



# NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos tudományos folyóirata

Főszerkesztő: Bősze Péter dr.

## TARTALOM

<b>MEGEMLÉKEZÉSEK</b>	Prof. Dr. Keller Gábor és Dr. Elek Gábor	226
<b>EREDETI KÖZLEMÉNY</b>	A transversus és rectus abdominis musculo-peritonealis (TRAMP) összetett lebeny: anatómiai megfontolások és vulvovaginalis reconstructio kapcsán szerzett első klinikai tapasztalatok Michel Höckel, M.D., Moritz Konerding, M.D., Margarete Mitze, M.D., Karlheinz Schlenger, M.D.	229
<b>ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK</b>	A rákbetegség kombinált gyógyszeres és sugárkezelése Ian F. Tannock, M.D.	242
	Current status of concurrent chemo-radiation and neoadjuvant therapy in gynecologic malignancies Richard H. Greiner, M.D.	254
	Current status of preoperative and adjuvant radiation therapy in cervical cancer Richard H. Greiner, M.D.	261
	Hereditary forms of breast cancer Chris Theodossiou, M.D., Paul Schwarzenberger, M.D., David V. Schapira, MB.	266
	A méhestrák hormonális kezelésének lehetőségei Thurzó László dr.	271
	A fogamzásgátló tabletták alkalmazásának lehetőségei a daganatok és más betegségek megelőzésében és kezelésében Bősze Péter dr.	281
<b>FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS</b>	Drénezés, varratok, kötözés Póka Róbert dr.	290
	A perioperatív antibiotikum profilaxis alapelvei Printz Gyula dr.	293
	Antibiotikus profilaxis nőgyógyászati műtétekben Siklós Pál dr.	296
<b>FIGYELEM FELKELTÉS</b>	A nemi érintkezéssel közvetített hepatitis fertőzésekről Horváth Attila dr.	307
	A hepatitis elleni védőoltásokról Budai József dr.	310
<b>TÁRSASÁGI HÍREK</b>	A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának munkája	312

**A Magyar  
Nőgyógyász  
Onkológusok  
Társaságának  
vezetősége**

**ÖRÖKÖS TISZTELETBELI ELNÖK**

Prof. Dr. Gáti István

**ELNÖK**

Prof. Dr. Bősze Péter

**TITKÁR**

Prof. Dr. Gardó Sándor

**TAGOK**

Dr. Berbik István,  
Prof. Dr. Bodó Miklós,  
Prof. Dr. Doszpod József,  
Prof. Dr. Eckhardt Sándor,  
Dr. Hernádi Zoltán,  
Dr. Karácsony István,  
Prof. Dr. Kovács László,  
Dr. Krommer Károly,  
Prof. Dr. Papp Zoltán,  
Dr. Ungár László



A logot Mátyássy László tervezte. Egy nyolcszögből (octogon) és egy mandula alakú részből az ún. mandorla-ból áll. Az octogon, 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 octagon and a mandorla. Octagon 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*

**SZERKESZTŐBIZOTTSÁG**

*Editorial Board*

Dr. Artner Attila, Dr. Berbik István,  
Prof. Dr. Bodó Miklós, Dr. Borsi Máté,  
Prof. Dr. Doszpod József, Prof. Dr. Eckhardt  
Sándor, Prof. Dr. Gardó Sándor, Dr. Hernádi  
Zoltán, Dr. Karácsony István, Prof. Dr. Kovács  
László, Dr. Krommer Károly, Dr. Krivácsi  
Gábor, 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 1400 példányban. Kiadó: Primed-X Kiadó Cím: 1301 Budapest, Pf. 46. Tel/fax: (36 1) 275-2172. Szedés, tördelés, nyomdai kivitelezés: PRO-PLUS Szolgáltató Kft., Budapest.

**Előfizetés.** Előfizetési díj egy évre egyéneknek 1000 Ft + 12% ÁFA, közületeknek 3000 Ft + 12% ÁFA. A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága a tagsági díj befizetése esetén a lapot tagjainak térítésmentesen megküldi.

**Hirdetés.** Tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz.

**Szerzői jog és másolás.** Minden jog fenntartva. A lapban megjelent valamennyi frásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármilyen formában történő másolásához, felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez 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.

## CONTENTS

<b>IN MEMORIAM</b>	<i>Gábor Keller, M.D. and Gábor Elek, M.D.</i>	226
<b>ORIGINAL PAPER</b>	<b>The transversus and rectus abdominis musculoperitoneal (TRAMP) composite flap: Anatomical basis and first clinical experience with its use in vulvovaginal reconstruction</b> <i>Michel Höckel, M.D., Moritz Konerding, M.D., Margarete Mitze, M.D., Karlheinz Schlenger, M.D.</i>	229
<b>REVIEW PAPERS</b>	<b>The treatment of cancer with radiation and drugs</b> <i>Ian F. Tannock, M.D.</i>	242
	<b>Current status of concurrent chemo-radiation and neoadjuvant therapy in gynecologic malignancies</b> <i>Richard H. Greiner, M.D.</i>	254
	<b>Current status of preoperative and adjuvant radiation therapy in cervical cancer</b> <i>Richard H. Greiner, M.D.</i>	261
	<b>Hereditary forms of breast cancer</b> <i>Chris Theodossiou, M.D., Paul Schwarzenberger, M.D., David V. Schapira, MB.</i>	266
	<b>Hormonal treatment of endometrial carcinoma</b> <i>László Thurzó, M.D.</i>	271
	<b>Non-contraceptive benefits of oral contraception</b> <i>Péter Bősze, M.D.</i>	281
<b>CONTINUING MEDICAL EDUCATION</b>	<b>Drainage, sutures, and wound care</b> <i>Róbert Póka, M.D.</i>	290
	<b>Basic principles of perioperative antibiotic prophylaxis</b> <i>Gyula Printz, M.D.</i>	293
	<b>Antibiotic prophylaxis in gynecologic surgery</b> <i>Pál Siklós, M.D.</i>	296
<b>CURRENT INTEREST</b>	<b>Hepatitis as STD</b> <i>Attila Horváth, M.D.</i>	307
	<b>Vaccination against hepatitis</b> <i>József Budai, M.D.</i>	310
<b>REPORTS</b>	<b>Hungarian Society of Gynecologic Oncology</b>	312

# In memoriam

## Dr. Keller Gábor

EGYETEMI TANÁR

(1926–1992)



1926. január 1-jén született Budapesten. Egyetemi tanulmányait a Pécsi Orvostudományi Egyetemen végezte. Már diákévei alatt externistaként az Anatómiai Intézetben dr. Szentágotai János professzor mellett dolgozott.

Diplomáját 1956-ban szerezte. Bár az Anatómiai Intézetben nagy lelkesedéssel végezte első kísérletes munkáit, érdeklődése mégis inkább a klinikum, a beteg ember felé irányult. Orvosi tevékenységét a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán dr. Lajos László professzor útmutatásai szerint kezdte el. 1960-ban szülészeti-nőgyógyászati szakorvosi képesítést szerzett. Hamar felébredt érdeklődése a rosszindulatú női nemiszervi daganatos megbetegedések iránt. Bár jó manualitása, szorgalma révén rövid idő alatt jelentős szülészeti gyakorlatra tett szert, e tevékenységét mégis abbahagyta, hogy teljes energiáját a daganatos betegek minél eredményesebb gyógyításának szentelhesse. 1964-ben onko-radiológiai szakképesítést is szerzett, majd az akkor megalakult Röntgenklinika állományába került, bár folyamatosan a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika rádium osztályának, ill. az Egyetemhez tartozó regionális nőgyógyászati onkológiai centrumnak a vezetője volt. 1986-ban visszakerült a Női Klinika állományába, ahol 1987. július 1-jével egyetemi tanárnak

nevezték ki. Elévülhetetlen érdemeket szerzett a POTE Egészségügyi Főiskolájának a megszervezésében és beindításában, amelyet 1989-1991 között megbízott vezetőként irányított.

Szenvedélyesen oktatta az orvostanhallgatókat, szakorvosjelölteket ill. a klinikán továbbképzésben résztvevő kollégákat. Karizmatikus, magával ragadó előadásmódja medikus-generációkba ültette a sokszor reménytelennek látszó megbetegedések gyógyításába vetett hitét.

Nagy súlyt helyezett a kutatásra. Fő érdeklődési területe a nőgyógyászati daganatok közül elsősorban a méhtrákókok diagnosztikája és terápiája. E témakörben védte meg 1976-ban kandidátusi értekezését. Publikációinak a száma meghaladja a 70-et. Felkészültségével, nagy áttekintő képességével a fiatalabb munkatársainak értékes segítséget nyújtott a közlemények összeállításában, megírásában.

Tagja volt a Magyar Nőorvosok, Radiológusok és Onkológusok Társaságának, helyet foglalt a Nőorvos Társaság Cervixpatológiai Sectio-jának a vezetőségében, Szakmai összejövetelek prominens előadója; bizonyára sokan emlékeznek még konstruktív hozzászólásaira, higgadt érvelésére.

Megszámlálhatatlan azoknak a betegeknek a száma, akiket nagy empátiával gyógyított, s ha már minden hiábavaló volt, mert segíteni nem lehetett, mély humánussal, szóval, egy-egy kedves mosollyal mindig adott reményt. Csak őt nem lehetett meggyógyítani. Életét áldozta mások gyógyulásáért. Súlyos betegségének, az akut leukæmiának a kialakulásában jelentős szerepe lehetett a 33 éven át – korábban megfelelő sugárvédelem nélkül – végzett rádiumkezeléseknek. 1992. június 22-én hunyt el. Őrizzük meg emlékét szeretettel!

*Krommer Károly dr.*

# In memoriam

## Dr. Elek Gábor

FŐORVOS

(1937–1995)



1937. február 7-én született Budapesten. Elemi iskolai tanulmányait részben itt, részben Gödöllőn végezte, ahol a francia nyelv tanulása mellett a francia kultúra híve lett.

Középiskolába és egyetemre Budapesten járt. Egyetemi éve alatt aktív munkatársa volt az Orvosegyetem című lapnak, melyben több cikke jelent meg.

1961-től a győri kórház szülészeti osztályán dolgozott. 1963-tól a budapesti Margit kórház hasonló osztályán folytatta munkáját. Szakmai képzettsége, rátermettsége alapján az osztályvezető főorvos helyettese lett. Munkáját a fegy-

lem, a humorral átszőtt szigor jellemezte. Ezt a fegyelmet követelte meg beosztott munkatársaitól is. A szakirodalom naprakész ismerete mellett jutott ideje a sportra, a szépirodalomra, ismerője volt a színházi életnek.

1985-ben a kórház önálló onkológus főorvosa lett. Működését itt is a pontosság, a szakmáért való lelkesedés, a betegekkel való együttérzés jellemezte. Az elsők között szervezte meg a számítógépes betegkövetést, ellenőrzést, értékelést, nőgyógyászati betegeknél az endometrium aspirációs citodiagnosztikát. Miskolcon tartott előadásában rámutatott, hogy ezzel a módszerrel a daganatos megbetegedések felismerése 38%-kal jobb, mint a korábban alkalmazott eljárásokkal.

Lelkes munkáját később hátráltatta az egészségügyre oly jellemző anyagi források hiánya.

Ami ellen küzdött – a daganatos betegségek – az okozta a halálát. 1995. március 31-én halt meg.

Azt mondják pótolhatatlan emberek nincsenek. Olyan ember van, akinek színes egyéniségét mindig hiányolni fogjuk.

*Kálmány Sándor dr.  
főorvos*

# There can only be one leader in the field



In July 1996, twenty-five world records were re-written. Breaking world records and winning gold requires sacrifice, commitment, and hard work.

Through similar single-minded determination and effort, and innovation in research and development, Serono sets the standards in the treatment of infertility.

**Serono-FIRST** to extract and purify hMG (Pergonal<sup>®</sup>) from human urine and to provide WHO International Standard reference material for hMG

**Serono-FIRST** to provide a gonadotrophin preparation containing only FSH (Metrodin<sup>®</sup>)

**Serono-FIRST** to provide highly purified FSH (Metrodin HP<sup>®</sup>), prepared using monoclonal antibody technology

**Serono-FIRST** to provide and hold the patent on genetically-engineered, recombinant FSH (Gonal-F<sup>®</sup>)

**Serono-FIRST** to produce genetically-engineered, recombinant LH (LHadi<sup>™</sup>) and hCG (Ovidrel<sup>™</sup>) – both at present undergoing clinical trials.

The world leader in the treatment of infertility...

Where we lead,

others follow

ARCHERY 216 RANKING ROUND (MEN)  
2,031 pt. South Korea

ARCHERY 216 RANKING ROUND (WOMEN)  
1,984 pt. South Korea

ATHLETICS 100M (MEN)  
9.84 sec. Canada

ATHLETICS 200M (MEN)  
19.32 sec. USA

CYCLING INDIVIDUAL PURSUIT (MEN)  
4:19.153 min. Italy

SHOOTING 50M FREE RIFLE, PRONE  
704.8 m. Germany

SWIMMING 100M BREASTSTROKE (MEN)  
1:00.60 min. Belgium

SWIMMING 100M BREASTSTROKE (WOMEN)  
1:07.02 min. South Africa

SWIMMING 100M BUTTERFLY (MEN)  
52.27 sec. Russia

SWIMMING 4 X 100M MEDLEY RELAY (MEN)  
3:34.84 min. USA

WEIGHTLIFTING (UNDER 54KG) SNATCH  
132.5 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) SNATCH  
162.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) SNATCH  
180.0 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 91KG) SNATCH  
187.5 kg. Russia

WEIGHTLIFTING (UNDER 64KG) CLEANS&JERK  
187.5 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) CLEANS&JERK  
195.0 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) CLEANS&JERK  
213.5 kg. Germany

WEIGHTLIFTING (UNDER 99KG) CLEANS&JERK  
235.0 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 108KG) CLEANS&JERK  
235.0 kg. Ukraine

WEIGHTLIFTING (108KG PLUS) CLEANS&JERK  
260.0 kg. Russia

WEIGHTLIFTING (UNDER 59KG) TOTAL  
307.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 64KG) TOTAL  
335.0 kg. Turkey

WEIGHTLIFTING (UNDER 70KG) TOTAL  
357.5 kg. China

WEIGHTLIFTING (UNDER 83KG) TOTAL  
392.5 kg. Greece

WEIGHTLIFTING (UNDER 99KG) TOTAL  
420.0 kg. Greece

## Serono

90 years of improved healthcare 1906-19

## A transversus és rectus abdominis musculo-peritoneális (TRAMP) összetett lebeny: anatómiai megfontolások és vulvovaginális reconstructio kapcsán szerzett első klinikai tapasztalatok

MICHEL HÖCKEL, M.D.<sup>1</sup>, MORITZ KONERDING, M.D.<sup>2</sup>,  
MARGARETE MITZE, M.D.<sup>3</sup>, KARLHEINZ SCHLENGER, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>, Institute of Anatomy<sup>2</sup>, Institute of Pathology<sup>3</sup>, University of Mainz Medical School, Mainz*

**A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE** Pálfalvi László dr. Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest.

Az exenteratiót 1948-ban Alexander Brunschwig előrehaladott méhnyakrákos betegeknél mint palliatív műtéti kezelést írta le. Az egyes betegeknél észlelt hosszú túlélési idő azonban már a kezdeti időkben átforgatta az indikációs kört, és a műtétet a sugárkezelés utáni kismencedeici recidívákban mint kuratív igényű beavatkozást kezdték végezni. A nagy onkológiai centrumok adatai szerint a méhnyak és méhtestdagangos betegek kb. 35%-ában kell a daganat kiújulására számítani. A kiújulás az esetek jelentős részében a kismencedeicére lokalizálódik. A csak műtéttel kezelt betegek kiújult daganatának általánosan elfogadott kezelése a sugárterápia. Az előzetesen sugárkezelésben részesült betegek egyetlen gyógyulási esélyt nyújtó jelenleg ismert kezelési formája a kismencedeici exenteratio, a medencefalat elérő recidíva esetén pedig a kombinált exenteratio és üregi sugárkezelés, a CORT eljárás.

Az eltelt csaknem öt évtized alatt a műtét sokat tökéletesedett, a korai postoperatív megbetegedési és halálozási mutatók javulása mellett számos olyan technikai megoldás született, mely hosszabb távon a betegek életminőségét hivatott javítani. A különböző continens és nem continens vizelet conduitok, a hólyagnyakra ültetett, bélből varrt orthotopikus

hólyagképzés, az igen alacsony gépi sigma-rectum anastomosis bevezetése mellett, több hüvelyhelyreállító eljárás is bevezetésre került.

A hüvely képzésnek számos formája ismert. Felhasználhatunk hozzá csepleszt, hashártyát, szabadon átültetett bőrlebensyrt, a sigmát, a cecumot, és igen sokféle nyeles bőr vagy bőr-izom lebenyt. A mainzi klinikán Höckel professzor vezetésével egy új hüvelyképzési eljárás került kidolgozásra, mely a kezdeti tapasztalatok alapján hosszú távon jobb működési eredményt biztosít az eddig ismert eljárásoknál. Az új módszert Magyarországon is kipróbáltuk, biztató kezdeti eredménnyel.

### ÖSSZEFOGLALÁS

**CÉLKITŰZÉS** Tekintettel a számos sebészeti-anatómiai helyzetre, mely a hüvely hiányát eredményezheti, valamint a rendelkezésre álló helyreállító eljárások gyakran kiábrándító hosszútávú eredményeire, az eddig használt műtéti megoldások sokasága ellenére szükség van új sebészeti eljárások kidolgozására.

**MÓDSZER** A hasfal belső része vérellátásának anatómiáját tanulmányoztuk hat női tetem röntgenfelvételein. Ezen anatómiai tanulmányok alapján egy új összetett musculo-peritoneális lebenyt terveztünk, melyet később 6 betegen használtunk a szeméremtest és a hüvely helyreállítása céljából. A hámban bekövetkezett változások szövettani vizsgálatára sorozatos felszíni kimetszést végeztünk.

**EREDMÉNYEK** A mély arteria epigastrica inferior (deep inferior epigastric artery), részben zárt anastomosisok kötik össze az arteria epigastrica superiorral valamint az alsó intercostalis

*Levelezési cím:*

Michel Höckel, M.D.  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Universitätsfrauenklinik  
55101 Mainz, Germany  
Telefon (49 6131) 177 145 Fax (49 6131) 176 671

arteriákkal. Ez lehetővé teszi egy nagyméretű belső hasfali lebeny ki-preparálását, amely vérellátását az arteria epigastrica inferiorból kapja, és amely magába foglalja a musculus transversus abdominis mediális részét, a teljes musculus rectus abdominis, valamint az alattuk elhelyezkedő hasfali hashártyát. A transversus és rectus abdominis musculo-peritoneális (TRAMP) lebeny mind a hat betegnél 100%-ban életképes maradt, 4 betegnél helyreállítva a hüvelyi funkciót. A lebeny mesotheliumát 3 hónap alatt laphám váltotta fel. Egy betegnél aki előzetesen nagy dózisu sugárkezelést kapott, és akinél a paravaginális szövetek megmaradtak, a TRAMP-lebennyel képzett hüvely teljesen elzáródott. A másik betegnél a műtétet követően nagyfokú kismedencei fibrosis lépett fel, mely a neovagina felső felének zsugorodásához vezetett.

**KÖVETKEZTETÉSEK** A vizsgálat igazolta a TRAMP-lebeny használhatóságát, új sebészeti lehetőségeket teremtve a kismedence helyreállításában. A mellső és hátsó exenterációkat követő vulvo-vaginális rekonstrukciók esetén a TRAMP-lebeny egy alternatívát jelent az eddig használt módszerekkel szemben. Az értékeléshez azonban további klinikai tapasztalatra van szükség.

**Kulcsszavak** TRAMP-lebeny, hüvelyképzés

**ABSTRACT** Höckel M, Konerding M, Mitze M, Schlenger K. *The transversus and rectus abdominis musculo-peritoneal (TRAMP) composite flap: Anatomical basis and first clinical experience with its use in vulvovaginal reconstruction*

**OBJECTIVE** The diversity of the surgicoanatomical situations associated with the lack of a functioning vagina and the high proportion of disappointing long-term reconstructive results necessitate the development of new surgical procedures for the restoration of the vaginal function despite the fairly high number of already established techniques.

**METHODS** The vascular anatomy of the inner anterior abdominal wall was investigated radiographically in 6 female human cadavers. Based on these studies a novel musculo-peritoneal composite flap was designed and applied for (vulvo) vaginal reconstruction in 6 patients. Serial surface biopsies were taken from the neovaginas for histopathological examination of the epithelial changes.

**RESULTS** The inner angiosome of the deep inferior epigastric artery (DIEA) is connected via choke vessels to the angiosomes of the superior epigastric artery and the lower posterior intercostal arteries allowing to raise a large composite flap of the inner anterior abdominal wall, which includes the epigastric part of the transversus abdominis muscle, the whole

rectus abdominis muscle, and the underlying parietal peritoneum solely nourished by the DIEA. The Transversus and Rectus Abdominis Musculo-peritoneal (TRAMP) flap survived at 100% in all 6 patients and fully restored the vaginal function including parts of the vulva in 4 patients, who underwent anterior or posterior exenteration. The mesothelium of the flap was replaced by stratified squamous cell epithelium within 3 months. Secondary total obliteration of the TRAMP neovagina occurred in one patient who received a prior high radiation dose to the paravaginal tissues which remained in situ. Another patient who exhibited profound pelvic fibrosis due to previous surgery lost the proximal half of the TRAMP neovagina by constriction.

