a kockázattal. A szövődmények szempontjából a leadott teljes sugármennyiség mellett a részmennyiség, vagyis az egy-egy alkalommal leadott sugármennyiség is meghatározó; minél kisebb a részmennyiség, annál ritkábbak és enyhébbek a heveny szövődmények, és annál jobban megkíméljük a későn válaszoló szöveteket; következésképpen annál ritkábbak a maradandó károsodások. A sugártervezés és alkalmazott sugárkezelési módok kórjóslati jelentőségük. Nagy előrelépést jelentett a térbeli és színleléssel történő sugártervezés, elsősorban a szövődmények csökkentése miatt. Nem túlzott elvárás a daganatra szabott (konformális) sugárkezelés, melyet a sugárkezelés alatti célzott takarásokkal lehet megvalósítani.

Az együttes gyógyszer-sugárkezelés már sok területen létjogosultságot nyert. Ma már bizonyítékokra alapozott az a megállapítás, hogy a gyógyszer- (általában ciszplatin) sugárkezelés együttes alkalmazása messze felülmúlja az egyedüli sugárke-

zelés hatását (30-50%-os halálozási csökkenés), és ezért pl. méhnyakrák esetében, ez lett a nemzetközileg elfogadott, gyakorlati (standard) kezelési mód, de más daganatoknál is kiszorította az egyedüli sugárkezelést. Az együttes gyógyszer-sugárkezelés új korszakot nyit a sugárkezelés történetében, mely megkivánja a kezelés helyének újraértékelését (26). Ennek alapján felmerül a kérdés, hogy az egyedüli sugárkezelés mennyire elfogadható, a kor igényeinek megfelelő kezelés.

A magas hőmérséklet és a sugárkezelés együttes alkalmazása feltétlenül figyelmet érdemel. Már elég adat áll rendelkezésünkre, amely azt bizonyítja, hogy a daganatok többségénél, ha nem mindegyiknél, a kettő együtt jelentősen eredményesebb, mint a sugárkezelés egymagában. A női nemi szervek területén a méhnyakrák esetében vannak bizonyító adataink. Figyelemre méltó, hogy a kettő együttes alkalmazása nem jár a szövődmények fokozódásával. Hogy vajon a hő-sugárkezelés vagy gyógyszer-sugárkezelés hatásosabb-e, még nem tudjuk megmondani; előretételező, összehasonlító vizsgálatokról még nem érkeztek adatok. Kézenfekvő a három megközelítés, vagyis a hő-, a gyógyszeres és sugárkezelés együttes alkalmazásának kipróbálása, amellyel már folynak vizsgálatok.

A sugár- és sebészi kezelés nem versenytársa egymásnak, hanem kiegészítője. Alapszabály az, hogy azt a módszert válasszuk, amelyik hatásosabb. Ha a két kezeléssel hozzátétőlegesen egyforma eredménnyel lehet kezelni, azt kell előnyben részesíteni, amellyel megfelelő tapasztalattal rendelkezünk, amelyhez értünk, és amelynek megvannak a feltételei. Ha a sugárkezelés vagy a műtéti beavatkozás közül bármelyik tapasztalatlanság, nem megfelelő felszerelés vagy elavult szemlélet miatt kullog az idő után, a másik javára billen a mérleg. A beteget fel kell világosítani a kétféle lehetőség előnyéről, hátrányáról, és a döntéskor az ő véleményét is figyelembe kell venni.

A vérszegénység hátrányosan befolyásolja a sugárkezelést és feltétlen kezelést igényel. Célszerű a szérumban Hb mennyiséget legalább 120 g/l szinten tartani. Ebben a vonatkozásban nem a vérátömlesztéseknek, hanem az erythropoetinnek van a legnagyobb jelentősége.

A részecskékkel (gyors neutron, proton, pion, helium) történő sugárkezelések klinikai jelentősége még nem pontosan ismert, kísérleti szinten van. A legtöbb megfigyelés a neutron kezeléssel gyűlt össze, amelyet azért adtak, mert a neutron hatását az oxigénhiány nem befolyásolja. A mellékhatások jelentősek, és az eredmények sem meggyőzők. A neutron és foton együttes kezelést is próbálták. Újabban a proton kezelés került az érdeklődés középpontjába, az előzetes eredmények ígértesek. Jóllehet, a részecskékkel történő besugárzással már vannak klinikai harmadik-szakasz vizsgálatok a nőgyógyászati onkológia területén is, ezek helye még távolról sem meghatározott.

A női nemi szervek daganatainak sugárkezelésére vonatkozó részletekbe menő megállapításokat nem ismételjük meg,

azokat hangsúlyozottan megtettük a megfelelő részben. Két dologra azonban célszerű újra felhívni a figyelmet: 1. Az esetek döntő többségében az üregi és a külső sugárkezelés együttes alkalmazása szükséges. 2. A hazánkban elterjedt és több mint fél évszázada minden méhnyak és méhtrák esetében rendszeres alkalmazott műtét előtti sugárkezelés nehezen indokolható, hátránya messze meghaladja feltételezett előnyeit. Lefoglalja a gépidőt, sok pénzbe kerül, és a nemzetközi, bizonyítékokra alapozott elvek szerint valójában felesleges. Műtét előtti sugárkezelés csak előrehaladt daganatok esetén indokolt szervmegmentés céljából, mint pl. a hólyagra terjedő szeméremtrák esetében. Ma már ilyenkor is az együttes gyógyszer-sugárkezelés vagy a sugár- és hőkezelés együttes alkalmazása javasolt. Minden szerv kezelésénél a daganatsejtek hatékony elpusztítása érdekében alapvetően fontos, hogy a kezelést a lehető legrövidebb idő alatt, megszakítás nélkül adjuk. A kezelés elhúzása vagy megszakítása szignifikánsan rontja a daganatpusztító hatást. Kívánatos lenne, hogy a kezelések a hét mindegyik napján megtörténjenek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerző hálás köszönetét fejezi ki Dr. Zoránd Pálnak, Dr. Polgár Istvánnak és Dr. Pesznyák Csillának a 9., 10., 11. ábrák rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

1. Smit BJ, Du Toit GC. The management of advanced and recurrent carcinoma of the cervix. *Nőgyógy Onkol* 1996; 1:180.
2. Orton GG, Seyedsadr M, Somnay A. Comparison of high and low dose rate remote afterloading and the importance of fractionation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 21:1425.
3. Delgado G, Goldson AL, Ashayeri E, Hill LT, Petrilli ES, Hatch KD. Intraoperative radiation in the treatment of advanced cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1984; 63:246.
4. Höckel M. Combined operative and radiotherapeutic treatment (CORT). *Nőgyógy Onkol* 1996; 1:33-38.
5. Rosenthal CJ, Rotman N, eds. Clinical applications of continuous infusion chemotherapy and concomitant radiation therapy. New York, Plenum Press, 1988.
6. Kleinberg MJ, Straughn JM, Alvarez RD. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for advanced cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: megjelenés alatt.
7. Van der Zee A, González DG, van Rhoon GC, van Dijk JDP, van Putten WLJ, Hart AAM, for the Dutch Deep Hyperthermia Group. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised multicentre trial. *Lancet* 2000; 355:1119.
8. Burnett AF, Coe FL, Klement V, O'Meara AT, Muderspach LI, Roma LD, Morrow PC. The use of a pelvic displacement prosthesis to exclude

the small intestine from the radiation field following radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2000; 79:438.

9. Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, Flannery JT. Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *NEJM* 1985; 312:541.
10. Holm LE. Cancer occurring after radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1303.
11. Arai T, Nakano T, Fukuhisa K, Kasamatsu T et al. Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1991; 67:398.
12. Smit BJ. Adjuvant pre- and postoperative radiation therapy, influence on negative prognostic factors – a review of the recent literature. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 6: megjelenés alatt.
13. Frankendal B. A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok sugárkezelésének jelenlegi helyzete. *Nőgyógy Onkol* 1998; 3:219-222.
14. Blake P. Current status a pre-operative and adjuvant radiotherapy in carcinoma of the cervix. *Nőgyógy Onkol* 1996; 2:162.
15. Yamazaki et al. Reduction of late complications after irregularly shaped four field whole pelvic irradiation using computed tomographic simulation compared with parallel opposed whole pelvic irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30:180-184.
16. Goff BA, Paley PJ. Prognostic significance of preirradiation surgical staging and adjuvant hysterectomy in carcinoma of the uterine cervix. *CME J Gynecol Oncol* 2001; 1: megjelenés alatt.
17. del Carmen MG, McIntyre J, Goodman AK. The role of intraoperative radiation therapy (IORT) in the treatment of locally advanced gynecologic malignancies. *Oncologist* 2000; 25:18.
18. Truskett ID, Constable WC. Management of carcinoma of the corpus uteri. *Am J Obst Gynecol* 1968; 101:689.
19. Bean HA, Bryant AS, Carmichael JA, Mallik A. Carcinoma of the endometrium in Saskatchewan: 1966 to 1971. *Gynecol Oncol* 1978; 6:503.
20. Lehoczy O, Bősze P, Ungár L, Tottossy B. Stage I endometrial carcinoma: Treatment of nonoperable patients with intracavitary radiation therapy alone. *Gynecol Oncol* 1991; 43:211-216.
21. Bősze P. The role of radiation therapy in the management of invasive squamous cell carcinoma of the vulva. *Nőgyógy Onkol* 1996. 2:116.
22. Girinski T, Rey A, Roach B, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinoma: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;20:35.
23. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 23:137.
24. Keane TJ, Fyles A, O'Sullivan B, Barton M, et al. The effect of treatment duration on local control of squamous carcinoma of the tonsil and carcinoma of the cervix. *Sem Rad Oncol* 1992; 2:26.
25. Fyles A, Keane TJ, Barton M, Simms J. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992; 25:273.
26. Duval PJ. Prognostic significance of radiation technique and prognostic factors for primary radiotherapy. *CME J Gynecol Oncol* 2001; megjelenés alatt.

P Á L Y Á Z A T I F E L H Í V Á S

Tisztelt Doktornő! Tisztelt Doktor Úr!

A Richter Gedeon Rt. pályázatot hirdet.

A pályázat témája:

Mycosyst-Gyno®-val kezelt esetek

Pályázni lehet eddig még nem publikált tudományos munkával (dolgozattal), amely később közleményként is megjelentethető. A vizsgálatok elvégzéséhez a szakirodalomban ismert módszerek alkalmazhatók.

A pályázatok elfogadásának feltétele: statisztikailag értékelhető számú beteg kezelésével szerzett tapasztalatok ismertetése vagy esettanulmány.

A pályázatokat felkért szakértők értékelik, a díjak odaítéléséről független bíráló bizottság dönt.

A pályázók vállalják, hogy a vizsgálat dokumentációjába a bíráló bizottság betekinthet. Eredményhirdetésre és díjátadásra 2001. második felében egy rendezvény keretén belül kerül sor. A helyszínről és az időpontról a pályázatban résztvevőket írásban értesítjük.

1.helyezett: 300.000 Ft értékű nyeremény

2.helyezett: 200.000 Ft értékű nyeremény

3.helyezett: 100.000 Ft értékű nyeremény

A jeligével ellátott pályaművek leadási határideje: **2001. május 31.**

A nevet, címet, munkahelyet, szakterületet lezárt borítékban kérjük mellékelni.

A pályázatot az alábbi címre kérjük küldeni:

Richter Gedeon Rt., Dr. Horváth Irén, 1103 Budapest, Gyömrői út 44.

A pályázattal kapcsolatos kérdéseire a fenti postai címen
vagy az alábbi helyeken kaphat választ:

Telefon: 431-4391, 431-5314 Fax: 431-4449 E-mail: iren.horvath@richter.hu

vagy forduljon a Richter Gedeon Rt. területi képviselőjéhez.



RICHTER GEDEON RT.

Beszámoló az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság 11. Kongresszusáról

(11th International Meeting of Gynaecological Oncology of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 11)

Az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság (European Society of Gynaecological Oncology, ESGO) elnökének kötelessége, hogy megszervezze a Társaság kongresszusát, amelyre két évenként kerül sor. Ennek köszönhetően szervezhette a beszámoló írója a Társaság 11. Kongresszusát (ESGO11) Budapesten 1999. május 8–12. között. A Kongresszus fővédnöke Göncz Árpád, a Magyar Köztársaság elnöke volt. Védnökei Dr. Gógl Árpád egészségügyi miniszter és Dr. Pokorni Zoltán oktatási miniszter voltak. A több, mint 800 résztvevő 57 országból jött. (Sajnálatos, hogy a jugoszláv háború miatt, közvetlenül 400 lemondás történt.) Közel 100 meghívott előadó a nőgyógyászati onkológia legrangosabb képviselőiből került ki. Ez biztosította a rendkívül magas szakmai színvonalat, amit mi sem bizonyít jobban, mint, hogy az előadások alatt több, mint 600 hallgató ült a Pesti Vigadó 130 éves hangverseny termében. A magyar romantikus építészetnek, Feszl Frigyes által megálmodott, nagymúltú helyisége, amelyben olyan zenészek hangversenyeztek, mint Liszt Ferenc, Wagner, Brahms, Saint-Saens, Debussy, Kodály Zoltán, Bartók Béla és a nőgyógyászati onkológia mai helyzetét bemutató előadások harmonikus kettőséget mutattak. A 19. század művészete és a 21. század tudománya együtt a tudomány és a kultúra szoros együttműködését igazolta.