**CONCLUSIONS** This preliminary study demonstrates the feasibility of the TRAMP flap opening a new surgical principle for pelvic reconstruction. For (vulvo) vaginal reconstruction following anterior or posterior exenteration the TRAMP flap provides an alternative to established techniques. More clinical experience with this new procedure is warranted.

**Key words** TRAMP-flap, vaginal reconstruction

**BEVEZETÉS** A kismedence sebészeti anatómiáját figyelembe véve, hüvelyképzést négy különböző klinikai esetben terveztünk: 1. Veleszületett hüvely hiány vagy férfi transzsexualismus, mindkét esetre a hüvelybemenet és a hüvelyfalak teljes hiánya jellemző. 2. A hüvelyfalak és az azokat körülvevő kötőszövet (paracolpium) egy részének elvesztése vaginectomia sérülés, krónikus gyulladás vagy a hüvely kiirtása miatt. 3. A hüvely működésének megszűnése sugárkezelést követő fibrosis következtében. 4. A hüvelyfalak és a paracolpium elvesztése a környező kismedencei üreges szervekkel (hólyag és/vagy rectum) együtt, kismedencei exenteráció következtében.

A hüvely helyreállítására számos módszert közöltek, melyek az egyszerű hüvelycsonk tágítástól (1-3), az ectopelvikus hüvelyképzésen (4), és a saját vagy idegen anyagból készült hüvelyfalak bőr- vagy hashártya lebennyel való fedésén át (5-9), a különböző bőr-, fasciocután-, musclocután-lebennyekből vagy bélből történő neovagina képzésig terjednek (10-19). A technikai megoldások sokasága ellenére az eredmény gyakran sem anatómiai vonatkozásban, sem a működést illetően nem megfelelő, amihez gyakran a donor hely jelentős megbetegedése is társulhat (8,10,13,20-21). Tekintettel a hüvelyképzést igénylő anatómiai elváltozások sokaságára és a jelenleg használatos módszerekkel kapcsolatos nehézségekre, továbbra is szükség van új, megbízható hüvelyképzési eljárások kidolgozására.

A továbbiakban anatómiai és klinikai tapasztalatok alapján bemutatunk egy új hüvelyképzési eljárást, mely egy, a mell-



ső hasfalból képzett összetett musculo-peritoneális lebény felhasználásán alapszik. Bemutatjuk a musculus transversus és musculus rectus abdominis musculo-peritoneális (TRAMP) lebényen alapuló, radikális kismedencei műtétet követő hüvelyképzést.

#### MÓDSZER

**CADAVER TANULMÁNYOK** A hasfal belső felső részének vérellátását röntgenvizsgálatok segítségével hat, 53 és 80 év közötti nő tetemén tanulmányoztuk. Három esetben a vizsgálat a halált követő 24 órán belül történt, a másik háromban pedig mélyfagyasztást követően 2-3 napon belül. A ligamentum inguinale alatt ejtett kétoldali ívelt metszéssel keresztül izoláltuk a mély arteria epigastrica inferiorokat (deep inferior epigastric arteries – DIEA). (A párizsi anatómiai nomenklatura (PNA) csupán arteria epigastrica inferior-t ír le, nem különít el „mély” epigastrica ágat – a fordító megjegyzése.) Az ereket kúpos végű fém katéterekkel kanuláltuk, a katétereket öltéssel rögzítettük, majd az erek bőr ellátási területét metilénkék oldat injektálásával ellenőriztük. Ezt követően mindkét oldalon az erek ellátási területét kb. 120 ml, 40 °C-os sóoldattal átmostuk. A mosófolyadék egy az azonos oldali vena iliaca externán ejtett metszéssel távozott. A szövetek duzzanatának elkerülése végett használtunk víz helyett sóoldatot. A továbbiakban egyik vagy mindkét DIEA rendszert egy ólom oxid és gelatine keverékkel töltöttük fel, az oldat 100 ml só oldatot, 2% gelatint (E. Merck, Darmstadt, Németország) és 50 g igen tiszta ólom oxidot (E. Merck, Darmstadt, Németország) tartalmazott. Átlagban a DIEA rendszer feltöltésére 30-50 ml oldatra volt szükség. A tetemeket egy-három óráig +4 °C-ra hűtöttük, hogy boncolás előtt a gelatine megszilárdulását elősegítsük. A boncolás során a hasfalat eltávolítottuk, a kimetszés határvonalát a processus xiphoideus, a crista iliaca, a symphysis és a paravertebrális régió képezték. Így eltávolítottuk a teljes musculus transversus abdominis-t egy blokkban a musculus rectus abdominis-szal, valamint a megfelelő fali peritoneummal.

Antero-posterior röntgenfelvételeket készítettünk az eltávolított speciménről. Majd további röntgenfelvételek készültek először a bőr és a zsírréteg, majd a külső ferde és a belső ferde hasizmok eltávolítása után, és végül a specimen TRAMP-lebény képzéséhez használatos részéről. A röntgenfelvételek paraméterei a következők voltak: 40-44 kV, 4 mA, és 4-6 ms. Röntgenfelvételek készültek továbbá úgy, hogy az arteria epigastrica superiorra a feltöltés előtt lekötöttük, valamint úgy is, hogy kiegészítő feltöltést végeztünk az arteria epigastrica superioron keresztül. Végül felvételeket készítettünk a TRAMP-lebény keresztmetszeteiről is.

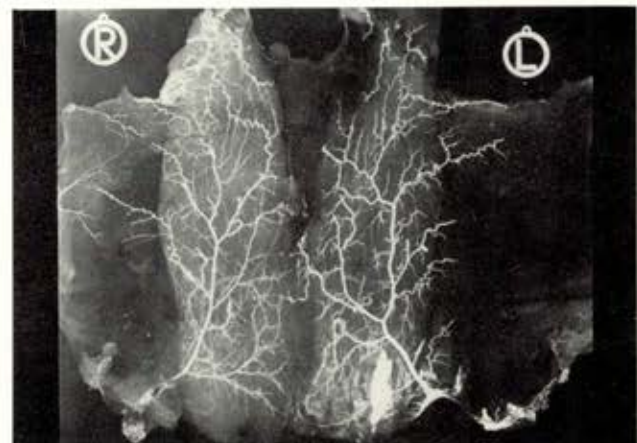
**BETEGEK** Négy exenterált, egy vaginectomián átesett betegnél, és egy előzetesen más módszerrel képzett hüvely elhalása miatt, összesen 6 esetben végeztünk (vulvo) vaginális hely-

reállítást TRAMP-lebény felhasználásával. A betegek a műtétbe belegegyezését adták, miután előzőleg felvilágosítottuk őket a sebészeti eljárás részleteiről és a módszer újszerűségéről. Más megoldásokat is tervbe vettünk, az esetleges szövődmények vagy nem megfelelő eredmény esetére. A kórházból való távozás után a betegeket 3-6 hónapig követtük, hüvelyi feltárást és kétkézes vizsgálatot végezve. A betegeket ugyanakkor a műtétet követő nemi életükről is megkérdeztük.

**SZÖVETANI VIZSGÁLATOK** A postoperatív szakban és az utánkövetési vizsgálatok során felületes, 5x2 mm-es biopsziákat vettünk a neovagina alsó és felső részéről. A biopsziás anyagokat formalinban fixáltuk, és a szokásos H-E festés után vizsgáltuk. Egy betegnél, aki 6 hónappal a műtét után a betegség progressziója miatt meghalt, a boncolás során vizsgáltuk a TRAMP-lebényt.

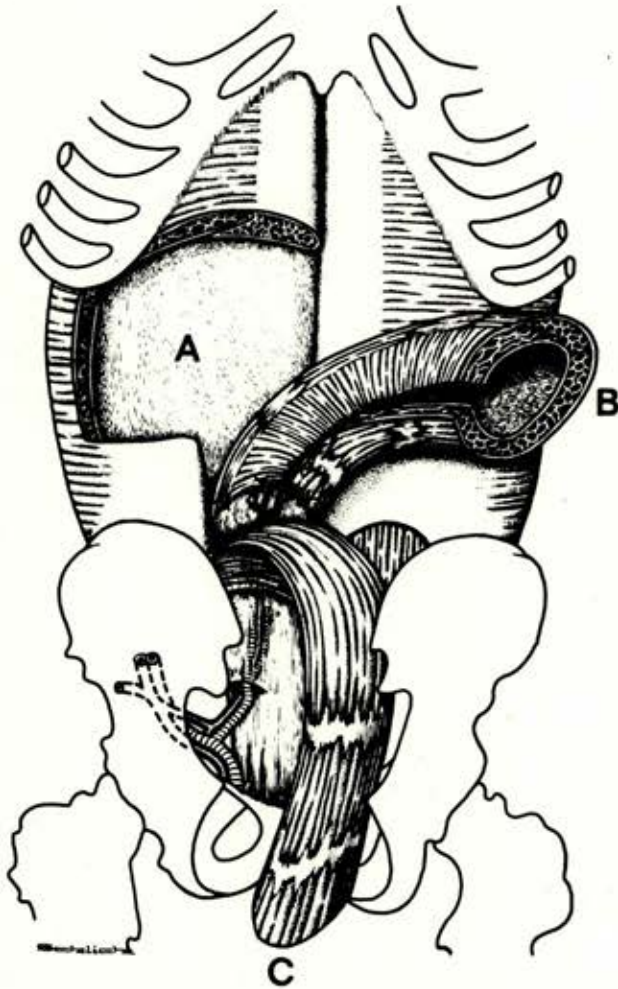
#### EREDMÉNYEK

**A BELSŐ HASFAL ÉRELLÁTÁSA** A vizsgálatok bebizonyították, hogy a DIEA musculo-peritoneális szinten az egyenes hasizom alsó kétharmadát látja el. A DIEA kiterjedt anastomosisokat képez az arteria epigastrica superiorral, mely főleg az egyenes hasizom felső harmadát látja el. A DIEA fő ágai egyenes, míg a vég ágak és az összeköttetések spirális lefutásúak. A DIEA felső 5-7 cm-es szakasza közvetlenül a hashártya fölött fut, és számos peritoneális és musculáris ága van, az arteria középső és distális része az izomba ágyazott. A köldök fölött a DIEA-ból általában három vagy négy oldalág ered a haránt és a belső ferde hasizmok felé. Ezeket az ereket számos, ugyancsak spirális lefutású anastomosis köti az alsó bordaközi ütőerekhez. A jobb és bal oldali DIEA-t több epifasciális és a peritoneum fölött futó kis anastomosis köti össze, melyek keresztezik a linea alba-t. Több esetben egy, a jobb és bal felet összekötő arcus kialakulását tapasztaltuk, különösen a köldök körül.



1. ábra A TRAMP-lebény vérellátása. Tetemen készült preparátum.

A cadáver rétegenkénti dissectioja bebizonyította, hogy a hasfal ereinek kb 40%-a a rectus abdominis izomban vagy az alatt fut, beleértve az intercostális és epigastrica superior arteriákkal történő anastomosisokat is (1. ábra). Az arteria epigastrica superior vagy az arteria mammaria interna lekötése, a röntgenfelvételek alapján nem befojásolta a hasfal vérellátottságát. A TRAMP-lebenyhez felhasznált szövetek vérellátását a DIEA egymagában képes biztosítani.



2. ábra Hüvely-gát helyreállítására készített TRAMP lebeny vázlatos rajza

A. A hasfal belső felszíne, a TRAMP-lebeny helye. B. A csövesített (tubularizált) lebeny, felső vége összevarrva. C. A cső formára átalakított lebenyt a kismedencébe helyezzük. A lebeny alsó vége, szükség esetén a szeméremtest helyreállítására is használható.

**A LEHENY KJELÖLÉSE ÉS KÉPZÉSE** A TRAMP-lebeny a teljes egyenes hasizomból, a hozzátartozó azonos oldali musculus transversus abdominis epigastrialis részéből, az egyenes és haránt hasizom hátsó bonyéjából és a megfelelő hashártya részéből áll. A vérellátást a DIEA biztosítja. A segmentális motoros beidegzés, melyet a bordaközi idegek biztosítanak, a lebeny kipreparálása során megszakad. A medencébe törté-

nő leforgatás során a lebenyt tubularizáljuk, kivéve esetleg egy keskeny alsó részt, melyhez a megmaradt hüvelyfalat varrjuk. A musculo-peritoneális tubus proximális végét bezárjuk. A lebeny caudális részét az introitusához vagy a perineumhoz rögzítjük (2. ábra). A TRAMP-lebeny képzéséhez egy köldök fölötti és alatti medián laparotomiára van szükség. A köldököt a tervezett TRAMP felőli oldalon körbe kell metszeni. A TRAMP-lebeny jobb vagy bal oldalról történő képzését az előzetes hasműtétek hege, valamint az ablatio utáni reconstructio igényei döntenek el. Amennyiben jobb oldalt cholecystectomy subcostalis hege van, a jobb oldali TRAMP nem biztonságos. Amennyiben a műtét során vizeletconduit vagy colostoma képzést is tervezünk, az ellenoldali hasfalrészéből képezzük a TRAMP-lebenyt.

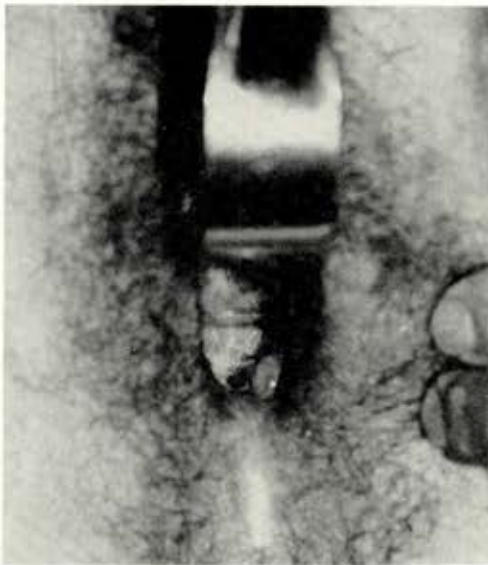
Először a rectus abdominis izmot teljesen leválasztjuk a mellső rectushüvelyről. Hogy megelőzzük a hátsó izompólya leválását, azt és a peritoneumot néhány öltéssel a rectus izom mediális széléhez erősítjük. Az izmot, a hátsó rectushüvelyt valamint a fali hashártyát közvetlenül az izom bordákon való tapadása alatt vágjuk át.

A dissectiot oldalirányban a linea semilunaris-ig folytatjuk, melyet craniocaudalis irányban 10-12 cm hosszan leválasztunk a rectus abdominis és transversus abdominis izomról az epigastrialis régióban. A preparálást laterális irányban folytatjuk további 5-10 cm hosszan a transversus abdominis izom felszínén. A transversus abdominis izom epigastrialis részét és a peritoneumot laterális irányban a linea axillaris anterior szintjében vágjuk át. A hypogastriumban a haránt hasizom már nem része a TRAMP-lebenynek. A lebeny további caudális dissectiója során a rectus hüvely hátsó lemezét és a hashártyát vágjuk a linea arcuata-ig (linea semicircularis Douglasi). A linea arcuata és a rectus izom szeméremcsonti eredése között csupán a peritoneumot kell átvágni, vigyázva, nehogy az ellátó epigastrica inferior ereket megsértsük. Ugyancsak meg kell őrizni és a lebenybe integrálni egy kis ágát az epigastrialis ereknek, mely a hashártyát látja el.

A teljesen felszabadított lebenyt könnyen lehet a kismedencébe leforgatni. A TRAMP-lebenyből történő hüvely képzést a gát felől kezdjük, a műtét ablatív része után megmaradt perineo-vulvo-vaginális szövetek függvényében. A lebenyképzés során a hasfalban keletkezett musculo-fascio-peritoneális hiányt nem pótoljuk. A hasfalat módosított Smead-Jones öltésekkel zárjuk, a TRAMP-lebeny donor területén csupán a mellső rectushüvelyt felöltve. Az első postoperatív hétre a hüvelybe egy nem tapadó műanyag fóliába burkolt gaze csík tömést helyezünk. A tömést naponta steril körülmények között kicseréljük. A második héttől a gaze tömés helyett egy üveg protézist teszünk a hüvelybe, melyet a beteg éjjel-nappal visel. A harmadik héttől az üvegprotézist csupán éjszakára helyezzük a hüvelybe. Ezt követően a be-

teg vagy elkezd a nemi életet, vagy további 2-3 hónapig viseli éjszakánként az üvegotézist.

**KLINIKAI TAPASZTALATOK** 1993 és 1995 között hat exenterált betegnél történt (vulvo) vaginális reconstructio TRAMP-lebény felhasználásával. A lebény minden esetben 100%-ban életképes maradt. Az eredetileg áttetsző peritoneumfelszín 3-7 nap alatt fehéres lett. 3 hónap után az eredeti hüvelyhám és a neovagina fala között már nem volt látható különbség. A gát bőre és a lebény felszínének találkozási helyén nem volt látható heg. Mind a négy betegnél, akinél úgy történt a mellő vagy hátsó exenterációt követő (vulvo) vagina reconstructio, hogy az eredeti hüvelyből is megmaradt egy keskeny rész, a 7-34 hónapos követési idő alatt az anatómiai és functionális eredmény kitűnő vagy jó volt. Az ő hüvelyük 8-10 cm hosszú és 4 cm széles volt és a szövetek kellő rugalmasságot mutattak (3. ábra). Három beteg kielégítő nemi életéről számolt be. A negyedik, 71 éves beteg nem élt nemi életet, de anatómiailag ez lehetséges lett volna. Egy betegnél, akinél irradiációt követően történt hüvely eltávolítás, majd TRAMP-lebényből neovagina képzés, az első 4 postoperatív hét zavartalanul telt, de ezt követően 4 hónap alatt a neovagina teljes obliteratiojához vezető hegesezés alakult ki. A hatodik betegnél a TRAMP-lebény neovagina 50%-ban szűkült be, azonban a korai postoperatív szak itt is zavartalan volt. A donor területen nem volt postoperatív szövődés, kivéve a terület fokozott elődomborodását a 71 éves betegnél, akinél a bőr és a subcután réteg fokozott petyhüdsége már a műtét előtt nyilvánvaló volt.



3. ábra TRAMP-lebénnyel képzett hüvely

**SZÖVETANI VIZSGÁLATOK** A (vulvo) vagina képzésre használt TRAMP-lebényből vett számos punch biopsia H-E festés utáni vizsgálata a hetedik nap után a mesothel réteg eltűnését mutatta, 3 hónap után pedig többrétegű laphámával történő

teljes helyettesítését. A laphám a gátnak megfelelő részeken elszarusodó, míg a hüvelynek megfelelő részen el nem szarusodó volt. A hat hónap után történt boncolás a harántcsíktolt izomzat részleges zsíros degenerációját mutatta.

**MEGBESZÉLÉS** A hasfal vérellátásának hat női tetemen történt anatómiai vizsgálata, valamint a hat beteg kapcsán az új sebészeti eljárással nyert klinikai tapasztalatok alapján azt mondhatjuk, hogy a musculo-peritoneális lebény jól használható kismencedei reconstructiora. Vizsgálataink bebizonyították, hogy a DIEA és az arteria epigastrica superior valamint az alsó intercostális arteriák közötti számos anastomosis révén a lebényképzéshez felhasználható a belső hasfal egy része, mely az egyenes és a ferde hasizom epigastriális részéből, valamint hátsó izomhüvelyből és hashártyából áll, egy összetett lebényt képezve, mely vérellátását a DIEA biztosítja.

A TRAMP-lebény egy kb 10x15 cm-es szövet felületet biztosít, mely 0,5-1,5 cm vastag. A lebény könnyen leforgatható a kismencedébe, sőt a vulva és a gát szintjére is kényelmesen levihető. A lebényképzés során megszakad a beidegzés, és ez a harántcsíktolt izomzat zsíros degenerációjához vezet, a szövetek passzív rugalmassága azonban nem szenved kárt. A mesotheliumot laphámborítás cseréli fel. A lebényképzéshez a szokott medián (hypo és epigastriumban) vezetett laparotomiát használjuk. Az elülső rectushüvely, illetve az oblicus externus fascia, melyek a hasfal legfőbb tartóelemei képezik, a helyükön maradnak, így a donor hely reconstructiójára nincs szükség. Ezen tulajdonságok alapján a TRAMP-lebény egy vonzó sebészeti lehetőség a hüvely önálló vagy a hüvelybemenet és a gát részeivel együtt történő reconstructiójára.

Veleszületett hüvelyhiány eseteiben, mint pl. Rokitansky-Küster-Hauser szindrómában, a TRAMP-lebény képzéshez szükséges sebészeti beavatkozás nagysága indokolatlanná teszi a módszer alkalmazását. Ilyen esetekben számos egyéb, kevésbé kiterjedt sebészeti módszer, például bőr és hashártya átültetés, illetve lebény képzés, vagy egyszerű tágtítás is jó anatómiai és functionális eredményhez vezetnek (1-9). Hasonlóan, férfi transzsexualismus esetén is képezhető hüvely a gát felől, a scrotum vagy a penis bőrét használva a hüvely bélelésére.

A kismencedei exenterációt követő reconstructio során azonban a TRAMP-lebény használata eredményesebbnek bizonyult az eddig elfogadott módszerekénél, melyek bőr, fasciocután, musclocután vagy colon lebényeket használtak (10-19). Az ultraradikális sebészeti beavatkozás során visszamaradt kismencedei ür bőr vagy peritoneum lebényekkel történő bélelése nem elegendő a hüvely képzéshez, mert nem biztosítják a szövetek szükséges rugalmasságát. Sőt, a kismencedei

hegképződés az esetek többségében végleges beszűküléshez vezet. A sigmabélből vagy a cecumból képzett lebeny jobb rugalmasságot biztosít, annak ellenére, hogy a hüvelybemeneti anastomosis beszűkülése elég gyakori. Ezek a műtétek a bélsebészeti rész miatt külön kockázatot jelentenek, különösen az anastomosis varratelégtelenség tekintetében, amennyiben a műtét során a vastagbél folytonosságát helyreállítják. Továbbá, amennyiben a műtét során a daganat eltávolítás kapcsán bélresectio is történik, vagy a vizelet elvezetéshez használják fel a vastagbelet, nem marad vissza elegendő vastagbél, amelyből hüvelyt lehetne képezni. Besugárzott bélszakasz nem felel meg hüvelyképzéshez. Az ileocecalis billentyű elvesztése krónikus hasmenéshez vezethet, ha a megmaradt bél működése nem teljes értékű.

Az exenteratio utáni hüvelyképzéshez többféle musculocután vagy fasciocután lebeny használatát próbálták ki. Ezek a módszerek jó szöveti rugalmasságot biztosítanak, a beforgatott szövet mennyisége azonban nem elegendő ahhoz, hogy jól működő hüvelyt képezhessünk, kövér betegekben pedig egyáltalán nem alkalmazhatók (20). A donor területen további bőrhegek képződnek. Ha teljes rectus abdominis musculocután lebenyt használunk, megnő a herniaképződés veszélye, külön hasfali restructiót téve szükségessé (24). Ezeket a nehézségeket figyelembe véve a TRAMP-lebenynek számos előnye van: 1. A leforgatott musculoperitoneális összetett szövet jobban hasonlít mind a felszínét, mind a vastagságát illetően az eredeti hüvelyfalra, és ez nem függ a beteg testsúlyától sem. 2. A lebenyképzéshez az alsó-középső hasmetszésen kívül további, kiegészítő bőrmetszés nem szükséges. 3. Nincs szükség a donor hely helyreállítására.

Ezidáig kiváló eredményt értünk el a TRAMP-lebenyt alkalmazva (vulvo) vaginális restructióra négy olyan betegnél, akiknél mellső vagy hátsó exenteratio történt a hüvelyhám egy keskeny részének megőrzésével. Annak ellenére, hogy a TRAMP lebeny méretei ilyen helyzetben megengednék a teljes hüvely restructióját, meg kell várnunk a módszer eredményeit. Hogy a teljes hüvelyi restructiót követően megelőzzük a prothesis hosszantartó viselését, a TRAMP lebenyt fordítva lehetne tubularizálni, vagyis az izom felszínnel befelé, és szabadon átültetett bőrlébennyel fedni.

A TRAMP-lebeny felhasználhatóságát hüvely képzésre a két másik klinikai szituációban – vaginectomia és előzetesen képzett más típusú neovagina elhalása –, jelen vizsgálatok alapján nem lehet egyértelműen meghatározni. Annak ellenére, hogy a lebeny valamennyi esetben 100%-ban életképes maradt, egy esetben a neovagina teljesen elzáródott, a másik esetben használhatatlanná vált a felső rész zsugorodása miatt. Mindkét beteg erős dohányos volt, és mindkettőnél a műtét során megmaradt a hólyag és a rectum, a pubocervikális és a Denonvillier fascia valamint a paracolpium. Mindkét

esetben a beszűkülés pathomechanismusa a neovaginát körülvevő szövetek nagyfokú hegesedése volt, mely az előzetes nagy dózisú irradáció és a sebészi trauma okozta fibrosisnak, illetve a dohányzás microcirculációt rontó hatásának tudható be. Valószínű, hogy a kismedencei szervek eltávolításának hiányában más restructió eljárás sem oldotta volna meg ezt a kérdést. Úgy tűnik, hogy ma még egy megoldatlan kérdés a hüvely restructiója egy irradiált kismedencében előzetes kismedencei exenteratio nélkül.

A TRAMP-lebeny felszínéről vett biopsiás anyagok szövettani vizsgálata a mesothelium teljes eltűnését és laphám epitheliasiot mutatott, a jelenség pontos mechanismusa azonban nem ismert, és további kutatást igényel. A teljes laphám reepitheliasió eléréséig, mely átlagban 3 hónap alatt következett be, ajánljuk a betegeknek a protézis éjszakánkénti viselését. Ez utóbbi kényelmetlenséget a módszer hátrányának kell tekintenünk a bél, vagy fasciocután és musculocután lebenyekhez képest.

Az egyébként is laza hasfalú 71 éves betegnél jelentkezett hasfal előesés, és az egyik betegnél időszakonként jelentkező kismedencei fájdalom kívül nem észleltünk egyéb rövid és hosszútávú szövődményt. Természetesen, végleges következtetések levonásához nagyobb betegszámra és hosszabb követési időre van szükség.

Elméletileg a TRAMP-lebenyt nem csak részleges vagy teljes hüvelyi és gát restructióra lehet majd felhasználni, mint ebben a vizsgálatban. A TRAMP-lebenyt képező musculoperitoneális szövetplató hólyag vagy rectum augmentációra is felhasználható lesz. A módszer ilyen alkalmazását azonban sikeres állatkísérleteknek kell megelőzniük.

**MEGJEGYZÉS** A kézirat leadása után a TRAMP-lebenyt sikeresen alkalmaztuk medencefenék restructióra is teljes kismedencei exenteratiót követően, valamint medencefali recidivák esetén medencefal plasztikára, a CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) eljárás részét képező kiterjesztett endopelvicus laterális resectiót követően.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** A tanulmány az Else Kröner-Fresenius-Stiftung támogatásával történt. A szerzők köszönetüket fejezik ki Mrs. J. Böhm-nek az anatómiai tanulmányokhoz szükséges röntgen vizsgálatok elvégzéséért és Mr G. Schlich-nek az anatómiai ábra elkészítésért.

#### IRODALOM

1. Frank RT. Formation of artificial vagina without operation. Am J Obstet Gynecol 1938; 35:1053-1055.
2. Vecchiotti G. Le neovagina dans le syndrome Rokitansky-Küster-Hauser. Rev Méd Suisse Rom 1979; 99:593-597.
3. Serra JM, Sanz J, Ballesteros A, Paloma V, Bazán A, Mesa F. Surgical

- treatment of congenital absence of vagina using tissue expansion. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:158-162.
4. Williams EA. Congenital absence of the vagina, a simple operation for its relief. *J Obstet Gynaec Brit Emp* 1964; 71:511-512.
  5. McIndoe AH, Banister JB. An operation for cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaec Brit Emp* 1938; 45:490-494.
  6. Lang N, Neef I, Blömer A. Die operative Behandlung der Aplasia vaginae mit Hilfe des Maschentransplantats. *Geburtsh Frauenheilk* 1973; 33:560-563.
  7. Davydov SN, Zhvitiashvili OD. Formation of vagina (colpopoiesis) from peritoneum of Douglas pouch. *Acta Chir Plast* 1974; 16:35-41.
  8. Friedberg V. Die Bildung einer künstlichen Vagina mittels Peritoneum. *Geburtsh u Frauenheilk* 1974; 34:719-723.
  9. Rothman D. The use of peritoneum in the construction of a vagina. *Obstet Gynecol* 1972; 40:835-838.
  10. Woods JE, Alter G, Meland B, Podratz K. Experience with vaginal reconstruction utilizing the modified Singapore flap. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90:270-274.
  11. Morton KE, Davies D, Dewhurst J. The use of the fasciocutaneous flap in vaginal reconstruction. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:970-973.
  12. McCraw JB, Massay FM, Shanklin KD, H CE. Vaginal reconstruction with gracilis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1976; 58:176-183.
  13. Achauer BM, Braly P, Berman ML, DiSaia PJ. Immediate vaginal reconstruction following resection for malignancy using the gluteal thigh flap. *Gynecol Oncol* 1984; 19:79-89.
  14. Chen ZJ, Chenn MY, Chen C, Wu N. Vaginal reconstruction with an axial subcutaneous pedicle flap from the inferior abdominal wall: A new method. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83:1005-1012.
  15. Tobin GR, Day TG. Vaginal and pelvic reconstruction with distally based rectus abdominis myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81:62-73.
  16. Xiong S, Zhan W, Cheng X, et al. Vaginal reconstruction with island flap of the inferior epigastric vascular pedicle. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92:271-275.
  17. Freundt T, Toolenaar TA, Huikeshoven FJ, Drogendijk AC, Jeekel H. A modified technique to create a neovagina with an isolated segment of sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:11-16.
  18. Turner Warwick R, Kriby RS. The construction and reconstruction of the vagina with the colocecum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:132-136.
  19. Bürger RA, Riedmiller H, Knapstein PG, Friedberg V, Hohenfellner R. Ileocecal vaginal construction. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:162-167.
  20. Carlson JW, Soisson AP, Fowler JF, Carter JR, Twiggs LB, Carlson LF. Rectus abdominis myocutaneous flap for primary vaginal reconstruction. *Gynecol Oncol* 1993; 51:323-329.
  21. Hage JJ, Karim RB, Asscheman H, Bloemena E, Cuesta MA. Unfavorable long term results of rectosigmoid neocolpopoiesis. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:842-848.
  22. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40:113-141.
  23. van Noort DE, Nicolai JP. Comparison of two methods of vagina construction in transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91:1308-1315.
  24. Tylor GI, Corlett RJ, Boyd JB. The versatile deep inferior epigastric (inferior rectus abdominis) flap. *Br J Plast Surg* 1984; 37:330-350.

## MEGHÍVÓ

European School of Oncology training course on

### MOLECULAR GENETICS IN GYNAECOLOGICAL AND BREAST CANCER AND ITS CLINICAL IMPLICATIONS. BRIDGING THE GAP

Jointly organized with the Federation of the Hungarian Medical Societies and the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists under the auspices of the Hungarian Academy of Sciences

Chairpersons: A. Berchuck (USA), P. Bősze (H), S. Eckhardt (H), E. Oláh (H)

November 21st-22nd, 1997

Venue: Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

This seminar aims to serve as a bridge between basic molecular biology and clinical medicine. **The language of the course is exclusively English.**

For information and registration: Prof. Dr. Péter Bősze (H) 1301 Budapest, PO Box 46, Hungary. Tel. and Fax (36 1) 275 2172

Minden érdeklődőt szeretettel várunk. A tanfolyam anyaga nemcsak elméleti szakemberek, kutatók, hanem alapvetően klinikusok szempontja szerint kerül összeállításra. A klinikus számára már nem nélkülözhető rákgenetikai ismeretek klinikai alkalmazásának lehetőségeivel foglalkozik, amely magában foglalja a rákbetegségek kezelését forradalmasító génterápiát is. Részvételi díj 500 USD. A hagyományoknak megfelelően, a hazai kollégák számára ez a tanfolyam is térítésmentes.



## ImagePoint a Hewlett Packard új multifunkciós ultrahangkészüléke

Digitális jelfeldolgozás, széles transducer választék, könnyű kezelhetőség, kedvező ár.

magyarországi Hewlett Packard disztributor:  
MEDEXPERT Kft. 1037 Budapest Törökkő u. 5-7.  
tel./fax: 250-4490, 250-2607, 439-7593

# AMOENA



Az AMOENA  
az emlőműtét  
utáni ellátás  
specialistája.

A hagyományos  
szilikon protézisek  
mellett az új generációs  
protézisek egyik  
fajtája a

**PLUS (öntapadós)  
PROTÉZIS-  
RENDSZER,**

amelynek lényege  
a problémamentes,  
egyszerű ragasztási  
megoldás.

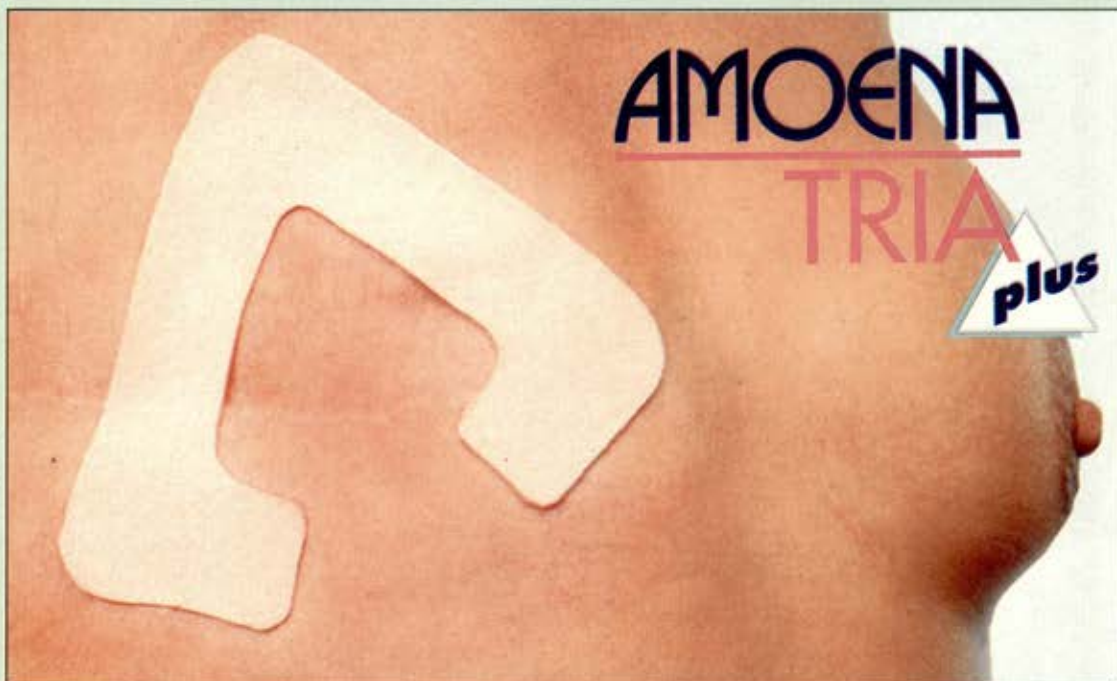
(Szakértői  
vélemény ld.  
238-241. oldal)

*Termékekkel  
kapcsolatos felírási  
információ és  
a magyarországi  
kiszolgálóhelyek  
listája a mellékelt  
szórólapon  
található.*

Kérésére bővebb  
ismertetőanyagot  
küldünk.

**Amoena Kft.**

Tel/fax: 420-5500



# SZAKVÉLEMÉNY AZ AMOENA TRIA PLUS ÖNTAPADÓS EPITHEISISRŐL

*Ez a szakvélemény az 1992. május 1. – 1993. június 30. közötti időszakban végzett, „az epithesisek vagy prothesisek mastectomia utáni alkalmazhatóságát” értékelő tudományos vizsgálat adatai alapján készült. A vizsgálat a berlin-buchi Robert Rössle Klinikán és dr. Kindler onkológiai szakrendelőjében történt.*

**A VIZSGÁLAT CÉLJA** A vizsgálat azt értékelte, hogy alkalmas-e az AMOENA cég AMOENA Tria plus néven forgalomba hozott öntapadós epithesise mastectomizált betegek emlő pótlására. Ennek során a következő kérdésekre kerestünk valós és tárgyyszerű választ: 1. Az epithesis, ill. rögzítő szalagjainak levegőátbocsátó képessége biztosítja-e, hogy az epithesis alatti levegőréteg páratartalma a lehető legalacsonyabb maradjon? 2. Hogyan hat a rendszer a különböző típusú mastectomiák utáni hegesezésre? 3. A környező szövetek sajátosságait is figyelembe véve, hogyan oszlik meg a bőr feszülése? 4. Hogyan hat a kar műtét utáni nyirokpangásának kialakulására, ill. ennek megelőzésére vagy elkerülésére? 5. A külső epithesis felhelyezésének vagy rögzítésének e módszerével megelőzhető-e a testtartás zavarai?

Az említett szempontok szerint vizsgált epithesist a már korábban forgalomba hozott termékekkel összehasonlítva, különös figyelmet szenteltünk a melltartó viselésekor ható erőkre és a vállízület ebből adódó túlterhelésére. Értékeljük még az epithesis alkalmazása révén elérhető rehabilitáció teljességét is.

**BETEGEK** Ötvenöt beteg kapott AMOENA Tria plus epithesist. A legfiatalabb 29, a legidősebb 59 éves volt (átlag-életkor: 44,6 év). Patey vagy Auchincloss műtét 36 betegben, Rotter-Halstedt szerinti emlő eltávolítás pedig 19 esetben történt. Huszonöt esetben a bal oldali emlőt, 30-ban a jobb oldalit pótoltuk. A betegek Karnofsky-indexe 80-100%-os volt; jelentős kísérőbetegségben nem szenvedtek. A betegek kiválogatásakor nem vettük figyelembe az elsődleges daganat jellemzőit (nagyság, szövettani típus, érettség), a stádiumot, sem a műtét időpontját. Tizenhárom beteg áttétes emlőrákban szenvedett. Helyi kiújulás kizáró ok volt.

**EPITHEISEK** Az epithesiseket külső műmellnek is nevezik, és sokan emlő pótlásra biztonsággal alkalmazhatónak tartják. Fontos, hogy az epithesisek a velük szemben támasztott legújabb követelményeknek pl. hogy az epithesist a mellkasfalra lehessen rögzíteni, megfeleljenek.

A megfelelő epithesisek tervezését a következők indokolják: 1. Emlőpótlásra sajnos fiatal emlőrákos betegek esetében is szükség van. A fiatal betegek emlőpótlással kapcsolatos igényei mások, mint az idősebbeké. 2. A silikon implantátumok biztonságosságával kapcsolatos kételyek, amelyek nem mindig valósak, ill. gyakran igen elfogultak, nemrég az orvoslás minden területén megrendítették a szakemberek bizalmát, és a betegek körében bizonytalanságot okoztak. 3. A fejlett ipari országokban az emlőrák gyakoriságának további növekedésére lehet számítani. A becslések szerint pl. Németországban az emlőrákos betegek száma évente kb. 40.000-rel növekszik. 4. Az emlőket a nők ma is a nőiesség kivételes fontosságú jelképének tekintik. Az emlő eltávolítása a nőiességük elvesztésének félelmét kelti. 5. Jóllehet emlőmegtartó műtétekre egyre gyakrabban kerül sor, az emlőrákos betegek kb. 20-25%-át továbbra is emlő eltávolítással kezeljük.

Az AMOENA Tria plus emlő-epithesis rögzítési módja a tépőzár-rendszer és a hydrocolloid alapú ragasztóanyag kombinációja. Pontos mértékvetel után a hydrocolloid alapú ragasztóanyagot helyezik az eltávolított emlő helyére, majd tépőzárak segítségével az epithesist a mellkasfalhoz rögzítik. Ily módon az epithesis felhelyezése rendkívül egyszerűvé válik.



## VÁLOGATÁS AZ AMOENA SZAKKÖNYVTÁRBÓL

**VIZSGÁLÓ MÓDSZEREK** Az epithesis rögzítésének lépéseit mind az 55 betegnek részletesen elmagyaráztuk. Ezután megkértük őket, hogy néhány hónapig viseljék az epithesist. Tapasztalataikat személyes beszélgetésekben, ill. erre a célra összeállított kérdőív segítségével tudakoltuk meg.

### EREDMÉNYEK

**MECHANIKAI TULAJDONSÁGOKRA VONATKOZÓ MEGFIGYELÉSEK** A vizsgálat ide vonatkozó eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat Mechanikai tulajdonságok

	Igen	Nem
Egyszerűen rögzíthető és pontosan illeszkedik	53	2
Melltartó nélkül is viselhető	34	21
úszás közben	46	9
zuhanyozás közben	54	1
fürdés közben	55	0
sportolás közben	44	11
szaunázás közben	12	43
Ugyanakkora súlyú, mint a valódi emlő	49	6
Lehetővé teszi divatos ruha viselését	52	3
Egyszerűen tisztítható	55	0
Szabadabb mozgást tesz lehetővé	53	2
Tehermentesíti a vállat (így az szabadon mozgatható)	48	7

A válaszok alapján a következőket állapíthattuk meg. Formája miatt az AMOENA Tria plus csaknem teljesen elfedi a műteti hegeket. A végzett műtét típusától függetlenül, ha bőr sugárkárosodás nem keletkezett, a felhelyezéskor optimális mértékben megnyújtott rögzítő szalagok nem zavarják a műteti heget. A hegre ragasztott szalag a kar mozgásakor sem okoz panaszt; kismértékű ráncosodása pedig nem gyengíti az epithesis tapadását. A bőr sugárkárosodása esetén 10 beteg közül három úgy vélte, hogy a rögzítő szalag irritálta a műteti heget. Tizenhárom betegben bőrpír keletkezett, 15 viszketésről panaszkodott, a szalagok szélének leválása az epithesis leválása nélkül 8, az epithesis leválásával 3 esetben fordult elő.

A bőr feszülésének eloszlása a műtét típusától függ. Ha megkímélik a pectoralis izmot (mint pl. Patey-műtét során), akkor az epithesis és a rögzítő szalagjai még viszonylag jelentős megterhelés (pl. háztartási teendők, sportolás, munka) közben is követhetik a bőr és az izmok természetes mozgásait.

Néhány (1-3) napos használat után meglehetősen súlyos irritatio alakul ki a műteti heg különösen nagy mechanikai igénybevételnek kitett szakaszain (a rögzítő szalag felső és belső csúcsa alatt).