A rendezők mindent elkövettek annak érdekében, hogy a legfontosabb európai és más nemzetközi szervezeteket bevonják a kongresszus szervezésébe, és ezáltal a nőgyógyászati onkológiának egy meghatározó jelentőségű fórumát teremtsék meg. Ez meg is valósult, és ezáltal nem csak a tudományos eszmecserének, hanem a szakmapolitikai, szervezési és képzési lehe-

tőségeknek is tág teret biztosítottak. A következő szervezetek vettek részt:

European Academy of Gynaecological Cancer (EAGC)
European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG)
European Gynaecological Oncology Trainees Group
European Institute of Oncology
European Organisation of Research and Treatment of Cancer, EORTC
European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN)
European School of Oncology (ESO)
European Society of Surgical Oncology (ESSO)
International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)
International Gynecologic Cancer Society (IGCS)
International Union Against Cancer (UICC)

A tudományos programot egy-egy témakört átfogó tudományos ülésekben szervezték. Ennek során a tárgyaló témákat az alaptól a gyakorlati klinikumig terjedően tárgyalták. A témákra vonatkozó álláspontot a kutatók mellett a klinikai onkológusok, a sugárkezelő orvosok, sebészek és a nőgyógyász onkológusok is kifejtették. Végeredményben egy valódi „szakszakma” megközelítés történt. A női nemi szervek daganatos megbetegedésein kívül az emlők daganatait is tárgyalták. Nem csak a megelőzés, kórismézés és kezelés lehetőségeit vitatták meg, de különös hangsúlyt fektettek a betegségek molekuláris genetikai hátterének feltárására is. Erőfeszítések történtek annak megállapítására, hogy ezeket, a daganatos betegségek megértését és kezelését forradalmasító új molekuláris szintű ismereteket, hogyan lehet már ma a mindennapi betegellátásban hasznosítani.

A plenáris ülések mellett szimpóziumokra, szabad előadásokra, néhány posztert bemutató előadásra, áttekintő előadásokra (keynote lectures) és egy új előadás formára (take home lecture) került sor. A szabad és a posztereket bemutató előadások-

Levelezési cím:

Prof. Dr. Bösze Péter

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály

Szent István Kórház

Budapest 1096, Nagyvárad tér 1.

Távbeszélő (36 1) 275 2172 Távmasoló (36 1) 275 2172

E-posta: bosze@matavnet.hu

kon kívül nem voltak párhuzamos ülések. Különös hangsúlyt kaptak a poszterek. Több, mint 400 összefoglaló érkezett, amelyeket a European Journal of Gynaecological Oncology egy különszámában jelentettünk meg. A Monduzzi Kiadó gondozásában (szerkesztők: Dr. Bősze Péter, Dr. Carlos F. de Oliveira, Dr. Tiziano Maggino, és Dr. Antonio Onnis) egy 290 oldalas Kongresszusi Könyv is kiadásra került.

A kongresszus megnyitását megelőző napon két ún. „kongresszus-előtti” tanfolyamra került sor az újonnan megalakult Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia szervezésében. Az egyik a molekuláris szintű rákgenetikai elváltozásokat tárgyalta („Emerging Role of Molecular Genetics in Clinical Gynecologic Cancer Management”, elnök: Dr. Andrew Berchuck) azal a céllal, hogy ezeket a gyakorló klinikus számára is érthetővé tegye. Ma már nem képzelhető el, hogy a daganatokat molekuláris biológiai ismeretek nélkül korszerűen lehessen kezelni. A daganat- orvos feladata, hogy a laboratóriumokban feltárt ismereteket közvetítse a betegek ellátásához, vagyis hidat képezzen a kutató és a beteg között. A másik tanfolyam a kolposzkópiának egy átfogó, az alapoktól a legújabb ismeretekig terjedő rendezvénye volt. Ennek a tanfolyamnak a szervezésében az International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, IFCCP is részt vett. A tanfolyamoknak több, mint 100 hallgatója volt, akik javasolták, hogy az elhangzottakat könyv formájában is közöljük. Ennek eredményeképpen az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia egy kolposzkópos könyvet fog megjelentetni 2001-ben „Course Book on Colposcopy” címmel.

A megnyitó ünnepségen a hangversenyterem teljesen megtelt. A hallgatóság a Domonkos Géza karmester vezette Danubius szimfonikus zenekar rövid, de nagyszerű hangversenyét élvezhette. Ezt követően Dr. Göncz Kinga, édesapja Göncz Árpád, a Magyar Köztársaság elnöke nevében köszöntötte és megnyitotta a Kongresszust. A rövid megnyitó beszédek után került sor az első áttekintő előadásra: „The Cutting Edge for the 21st Century”. George D. Wilbanks professzor ebben a költeményszerű előadásban felvázolta szakmánk jelenlegi és eljövendő képét, kissé kérdőre vonva önmagunkat, hogy mindent megtettünk-e, és képesek leszünk-e megtenni a ránk bízott betegek jobb ellátása érdekében. A megnyitó Antonio Onnis professzor, az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság alapítója köszöntésével és ünneplésével fejeződött be.

A Szülész és Nőgyógyász Világszövetség Stádium Bizottságával (FIGO Staging Committee) közösen szervezett szimpózium a női nemi szervi daganatok stádium beosztásának gyakorlati jelentőségével és ellentmondásaival foglalkozott. A szimpóziumot John L. Benedet professzor, a Stádium Bizottság elnöke irányította. Arra a kérdésre kerestünk választ, hogy mennyire jelent a stádium támpontot a kezelés meghatározásában, és milyen változtatások, illetve új irányok szükségesek. Prof. Dr. Bősze Péter annak a meggyőződésének adott hangot, hogy a kórjólati tényezőket nem szabad beleépíteni a stádium beosztásba,

mivel a molekuláris biológiai jellemzők klinikai alkalmazásával olyan mennyiségű kórjólati tényező kerül felismerésre, amely már a stádium beosztást áttekinthetetlené tenné. Véleménye szerint a daganatok stádiuma nem más, mint a daganatos betegség kiterjedésének osztályokba történő sorolása, amely tulajdonképpen egy nagyon fontos kórjólati tényező. Ennek alapján úgy gondolja, hogy ideje lenne, hogy a FIGO egy ún. Kórjólati Tényező Bizottságot (Prognostic Factor Committee-t) állítson fel. Paul Hermanek professzor, aki a UICC képviselőként vett részt, összehasonlította a FIGO stádium beosztást a TNM rendszerével, rámutatva azok előnyeire és hátrányaira.