**LYMPHOEDEMA** A nyirok pangás még ma is az emlő eltávolítás egyik leggyakoribb (12,6%) szövődménye, melynek elsődleges és másodlagos formája is egyaránt igen megterhelő a betegek számára. Az AMOENA Tria plus-t 12 lymphoedemás betegen is kipróbáltuk. Tekintve, hogy az öntapadás epithesis jelentősen csökkenti a melltartó pántján keresztül ható húzóerőt, mind a 12 beteg egyértelmű szubjektív javulásról számolt be. Ennek magyarázata az anatómiai viszonyokban rejlik. Melltartó viseléskor tartósan összenyomódnak a nyirok utak; a súly csökkentésével ezek átjárhatóvá válnak, és megindul, ill. javul a nyirokkeringés. A szubjektív javulás mögött meghúzódó objektív változások vizsgálata érdekében mind a 12 betegen, havonta, a típusos helyeken mértük a felkar körfogatát, és azt találtuk, hogy az AMOENA Tria plus csökkenti a nyirokkeringés pangásából eredő duzzanatot.

**GERINCOSZLOP TERHELÉS** Egyoldali emlő eltávolítással járó aszimmetrikus csontkítás eredményeként a gerincoszlop szimmetrikus terhelése is felbomlik, aminek következtében testtartás- és működészavarok alakulnak ki, fájdalmak jelentkeznek. A változások egyaránt hatnak a gerincoszlopra és az azonos oldali vállízületre. Az 55 vizsgált beteg

## VÁLOGATÁS AZ AMOENA SZAKKÖNYVTÁRBÓL

közül 46 számolt be ezzel kapcsolatos panaszokról. A pontosság kedvéért azonban azt is figyelembe kell vennünk, hogy az epithesis leválásától tartva a betegek kerülnek a mindennapos tevékenységek során előforduló szélsőséges mozgásokat, s ennek következtében inaktivitási sorvadás alakulhat ki. Az öntapadós epithesis viselésének fizikai hatásai mérséklék a beteg pszichés gátlásait és szabadabbá teszik mozgásukat. Az AMOENA Tria plus-t 6 hónapon keresztül viselő betegek műtéti területtel, vállízülettel és az azonos oldali kar működésével kapcsolatos panaszait a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az 55 vizsgált betegen végzett megfigyelések adatai ismét csak megerősítik, hogy a lelki és a testi jóllét szorosan összefügg egymással.

2. táblázat A testi panaszok változása az AMOENA Tria plus epithesis 6 hónapig tartó viselése során

	Viselés előtt	során
Fájdalom	37	17
Gyengeség	18	9
Mozgáskorlátozottság	31	12

### PSZICHOLÓGIAI SZEMPONTOK ÉS PSZICHOSZOMATIKUS TÜNETEK (3. és 4. táblázat)

3. táblázat Az AMOENA Tria plus értékelése pszichológiai szempontból

	Igen	Nem
Helyreállítja az önérték-tudatot	52	3
Az epithesis tartó elhagyása előnyösebb megjelenést biztosít	55	0
Helyreállítja az életkedvet	18	7

4. táblázat Az AMOENA Tria plus-t használó betegek pszichoszomatikus tünetei

AMOENA TRIA plus viselése	előtt	során
Ingerlékenység	22	11
Depresszió	15	7
Szégyenérzet	36	17
Csökkenő önbecsülés	47	18

A betegek úgy vélik, hogy az emlőrák miatt végzett emlő eltávolítás következményei sohasem enyhíthetők megfelelően epithesis viselésével. A sebész már néhány feltétel teljesülése esetén eredményesnek tekinti a műtétet, pl. ha a seb elsődlegesen gyógyul, a felső végtag működése megfelelő, nem keletkezik lymphoedema és ha a daganat teljesen eltávolítható. Sajnos mindez kevés a probléma teljes megoldásához, mert a műtéti beavatkozás egyáltalán nincs tekintettel arra, hogy a mastectomia következtében a beteg elveszíti-e nőiességét vagy sem. Ha elfogadjuk, hogy a betegség kialakulásában a nemi viselkedés és pszichoszomatikus rendellenességek szerepe egyaránt fontos, akkor e tényezők jelentőségét az emlőrák e csontkímélő kezelési módjának megítélésékor sem szabad lebecsülnünk. A megkérdezettek kivétel nélkül „igen fontosnak” tartották emlőik épségét. Azt, hogy az emlő alakja és nagysága mennyire fontos a női szépség szempontjából, hasonlóképpen határozhatjuk meg. Az 55 beteg közül 26 véleménye szerint „fontos”. Ezek a nők emlőiket nőiességük bizonyítékainak tekintik. Ez a felfogás az utóbbi évtizedekben nem változott, és nem változik az öregedés során, ill. a művelődés hatására sem. A képzett nők foglalkozásukkal kapcsolatos teendői jóval bokrosabbak, ugyanakkor több lehetőségük van alkalmazkodni a műtét következtében megváltozott körülményekhez és követelményekhez.

Összegezve a betegvizsgálatok adatai, az interjúk és a vizsgálat egészének eredményei minden kétséget kizáró módon bizonyítják, hogy a AMOENA Tria plus megfelel a mastectomiával járó csontkulás korrigálására alkalmazható epithesis szemben támasztott anatómiai, higiénés és esztétikai követelményeknek.

## VÁLOGATÁS AZ AMOENA SZAKKÖNYVTÁRBÓL

**ÖSSZEFOGLALÁS ÉS ÉRTÉKELÉS** A női rákbetegségek között még mindig az emlőrák a leggyakoribb, és sajnos gyakoriságának további növekedésével számolhatunk. Az emlőrák kezelésének alapja továbbra is a műtét. Bár az ablatiós műtétek egyre inkább háttérbe szorulnak, a betegek 20-25%-án csonkító beavatkozást – mastectomiát – kell végezni. Ennek következtében mastectomia után, megcsonkítva élő nők száma is jelentős. Az emlő eltávolítás káros esztétikai, kozmetikai, szervi és lelki következményeit csupán megfelelő protézissel lehet mérsékelni. A kereskedelmi forgalomban kapható silicon epithesisek nagyjából megfelelnek ezeknek a követelményeknek. Öntapadós epithesisek alkalmazásával a nők tökéletesebben állíthatják helyre megcsonkított testük épségét. Az epithesis használatával megelőzhető a nyirokduzzanat, csökkenthető a gerincoszlop és a vállak kóros testtartásból eredő károsodása. Ezek a segédeszközök biztosítják a lehető legteljesebb mozgásszabadságot, lehetővé teszik a divatos öltözködéssel kapcsolatos, egyre fontosabb igények kielégítését, és javítják a lelki jóllétét. A felsorolt előnyök messze meghaladják az epithesisek hátrányait (drágák, a rögzítő szalagok élettartama rövid, és nem mindig alkalmazhatók problémamentesen). A bőr irritációjában megnyilvánuló mellékhatások csekélynek minősíthetők. A bőr mechanikai károsodása miatt kialakuló irritációs bőrgyulladás figyelmet érdemel; a ragasztóanyagot gondosan és pontosan kell felhelyezni, ill. fokozott figyelmet kell fordítani a beteg részletekbe menő tájékoztatására.

**KÖVETKEZTETÉS** Az AMOENA Tria plus öntapadós epithesis vizsgálatának eredményei alapján egyértelműen bebizonyosodott, hogy a ragaszalagokkal rögzíthető epithesis csaknem teljes értékű megoldást kínál az emlő eltávolítás következményeinek helyreállítására, ezért a rászorulók számára gyógyászati segédeszközként hozzáférhetővé kell tenni.

Összeállította *Manfred Kindler dr.*

## A rákbetegség kombinált gyógyszeres és sugárkezelése

IAN F. TANNOCK, M.D.

Department of Medicine, Princess Margaret Hospital and University of Toronto, Toronto, Canada

**A FORDÍTÓ AJÁNLÁSA** dr. Kulka Janina, 2. sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest

Megtiszteltetésnek tartom, hogy magyarra fordíthattam Ian Tannock professzor cikkét a rosszindulatú daganatok kombinált kezeléséről. Különösen nagy ez a megtiszteltetés, hiszen patológus lévén a cikkben részletezett kezelési eljárásokat, klinikai tesztekét a saját gyakorlatomból nem ismerem. Mégsem érzem teljesen illetéktelennek magam, mert a cikkben alapvető patológiás, pathofiziológiai folyamatokról, tumorbiológiai szabályszerűségekről is szó esik, amelyekre a sokrétű, gondosan megválasztott és időzített kezelés épül.

Érzésem szerint ez a referátum nemcsak azért fontos és hasznos olvasmány, mert a különféle rosszindulatú daganatok "up to date" kezelési sémáit foglalja össze, hanem azért is, mert bölcs és megszívlelendő szemléletet közvetít, ami egyfelől nagyon is tudományos, másfelől azonban nagyon is betegközpontú.

E folyóirat tematikájának megfelelően az eredeti referátumhoz képest kevesebb adat szerepel, kimaradtak a nőgyógyászat érdekeltségi területétől távolabb eső daganatok és ezek kezelési lehetőségei.

### ÖSSZEFOGLALÁS

**CÉL** A rákbetegség kombinált gyógyszeres és irradiációs kezelése jelen helyzetének és jövőbeni kilátásainak áttekintése.

**TERV** 1. Azoknak a mechanizmusoknak az áttekintése, amelyek a rákbetegség kombinált gyógyszeres és irradiációs kezelésének alkalmazásakor jobb terápiás eredményre vezet-

hetnek; 2. Azoknak a problémáknak az áttekintése, amelyek a kombinált kezelés klinikai kipróbálásának kivitelezése és értékelése során adódhatnak; és 3. Azoknak a nagyobb randomizált klinikai vizsgálatokhoz az áttekintése, amelyekben a különböző ráktípusok kezelésében a kombinált kezelést a monoterápiával hasonlították össze.

**EREDMÉNYEK** A terápiás index javulása úgy érhető el, ha feltárjuk azokat a biológiai sajátosságokat, amelyek különböznek a daganatos és a normál szövetekben; ilyen sajátosság lehet a besugárzás- és gyógyszer rezisztencia, a szöveti mikrokozmosz, és a radioterápia alatt bekövetkező sejtproliferáció vagy repopuláció. Nagy randomizált, kontrollált vizsgálatokra vagy beteg-alapú meta-analízisre van szükség ahhoz, hogy detektálni vagy éppen kizárni lehessen a kicsi, de a betegség kimeneteiben jelentős változásokat. Az egyágú tanulmányok, a kis randomizált vizsgálatok és a nagyobb vizsgálatok alsó csoport analízisei erre nem alkalmasak, csupán hipotéziseket szülhetnek. Néhány lokalizációban a kombinált kezelés előnyösnek bizonyult, más helyeken nem. Általában igaz az, hogy ígéretesebb eredményeket láttunk az egyidejű kombinált kezelés után még a nagyobb toxicitás ellenére is, mint a gyógyszeres kezelés és irradiáció szekvenciális alkalmazása esetében.

**KONKLÚZIÓ** A gyógyszeres és irradiációs kezelés kombinációja csak kis klinikai haszonnal jár. A kombinált kezelés új, mechanisztikus alapú megközelítése szükséges.

*Kulcsszavak* combined treatment, cancer

**ABSTRACT** Tannock IF. The treatment of cancer with radiation and drugs

**PURPOSE** To review the current status and future prospects of combined treatment of cancer with radiation and drugs.

**DESIGN** A review of: 1. Mechanisms whereby combined use of radiation and drugs might lead to improved therapeutic benefit for the treatment of cancer; 2. Problems relating to

*Levelezési cím:*

Ian F. Tannock, M.D.  
Department of Medicine  
Princess Margaret Hospital  
610 University Ave., 4-416, Toronto, CANADA M5G 2M9  
Telefon (1416) 946-2245 Fax (1416) 946-6546  
E-mail: Ian\_Tannock@PMH.TORONTO.ON.CA

the design and analysis of clinical trials which evaluate combined modality treatment; and 3. Clinical results of larger randomized trials that have compared combined versus single modality treatment for various types of cancer.

**RESULTS** Improvement in Therapeutic Index depends on exploiting biological properties that differ between tumors and normal tissues; such properties may include mechanisms of resistance to radiation and drugs, tissue microenvironment, and cell proliferation or repopulation during radiotherapy. To detect or rule out the small but clinically important differences in outcome that might occur will require the performance of large randomized trials or patient-based meta-analyses; single-arm studies, small randomized trials, and subgroup analyses of larger trials can generate hypotheses. Clinical gains from combined treatment have been demonstrated in a few sites, with disappointing results in others. In general, more promising results have accrued from concurrent treatment, despite greater toxicity, than from sequential use of drugs and radiation.

**CONCLUSIONS** Clinical gains from combined treatment with radiation and drugs have been small. New, mechanistically-based approaches to combined treatment are required.

*Key words* combined treatment, cancer

**BEVEZETÉS** A kombinált gyógyszeres és sugár kezelést számos különböző rák terápiájában alkalmazzuk. A jelen közlemény kritikai áttekintést ad: 1. azokról a mechanizmusokról, amelyek az irradiáció és a gyógyszerek interakcióját vagy komplementer kapcsolatát hozzák létre, és ezzel a terápiás index javulását eredményezik; 2. azoknak a klinikai vizsgálatoknak a jellemzőiről és korlátairól, amelyek a kombinált kezelés lehetséges klinikai hasznosságának feltérképezéséhez szükségesek; 3. olyan nagyobb, randomizált klinikai vizsgálatokról, amelyek a gyakori felnőttkori daganatokbanban a kombinált kezelés értékéről hasznos információkat adtak.

**MECHANIZMUSOK, AMELYEK ÁLTAL A KOMBINÁLT KEZELÉS TERÁPIÁS EREDMÉNYT HOZHAT** Azoknál a betegeknél, akiknél a elsődleges daganatot sebészileg és/vagy irradiációval kezeltek, a kezelés eredménytelenségét leggyakrabban a rejtett áttétek növekedése okozza, amelyek még a lokális kezelés előtt (vagy esetleg alatt) keletkeztek. Ilyenkor a terápia kimenetele javulhat, ha adjuváns kemoterápiát alkalmazunk a lokális kezelés előtt, alatt, vagy után. Stratégiánk akkor lesz hatásos, ha a kemoterápia kellően aktív ahhoz, hogy kiirtsa a szubklinikus metasztatizásokat, a primér tumort pedig hatásosan kezeljük sebészileg és/vagy irradiációval, vagyis, érvényesül a térbeli kooperáció (1). Nincs szükség a gyógyszer és az irradiáció interakciójára, csak toxicitásuknak kell

különböznie ahhoz, hogy mindkettőt hatásos mennyiségben alkalmazhassuk. Ez a mechanizmus áll a háttérben a gyermekkori daganatok kezelésében bekövetkezett javulásnak, és az emlőrák lokális kezelését követő adjuváns kemoterápia szerény sikerének is (2). A rákellenes gyógyszerek viszonylag szerény hatékonysága a gyakran előforduló felnőttkori szolid tumorok kezelésében azonban jelentős akadályt képez, hiszen kicsi a valószínűsége még a kis, szubklinikus metasztatizisok kiirtásának is.

Az elsődleges daganat sugárkezelése eredménytelen lehet a túlélő sejtekből kiinduló helyi recidíva miatt. Ez bármilyen lokalizációjú daganat esetében előfordulhat, fájdalmat és egyéb tüneteket okozva; jelentős hatást gyakorol a túlélésre az olyan tumorok esetében, ahol a metasztatizis képződés ritkán fordul elő vagy csak a betegség késői stádiumában jelenik meg, mint az agytumoros betegek, a fej-nyak régió daganatai esetében és a méhnyak tumoraiban. Az alábbiakban azokat a mechanizmusokat tárgyaljuk, amelyek a gyógyszerek és az irradiáció interakciója vagy kooperációja révén a lokális tumor kontroll javulásához vezethetnek.

**A TERÁPIÁS INDEX JELENTŐSÉGE** Számos kutató vizsgálta az irradiáció és a gyógyszerek kombinációját sejtenyészetek sejteinek elpusztítására, kísérletes daganat vagy normál szövet károsítására. A különböző módszerek a célbavett sejtpopuláció ellen használt irradiáció és gyógyszer interakcióit a legkülönbözőbb nevekkkel illették, mint pl. "additív", "szuperadditív", "szubadditív" és "szinergiás" vagy "antagonisztikus" (3). Az ilyen leírások alig használhatók a klinikai alkalmazás során. Azonban a terápiás index, amely a relatív tumorkárosító hatás kritikus normál szövethez viszonyított mértéke, annál fontosabb sajátosság.

Besugárzás és gyógyszerek kombinálása esetén a kritikus normál szövetek általában az irradiáció területére eső szövetek. Gyógyszer alkalmazása sugárkezelés mellett csak akkor fogja a terápiás indexet javítani, ha a daganaton belüli sejtpusztítás nagyobb mértékben fokozódik, mint a normál szövet(ek)re gyakorolt toxikus hatás. Esetleg, szükség esetén, a sugár mennyiség módosításával a jobb terápiás index eléréséhez ugyanolyan toxikus mellékhatások mellett nagyobb anti-tumor hatás szükséges. A toxikus mellékhatások jelentkezhetnek akután, vagy az irradiációt követően (pl. a fej-nyak régió tumorainak kezelése során jelentkező mucositis) és késői hatásként, hónapokkal később fibrózis és szövetnekroszis alakulhat ki. Az irradiáció akut és késői toxicitását a rákellenes gyógyszerek különböző módon növelik. Gyakrabban a késői hatások szabnak határt az irradiáció dózisának és így a kombinált kezelés toleranciájában a kemoterápia szerepe a késői irradiációs károsodás kialakulásában döntő lehet. Kombinált kezelés esetén a terápiás index jelentősége a következőkben áll: 1. az egyetlen populáció ellen szinergiás,

antagonisztikus, vagy bizonyos határokon belül additív gyógyszer-irradiáció kölcsönhatásból eredő esetleges előny (a tumorban és a normál szövetekben kifejtett relatív hatás függvényében); 2. azok a mechanizmusok járnak terápiás haszonnal, amelyek azonosítják a daganatok és a normál szövetek közötti kiaknázható különbségeket. Néhány kiaknázható különbségről lesz szó a következőkben.

**A DAGANATOK GENETIKAI INSTABILITÁSA** Számos daganatban a sejtekben rendellenes kariotípus alakul ki. Számátalan genetikai változást írtak le a molekuláris analízisek, mint pl. pontmutációk, deléciók, transzlokációk és a gének amplifikációja. Ezek a változások eredményezik azt, hogy hasonló szöveti szerkezetű daganatok sejtjei, illetve egy adott daganat sejtjei is heterogén tulajdonságokkal rendelkeznek. A normál szövetekben ilyen genetikai alapú heterogenitásra alig van bizonyíték.

A genetikai instabilitás spontán megjelenő, irradiáció- vagy gyógyszer-rezisztens szubklónokat eredményezhet a tumorokon belül. A kezelés idején az ilyen klónok szelektálódnak, túlélésük és növekedésük pedig a kezelés eredménytelenségét okozza. Ez a jelenség teszi a terápiával szemben a tumorokat a normál szöveteknél ellenállóbbá. A daganatoknak ez a relatív rezisztenciája az irradiációs és gyógyszeres kezelés kombinációjával csökkenthető, de csak abban az esetben, ha a rezisztencia mechanizmusai függetlenek.

1. táblázat A rákellenes gyógyszerekkel és az irradiációval szembeni rezisztencia mechanizmusai

Az irradiáció- és gyógyszer-rezisztencia közös mechanizmusai	A gyógyszer-rezisztencia mechanizmusai, amelyek nem befolyásolják az irradiációra adott választ
Fokozott DNS helyreállítás	A gyógyszer aktivációjának csökkenése vagy fokozott lebontás
Szabadgyökök megkötése glutation és más szulfhidreik által	A gyógyszer csökkent bejutása a sejtekbe, vagy fokozott kijutása a sejtekből (a P-glikoprotein és más mechanizmusok révén)
A szabadgyököket elimináló glutation-S-transzferáz és más enzimek szintjének növekedése	A célbavett enzim változásai (pl. a methotrexát célpontja a Dihydrofolát reductase)
A bcl-2 fokozott expressziója (és más gének expressziójában bekövetkező változások) csökkenti az apoptózis hajlamot	A Topoisomerase II aktivitásának változása

Az irradiáció hatására bekövetkező szövetkárosodás a szabadgyökök képződésétől, és az általuk létrehozott DNS károsodás fixálódásától függ. Ezek a folyamatok oxigénigényesek. A daganatokon belüli hipoxia fontos tényező, amely

meghatározza az irradiációval szembeni rezisztenciát. Egyéb, az irradiációval szembeni szenzitivitást meghatározó mechanizmusokat lásd az 1. táblázatban; ezeknek lehet fontos szerepe a 2Gy vagy alacsonyabb dóziszú – a frakcionált irradiációs kezelésben használt – besugárzást túlélő tumorsejt csoportok esetében. Ugyancsak ezek a mechanizmusok állhatnak bizonyos gyógyszer-rezisztenciák hátterében is, hiszen a szabadgyökök kialakulása és a DNS károsítás az irradiáció és számos rákellenes gyógyszer közös hatásmechanizmusa. Az 1. táblázatban olyan mechanizmusokat is felsoroltam, amelyek a sejtek bizonyos gyógyszerekkel szembeni rezisztenciáját okozzák, de kevésbé befolyásolják az irradiációra adott választ. Tehát gyakori és egymástól független rezisztencia mechanizmusok is működésbe léphetnek bármilyen irradiáció-gyógyszer kombináció esetében.

2. táblázat A gyakran használt ciszplatin és doxorubicin esetében ismert rezisztencia mechanizmusok

Cisplatin	Doxorubicin
Csökkent felvétel a sejtekbe	Csökkent felvétel a sejtekbe a fokozott kiáramlás révén, amit P-glikoprotein (MDR), Multidrug Resistance Protein (MRP), egyéb transzport fehérjék okoznak
Fokozott DNS helyreállítás	Csökkent topoisomerase II aktivitás
A bomlástermékek fokozott megkötése glutathion és metallothionein által	Fokozott DNS helyreállítás
Fokozott glutathion-S-transzferáz aktivitás révén a bomlástermékek eltávolítása	A bomlástermékek fokozott megkötése glutathion által
	Fokozott glutathion-S-transzferáz (aktivitás) révén a bomlástermékek eltávolítása

A 2. táblázat a ciszplatin és a doxorubicin példáján keresztül mutatja be, hogy számos olyan mechanizmus létezik, amelyek révén a sejtek egy bizonyos gyógyszerrel szemben válnak rezisztenssé. Azoknak a mechanizmusoknak a változatossága, amelyek irradiáció-rezisztenciát okoznak és amelyek némelyike közös, némelyike független, nehezé teszi egy adott tumor irradiációs és gyógyszeres kezelésének megválasztását pusztán empirikus alapon. A kezelési stratégia kidolgozását megkönnyíthetik azok a daganat biopsziákban elvégezhető egyszerű és gyors tesztek, amelyek informálnak a szenzitivitásról és az irradiáció- és gyógyszer-rezisztencia mechanizmusairól. A klinikailag hasznos tesztek azonban nehezen megfoghatóknak ('elusive') bizonyultak (4), bár a közelmúlt rezisztencia mechanizmusokkal kapcsolatos flow és statikus citometriai vizsgálatait némi reménnyel kecsegtet-

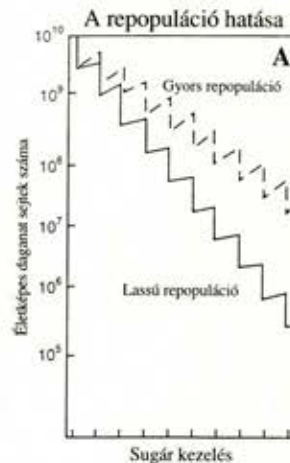
nek. Ezekkel a módszerekkel akár finomtű aspirációs biopsziás anyag is vizsgálható (5). Minden teszt csak korlátozott értékű, mert 1. a tumorban jelenlévő olyan szubpopulációk rezisztencia mechanizmusait nem mutatja ki, amelyek túlélhetik a kezelést és a daganat újranövését okozhatják; és 2. egyre több bizonyítékunk van arra, hogy a sejt kultúrák egyes sejtjein végzett tesztek nem tükrözik hűven a szolid tumorokban működő rezisztencia mechanizmusokat (6-7).

**MIKROKÖRNYEZETI TÉNYEZŐK** A daganatok tökéletlen vérellátása sztázishoz és rendellenes véráramláshoz vezet; a nagy interkapillaris távolság pedig a közbülső sejtek elégtelen tápláltságát eredményezi. Az elégtelen tápláltság a sejt halálához és nekrozishoz vezethet, de olyan területek is előfordulnak, ahol élő daganatsejtek maradnak vissza, oxigén és tápanyagok nélkül. A hipoxia az irradiáció kifejezett hatáscsökkenését okozza (a dózist háromszorosára kell emelni ugyanolyan hatás eléréséhez) és normál szövetekben nemigen fordul elő. A sugárkezelés hatékonyságának javítására (és a terápiás index javítására is) jó lehetőséget kínálnak azok a gyógyszerek, amelyek vagy szenzibilizálják a hipoxiás sejteket a sugárzással szemben vagy szelektíven toxikusak a hipoxiás sejtekre.

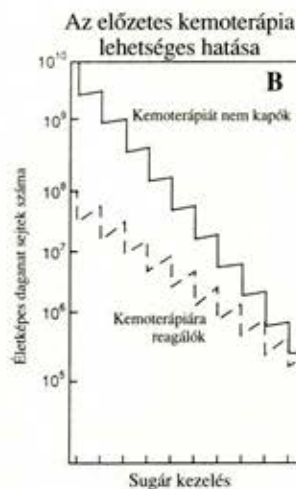
Azok a szerek, amelyek a sugárzással szemben szenzibilizálnak, az oxigén hatásait imitálják, így növelik az irradiációs károsodást. A misonidazole-t és számos egyéb szert klinikai tesztekben vizsgálták meg. A neurotoxicitás akadályozta meg a hatásos dózis szokásos napi elosztásban történő alkalmazását. Egy randomizált vizsgálat jobb túlélésről számolt be a radioszenzibilizáló nimorazole használata után fejnyak tumorok esetében (8), de a radioszenzibilizáló szerek nem javították következetesen a terápiás indexet az irradiáció optimális frakciókban történő egyedüli alkalmazásához képest (9).

Számos gyógyszer, köztük a mitomicin-C, a radioszenzitivizálók legtöbbje és a kísérletes tiripazamine szelektíven toxikusak hipoxiás körülmények között tenyésztett sejtekre. Ezek a szerek redukciónal aktiválódnak, ezt az oxigén gátolja. A gyógyszerek át kell jutnia a szöveten ahhoz, hogy elérje a hipoxiás daganatot. Ez a követelmény a mitomicin-C hatásosságát valamelyest gátolhatja (10). Az olyan gyógyszerek, mint pl. a tiripazamine, amelyek jól áthatolnak a szöveteken, redukciónal adják aktív metabolitjaikat, amelyek diffúzióra képesek, és aerob sejteket is elpusztíthatnak (11). Modell rendszerekben a hipoxiás sejteket elpusztító gyógyszerek nemcsak az irradiáció hatását egészítik ki, de a tumor hipoxiás körülményeit is előnyösen használják ki az egészséges szövetekre gyakorolt hatással összehasonlítva (12). Ezek a szerek azonban szervspecifikus károsodást (pl. neuropátia) okozhatnak, amely a hipoxiától független; a terápiás index értékelése a klinikai vizsgálatoktól várható.

Az irradiáció után fennmaradó hipoxiás sejtek rendelkezhetnek olyan járulékos sajátosságokkal, amelyek révén gyógyszeres beavatkozással szemben védtelenné válnak. A szolid tumorok sejtjeinek mikrokörnyezete többnyire savas (13-15), és a tumor hipoxiás területein még alacsonyabb a pH a tejsavat eredményező anaerob metabolikus folyamatok és a savas anyagcseretermékek lassú távozása miatt. Az intracelluláris pH azonban a normál szövetek sejtjeihez hasonló szinten van (15), hiszen valószínűleg a sejt túléléséhez ez nélkülözhetetlen. A tumorokon belüli szelektív extracelluláris aciditáson alapuló lehetséges terápiás megközelítések a következők: 1. olyan gyógyszerek, amelyek alacsony pH-n aktiválódnak, 2. olyan gyógyszerek, amelyek maguk is gyenge savak, így savanyú környezetben a sejtek szelektíven veszik fel ezeket, 3. olyan szerek, amelyek hatására összeomlik a sejtmembrán pH grádiense és 4. az intracelluláris pH regulációt gátló szerek. E mechanizmusok mindegyike relatíve specifikusan csak a daganatra hat, a (savas) gyomor és vesevelő kivételével.



1. ábra A: Sémás ábra a frakcionált besugárzással kezelt sejt populáció (tumoros vagy ép) esetében az irradiációs kezelése között a túlélő sejtek replotációjának átlagos túlélésre gyakorolt hatásának bemutatására. A frakciónkénti sejt pusztulást mindkét görbe esetében azonosnak becsüljük, de a szaggatott vonallal jelölt esetben a replotáció gyorsabban zajlik. Az egyidejűleg alkalmazott kemoterápia meggátolhatja a replotációt, így fokozott sejt pusztulást idéz elő, s így a szaggatott túlélési görbe a folyamatos vonallal jelzettbe konvertálódik.



B: A neoadjuváns kemoterápia lehetséges hatásainak ábrázolása sémás sejt túlélési görbével (szaggatott vonal). Ebben az elvi példában, a kemoterápia hatására az irradiáció kezdetekor 100x kevesebb élő tumorsejt van jelen. A tumor zsugorodása révén a túlélő sejtek tápláltsága olyan mértékben javul, hogy a frakcionált irradiáció folyamán a replotáció felgyorsul. (16) Ez a hatás a kezdeti terápiás haszon elvesztéséhez vezethet, ahogy ezt szematikusan a két görbe konvergenciája mutatja.

Tannock-tól átvéve (17)

**SEJTPROLIFERÁCIÓ ÉS REPOPULÁCIÓ** A sugárkezelés többnyire naponta egyszer alkalmazott kis frakciók adagolását jelenti hétfőtől péntekig, több héten át. Azok a sejtek, amelyek túlélnek, a frakciók között szaporodhatnak. Ez a folyamat a repopuláció (1. ábra). A repopuláció a normál szövetekben csökkenti az irradiáció okozta károsodást, és ez az egyik oka annak, hogy a frakcionált irradiáció tolerálható szemben az egyszeri nagy dózsis irradiációval. A tumorokban zajló repopuláció növeli a megcélzott tumorsejtek számát, éppen ezért a tumor elpusztításához az irradiáció összdózisát is emelni kell.

A rákellenes gyógyszerek citotoxikus és citosztatikus hatásal is rendelkeznek. Az irradiációval egyidejűleg adott gyógyszerek tehát csökkenthetik a frakciók közötti repopulációt még akkor is, ha a sejtpusztítás minimális (1A. ábra). Az irradiáció előtt adott rákellenes gyógyszerek (azaz a neoadjuváns kezelés) a sejtek pusztulásához és a tumor zsugorodásához vezethetnek. Javulhat a vérellátás és a tápanyagellátás a tumoron belül, amely az irradiációs kezelés kezdetekor már fokozott oxigenizációt és fokozott mértékű sejtproliferációt eredményez. A jobb oxigénellátás terápiás haszonnal járhat, de a fokozott sejtproliferáció csökkentheti az irradiációs kezelés hatékonyságát, ha a dózis frakciók között fokozódik a repopuláció (1B. ábra) (16).

A repopuláció nehezen mérhető direkt módon. Azok a technikák, amelyek kezeletlen szövetekben a sejtproliferációt mérik (pl. flow citometria), az irradiációs kezelés idején nem tudnak különbséget tenni a túlélő és a még intakt, de már létálsan károsított sejtek között. A kezelés előtt megközelíthetően meg lehet határozni a sejt szaporodás ütemét a tumoron belül: megelőző BrdUrd – olyan fluoreszkáló jelzőanyag, amelyet specifikusan a DNS-t szintetizáló sejtek vesznek fel – kezelés után a humán tumorból vett biopsziában flow citometriával meghatározzák a fluoreszcencia eloszlást (18-19). Azokat a daganatokat, amelyekben magas a sejtproliferáció mértéke, napi többszöri frakcióval lehet kezelni és így rövidíteni lehet a kezelés összigidőtartamát, vagy egyidejűleg lehet irradiációt és antiproliferatív gyógyszereket alkalmazni. Sajnos azonban ezzel a módszerrel nem azonosíthatók az alacsony proliferációs rátájú daganatok, amelyekben az irradiációs kezelés eredményeképpen rövidül a ciklus ideje és/vagy nő a proliferációs index.

A legtöbb rákellenes gyógyszer a repopulációt nemcsak a daganatban, hanem a besugárzás területére eső normál szövetekben is gátolja; terápiás haszon csak akkor várható, ha a gyógyszer tumor-szelektív, vagy ha a repopuláció a daganatban gyorsabban zajlik. Nagyobb specificitást érhetünk el inhibitoros növekedési faktorok (pl. a TGF- $\beta$  család) használatával, vagy a stimuláló növekedési faktorok receptorait (pl. EGF/TGF- $\alpha$  receptor) gátló szerek alkalmazásával abban az

esetben, ha a tumor és a kritikus normál szövetek kimutathatóan eltérő reakciót mutatnak ezekre a biológiai ágensekre. A kezelési tervet ilyenkor a biopsziás anyagban meghatározott növekedési faktor receptor státusz alapján kell felállítani. Rokon módszer az emlődaganatokban a besugárzás alatt fellépő repopuláció gátlására alkalmazott tamoxifen, vagy az LHRH agonista szerek és anti-androgének használata prosztatarákok besugárzása esetén. Randomizált kontrollált vizsgálatok kutadják ennek a stratégiának az előnyeit.

**A SUGÁR- ÉS A GYÓGYSZERES KEZELÉS SORRENDJE** A rákellenes szereket alkalmazhatjuk az irradiáció előtt (neoadjuváns vagy indukciós kemoterápia), az irradiációval egyidőben, és/vagy az irradiációs kezelés befejezése után (adjuváns kemoterápia).

Az elviselhető sugármennyiség a besugárzott terület térfogatától függ. Elvben a neoadjuváns kezelés hatására létrejövő daganat zsugorodás lehetővé teszi azt, hogy a besugárzás kisebb térfogatra összpontosuljon, és így a normál szövetek is kevésbé károsodnak. Ez a stratégia limfómákban és gyermekkori daganatokban alkalmazható, mert ezekben a kemoterápia kellően aktív ahhoz, hogy kiirtsa a daganat depozitumokat; nem valószínű, hogy hosszú távon hasznos a felnőtt korban gyakori epitheliális daganatokban, ahol a kemoterápia alkalmatlan arra, hogy egy makroszkóposan érintett anatómiai régióból kiirtsa a daganatot. Ha a kombinált kezelést kuratív céllal alkalmazzuk, a besugárzási területnek magában kell foglalnia azt az egész területet, ahol a kemoterápia alkalmazása előtt a daganat jelen volt.

Annak ellenére, hogy a neoadjuváns kezelés során a gyógyszerek és a besugárzás teljes dózisban alkalmazhatók, és hogy a daganat a kemoterápia után kimutathatóan zsugorodik, a neoadjuváns kemoterápia klinikai vizsgálatai kiábrándító eredményeket hoztak. A neoadjuváns kemoterápia lehetséges korlátai a következők: 1. a tumorsejtek repopulációját stimulálja a fent részletezett módon; 2. ha az elsődleges daganat jelen van, nagyobb valószínűséggel szelektálódnak gyógyszer rezisztens sejtek (amelyek kereszt rezisztenciát mutathatnak az irradiációval szemben is); 3. keringő daganatsejtek jelenléte esetén a metasztázisképződést stimulálja. Számos kísérleti modellben kimutatták, hogy a rákellenes szerek megváltoztatják a tenyésztett rosszindulatú sejtek tulajdonságait, mégpedig növelik a metasztázis képző hajlamot (20); emellett károsítják az ép szövetekben az endotel sejteket, így nagyobb a valószínűsége a keringő rosszindulatú sejtek kikapadásának és extravazációjának. (21-23) Bár a kombinált kezelés általánosságban nem vezetett az áttétképződés fokozódásához a klinikai vizsgálatokban, a neoadjuváns kezelésben a terápiás index javulásának hiánya adódhat abból is, hogy a direkt tumorsejt pusztítást a fent részletezett hátrányos hatások ellensúlyozzák.



Azok a mechanizmusok, amelyek korlátozzák az indukciós kemoterápia hatékonyságát, kisebb valószínűséggel jelentkeznek egyidejű kezelés, és egyáltalán nem post-irradiációs adjuváns kezelés esetén. Ezekben az esetekben a kombinált kezelés inkább a normális szövetekre gyakorolt toxikus hatást fokozhatja, és nagy gondot okoz a "compliance", amikor az irradiáció után alkalmazott kemoterápia reaktiválhatja a lokális toxicitást. Különösen egyidejű kezelésre igaz az, hogy a sugármennyiséget úgy kell változtatni, hogy a kimenetel összemérhető legyen a dózist behatároló normál toxicitás – általában késői fibrózis és nekrosis – ekvivalens szintjével. Ráadásul az a tény, hogy egy rákellenes gyógyszer szenzitívve teheti a sejteket a sugárzással szemben, nem jelenti feltétlenül azt, hogy egyidejű kezelés esetén ez terápiás haszonnal is jár, hacsak a szenzitizáció nem specifikusan a daganatsejteket érinti.

#### A KOMBINÁLT KEZELÉS KLINIKAI KIPRÓBÁLÁSÁNAK ELVEI (VEZÉRFONALA)

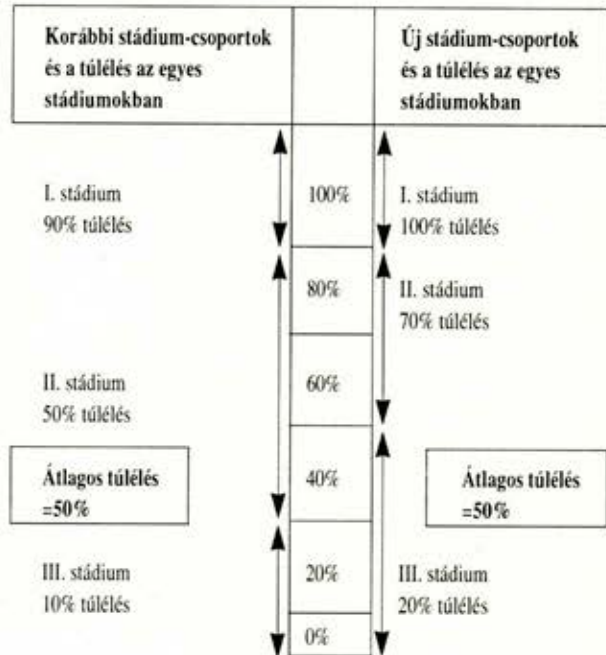
**NEM RANDOMIZÁLT VIZSGÁLATOK** A nem randomizált vizsgálatok fontosak lehetnek egy adott irradiációs-gyógyszeres kezelési terv/dózis kivitelezhetőségének meghatározásában és a mechanizmusok laboratóriumi tanulmányozásában. A nem randomizált összehasonlítások azonban nem használhatók arra, hogy meghatározzuk egy új terápiás eljárás hasznosságát. Ennek okai a következők:

1. **Betegkiválasztás** A jobban reagáló betegeket választják ki arra, hogy kemoterápiát kapjanak, így az ő eredményeik jobbakké lesznek a válogatás nélküli kontroll csoporthoz képest. Érdekes módon a klinikai kipróbálásba bevont betegek jobb kilátásokkal bírnak az ilyen vizsgálatokból kimaradt betegeknél, még akkor is, ha a kezelésük hasonló módon történik (24-25).

2. **Stádiumváltozás** Ez arra a tényre utal, hogy az érzékenyebb képző eljárások révén kis daganatok is felfedezhetőek, így a betegek előrehaladottabb stádiumba osztályozódnak. Amikor ezeket a betegeket régi esetekkel hasonlítjuk össze, minden stádiumban jobb túlélési eredmények adódhatnak, de az össz-túlélés nem mutat különbséget. (2. ábra) (17,26-27).

3. **A terápiára adott válasz vagy a compliance révén történő elemzés érvénytelen** Azok a betegek, akik a kezdeti kemoterápiára reagálnak, a lokális kezelés után általában hosszabb ideig élnek túl, mint a nem-reagálók (28). Ezt azonban nem szabad a kemoterápia hatékonyságának bizonyítékaként tekinteni. Azok a betegek, akiknek a daganata olyan jellemzőkkel rendelkezik (pl. „high performance status”), amely lehetővé teszi az sugárkezelés vagy sebészi beavatkozás utáni jobb életkilátásokat, nagyobb valószínűséggel reagálnak a kemoterápiára is. Hasonlóképpen, azoknak a betegeknak a

jobb túlélése, akik jobban alkalmazkodnak (vagy tolerálnak) egy adott kemoterápiás sémához, nem jelent ok-okozati összefüggést.



2. ábra Sémás ábra a stádiumváltozás bemutatására. Egy adott malignus tumorral rendelkező betegek a betegség egész spektrumát reprezentálják: egyforma betegcsoportok vannak 100% (legkevésbé betegek), 80%, 60%, 40%, 20% és 0% (legbetegebbek) túléléssel. A régebbi stádium vizsgálatok ezeket a csoportokat a bal oldalon bemutatott stádiumokba osztályozták. Az újabb és érzékenyebb stádium vizsgálatok a jobb oldalon bemutatott stádiumokba osztják a csoportokat. Látható javulás van a túlélés tekintetében, ha az egyes stádiumokat hasonlítjuk össze, de az átlagos túlélés nem változik. *Bush-tól átvéve*(26).

4. **A publikáció befolyása** Azok a cikkek íródnak meg a legnagyobb valószínűséggel, és nyerik el a lapkiadók tetszését, amelyek terápiás eredményekről számolnak be, akár randomizált, akár nem randomizált vizsgálatok elemzésekor (29-30). A „pozitív” tanulmányokat könnyebben fogadják el a nagyobb kongresszusokon (31) és a magas impakt faktorral rendelkező folyóiratoknál is.

A nem randomizált vizsgálatokat úgy kellene tekinteni, mint további hipotézisek forrását és segítséget bizonyos döntésekben. Csak abban az esetben érdemes végezni őket, ha biológiai mechanizmusokat akarunk tisztázni, vagy későbbi randomizált vizsgálatot tervezünk.