Reggelként a tudományos előadásokat, egy új megoldásnak számító ülés „Highlights of yesterday” vezette be. Ennek során az előző napi előadások fontosabb mondanóit foglalták össze 20 perc alatt. Ez nagyon sikeresnek bizonyult nem csak azért, mert egy újabb lehetőség volt arra, hogy a tegnapi fontosabb adatait, következtéseit újra hallhassuk, hanem mert ezalatt a hallgatóság teljesen összegyűlt, és így a plenáris ülések, már indulástól telt házak mellett kezdődhettek.

Még négy áttekintő előadásra került sor. Az első a népességszaporodás, a nemi egyenlőség és az öregedő emberiség témájával foglalkozott. Ezt a kérdést filozofikus gondolatokkal átszőtt, tényekre alapozott adatokkal Diczfalussy Egon professzor, a Nobel-díj Bizottság tagja tárgyalta felejthetetlen előadásban. A közönséget ugyancsak lenyűgözte a személyes visszaemlékezésekkel tarkított, az emlé-megtartó kezelés megteremtéséhez vezető, vas logikával megtervezett vizsgálatok sorozatát bemutató előadás. Ebben tulajdonképpen Umberto Veronesi professzor saját tudományos életútját vázolta. A harmadik áttekintő előadásban Dr. Alberto Costa, az Európai Rák Iskola igazgatója az emlőrák megelőzésének mai helyzetét és a jövő irányait mutatta be. Végül Peter Heintz professzor, a Nemzetközi Nőgyógyász Rák Társaság elnöke, az eutanázia kérdésével foglalkozott, saját tapasztalatait osztotta meg a hallgatósággal. Az előadás sok gondolatot és kérdést vetett fel, hogy hogyan segítsünk azoknak a betegeknek, akik már túljutottak azon a ponton, amely után nincs visszatérés.

A Bristol-Myers Squibb Company, a kongresszus fő támogatója, egy szimpóziumot szervezett, amely a petefészekrák kezelésének új lehetőségeit elemezte. Nagyszerű előadók fejtették ki véleményüket az elsődleges és a kiújult megbetegedés kórjólati kezeléséről. Jan B. Vermorken professzor, a szimpózium elnöke, zárszavában gyakorlati útmutatót adott, amelynek értelmében a legeredményesebben akkor kezelhetjük betegeinket, ha a kezelést taxol-cisplatin/carboplatin együttes kezeléssel kezdjük. A szervezők a hallgatósággal együtt hálás köszönetüket fejezték ki a Bristol-Myers Squibb Company-nak, George Constantelisnek, a cég európai igazgatójának a nagyszerű szimpóziumért és a kongresszus támogatásáért.

Egy másik, az Orion Pharma International által támogatott szimpózium az antiösztrogének kérdést boncolta: „Antiestro-

gens: Hopes and Hazards". Általános ismertetések mellett részletesen hallhattunk a szelektív ösztrogén receptor bénítóról (SERM). Különös érdeklődést váltottak ki azok az előadások, amelyek az új antiösztrogénekkel, mint pl. a toremifene elért eredményekről számoltak be. A szimpózium elnökei Eckhardt Sándor és Robert C. Bast professzorok külön kiemelték, hogy ezeknek a készítményeknek már a mai gyakorlatban fontos helyük van. A szimpóziumért és a kongresszus támogatásáért hálás köszönet illeti Hajba Alajost és Dr. Adonyi Ágneszt.

Megfelelő képzés nélkül egyetlen szakma sem létezhet, ezért a képzés és gyakorlati oktatás kérdése az ESGO11 egyik legfontosabb része volt. Richard W. Beard professzor, az European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) elnöke vezette a nőgyógyászati onkológia európai képzésével foglalkozó – „European Trends in Gynaecological Oncology Training and Education” – szimpóziumot. Ezt a szimpóziumot a European Board and College of Obstetrics and Gynaecology-val közösen szerveztük. Nagy elismerést váltott ki a nőgyógyászati onkológia európai képzésének irányelveit – „Subspeciality Training Guidelines in Gynaecological Oncology” – bemutató előadás. A képzési irányelveket az EBCOG és az Európai Nőgyógyászati Onkológiai Társaság közösen állította össze. A képzés vonatkozásában egy másik fontos esemény, az Európai Nőgyógyász Onkológus Szakorvos Jelöltek Csoportjának első rendezvénye, „First Convention of the European Gynaecological Oncology Trainees Group” volt. Az előadók lelkesedéssel vázolták a jelenleg létező európai képzési programok előnyeit és korlátait. Annak a meggyőződésüknek adtak hangot, hogy a nőgyógyászati onkológiai szakképzés Európa minden országában elengedhetetlenül fontos. Nem vitatható, hogy szervezett nőgyógyászati onkológiai szakképzés nélkül nem lehet a női nemi szervek daganatos megbetegedéseiben szenvedő betegeket megfelelően ellátni. Ezen a területen az Egyesült Államokhoz viszonyítva 30 éves elmaradás van, ami megengedhetetlen. A szakképzés elengedhetetlen feltétele, hogy a szakmát az UEMS elismerje. Ennek nehézségeiről William Dunlop professzor számolt be. A nőgyógyászati onkológia hivatalos elismertetése céljából egy külön rendezvényt is szerveztünk, amelyen egy határozat született az UEMS részére, amelyet 17 ország irt alá.

A minőség biztosítás a képzésnek is elengedhetetlen feltétele. Ennek lehetőségeit és kívánalmait egy szimpózium külön tárgyalta Dr. Julietta Patnick és Dr. Chris de Wolf elnöklétével. Többek között a kérdés etikai oldala is elemzésre került a Helsinki deklaráció szellemében. Az előadók véleményét összefoglalóan az elnökök annak a meggyőződésüknek adtak hangot, miszerint a nőgyógyászati onkológia gyakorlati képzéséhez egy bizonyítékokra alapozott „Európai Irányelvek” – European guidelines – a minőség biztosítás területén is kívánatos.

A fogamzás és a daganatok kapcsolata több oldalról is megtárgyalásra került. Nagyon sikeres volt az a plenáris ülés, amelynek során azt vizsgálták, hogy a fogamzás és a megbetegedett

szervek megtartásának milyen lehetőségei vannak (Fertility and Organ Sparing Treatment of Invasive Gynaecological Cancer). Nem kevésbé izgalmas és gondolatébresztő volt az ovulációt serkentő gyógyszeres kezelés és a daganat keletkezés kockázatának kérdését vizsgáló előadás sorozat (Fertility Drugs and the Risk of Gynaecological Malignancies). Ahhoz, hogy ezen a területen végső álláspontot alakítsunk ki, még további vizsgálatok szükségesek. Szót kapott a gyermekkori daganatos betegségek sejtmérgező gyógyszeres kezelésének a későbbi fogamzásra kifejtett hatásának kérdése is. Úgy tűnik, hogy ez nem jelent komoly veszélyt.

A hormonpótló kezelés az idősödő hölgyek egyik legfontosabb kérdése. Újra és újra felmerül a kérdés, hogy milyen kapcsolat van a hormonpótló kezelés és daganatos betegségek között. Ebben a témakörben a világ vezető egyéniségei fejtették ki véleményüket. Az álláspontok még mindig nem egységesek, különösen a tartós hormonpótló kezelés és az emlőrák kockázatának megítélésében. Annyi azonban biztos, hogy az a régi „dogma”, miszerint a hormonpótló kezelés eredményesen kezelt emlőrákos vagy méhtrákos beteg esetében ellenjavallt, nem tartható. Ellenkezőleg, mint arra William Creasman professzor rámutatott, úgy tűnik, hogy a hormonpótló kezelés nem csak jobb általános állapotot biztosít és véd számos betegséggel szemben, hanem a daganatok kiújulásának kockázatát is csökkenti.

Az új kezelési lehetőségekkel és a sugárkezelés fejlődésével foglalkozó plenáris ülésen – „Novel Treatment Modalities and Perspectives in Radiotherapy” – szintén kiemelkedő előadásokat hallhattunk. A fényérzékenyítő és hőkezelést Alexander Kübler, illetve Gerd Schmitt professzorok tárgyalták. Az ülés elnöke, Ben J. Smit professzor, a sugárkezelés mai helyzetét foglalta össze, és rámutatott néhány újabb eljárásra, mint pl. sugár-sebészet (radiosurgery, photon radiosurgery system), sztereotaktikus és konformális sugárkezelés, fontosságára. Kifejtette, hogy az ezekben rejlő lehetőségeket jobban ki kellene használni.

A záró ünnepséget közvetlenül megelőző utolsó tudományos ülés az új típusú előadás forma, a „Take Home Lectures” volt. A „Vidd haza előadás” tulajdonképpen a mindennapi gyakorlatban alkalmazható tanácsokat tartalmazó, egy témát átfogó összefoglaló előadás. Meglehetősen sikeresnek mutatkozott, amit az is bizonyított, hogy a Kongresszus résztvevőinek nagy része az előadóteremben tartózkodott, jóllehet a kongresszus két utolsó előadására került sor. Az elsőt a Mayo Klinika professzora Dr. Javier Magrina tartotta. Az előadás címe: „Mit tegyünk és mit ne tegyünk a nőgyógyászati daganatok sebészetében?” (What should we do and should not do in surgery?). Mindnyájan nagyon sokat tanultunk, és valóban hasznos tanácsokkal térhettünk haza. A második „Vidd haza előadásban” Robert C. Bast professzor a molekuláris genetika eredményeinek gyakorlati alkalmazását tekintette át – „Future perspectives in treating gynecologic cancer: message from the labora-

ories". Mindnyájan lebilincselve hallgattuk, hogy a rákos betegségek ellátását alapjaiban megváltoztató molekuláris szintű kutatási eredmények milyen új utakat nyitnak meg. Reményekkel és várakozással telten vittük haza tanácsait.

Az előadások rendkívüli színvonala miatt kívánatosnak tűnt, hogy azok egy részét teljes dolgozat formájában közöljük. Ennek érdekében e sorok írója, mint a European Journal of Gynaecological Oncology egyik főszerkesztője, az újságban egy rovatot nyitott „Distinguished expert series” cím alatt. A dolgozatok folyamatosan ebben jelennek meg.

A Kongresszus során még két nagyon fontos esemény történt. Az egyik az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia, European Academy of Gynaecological Cancer, EAGC megalapítása volt. Ennek részleteiről később számolunk be.

A másik egy vélemény egyeztető rendezvény volt, amelyre az ESGO11 előtti napon került sor. Az Európai Nőgyógyászati Onkológia Társaság „Prognostic factor” Bizottsága (ESGO Prognostic Factor Committee) szervezésében a hámeredetű petefészekrák kórijóslati tényezőit tárgyalták. A szerző, mint az ESGO Prognostic Factor Committee elnöke, egy két részből álló tervet dolgozott ki, és meghívta a szakma legrangosabb képviselőit, hogy egy-egy kórijóslati tényezőről átfogó közleményt irjanak. Ezek a dolgozatok a CME Journal of Gynecologic

Oncology-ban kerültek közlésre. A különböző kórijóslati tényezőket csoportosítottuk. Az egyes csoportokba tartozó kórijóslati tényezőket egy-egy szerző fogta össze, akik a többi résztvevővel történt egyeztetés után megfogalmazták a konszenzus javaslatokat. Ezeket a javaslatokat is minden résztvevő írásban véleményezte. A végső egyeztető ülésre csak ezek után került sor, ahol közös álláspont alakult ki, és a megfogalmazott állásfoglalások jóváhagyást nyertek. Ebben a munkában közel százan vettek részt a világ minden tájáról. Az állásfoglalások a CME Journal of Gynecologic Oncology-ban és a European Journal of Gynaecological Oncology-ban kerülnek közlésre.

Magától értetődően nem lehet minden eseményről hírt adni, és csak bocsánatot kérhetünk azoktól, akiknek a munkájáról nem számoltunk be. Ez semmilyen körülmények között nem jelenti azt, hogy ezek a teljesítmények kevésbé lennének fontosak, mint azok, amelyeket fentebb említettünk. A Kongresszus sikere a közreműködőknek – előadók, elnökök és szervezők egyaránt – köszönhető. Ők teremtették meg a lehetőségét annak, hogy az 57 országból idejövők eszmét cserélhettek, és élményekben és tudásban gyarapodva térhettek haza. Köszönet mindnyájuknak.

Bösze Péter

az ESGO 11 elnöke

a European Society of Gynaecological Oncology volt elnöke

Telviran[®]

Aciklovir



Hatékony, szisztémás,
antivirális kezelés



RENDEZVÉNY HÍRMONDÓ

2001. április 7.

IX. Nemzeti Rákellenes Nap

Szeged

Jelentkezés: Dr. Czigner Jenő, Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Fül-orr-gégészeti Klinika, 6720 Szeged, Tisza Lajos krt. 111.

Távbeszélő (62) 545 310

2001. április 14.

Mit kell tudni a klinikai gyógyszervizsgálatokról (GLP)?

Budapest

Jelentkezés: Dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78/A.

Távbeszélő (1) 314 4671, E-posta dank@radi.sote.hu

2001. április 21–24.