**RANDOMIZÁLT VIZSGÁLATOK** *Hellman és Hellman* (32) elítélték a randomizált klinikai vizsgálatok etikáját, mert véleményük szerint ezekben az orvos a saját betegeinek érdekét alárendeli a vizsgálat érdekeinek. Szerintük a betegnek joga van ahhoz, hogy tudást és kellő féltőképességet várjon el orvosától, bár elismerik, hogy a megítélés gyakran csak feltételezéseken

alapul. Ezt az érvelést annak a megkérdőjelezésével hártották el, hogy vajon etikus-e a beteget nem bevonnai egy jóváhagyott randomizált vizsgálatba, amely fontos kérdést hivatott eldönteni, és ahol nincs tudományos bizonyítéka egyik vagy másik fegyver elsőbbségének (33). Az előítéleten, és nem tudományos alapon nyugvó megítélés gyenge alapnak tűnik ahhoz, hogy betegeknek vagy betegek csoportjainak terápiás javaslatokat tegyenek.

A randomizált vizsgálatok elengedhetetlenül szükségesek két különböző kezelési módszer, pl. csak irradiáció és irradiáció kemoterápiával, elfogulatlan összehasonlításához. A kombinált kezelés eredményességét vizsgáló tanulmányokban a tervezés, elemzés és értékelés különösen jelentős sajátosságai a következők.

1. A kérdésnek fontosnak kell lennie. A kísérletes irradiációs és gyógyszeres kezelésnek várhatóan jó hatást kell gyakorolnia fontos tényezőkre, elsősorban a túlélésre. Ha egy kezelési terv az előzetes nem randomizált tanulmányban kivitelezhetőnek bizonyult, mindig hasonlítsuk össze valamilyen standard kezelési módszerrel (általában az egyedüli irradiációs kezeléssel).

2. A mintának kellően nagyoknak kell lenni ahhoz, hogy az esetleges, klinikai jelentőséggel bíró, túlélésbeli különbséget észlelhessük vagy éppenséggel kizárhassuk. Nem valószínű, hogy a gyakori daganatok kezelésében várható fejlődés a hosszútávú túlélés abszolút valószínűségét több mint 10-15%-kal fogja növelni. Ilyen különbség észleléséhez vagy kizárásához 250-1000 beteg randomizálása szükséges. A kis randomizált tanulmányok nagy veszélye a fals negativitás (34) (mert ezek nem képesek fontos különbségek detektálására), vagy a fals pozitivitás (azoknak a fontos prognosztikus faktoroknak az egyenlőtlen eloszlása, amelyek a túlélésre nagyobb hatást gyakorolnak, mint a kezelés) (35).

3. Előre meghatározott elsődleges cél kell, sőt, korlátozott számú másodlagos célok is kellene azért, hogy a többszörös szignifikancia tesztek használatakor a fals pozitivitást elkerüljük (36). A céloknak megfelelőeknek kell lenniük, és a betegek számára igazi hasznot kell jelentsenek. A kombinált kezeléssel vizsgálatokban a leggyakoribb célpont a túlélés és a lokális kontroll, de a szervmegtartás (pl. a cystectomya vagy laryngectomya elkerülése), az életminőség vagy a cost-benefit is fontos cél lehet.

4. Az elemzéskor hangsúlyozni kell az előre meghatározott célokat, amelyek az egész randomizált csoportra vonatkoznak. Az olyan tanulmányok, amelyekben a randomizált betegek egy jelentős részét kizárják az elemzésből, elfogultságra gyanúsak. Alcsoport elemzéseket csak új hipotézisek felállítására használjunk. Sajnos az alcsoport elemzéseket gyak-

ran elfogadják akkor, ha kézenfekvőnek látszanak, és elvetik őket, ha nem.

5. A kezelési módszereket a toxicitás azonos szintjein kell összehasonlítani. A kombinált kezelés jobb lokális kontrollhoz és jobb túléléshez vezethet, fokozott reakciót váltva ki a normál szövetekben. Ez azonban nem bizonyítja a kombinált kezelés értékét, hiszen hasonló hatást érhetünk el az irradiáció dózisének vagy a besugárzott mező területének növelésével, kemoterápia nélkül. A csak radioterápia és kombinált irradiációs-gyógyszeres kezelés összehasonlítása esetén - azonos toxicitási szinteken - a sugár mennyiségét általában csökkenteni kell a kombinált kezelési tervben: a dózis megfelelő mértékű csökkentésének becslése nehéz, hiszen a sugár mennyiségének határt szabó kemoterápia különböző mértékben fokozhatja az akut és késői reakciókat (17,37). A nagy randomizált vizsgálat megkezdése előtt előtanulmányt kell folytatni a kombinált kezelés akut és késői toxicitásának tisztázására, de ezek a tanulmányok mégsem adnak teljesen pontos információt arról, hogy milyen irradiáció-dózis okoz ugyanolyan toxicitást gyógyszerrel együtt alkalmazva. Ez a probléma általában az egyidejű kezelés esetén nagyobb, mint a szekvenciális kezelési sémákban, ahol a toxicitások viszonylag függetlenek.

6. Az a jó, ha a terv egyszerű. Az olyan vizsgálatoknak, amelyeknek protokollja túl komplex, vagy/és amelyekben csak kevés megfelelő beteg vesz részt, a tanulmányon kívül csak korlátozott értékük lehet. Az Egyesült Államokbeli tanulmányokban hangsúlyozzák a részletes terv, a többszörös vizsgálat és a tanulmányhoz csatlakoztatás szigorú feltételeit. Ez a - gyakran a szabályozó intézmény által is megkövetelt - komplexitás megnehezíti a betegek felvételét a tanulmányba, és a létszám lassú növekedése gyakran nehézséget jelent. Az európai tanulmányok a terv egyszerűségét hangsúlyozzák, a belépés feltételei tágak, és minimális vizsgálat elvégzése szükséges. A létszám gyorsabb növekedése ellensúlyozza azt a lehetséges problémát, hogy túl heterogénné váljon a vizsgált populáció. Így egy átlagos onkológiai rendelő beteg-összetételéhez hasonló beteganyag gyűlhet össze, ezért ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei nagyobb valószínűséggel általánosíthatók.

**META-ANALÍZIS** Egy betegcsoporton belül a daganat stádiuma és differenciáltsága, a daganat kiindulási helye (pl. a fej-nyak tumorainak esetében), vagy a betegek kora és teljesítőképessége nagyobb hatást gyakorol a túlélésre, mint a kemoterápia, amellyel a lokális kezelést egészítettük ki. Nehéz minden egyes tanulmányra randomizálni megfelelő számú beteget ahhoz, hogy mindezek a faktorok egyensúlyban legyenek, és ezért hasonló kezelési sémákat tesztelő tanulmányok eltérő eredményeket hozhatnak. A meta-analízis olyan módszer, amellyel kombinálhatjuk ezeknek a tanulmányoknak az

eredményeit, és megállapíthatjuk vagy kizárhatjuk a klinikailag fontos különbségeket. A meta-analízisek elvégzéséhez tartuk szem előtt a következőket: 1. Az összevonandó tanulmányok legyenek magas színvonalúak és kétséget kizárók. 2. Publikált és nem publikált tanulmányokat is használjunk fel, hogy elkerüljük a publikációs elfogultságot. 3. A túlélési adatok elemzését az egyes betegek adatai alapján végezzük minden tanulmányban. Az irodalmi áttekintések nem helyettesítik a meta-analíziseket, hiszen nincsenek a birtokukban a megfelelő adatok (sem a nem publikált eredmények), így a túlélés pontos megközelítése nem is lehetséges. Az irodalmi áttekintésekben a kísérleti kezelések hasznát általában túlbecsülik (38).

#### A KÜLÖNBÖZŐ LOKALIZÁCIÓJÚ TUMOROK KOMBINÁLT KEZELÉSE

A kombinált kezeléssel kapcsolatos nagyobb és potenciálisan jelentős tanulmányok elemzése még csak kezdeti stádiumban van, az eredményeket eddig csak absztraktok formájában közölték. Ebben az összefoglalásban azzal a figyelemzetéssel adom közre a kiválasztott adatokat, hogy: az adatok kritikai elemzése korlátozott, és az eredmények a további elemzések és a hosszabb követési idő során változhatnak. Általánosságban igaz az, hogy a kísérleti kezelés korai eredményei biztatóbbak, mint az alaposabb elemzést követő eredmények.

**GYOMORRÁK** A rezekábilis gyomorrák egyetlen bizonyítottan hatékony kezelése a sebészi eltávolítás. Sem a postoperatív irradiáció, sem a kemoterápia nem hozott szignifikáns javulást a betegség túlélésében (39-41). Semmilyen alapja nincs annak, hogy egyik vagy mindkét kezelési módot klinikai kipróbálás keretein kívül alkalmazzuk.

**COLORECTÁLIS CARCINOMA** Bár a postoperatív 5FU és akár a levamisol vagy a folsav kimutathatóan javította a vastagbél rákos betegek túlélését (42-44), irradiációt ritkán használnak a vastagbél viszonylag szabad helyzetű, és a daganat cseplezsi nyirokcsomókba történő diffúz jellegű terjedése miatt. Ezzel ellentétben, számos klinikai kipróbálás és két, betegekre alapozott áttekintő analízis eredményei arra utalnak, hogy e terápiás módszerek bármelyike csekély mértékben javítja a sebésziileg kezelt rectum carcinoma túlélését (45-46). A legfrissebb áttekintés adatai szerint a peri-operatív besugárzás  $11\pm 6\%$ -kal csökkenti a végbél rákos betegek halálozását, az adjuváns kemoterápia (5FU±más szerek) pedig a rectum és colon carcinoma együttes halálozását  $14\pm 5\%$ -kal csökkenti. Ezek a kezelési eljárások a hosszútávú abszolút túlélést mintegy 3-4%-kal növelik (46).

Három klinikai tanulmányban a perioperatív irradiáció hatását hasonlították össze kemoterápiával vagy kemoterápia nélkül, egyben pedig a kombinált postoperatív kezelést a csak kemoterápiás kezeléssel vetették össze (47-50). E tanulmányo-

kat a 3. táblázat foglalja össze. Az EORTC vizsgálat szerint kombinált kezelésben részesülők túlélése rosszabb. Úgy tűnik azonban, hogy ebben a tanulmányban a "quality control" nem volt optimális, és az analízisből a betegek egy jelentős részét kizárták. Ezeknek a tanulmányoknak az eredménye, annak ellenére, hogy az irradiáció képes megelőzni vagy késleltetni a lokális recidiva kialakulását, és hogy a kemoterápia képes megelőzni vagy késleltetni a távoli metasztatizisok megjelenését, nem egybehangzóan a túlélés javulása. További tanulmányok és betegekre alapozott meta-analízisek vannak jelenleg is folyamatban. Egy NIH konszenzus konferencia ajánlása szerint a végbél rákos betegek esetében a kombinált irradiációs és kemoterápiás kezelést standard postoperatív kezelésként kellene alkalmazni (51), bár e séma alkalmazását csak elszórtan előforduló adatok támasztják alá (52).

3. táblázat Négy nagy randomizált tanulmány eredményei, amelyekben B2 és C stádiumú végbél rákos betegekben hasonlították össze az egyedüli kemo- vagy radioterápiát a pre- vagy postoperatív időszakban alkalmazott kombinált kezeléssel.

Tanulmány (irodalmi hivatkozás)	Az elemzett (beléptetett) betegek száma	Randomizált csoportok	Eredmény
EORTC(47)	247 (339)	Pre-op RT ± egyidejű 5FU	Rosszabb túlélési tendencia a kombinált kezelés után (p=0.06)
GITSG(48)	202 (227)	A Kontroll B Post-op RT C Post-op 5FU+MeCCNU D Kombinált kezelés	Hosszabb "disease-free" periódus a D csoportban mint az A-ban (p<0.009). Az átlagos túlélésben nincs különbség.
Krook et al.(49)	204 (209)	Post-op RT±5FU+MeCCNU	A kombinált kezeléssel jobb túlélés (p=0.025), jobb lokális és távoli kontroll.
NSABP-R02(50)	741(741)	Post-op A Kemoterápia (MOF) B RT + MOF C Kemoterápia (LV/5FU) D RT + LV/5FU	A kombinált kezeléssel a lokális recidiva csökken. Nincs különbség a panaszmentes és az átlagos túlélés hosszában.

Rövidítések: EORTC= European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
RT = irradiációs terápia  
NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project  
MeCCNU = 1-(2-chlorethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea  
MOF = MeCCNU, vincristin és 5FU  
LV = leukovorin rescue

**AZ ANUS CSATORNA RÁKJA** Ezt a viszonylag ritka daganatot vizsgáló számos egyágú tanulmány eredménye azt mutatta, hogy az egyidejű irradiáció és 5FU plusz mitomycin-C alkalmazása magas fokú lokális kontrollt és jó túlélést eredményez (>80% és >70%) (53). Minthogy ezzel a kezeléssel a legtöbb beteg esetében elkerülhető az A-P rezekció és a colostomia, és a sebészi kezeléssel megegyező lokális kontrollt és túlélést biztosít, gyakrabban választják ezt a kezelési sémát, a sebészi kezelést pedig fenntartják a lokálisan eredménytelen esetekre. A közelmúltban három randomizált vizsgálatban hasonlították össze az egyedüli irradiációs kezelést (2 tanulmány), és irradiáció + egyidejű 5FU kezelést, az irradiáció plusz egyidejű 5FU és mitomycin-C kezeléssel. Két tanulmány eredménye már absztrakt formában hozzáférhető, és konklúziójuk szerint mindkét kemoterápiás szer együttes alkalmazása az irradiációval jobb lokális kontrollt és hosszabb colostomia nélküli túlélést eredményez (54-55). E tanulmányok eredményét alapul véve az irradiáció + 5FU és mitomycin-C sémát helyénvaló standardként tekinteni a lokálisan előrehaladott anus csatorna rákok kezelésében.

**MÉHNYAKRÁK** Három olyan tanulmány ismert, amelyben randomizált módon hasonlították össze a csak irradiációt (ill. az egyikben radioszenzibilizáló misonidazol is) kapott betegeket azokkal, akiket irradiációval és egyidejűleg hydroxyureával is kezeltek (56-58). Bár a hydroxyurea kis mértékben javította a túlélést, fokozódott a toxicitás is, így nem volt elérhető terápiás haszon. A korai tanulmányokban metodikai problémák is adódtak abból, hogy viszonylag kicsi és heterogén populációt vizsgáltak, hogy túl sok beteget zártak ki, és nem végezték el a kezelés céljának ("intention to treat") elemzését. Ez a kezelés nem vált a rutin gyakorlat részévé.

Három randomizált tanulmányban legalább 100 (107-260) beteg összehasonlítását végezték el: a csak irradiációs kezelést hasonlították össze indukciós kemoterápia alkalmazásával, amely ciszplatin adását követő sugárkezelésekből állt (59-61). Mindegyik tanulmány megnövekedett toxicitásról számolt be terápiás haszon nélkül, sőt, a legnagyobb tanulmányban az indukciós kemoterápia alkalmazásakor rosszabb túlélési eredményeket kaptak (61). A kemoterápiának csak kontrollált, randomizált tanulmányok keretében van helye, a jövőbeni tanulmányok stratégiájában pedig az egyidejű kezelés ígéretesebbnek tűnik az indukciós kemoterápiánál.

**HÚGYHÓLYAG RÁK** A lokálisan előrehaladott, a musculáris réteget is infiltráló húgyhólyag rák standard kezelése a cystectomy, a preoperatív irradiáció és cystectomy vagy a reziduális és recurráló esetekben irradiáció és cystectomy. A legtöbb beteg a távoli metasztázisok miatt hal meg. Számos randomizált tanulmányban használtak vagy szekvenciális kemo- és radioterápiát, vagy egyidejűleg ciszplatin és irradiációt. Ezek eredményeit a 4. táblázat foglalja össze (62-67).

A legtöbb tanulmány negatív eredménnyel zárult, a skandinávok a túlélés javulását észlelték kombinált kezelést követő cystectomy alkalmazásakor szemben az irradiációt követő cystectomy eredményével (65), a kanadai tanulmányban pedig egyidejű irradiáció és ciszplatin kezelés a lokális kontroll javulásához vezetett (66). Azonban annak a nagy nemzetközi tanulmánynak a korai eredményei, amelyben 975 olyan beteg szerepel, akiknek a musculáris réteget is infiltráló húgyhólyag rákja volt, nem mutatnak különbséget a túlélésben a csak lokális kezelés (cystectomy, irradiáció v. mindkettő) ill. a lokális kezelést megelőző három kemoterápiás kurzus (ciszplatin, methotrexát és vinblastin) alkalmazásakor (67). A musculáris réteget infiltráló húgyhólyag rák standard kezelése egyelőre a lokális kezelés marad.

4. táblázat Az izomréteget infiltráló húgyhólyag daganatok kombinált irradiációs és kemoterápiás kezelését, és az irradiációs kezelést (egymagában vagy a cystectomy előtt alkalmazva) összehasonlító nagyobb randomizált vizsgálatok eredményei.

Tanulmány (Irodalmi hivatkozás)	Az elemzett (beléptetett) betegek száma	A randomizált csoportok	Eredmény
Richards et al. (62)	110 (129)	RT±Doxorubicin/5FU RT után	Nincs különbség
Shearer et al. (63)	376 (423)	RT±Methotrexát (RT előtt és után) (néhány cystectomy előtt)	Nincs különbség  Nincs különbség
Wallace, Raghavan et al. (64)	255 (255)	Két vizsgálat kombinációja, RT ± 2-3 neoadjuváns ciszplatin ciklus	Nincs különbség
Rintala et al. (65)	266 (311)	Cystectomy előtt RT ± neoadjuváns ciszplatin + doxorubicin	Jobb túlélés (p=0.03) a kombinált kezelés után
Coppin et al. (66)	99 (102)	RT ± egyidejű ciszplatin (néhány cystectomy előtt)	Csökkent pelvis recidiva a kombinált kezeléssel
Hall (67)	975 (975)	CMV <sup>a</sup> vs 'No chemotherapy' a lokális kezelés előtt	Nincs különbség a túlélésben

A Ciszplatin, methotrexát, vinblastin. A lokális kezelés csak RT volt 414 esetben, RT + cystectomy 77 esetben, csak cystectomy 484 esetben. Nem volt különbség a túlélésben.

**EGYÉB LOKALIZÁCIÓJÚ DAGANATOK** Az emlődaganatos betegek túlélése javul, ha a műtét után adjuváns kemo- és/vagy hormonterápiát alkalmazunk. Az emlőmegtartó műtétek után

rutinszerűen adunk irradiációs kezelést, amely mastectomiák után is alkalmazható a lokális recidívák számának csökkentésére. Nincs szükség a két kezelési mód interakciójára, de szimultán adva a toxicitás nőhet, különösen, ha anthracycline tartalmú kúrát alkalmazunk. Az egyidejű methotrexát kezelés a bőrtüneteket súlyosbíthatja. Egy olyan randomizált vizsgálatot végeztek, amelyben 244 beteg szerepelt, és amelyben az adjuváns kezelés helyes sorrendjének megállapítása volt a cél. Konzervatív sebészi kezelés után irradiációt és kemoterápiát alkalmaztak ebben a sorrendben, vagy fordítva (68). Az átlagos túlélés abban a csoportban, amelyikben a kemoterápia megelőzte az irradiációs kezelést, nem szignifikánsan ugyan, de valamivel jobb volt; ha az irradiációt adjuk elsőként, a távoli metasztatizációk gyakorisága, ha a kemoterápiát, a lokális recidíva gyakorisága nő. (68)

A medence és/vagy a has irradiációját és kemoterápiáját II-III stádiumú, sebésziileg kezelt petefészek rák kezelésére használják kombinációban vagy önállóan. A kombinált kezelés esetén a toxicitás összeadódik, különösen akkor, ha egyidejű kezelést folytatnak. Nincs olyan randomizált vizsgálat, ami ennek a stratégiának az előnyeit vizsgálta volna.

Úgy tűnik, hogy a mélyen infiltráló méhtrákos betegek hysterectomia utáni irradiációjával a túlélés javítható, de nem végeztek olyan randomizált vizsgálatot, amelyben az irradiáció és hormon (progesztágenek) vagy kemoterápia egyidejű alkalmazását értékelték volna.

Sem az irradiáció, sem a rákellenes szerek (hormonok, kemoterápia, interferon- $\alpha$ ) alkalmazása nem vezet semmilyen eredményre veserák és lokálisan inoperábilis daganatok esetében (69).

Egy nagy széria lágyrész sarcoma esetben az intra-arteriális doxorubicin, és az ezt követő irradiáció és konzervatív rezekció (ha lehetséges) javította a lokális kontrollt, és elfogadhatóan csökkentette a halálozást (70), bár ezt a módszert randomizált tanulmányban nem vizsgálták. Független randomizált tanulmányokban az adjuváns kemoterápia használata a lágyrész sarcomák esetében excizió±irradiáció mellett nem járt terápiás haszonnal, és egy beteg-alapú meta-analízis előzetes eredményei szerint a recidíva mentes túlélés jelentős mértékben javul, de az átlagos túlélés nem változik (71).