12th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO 12

Venice, Italy

Jelentkezés: Congress Secretariat ESGO 12, Key Congress & Communication, Via dei Tadi, 21, 35139 Padova, Italy

Távbeszélő + 39 049 659330, Távmásoló + 39 049 8763081, E-posta esgo@keycongress.com, Honlap <http://www.esgo.com>, <http://www.keycongress.com>

2001. április 25–29.

83rd Annual Meeting of the American Radium Society, ARS

Coronado, California, USA

Jelentkezés: Chairman, Resident Awards Committee, American Radium Society, Oak Brook, IL 60523-2251, USA

Távbeszélő + 1 630 368 3769, Távmásoló + 1 630 590 7708, E-posta ars@arsna.org

2001. május 23–25.

Magyar Kemoterápiás Társaság XVI. Konferenciája

Hajdúszoboszló, Hotel Béke

Jelentkezés: Szabó Ildikó, Debreceni Egyetem ÁOK, Gyógyszertani Intézet, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Távbeszélő/Távmásoló (52) 427 899, (52) 314 912

2001. május 25–27.

International Congress of Gynecological Oncology – „Ovarian Cancer”

Poznan, Poland

Jelentkezés: Chairman, International Congress of Gynecological Oncology – “Ovarian Cancer”, Division of Gynecological

Oncology, Department of Gynecology and Obstetrics, ul. Polna 33, Poznan 60535, Poland
Távbeszélő + 48 61 841 9465

2001. május 27–31.

14th International Congress of Cytology

Amsterdam, The Netherlands

Jelentkezés: Cytology Congress 2001 Secretariat, Congrex Holland BV, P.O.Box 302, 100 AH, Amsterdam, The Netherlands

Távbeszélő + 31 20 5040 202, Távmásoló + 31 20 5040 225, E-posta cytologyreg@congrex.nl (csak regisztrációra), cytology@congrex.nl (fővilágosításért)

2001. június 6–9.

The 16th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EAGO/EBCOG)

Malmö, Sweden

Jelentkezés: EAGO 2001, Malmö Kongressbyrå AB, Östergatan 3, S-21125 Malmö, Sweden

Távbeszélő + 46 40 258 550, Távmásoló + 46 40 258 559, E-posta kongress@telia.com, Honlap <http://www.malmo-congress.com>

2001. június 8–9.

Magyar Humángenetikusok Konferenciája

Debrecen

Jelentkezés: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekklinika Titkárság, 4012 Debrecen, Pf. 32.

Távbeszélő/Távmásoló (52) 414 992

2001. június 8–10.

First Interbalkan Seminar on Colorectal Cancer

Athens, Greece

Jelentkezés: Erasmus Conferences Tours & Travel Ltd., 99, Dinokratous str, 11521 Athens, Greece

Távbeszélő + 30 1 7257 693, Távmásoló + 31 1 7257 532

2001. június 14–15.

A Magyar Nőorvos Társaság Infektológiai Szekciójának II. Kongresszusa

Győr

Jelentkezés: MedCongress Kft., 2500 Esztergom, Pf. 18.

Távbeszélő (33) 417 619 vagy (33) 316 421, E-posta h9383lis@ella.hu

A kéziratokkal kapcsolatos tudnivalók

A KÉZIRATOK ELKÜLDÉSE A kéziratok teljes anyagát ábrákkal, táblázatokkal együtt két példányban a főszerkesztő címére (Prof. Dr. Bősze Péter, 1301 Budapest, Pf. 46. Tel/fax (36 1) 275-2172, e-posta: bosze@matavnet.hu) kérjük küldeni. Amennyiben erre a szerzőknek lehetőségük van, a kéziratok anyagát a számítógépes szerkesztés megkönnyítése és a szerkesztésből eredő hibaforrások csökkentése céljából egy megfelelően jelzett mágneslemezen (3 1/2 disk, IBM MS-DOS) is küldjék el. Mágneslemez helyett a kéziratok anyaga e-postán is küldhető. Az eredeti kézirat minden esetben szükséges. A kéziratokat kísérlével együtt kell küldeni.

KÍSÉRŐLEVÉL A kísérlőlevél tartalmazza a szerzők nevét, a közlemény címét és a levelező szerző adatait (név, munkahely, postacím, távbeszélő, távmásoló, e-posta). A kísérlőlevél aláírásával a levelező szerző kijelenti, hogy a mellékelt munka más helyen nem került és nem is fog közlésre kerülni. Ugyanannak a közleménynek idegen nyelvű folyóiratban történő megjelenítése csak a szerkesztőség írásbeli beleegyezésével történhet. A levelező szerző a kísérlőlevél aláírásával kijelenti továbbá, hogy a kézirat közlését a társszerzők a kéziratban foglaltak szerint jóváhagyták, a „személyes közlésbe” (personal communication) az idézett szerző beleegyezett, és hogy a szerzők a szerzői jogot átruházzák a szerkesztőségre.

A KÉZIRATTAL KAPCSOLATOS FORMAI KÖVETELMÉNYEK A kézirat formája feleljen meg a nemzetközileg elfogadott, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Ann Intern Med 1988; 108:258-265) előírásoknak.

GÉPELÉS Ha a kézirat szövegszerkesztővel készült, a kívánt jelölések, pl. kiemelés, dőlt betű stb. a szövegszerkesztővel megoldhatók. Magyar ékezetes betűket használjunk. Hagyományos gépelés esetén kérjük a megfelelő részt aláhúzni és a szöveg szélén a kívánalmakat írásban megadni, pl. apró, félkövér vagy dőlt betű, aláhúzni stb. Gépelés vagy nyomtatás mindig csak egy oldalon történjék.

CÍMOLDAL A címoldal tartalmazza a közlemény címét, alatta a szerzők teljes nevét, a szerzők munkahelyét (az osztály vagy intézet vezetőjének nevét nem kell külön megadni), egy 50 karakternél nem hosszabb, rövidített címet és a levelező szerző postacímét, telefonszámát.

MÁSODIK OLDAL A második oldal egy magyar nyelvű összefoglalót és 3-4 kulcsszót tartalmazzon. A kulcsszavak csak az Index Medicus Medical Subject Headings szavai közül kerülhetnek ki. A harmadik oldalon az összefoglalónak és a kulcsszavaknak az angol nyelvű változatát kell megadni. Az angol nyelvű összefoglalóban szerepeljen a dolgozat angol címe és a szerzők neve is.

SZÖVEG Az eredeti közleményeket hagyományos módon: Bevezetés, Anyag és Módszer (vagy betegek és vizsgáló módszerek/kezelések stb.), Eredmények, Megbeszélés, Irodalom részekre kell tagolni. Esetismertetés esetén a közleményt Bevezetés, Esetismertetés, Megbeszélés és Irodalom részekre bontjuk. Minden más esetben a közlemény felépítését a szerzők választják meg. Az irodalmi hivatkozások azonban mindig a közlemény végére kerüljenek.

IRODALOM Az irodalom idézése a szövegben zárójelbe tett arab számokkal történjen a hivatkozás előfordulásának sorrendjében, és nem abc szerint. A szövegben a szerzők nevét dőlt betűvel írjuk, ilyenkor a vonatkozó szám a szerző neve után jön. Ha a szerző neve nem szerepel a mondatban, a hivatkozási szám a mondat végére, de még a pont elé kerül. A hivatkozási számot csak akkor kell a pont után tenni, ha az egész bekezdésre vonatkozik. Az irodalmi adatokat az „irodalom” részben, amely a szöveges rész után következik, az idézés sorrendjében írjuk, az alábbiak szerint.

FOLYÓIRAT ÉS KÜLÖNSZÁM Monaghan JM. The role of surgery in the management of granulosa cell tumours of the ovary. CME J Gynecol Oncol 1996; 1:116.

Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1980; 138:813.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987; 60:2035.

Magrina JF. Intestinal surgery in gynecologic malignancies. Magy Nőorv L 1995; 58 (Suppl. 2):55.

KÖNYV László J, Gaál M. Nőgyógyászati patológia. 2. kiadás, Budapest, Medicina Könyvkiadó, 1976: 33.

KÖNYVFEJEZET Egyed J. Diabetes és terhesség. In: Doszpod J, szerk. A szülészeti és nőgyógyászati aktuális kérdései. Budapest, OTKI, 1982: 87.

Az irodalmi hivatkozások pontosságáért a szerzők felelősek. Ha a szerzők száma hat vagy annál kevesebb, az összes szerző nevét soroljuk fel. Ha hatnál több, csak az első hatét, és utána az „és mtsai” (idegen nyelvű közlemény esetén „et al”) kifejezést írjuk. Egyszavas folyóiratok nevét teljesen ki kell írni, egyébként a folyóiratok nemzetközileg elfogadott rövidítéseit alkalmazzuk, amelyet az Index Medicus tartalmaz. A Nőgyógyászati Onkológia rövidítése: Nőgyógy Onkol.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A köszönetnyilvánítást az irodalom után írjuk.

TÁBLÁZATOK A szövegben a táblázatok számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk, pl. (1. táblázat, Table 1). A táblázatokat a táblázat felett megszámozva, külön oldalon kérjük. A számozás után a táblázat címe következik. A táblázat alá rövid magyarázó szöveg kerül. Ide írjuk megfelelő jelöléssel a táblázatban előforduló rövidítések magyarázatát is. Más szerzőktől vett táblázatok csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők.

ÁBRÁK Mindig az eredeti ábrákat, fényképeket kell beküldeni két példányban. A szövegben az ábrák számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk, pl. (1. ábra, Figure 1). Az ábrák hátoldalán vékony ceruzával vagy ragasztható cédulán tüntessük fel a sorszámot, a szerző nevét és az ábra irányát kis nyíl segítségével. Kontrasztos, jó minőségű fekete-fehér fényképeket kell küldeni. Szükség esetén színes képet is elfogadunk. A rajzolt ábrák fekete tintával fehér háttér előtt készüljenek. Az ábraaláírásokat külön lapon kérjük. Ebben az ábrán használt jelzések magyarázatát is adjuk meg. Más szerzőktől vett ábrák csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők. A beküldött ábrákat csak a szerzők külön kérésére küldjük vissza.

MÉRTÉKEGYSÉG A mértékegységeket „méter rendszerben”, SI egységekben kell megadni.

RÖVIDÍTÉSEK A rövidítéseket a szövegben először jelentésük teljes kiírása után zárójelben adjuk meg, és csak ezután használjuk önállóan. Az összefoglalóban (Abstract) ne legyen rövidítés.

HELYESÍRÁS Törekedjünk magyar orvosi kifejezések használatára, az idegen kifejezéseket, amikor csak lehet, kerüljük el. Az orvosi kifejezések magyarítása kívánatos. Nem magyar eredetű szavak írása az eredeti írásmód szerint történjen. Magyaros helyesírással csak a köznyelvben meghonosodott (pl. krónikus, akut) szakkifejezéseket írjuk. Egyazon közleményben következetesen, egységesen kell alkalmazni a magyaros vagy a klasszikus írásmódot. Angol nyelvű szövegben az angol és az amerikai helyesírás is alkalmazható.

Instructions to authors

The original manuscript – together with a cover letter – must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bősze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary, Tel/Fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@matavnet.hu). Authors are encouraged to e-mail their manuscripts or submit them on a floppy disk with adequate labeling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy printout must be sent (v.c.), as well. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, and is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any person cited as a source of personal communication has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decisions will be based on peer review.

Articles and any other material published in the *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* (Hu J Gynecol Oncol) represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors or the Publisher.

FORM OF A MANUSCRIPT

The *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* guidelines are based on instructions set forth in the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals** (Ann Intern Med 1988; 108:258-265).

TITLE PAGE The title page should contain the article title followed by the author's first, middle and last names, residence of the author(s) (the name of the head or director of the department or institution is not required), a short running head of not more than 50 characters, and the complete mailing address including e-mail and telephone numbers of the single author to whom correspondence should be sent. **Page 2** should contain a short abstract followed by 3 to 4 key words for index purposes.

TEXT Original articles should incorporate the following sections: Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion and References. The organization of the text of review papers is up to the author(s). However, all articles should contain References. *Acknowledgements* follow the References. Pages should be numbered in succession, the title page being page one.

REFERENCES These should be numbered in the order in which they are cited in the text by Arabic numerals in brackets (1), (2-5). When the name(s) of the author(s) is in the text, the reference number comes right after it, e.g. *Omnis* (7), or *Gorins et al.* (5); if not, it should be written at the end of the sentence before the full stop. References are listed in a separate section as illustrated in the following examples:

JOURNAL ARTICLE AND SUPPLEMENT Monaghan JM. The role of surgery in the management of granulosa cell tumours of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 1996; 1:116.

Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:813.

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60:2035.

Magrina JF. Intestinal surgery in gynecologic malignancies. *Magy Nőorv L* 1995; 58 (Suppl. 2):55.

BOOK DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 3rd edn. St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1989: 211.

CHAPTER IN A BOOK Schwartz PE, Naftolin F. Hormone therapy. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. 2nd edn. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994: 613.

Accuracy of reference data is the responsibility of the author(s). All authors should be listed when there are six or less; with seven or more the first six should be given followed by "et al.". Single word journal titles should be spelled out, all authors should be abbreviated according to the instructions of Index Medicus.

TABLES Tables are numbered consecutively using Arabic numerals in brackets (*Table 1*), in the order cited in the text. They should be typed double-spaced on separate pages and should be accompanied by a short caption. All abbreviations should be explained in a footnote.