**ÁTTEKINTÉS ÉS ÚJ MEGKÖZELÍTÉSI LEHETŐSÉGEK** A nagy volumenű klinikai és preklínikai kutatások ellenére az irradiáció és gyógyszeres kezelés együttes alkalmazásának terápiás használatának mondható. A terápiás index javulásának elmaradása a következő lehetséges okokra vezethető vissza: 1. A kemoterápia elégtelensége miatt a rejtett áttétek megmaradnak. 2. A kemoterápiás szerek az irradiáció területén hasonló mértékben növelik a daganatos és a kritikus normál szövetekben

a sejtpusztulást. 3. Az irradiációt megelőző neoadjuváns kezelés a túlélő daganatsejtek repopulációját stimulálja. 4. A kemoterápia kompetitív sejtpusztító és a túlélő sejtek metasztatizálását elősegítő hatása. 5. Az irradiációval és a kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztencia közös mechanizmusai.

A kombinált kezelést a csak sugárkezeléssel összehasonlító randomizált tanulmányokban a vizsgálandó gyógyszereket aszerint választották meg, hogy milyen hatásúak azonos szöveti típusú, recidív vagy áttétet képző daganatos betegekben. Általában a betegeknek kevesebb, mint fele reagál egy adott gyógyszerre vagy kombinációra, és a rezisztenciát vagy érzékenységet meghatározó mechanizmusok heterogének. A jövőben a kutatások során a kombinált kezelési protokollok gyógyszereinek kiválasztásakor individuálisabb megközelítés ajánlható, a rezisztencia mechanizmusait vizsgáló gyors tesztek alapján, vagy a daganat repopulációját szelektíven gátló szerek alkalmazásával.

#### IRODALOM

1. Steel GG. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 11:31-53.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15 and 71-85.
3. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy - chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:85-91.
4. Selby P, Buick RN, Tannock I. A critical appraisal of the "Human Tumor Stem-cell Assay". *N Eng J Med* 1983; 308:129-134.
5. Hedley D, Hallaban AR, Tripp EH. Flow cytometric measurement of glutathione content of human cancer biopsies. *Br J Cancer* 1990; 61:65-68.
6. Teicher BA, Herman TS, Holden SA, et al. Tumor resistance to alkylating agents conferred by mechanisms operative only in vivo. *Science* 1990; 247:1457-1461.
7. Kobayashi H, Man S, Graham CH, et al. Acquired multicellular-mediated resistance to alkylating agents in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:3294-3298.
8. Overgaard J, Sand Hansen J, Overgaard M, et al. Nimorazole as a hypoxic radiosensitizer in the treatment of supraglottic larynx and pharynx carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116(Suppl 1):509.
9. Lee DJ, Cosmatos D, Marcial V, et al. Results of an RTOG Phase III trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole (SR-2508) with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:567-576.
10. Rauth AM, Mohindra JK, Tannock IF. Activity of Mitomycin-C for aerobic and hypoxic cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1983; 43:4154-4158.
11. Brown JM. SR 4233 (Tirapazamine): a new anticancer drug exploiting hypoxia in solid tumors. *Br J Cancer* 1993; 67:1163-1170.
12. Brown JM, Koong A. Therapeutic advantage of hypoxic cells in tumors: a theoretical study. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:178-185.
13. Wike-Hooley JL, Haveman J, Reinhold JS. The relevance of tumor pH to the treatment of malignant disease. *Radiother Oncol* 1984; 2:343-366.
14. Tannock IF, Rotin D. Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res* 1989; 49:4373-4384.

15. Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 1989; 49:6449-6465.
16. Withers HR, Taylor JMF, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncologica* 1988; 27:131-146.
17. Tannock IF. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16:83-101.
18. Begg AC, McNally NJ, Schrieve DC, Karcher H. A method to measure the duration of DNA synthesis and the potential doubling time from a single sample. *Cytometry* 1985; 6:620-626.
19. Begg AC, Hofland I, Moonen L, et al. The predictive value of cell kinetic measurements in a European trial of accelerated fractionation in advanced head and neck tumors: an interim report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1449-1453.
20. McMillan TJ, Hart IR. Enhanced experimental metastatic capacity of a murine melanoma following pre-treatment with anticancer drugs. *Clin Exp Metastasis* 1986; 4:285-292.
21. Van Putten LM, Kram LKJ, van Dierendonck HMC et al. Enhancement by drugs of metastatic lung nodule formation after intravenous tumour cell injection. *Int J Cancer* 1975; 15:588-595.
22. Brown JM, Parker ET. Host treatments affecting artificial pulmonary metastases: interpretation of loss of radioactivity labelled cells from lungs. *Br J Cancer* 1979; 40:677-688.
23. Nicholson GL and Custead SE. Effects of chemotherapeutic drugs on platelet and metastatic tumor cell-endothelial cell interactions as a model for assessing vascular endothelial integrity. *Cancer Res* 1985; 45:331-336.
24. Antman K, Amato D, Wood W, et al. Selection bias in clinical trials. *J Clin Oncol* 1985; 3:1142-1147.
25. Davis S, Wright PW, Schulman SF, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with non-participants in such trials. *Cancer* 1985; 56:1710-1718.
26. Bush RS. Malignancies of the ovary, uterus and cervix. Edward Arnold, London, 1979.
27. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312:1604-1608.
28. Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *J Clin Oncol* 1983; 1:710-719.
29. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986; 4:1529-1541.
30. Begg CB, Berlin JA. Publication bias and dissemination of clinical research. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:107-115.
31. DeBellefeuille C, Morrison CA, Tannock IF. The fate of abstracts submitted to a cancer meeting: Factors which influence presentation and subsequent publication. *Ann Oncol* 1992; 3:187-191.
32. Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1991; 324:1585-1589.
33. Segelov E, Tattersall MHN, Coates AS. Redressing the balance - The ethics of not entering an eligible patient on a randomized clinical trial. *Ann Oncol* 1992; 3:103-105.
34. Freiman JA, Chalmers TC, Smith Jr H, et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "Negative" results. *N Engl J Med* 1978; 299:690-694.
35. Staquet MJ, Rozenzweig M, Von Hoff DD, et al. The delta and epsilon errors in the assessment of cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1917-1921.
36. Tannock IF. False-positive results in clinical trials: multiple significance tests and the problem of unreported comparisons. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:206-207.
37. Yarnold JR, Hoskin PJ, Powel SN. Study design in the evaluation of combined radiotherapy plus chemotherapy. *Eur J Cancer* 1990; 26:773-775.
38. Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993; 341:418-422.
39. Bleiberg H, Gerard B, Deguiral P. Adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1992; 66:987-991.
40. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boom MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11:1441-1447.
41. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH, for the British Stomach Cancer Group. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:1309-1312.
42. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7:1447-1456.
43. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Fluorouracil plus Levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Int Med* 1995; 122:321-326.
44. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IM-PACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345:939-944.
45. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-3578.
46. Gray R, James R, Mossman J, et al. AXIS - A suitable case for treatment. *Br J Cancer* 1991; 63:841-845.
47. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, et al. Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1984; 53:1811-1818.
48. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312:1465-1472.
49. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715.
50. Rockette H, Deutsch M, Petrelli N, et al. Effect of postoperative radiation therapy when used with adjuvant chemotherapy in Dukes' B and C rectal cancer: results from NSABP-R02. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:193. (Abstract)
51. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-1450.
52. Bosset JF, Horiot JC. Adjuvant treatment in the curative management of rectal cancer: a critical review of the results of clinical randomized trials. *Eur J Cancer* 1993; 29A:770-774.
53. Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, et al. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin-C. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:1115-1125.
54. Flann MS, John M, Pajak T, et al. Radiation and 5-Fluorouracil (5FU) vs radiation, 5FU, Mitomycin-C in the treatment of anal carcinoma: results of a phase III randomized RTOG/ECOG Intergroup Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:191. (Abstract)
55. Roelofsen F, Bosset JF, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer. Results of a Phase III randomized trial of the EORTC Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:194 (Abstract).
56. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, et al. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:379-383.
57. Hreshchshyn MM, Aaron BS, Boronow RC, et al. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:317-322.
58. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus mis-

onidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1523-1528.

59. Chauvergne J, Rohart J, Héron JF, et al. Essai randomisé de chimiothérapie initiale dans 151 carcinomas du col utérin localement étendus (T2bN1,T3b,M0). *Bull Cancer* 1990; 77:1007-1024.

60. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in Stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9:970-977.

61. Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:444-451.

62. Richards B, Bastable JR, Freedman L, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin (Adriamycin) and 5-fluorouracil in T3NxMo bladder cancer treated with radiotherapy. *Br J Urol* 1983; 55:386-391.

63. Shearer RJ, Chilvers CED, Bloom HJG, et al, for Cooperative Urological Cancer Group. Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder: a prospective trial. A preliminary report. *Br J Urol* 1988; 62:558-564.

64. Wallace DMA, Raghavan D, Kelly KA, et al. Neo-adjuvant (pre-empive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1991; 67:608-615.

65. Rintala E, Hannisdal E, Fossa SD, et al. Neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer; a randomized study. Nordic cystectomy trial I. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27:355-362.

66. Coppin CML, Gospodarowicz MK, James K et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. *J Clin Oncol* 1996 (in press).

67. Hall RR. Neoadjuvant CMV chemotherapy and cystectomy or radiotherapy in muscle invasive bladder cancer. First analysis of MRC/EORTC Intercontinental Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:244. (Abstract)

68. Recht A, Come SE, Henderson IC, Silver B, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1356-1361.

69. Doyle C, Tannock IF. Adjuvant radiation or systemic therapy for renal cell carcinoma: a brief review. *Urol Oncol* 1995; 1:161-165.

70. Eilber FR, Morton DL, Eckardt J, et al. Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative treatment. *Cancer* 1984; 53:2579-2584.

71. Tierney JF. A meta-analysis using individual patient data from randomized clinical trials of adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1996; 14:1751. (Abstract)

## Meghívó

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága (MNOT) tisztelettel meghívja Önt az 1997. május 23-án pénteken 9 órakor a Forum Hotelben (Budapest V., Apáczai Csere J. u. 12-14.) tartandó **kilencedik tudományos ülésére.**

*Prof. Dr. Bősze Péter MNOT elnöke*

### PROGRAM

#### A NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA GYAKORLATI KÉRDÉSEI

**Hasmegnyitás és zárás módszerei, korai és késői szövődmenyei és azok ellátása. Hasfali lebenyek alkalmazása a nőgyógyászati onkológiában.**

9.00-9.20 Megnyitó  
*Prof. Dr. Gáti István* az MNOT tiszteletbeli elnöke  
Moderátor *Bősze Péter*

9.20-10.00 A hasnyitás módszerei *Krasznai Péter*

10.00-10.30 A sebgyógyulás élettana *Krivácsi Gábor*  
A sugárkezelés hatása a sebgyógyulásra *Patyánik Mihály*  
A kemoterápia hatása a sebgyógyulásra *Szántó István*

10.30-11.10 A haszárás módszerei *Pálfalvi László*  
Hozzászólás: a peritonizálás kérdése *Gardó Sándor*

11.10-11.25 Szünet

11.25-12.00 Varróanyagok, kapcsok, varrógépek, varrat-szedés *Póka Róbert*

12.00-12.30 A hasmegnyitás és zárás korai szövődmenyei *Faller József*  
Hozzászólás: Az ultrahang diagnosztikus jelentősége *Artnér Attila*

12.30-13.10 Fokozott hegeképződés, késői hegsváltság, hasfali sérvek *Juhász Péter*

13.10-14.00 Hasfali lebenyek alkalmazása a nőgyógyászati onkológiában *Ungár László*

14.00 Megbeszélés

Ez a tudományos ülés egy új sorozat második rendezvénye. Ebben a sorozatban a nőgyógyászati sebészet gyakorlati kérdéseit akarjuk részletkezelésbe menően elemezni és gyakorlati tanácsokat adni. A tudományos rendezvényre, előzetes jelentkezés után, minden érdeklődőt szeretettel várunk. Jelentkezni lehet Dr. Karácsony Istvánnál 2030 Érd, Felső út 39. Telefon: 06 (23) 365 232.

# Current status of concurrent chemo-radiation and neo-adjuvant therapy in gynecologic malignancies

RICHARD H. GREINER, M.D.

Department of Radiation Oncology, University Bern, Inselspital, Bern

**INTRODUCTION** Concurrent radio-chemotherapy has proved not only to be successful, but even feasible and tolerable, although radiation oncologists have long been warned by radiobiologists to put both modalities together, being aware of an uncomfortable probability of severe late effects. Chemotherapy (concurrent or simultaneous or concomitant to radiotherapy) has now an unquestioned indication in the treatment strategies of cancer of the lung, the esophagus, the pancreas, the rectum and the anal cancer. The simultaneous use of chemotherapy has surprisingly not yet proved to be of any substantial benefit in the treatment of head and neck carcinoma except nasopharynx tumors. In these tumors, the concurrent use of chemotherapy results in a significant reduction of hematogenous metastases.

**CONCURRENT CHEMO-RADIATION IN CERVIX CARCINOMA** The classical study concerning this subject is the one by Hreschchysyn (1), which is based on the experiences made by Piver (2). In this randomized study of patients with advanced cervical cancer simultaneous treatment of radiation and Hydroxyurea was compared to radiation plus placebo. The study results showing a considerable advantage in the Hydroxyurea arm (Figure 1) have been criticized mainly for two reasons: only 97/190 were evaluable for survival and disease-free survival and the survival rate of the patients in the placebo arm was unusually low.

Recently, a phase III study on concomitant hydroxyurea was published (3), comparing hydroxyurea to misonidazol. On the basis of the results of this study, the authors conclude that hydroxyurea should be seen as the adjunct of choice with radiation for patients with locally advanced carcinoma. This could be affirmed by the GOG-113 study which involved 352 patients comparing concomitant hydroxyurea to concomitant cisplatin, the data not having been published yet. A current GOG-protocol uses weekly cisplatin versus

cisplatin/5-Fu/hydroxyurea versus hydroxyurea concomitant to radiotherapy for locally advanced cervical cancer.

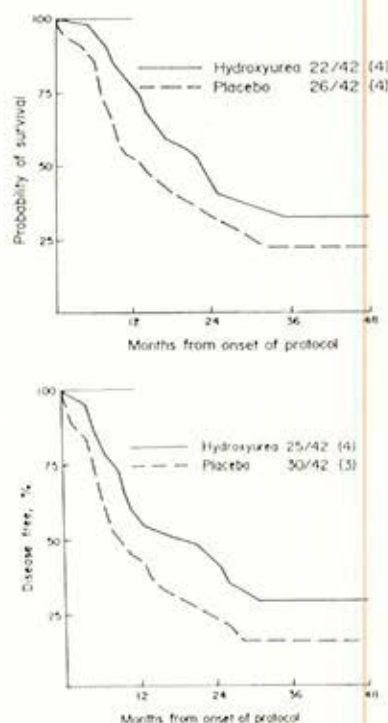


Figure 1. Cervical cancer study with hydroxyurea or placebo with radiotherapy; stage IIIB

Table 1. Concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamouscell carcinoma, stages IIB-III B (14)

Chemotherapy	Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	1-h inf.
	Cisplatin	50 mg/m <sup>2</sup>	2-h inf.
	Bleomycin	50 mg/m <sup>2</sup>	48-h inf.
	repeated every 2 weeks, 3 cycles		
	Etoposide	50 mg/m <sup>2</sup>	24-h inf.
	Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	
	Bleomycin	10 mg/m <sup>2</sup>	24-h inf.
	5-FU	800 mg/m <sup>2</sup>	
	weekly for 5-6 cycles		
Radiotherapy	50.4 Gy / 28 fx / 5.5 weeks + local boost		Rest for 1-2 weeks

Address correspondence to:

Richard H. Greiner, M.D.  
Department of Radiation Oncology  
University Bern, Inselspital  
3010 Bern, Switzerland  
Phone (41) 31 632 21 40 Fax (41) 31 382 23 42



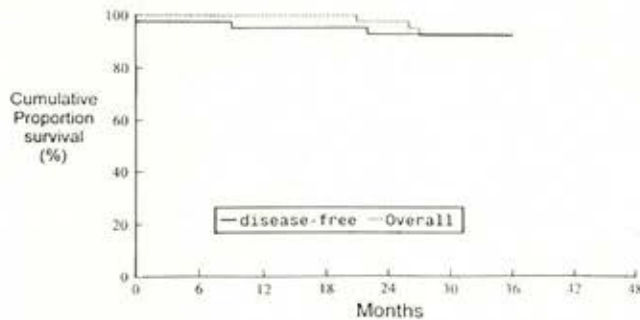


Figure 2. Concomitant chemo-radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma, stages IIB-III B (14)

But up to now several phase II studies on concurrent therapy failed to show any advantage of concurrent chemotherapy compared to standard pelvic radiation therapy alone (4-9). Even randomized trials (10-11) did not demonstrate superior local control or survival. However, recently published results suggest that the concurrent treatment for locally advanced squamous cell carcinoma presumably may improve control and survival rates (12-14) as shown in *table 1* and *figure 2*. Further supporting data in terms of an advantage of the concomitant therapy are expected from an ongoing *RTOG protocol*, which studies radiotherapy with standard pelvic volume and concurrent 5-Fu/cisplatin chemotherapy versus radiotherapy alone over an extended pelvic paraaortic volume in patients with high-risk stages IB-IIA and in patients with stages IIB-IVA. Patients with early cervical cancer are eligible with involved pelvic nodes or an invasive tumour >4cm size; patients with involved paraaortic nodes are excluded.

A current *German study* compares concurrent cisplatin/radiotherapy with concurrent carboplatin/radiotherapy, both in combination with Folic acid and 5-Fu. This study design anticipates already presumed advantages of concurrent chemotherapy.

Concurrent chemo-radiotherapy is not an established therapy for other gynecologic malignancies, but the advanced carcinoma of the vulva (29). Presumably exenteration in advanced diseases can be avoided by using concomitant radiochemotherapy (5-Fu, mitomycin-C), similar to the sphincter sparing treatment of anal cancer.

**NEOADJUVANT THERAPY** Several randomized studies published between 1988-1994 were not able to support the indication of neoadjuvant chemotherapy for advanced cervix cancer (15-24). Response rates to the neoadjuvant chemotherapy were between 30 and 85%, but none of these has shown an advantage regarding pelvic control or survival (*Table 2*).

In an interesting editorial, *Potish* (25) stated that: neoadjuvant chemotherapy has negative impact on patient survival and alters failure patterns.

Table 2. Randomized trials of neoadjuvant chemotherapy prior irradiation, stages IIB-III

<i>Chauvergne J, et al.</i> (15) Stage IIB-III		
Chemotherapy <sup>1</sup> + radiotherapy versus	Radiotherapy	
<i>Cardenas J, et al.</i> (16) Stage IIB		
Chemotherapy <sup>2</sup> + radiotherapy versus	Radiotherapy	
<i>Souhami L, et al.</i> (17) Stage III B		
Chemotherapy <sup>3</sup> + radiotherapy versus	Radiotherapy	23% > 5 years with chemotherapy
		39% > 5 years without chemotherapy
<i>Tattersall MHN, et al.</i> (18) Stage IIB-IV		
Chemotherapy <sup>4</sup> + radiotherapy versus	Radiotherapy	pelvic failures:
		44% with chemotherapy
		36% radiation alone

Response rates to the neoadjuvant chemotherapy between 30-85%: None of these studies has shown an advantage for pelvic control or survival.

<sup>1</sup> Vincristine, methotrexate, cisplatin, chlorambucil, 2-4 cycles

<sup>2</sup> Cisplatin, epirubicin, cyclophosphamide

<sup>3</sup> Bleomycin vincristine, mitomycin-C, cisplatin (prematurely closed due to toxicity)

<sup>4</sup> Cisplatin, vinblastine, bleomycin

In a neoadjuvant phase III study, *Tattersall et al.* (28) came to the conclusion that 2-3 cycles of neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy cannot be recommended (*Table 3*). The patterns of failure signalize that pelvic recurrences are common after neoadjuvant chemotherapy and distant metastases remain significant.

Table 3. Advanced cervical cancer: Neoadjuvant chemotherapy followed by pelvic radiation, prospective randomized trial

<i>Tattersall et al.</i> (28)	260 patients, stages IIB-IV	
	DFS (> 3 years)	OS (> 3 years)
Cisplatin (60 mg/m <sup>2</sup> ) + epirubicin (110 mg/m <sup>2</sup> ) (every 3 weeks, 3 cycles) + radiotherapy	59%	50%
Pelvic radiotherapy	77%	70%
	p<0.003	p=0.002

Conclusion: neoadjuvant chemotherapy for 2-3 cycles followed by radiotherapy can not be recommended.

DFS disease-free survival OS overall survival

Also a *GOG-study* (27) demonstrated a disappointing 2-year survival rate of 74% for stage IB2 patients.

An *Argentinian randomized trial* of neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy tried to demonstrate a benefit for those patients with stage IB2 cervical cancer treated preoperatively with vincristin, bleomycin and cisplatin (26). This study has been criticized because of the pelvic recurrence rate of the control group being unusually high.

In case of other gynecologic malignancies, neoadjuvant thera-

py may individually be recommended as treatment of choice especially for patients with stage IV ovarian cancer.

**CONCLUSION** For cervical carcinoma, the same astonishing statements are true as for tumors of the head and neck: the data demonstrating the benefit of chemotherapy given simultaneously to radiotherapy are still lacking. However, the potentials of chemotherapy are not yet fully elucidated and some studies soon to be released may prove concurrent radio/chemotherapy to be advantageous at least in subgroups of patients.