FIGURES The original illustrations and line drawings should be submitted and numbered using Arabic numerals in brackets (*Figure 1*) consecutively as they appear in the text. Line drawings should be in black ink on a white background or clear glossy prints, with lettering of high standard and large enough to be legible when reduced. Color or black-and-white photographic prints must be glossy and provide sharp contrast. Color illustrations are accepted when appropriate. On the back of each illustration or on a label affixed to the back of each figure indicate the author's last name, figure number and the "top" with an arrow. Never use labels on color figures, and never use ink on the front or back of any figures. Captions should be on a separate page and should include the figure number and a brief description of the illustration. Explain all symbols used in the illustration. Scale bars (when appropriate) should be provided on the photographs. Figures that are reproduced from another published source require written permission from the authors and copyright holders. Submitted illustrations are returned on request only.

UNITS All measurements should be in metric, SI units.

ABBREVIATIONS Abbreviations must be written in full when first mentioned in the text.

SPELLING Both American and English spelling are accepted.

EDITORIAL ASSISTANCE This courtesy will be extended to authors who have difficulty with the English language. Corrected manuscripts will be returned to the authors for their approval. The aim of the English Language Editorial Service is to ensure a uniformly high standard of presentation for all published material.

ADVERTISEMENT For information about advertising in the *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology*, please contact the Editor-in-Chief (Péter Bősze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary, Tel/Fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@matavnet.hu).

CÉLKITŰZÉS ÉS INFORMÁCIÓ A **Nőgyógyászati Onkológia** a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja. Azal a céllal jött létre, hogy a nőgyógyászati onkológiának, a szülészet-nőgyógyászat és az onkológia önálló szakmájának hazánkban is tudományos fórumot teremtsen. Nőgyógyászati onkológiai folyóirat más országokban és nemzetközi szerkesztésben már évtizedek óta létezik, ezért a **Nőgyógyászati Onkológia** megjelenítése az orvostudományban ezen a területén a haladó világhoz történő felzárkózásunkat jelenti. A szakmai célkitűzések mellett a magyar orvosi nyelv művelése, jobbítása is a lap alapvető feladata.

A **Nőgyógyászati Onkológia** a női nemi szervek, az emlők és a határterületek daganatos megbetegedéseivel, valamint az ezekhez kapcsolódó általános, elméleti és gyakorlati kérdésekkel foglalkozik. Targyalja továbbá a nőgyógyászati onkológiát, mint szakmát, beleértve a szervezési, a képzési és az anyagi megfontolásokat is. A lap eredeti összefoglaló és szerkesztőségi közleményeket, esetismertetések és beszámolókat közöl. Különös hangsúlyt fektet a képzésre, amelyet nemcsak elméleti, de gyakorlati szinten is meg kíván valósítani. Orvostörténeti ismereteket ad annak tudatában, hogy nincs jelen és jövő

SCOPE AND INFORMATION With the rapid advances of radical surgery, clinical technologies, anesthesia, modern blood banks, antibiotics, medical oncology and radiotherapy, and with the explosion of molecular biology, it has been recognized that the usual training of gynecologists-obstetricians was insufficient to provide optimal care for patients with malignancies of the female genital tract and breast cancer. This recognition has led to the development of the subspecialty of gynecologic oncology with board certification in many countries worldwide.

Since the establishment of our specialty, a plethora of information has been accumulated with the recognition that in the rapidly expanding field of gynecologic oncology it is becoming almost impossible to be up-to-date with issues of concern. The spectrum of gynecologic oncology is broadening each day and includes among others advanced surgery, fundamental understanding and practice of drug and radiation therapy and an in-depth knowledge in pathology and molecular biology. The gynecologic oncologists should keep pace with these exciting basic and clinical advances. The explosion of scientific information brought about by molecular and cellular biology should be reflected in patient's care at bedside. Cancer treatment and molecular biology cannot be separated any longer. These are some of the major reasons of establishing national and international journals devoted to gynecologic oncology.

In Hungary, gynecologic oncology has been officially recognized as a specialty of obstetrics and gynecology. This was followed by the foundation of the Hungarian Society of Gynecologic Oncology in 1991. During the last 5 years, there has been a growing need for a national venue for publications focusing on clinical and basic gynecologic oncology, thus, the foundation of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** with the aim of providing a sole forum for gynecologic oncology in Hungary. The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is the official journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will provide a national archive to high quality papers that deal with tumors of

a gyökerek ismerete nélkül. Társasági hírek, kritikák, megemlékezések, események ismertetése és más hírdetés a folyóirat szerves részét képezik. Határterületi kérdések és betegjátékozatok szintén a célkitűzések közé tartoznak. A **Nőgyógyászati Onkológia**, mint a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja, a Társaság állásfoglalásait, hírleveleit és más kiadványait is közli.

A felkért közlemények kivételével minden közlést két bíráló véleményez. Ennek alapján a **Nőgyógyászati Onkológia** is az ún. „bírálóan átnézett” (peer-reviewed) folyóiratok közé tartozik. A bírálók javaslatot tesznek módosításokra és a közlemény elfogadására vagy elutasítására, amelyet a szerkesztőség messzemenően figyelembe vesz. A bírálók személyét nem fedjük fel. **A közleményekben megfogalmazott vélemények, javaslatok nem a szerkesztőség, hanem a szerzők véleményét, állásfoglalását jelentik.**

A **Nőgyógyászati Onkológia** alapvetően magyar nyelvű. A kis népek létezése azonban megköveteli a kétnyelvűséget, ezért a lapban a közlemények összefoglalóját és a fontosabb adatokat angol nyelven is ismertetjük. Elfogadjunk angol nyelvű közleményeket, egy-egy nemzetközi rendezvény előadásait pedig teljes egészében angolul adjuk közre.

female genital tract and related organs, and with the benign and malignant diseases of the breasts. Reports of investigations relating to any aspect of these fields, including etiology, epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, follow-up and basic science will be considered. Such contributions may come from any of the disciplines with interests in gynecologic oncology.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will publish original articles, invited reviews, brief reports, papers focusing on the history and on the professional aspect of the specialty, news, comments, critique, book reviews and letters. Education with particular emphasis on continuing medical education is one of the major aims of the journal.

The language of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is basically Hungarian. However, papers written in English will also be accepted.

The original manuscript together with a cover letter must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bősze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary. Tel/fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@matavnet.hu). The authors are encouraged to e-mail their manuscript or submit the article on a floppy disk with adequate labelling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy print-out must accompany. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and the cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, that it is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any person cited as a source of personal communication has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decision will be based on peer review.

Articles and any other material published in the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors and the Publisher.