#### REFERENCES

- Hreschchysyn MM, Aron B, Boronow R, Franklin E, Shingleton H, Blessing J. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1979; 5:317.
- Piver M, Krishnamsetty R, Emrich L. Survival of nonsurgically staged patients with negative lymphangiograms who had Stage IIB carcinoma of the cervix treated by pelvic radiation plus hydroxyurea. *Obstet Gynecol* 1985; 151:1006.
- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing G, Fowler WC, Mortel R, Creasman WT. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: Long-term follow-up of a gynecologic oncology group trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:1523.
- Park TK, Lee SK, Kim SN, Hwang TS, Kim GE, Suh CO, Loh JK. Combined chemotherapy and radiation for bulky stages I-II cervical cancer: comparison of concurrent and sequential regimens. *Gynecol Oncol* 1993; 50:196.
- Souhami L, Seymour R, Roman TN, Stanimir GW, Trudeau M, Clark B, Freeman CR. Weekly cisplatin plus external beam radiotherapy and high dose rate brachytherapy in patients with locally advanced carcinoma of the cervix. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27:871.
- Malfetano J, Keys H, Kredentser D, Cunningham M, Kotlove D, Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 71:3703.
- Resbeut M, Cowen D, Viens P, Noirelere M, Perez T, Gouvernet T, Delpeiro JR, Gamarre M, Boubli L, Houvenaeghel G. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:68.
- Maruyama Y, Bowen MG, Nagell JR, Gallion HH, DePriest P, Wierzbicki J. A feasibility study of  $^{252}\text{Cf}$  neutron brachytherapy, cisplatin + 5-FU chemo-adjuvant and accelerated hyperfractionated radiotherapy for advanced cervical cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 29:529.
- John M, Flam M, Caplan R, Rotman M, Quivey J, Steinfeld A, Russel A. Final results of a phase II chemoradiation protocol for locally advanced cervical cancer: RTOG 85-15. *Gynecol Oncol* 1996; 61:221.
- Wong LC, Choo YC, Choy D, Sham JST, Ma HK. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35:159.
- Mickiewicz E, Roth B, Alvarez A, Rodriguez I, Espinoza R, Brosio C, de la Torre M, Porcela H, de Dios D, Latour R, Cabalar M, Piris N, Cuevas L, Giglio R, Baurel V. Chemotherapy (CT) + radiotherapy (RT) vs. radiotherapy alone in cervical cancer stage IIab to IVa. A randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:192.
- Pearcey RG, Stuart GCE, MacLean GD, Nation JG, Arthur K, Lukka H, Jeffrey J, James K, Brundage M. Phase II study to evaluate the toxicity and efficacy of concurrent cisplatin and radiation therapy in the treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the cervix. *Gynecol Oncol* 1995; 58:34.
- Fields AL, Anderson PS, Goldberg GL, Wadler S, Beitler J, Sood B, Runowicz CD. Mature results of a phase II trial of concomitant cisplatin/pelvic radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 61:416.
- Lin JC, Ho ESC, Jan JC, Yang CH, Liu FS. High complete response rate of concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 61:101.
- Chauvergne J, Rohart J, Heron JF, Fargeot P, Berlie J, David P, George M. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) versus RT in stage IIB, III carcinoma of the cervix (CACX): A cooperative study of the French Oncology Centres. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:524.
- Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, Becerra F, Huizak RM. Randomized neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB. PEC + RT versus RT. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:620.
- Souhami L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto LH, Silveria RP. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991; 9:970.
- Tattersall MHN, Dalrymple C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy followed by radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Oncol* 1992; 2:244.
- Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Greggi S, Ragusa G, Gallo A, Conte M, Battaglia F, Laurelli G, Rabitti C, Capelli A, Mancuso S. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 1991; 67:372.
- Kim DS, Moon H, Kim K. Two years survival: Preoperative adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer stage Ib and II with bulky tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 33:225.
- Chang HC, Lai CH, Chou PC, Tseng CJ, Chang TC, Hsueh S, Ho YS, Soong YK. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, vincristine, and bleomycin and radical surgery in early-stage bulky cervical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30:281.
- Dotino PR, Plaxe SC, Beddoe AM, Johnston C, Cohen CJ. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40:7.
- Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A, Singh R, Rath GK, Kouchupillai V. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: A randomized study. *Gynecol Oncol* 1994; 54:307.
- Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P, Orsatti M, Vatale V, Foglia G, Odicino F, Radni N, Rugiati S, Conte P. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:294.
- Potish RH, Twigg LG. On the lack of demonstrated clinical benefit of neoadjuvant cisplatin therapy for cervical cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27:975.
- Sardi J, Dananes C, Giarolli A, Bayo J, Gomez Rueda N, Vighi S, Guardadok N, Panices G, Snaidas L, Vico C, Di Paola G. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 49:156.
- Eddy GL, Manetta A, Alvarez RD, Williams L, Creasman WT. Neoadjuvant chemotherapy with vincristine and cisplatin followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for FIGO stage IB bulky cervical cancer: a gynecologic oncology group pilot study. *Gynecol Oncol* 1995; 57:412.
- Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Ashar T, Lee HP, Kang SB, Manalo A, Yen MS, Kampono N, Aziz F. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:444.
- Sebeg-Montefiore DJ, McLean C, Arnott SJ, Blake P, Van Dam P, Hudson CN, Shepherd JH. Treatment of advanced carcinoma of the vulva with chemoradiotherapy: can exenterative surgery be avoided? *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:150.

# Hogy a mozgás ne szoruljon keretek közé!

## A csontritkulás mindenkit fenyeget!

Magyarországon közel 1 millió csontritkulásos nőt tartanak nyilván az orvosi statisztikák. Egy átlagos nő 35 éves korára éri el a maximális csonttömeget. 40 év felett a csontozat folyamatosan veszíti el kalciumtartalmát, idősebb korban a csontok gyengülnek, porózussá, törékennyé válnak. Elég egy rossz mozdulat, botlás, és máris megtörtént a baj.

## A csontritkulás késleltethető!

Megfelelő, egészséges életmóddal, testmozgással és nem utolsósorban rendszeres kalciumbevitellel és -pótlással a csontritkulás folyamata lassítható, késleltethető. A *Pharmavit Gyógyszergyár Calcium 500 mg* pezsgőtablettája ideális kalciumpótló készítmény, amely recept nélkül is kapható a patikákban. Átlagos adagja felnőtteknek napi 2-3 x 1 tablettá.

További információ vagy bővebb tájékozódás céljából forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez! Kérjük, figyelmesen olvassa el a dobozban lévő betegtájékoztatót!



Pharmavit Rt.  
A Bristol-Myers Squibb Company



**Pharmavit**

ÉLETRE VALÓ

## LHRH-analóg depó az emlőrák komplex kezeléséhez

- Hormondependencián alapuló, NEM toxikus kezelési mód
- Hatékonyan és reverzibilisen felfüggeszti az ováriumok hormontermelését
- Emlőrákban az egyetlen törzskönyvezett LHRH-analóg Magyarországon



- ◆ négyhetenként egyszer, szubkután adagolás
- ◆ egyenletes felszívódás, megbízható hatás
- ◆ azonnali felhasználásra kész kiszerelés

**Szakorvosi javaslatra térítésmentesen felírható.**

Kérjük tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot.  
További információval szívesen állunk rendelkezésére:

**ZENECA** Hungary Kft.  
1016 Bp. Hegyalja út 7-13.  
Tel.: 202-3191

# Az „UTOLÉRHETETLEN” Coated VICRYL®

(polyglactin 910) sebészeti varróanyag



Még erősebb, és  
a sebgyógyulás  
időszaka alatt  
gyorsabban  
szívódik fel.

**Újdonság...**

a harmadik héten  
kétszeres szakító  
szilárdság in vivo.

**Újdonság...**

az átlagos felszívó-  
dási idő 75 napról  
63 napra csökkent,  
míg az in vivo  
szakító szilárd-  
ság megnőtt.





**ETHICON**

Johnson & Johnson Kft.

1135 Budapest, Hun u. 2.

Tel: 266-0966 Fax: 266-0965

## Új gyógyszer a vaginalis candidosis kezelésére

-  A legszélesebb spektrum
-  Fungicid hatás
-  Rövid kezelési idő
-  A beteg számára előnyös



**JANSSEN-CILAG**

HUNGARY  
division of Johnson & Johnson Kft.

H-1135 Budapest, Hun utca 2.  
Tel.: 266-0966, Fax: 266-0964

# Current status of preoperative and adjuvant radiation therapy in cervical cancer

RICHARD H. GREINER, M.D.

Department of Radiation Oncology, University Bern, Inselspital, Bern

**INTRODUCTION** If you are looking for safe data in a therapeutic territory where an immense amount of literature has been produced and which you are daily confronted with, you will be surprised to notice that such safe data do not exist. Statements, customs and results of comparing studies establish the data base.

**PREOPERATIVE RADIATION THERAPY** In technically operable stage I-II carcinoma of the cervix, the tumor size is predictive of local recurrence. Several therapeutic centres report under various aspects on the prognostic impact of the tumor size (1-8). Tumors have been divided in bulky tumors and non-bulky tumors. Several authors call tumors >3cm already bulky tumors (9). Originally, *Fletcher* (10-11) defined endocervical processes >6cm as bulky. According to the FIGO-classification bulky tumors are stage IB2 and >4cm, whereas non-bulky tumors, now stage IB1, are <4cm in diameter.

Many authors point out that primary radical hysterectomy should not be performed (1,3,6,12-13) because a great number of patients will become candidates for postoperative adjuvant radiotherapy. Preoperative radiotherapy should be limited to resectable cervical cancers which do not seem curable by radiotherapy alone.

From *Fletcher* (10), in the 1970 Janeway Lecture, came the notice that the combination of irradiation and extrafacial hysterectomy resulted in a central pelvic recurrence rate of only 2% for patients with bulky or barrel-shaped stage IB-II cervical carcinoma. Further publications from the *M.D. Anderson Cancer Center* (14-15) justified preoperative radiotherapy. On the basis of their data, adjuvant hysterectomy was recommended for patients with initially endocervi-

cal tumors  $\geq 6$ cm if there was no palpable parametrial disease following previous external radiotherapy.

But the utility of adjunctive hysterectomy remains controversial even for these large ( $\geq 6$ cm) endocervical lesions. Retrospective studies with preoperative radiotherapy reporting an advantage of adjuvant hysterectomy have to be criticized because of selection bias (14). Up to now, there exists a rather large number of publications on the basis of retrospective reviews which conclude that tumor control with radiotherapy alone is comparable to that with combined treatment if adequate radiation doses are employed (1,3,6,8, 15-18). These authors found no advantage to combined therapy. But the rate of complications may be higher with combined therapy, particularly if radical hysterectomy is performed following high-dose radiotherapy. Detailed analyses demonstrate a higher rate of pelvic relapse in patients treated with radiotherapy alone who had a lower dose of brachytherapy than in those with a higher dose (3). Therefore, it is presumed that adjuvant surgery may be beneficial in patients with disease confined to the cervix who have unfavourable vaginal anatomy or an insufficient tumor regression preventing a desired brachytherapy.

Results concerning preoperative radiotherapy and adjunctive extrafacial hysterectomy recently came from *Maruyama et al.* (9) and from a *GOG-study* comparing radiotherapy alone with radiotherapy plus extrafacial hysterectomy. These results are not superior to those of radiotherapy alone and do not demonstrate a significant difference in the survival between the two treatment arms.

Currently there is an ongoing *GOG-123 study* comparing preoperative radiotherapy and preoperative chemo-radiotherapy (3 courses vincristin and cisplatin at 10-day intervals).

**ADJUVANT RADIATION THERAPY** It is thoroughly justifiable to ask why perform a primary radical hysterectomy if we would know in advance that there is substantial likelihood of postoperative radiation therapy. If radiotherapy is recommended based on risk factors which can reliably be identi-

Address correspondence to:

Richard H. Greiner, M.D.  
Department of Radiation Oncology  
University Bern, Inselspital  
3010 Bern, Switzerland  
Phone (41) 31 632 21 40 Fax (41) 31 382 23 42

fied with preoperative assessment (19), then the patient should get radiotherapy alone (20). The combination of radical hysterectomy and radiotherapy should only be used if there is a clear benefit in spite of the relative high risk of treatment complications (6,12,14,20).

Table 1. Cancer of the uterine cervix: Histopathologic factors, which are associated with a poor prognosis

Positiv peritoneal washing cytology
Lymph node metastases
Positiv surgical resection margins
Parametrial involvement
Lymphovascular space involvement
Deep infiltration of cervical stroma
Large primary lesion
Histology: small cell, carcinoid, glassy cell, clear cell, adenocarcinoma

It is standard practice to administer postoperative radiotherapy to women who have evidence of one or more of these poor prognostic factors.

Nevertheless, the daily reality confronts the radiation oncologist with the problem of indication for postoperative radiotherapy, mostly an adjuvant radiotherapy. The histopathologic factors, which are associated with a poor prognosis, are well known (Table 1). Less well known is whether any postoperative therapy after radical hysterectomy provides some benefit superior to an operation alone for any subgroup of patients at risk. It seems like a circulus vitiosus: the identification of patients of poor prognosis relies mainly on the unsatisfying results of the postoperative treatment, i.e. the results of patients with unfavourable histopathologic factors +/- biological factors are poor in spite of the additive treatment after the radical hysterectomy. And these results again feed the indication for postoperative treatment although the poor results are already known.

Table 2. Poor accrual

GOG 49	randomized trial adjuvant radiotherapy to no further therapy patients with positiv nodes - terminated due to poor accrual -
GOG 92	randomized trial adjuvant radiotherapy to no further therapy patients with lmyphovascular space invasion or deeply infiltrating cancer - may not be completed, poor accrual -
AGO ARO German study	randomized trial adjuvant chemotherapy to no further therapy radical lymphadenectomy; patients with high risk, stages IB-IIA - terminated due to poor accrual -

Some randomized studies which tried to get rid of several routine customs in order to identify the advantage and the benefit of the additional treatment had to be terminated due to poor accrual (Table 2). It is a fact that there are good data for the impact of the many prognostic parameters, but there are still no convincing data for the benefit of additive treatment. The fundamental problem lies at the beginning of treatment. To get obvious parameters for a postoperative randomized study, the radical hysterectomy is inevitable. However, exactly when parameters can reliably be demonstrated already prior to the hysterectomy, which indicate the standard practice of administering postoperative radiotherapy, then the hysterectomy should not be performed in order to avoid over-treatment.

Table 3. Carcinoma of the uterine cervix: Stages IB1 and IB2: radical hysterectomy factors with impact on nodal status (21)

Univariate analysis		Multivariate analysis
p 0.0061	Diameter (cm)	-
p 0.0004	Depth of invasion (mm)	< 0.00005
< 0.00005	Capillary lymphatic space	p 0.0001
p 0.0001	Paametrial disease	-
< 0.00005	Stages IB1-B2	p 0.0001*
p 0.49	Cell type Adeno/squamous	-

\* Stage IB2 patients were 7.65 times more likely to have positiv nodes

This substantial subject is very well demonstrated in recently published data of 229 patients with stage IB cervical cancer treated with radical hysterectomy (21). Patients were assigned to the new FIGO-substages IB1 and IB2 based on clinical tumor diameter. The purpose of the study was to determine the impact of the new staging system on nodal status and survival. Factors impacting nodal status in the multivariate analysis were depth of invasion (mm), positive capillary lymphatic space and stage IB1 or B2 (Table 3). Stage IB2 patients were 7.65 more likely to have positive nodes. Nearly half of the patients with IB2 tumors (>4cm) hat positive nodes. All these patients with involved pelvic nodes received postoperative radiotherapy. Patients without involved nodes, and therefore without radiotherapy had a 5-year survival rate of 92%, somewhat higher for IB1 patients and lower for IB2 patients. The 5-year survival rate for patients with IB2 tumors and involved nodes was 55% only (Figure 1), in spite of postoperative radiotherapy.

As most important factors impacting recurrence the parametrial disease and positive nodes were elaborated. This is in good accordance with findings of other authors (22-24), who report on 5-year survival rates of 40% and 39%, respectively for patients with the same high-risk parameters.



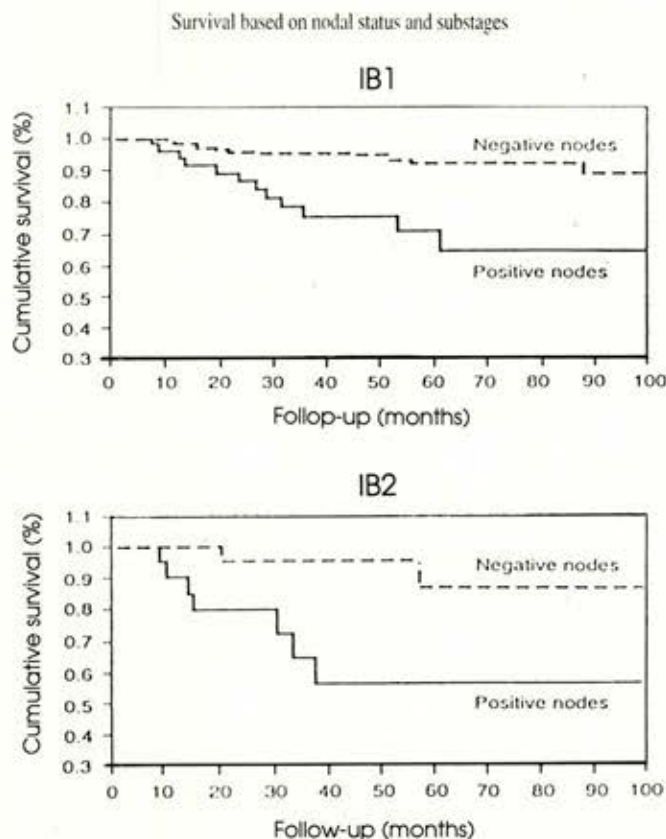


Figure 1. Stages IB1 and IB2: radical hysterectomy adjuvant radiotherapy for involved pelvic nodes (21)

Furthermore, *Finan et al.* (21) report after hysterectomy and adjuvant radiotherapy on 5-year disease-free survival rates of 90% for stage IB1 patients and of 73% for stage IB2 patients with poor prognostic criteria. But – these same results are reported many times (1,3,7-8,12,17) when radiotherapy alone was performed (Table 4), without hysterectomy in advance.

Table 4. Cervical carcinoma, stages IB1 and IB2

Radical hysterectomy (21)	Radical radiotherapy (12)
DFS > 5 years IB1 < 4 cm 90% <sup>1</sup>	DFS > 5 years < 1 cm: 100%
IB2 > 4 cm 73% <sup>2</sup>	< 2 cm: 93%
	< 3 cm: 98%
	< 4 cm: 83%
	> 4 cm: 76%
	Disease specific survival > 4 cm: 73% (15)

DFS disease-free survival  
<sup>1</sup> 38% with adjuvant radiotherapy  
<sup>2</sup> 72% with adjuvant radiotherapy

*Perez et al.* (25) point out that prolongation of treatment time has a significant impact on pelvic tumour control and cause-specific survival. The effect of overall treatment time

is present in the tumors >3cm. Irradiation for patients with invasive carcinoma of the cervix should be delivered in the shortest possible overall time. This statement may also be true for chemotherapy and be important for the schedule of study protocols. Therefore, it seems not wise to postpone radiotherapy following a 4-month period of chemotherapy as in the *EORTC-study 55,954* (Table 5), which compares adjuvant pelvic radiotherapy alone with 4 courses cisplatin, prior to radiotherapy. Eligible are those patients with tumour sizes >4cm (IB2), with  $\geq 2$  involved pelvic lymph nodes or common iliac and/or paraaortic nodes.

Table 5. Carcinoma of the uterine cervix: Adjuvant radiotherapy versus adjuvant chemotherapy followed by external radiotherapy

Stages IB-IIA: size >4 cm, positive pelvic lymph nodes $\geq 2$ or common iliac and/or paraaortic nodes	
I. radiotherapy	II. chemotherapy
standard pelvic fields	cisplatin-based
48.6 Gy / 27 fractions	$\geq 50$ mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks
	four courses followed by radiotherapy

*EORTC-study 55,954*

**DISAPPOINTING CHEMOTHERAPY** Very contrary to that, what has been expected are the results published by *Tattersall et al.* (26), who compared adjuvant radiation with adjuvant chemotherapy followed by radiation in a randomized trial of patients with cervix cancer stages IB-IIA and pelvic lymph node metastases. The 5-year disease-free survival rate for patients in the combined arm was 58%, in the radiation-alone arm 70%. Disease-free rate was dependent on the number of involved nodes.

Confusing are the results of a further randomized trial (27) of adjuvant treatment for high-risk cervical cancer patients stages IB-IIA after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (Table 6). Patients received either chemotherapy alone or chemotherapy (2 cycles of bleomycin and cisplatin) followed by radiotherapy as in the study published by *Tattersall et al.* (26). Both groups of patients had the same rate of recurrences, 20% vs. 22%, and the same rate of pelvic recurrences. The trial was closed prior to completion of the accrual goal. The authors declare that recurrence rates and patterns of recurrences (local, regional or distant) were not influenced by the addition of radiotherapy. The results could also be explained on the basis of ineffective radiotherapy being too late performed, i.e. on the basis of concepts of adjuvant therapy which are presumably not very useful.

The ongoing phase III study of the RTOG (91-12) assigns adjuvant radiotherapy and concurrent radiotherapy with cisplatin/5-FU-chemotherapy for patients with involved nodes, parametrial involvement and positive surgical margins.

Table 6. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation<sup>1</sup> for high-risk<sup>2</sup> cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy (27)

Randomized phase III trial <sup>1</sup> (1987-1994)		89 patients stages IB-IIA	
	Patients	Recurrence	Pelvic
Chemotherapy alone			
BLM + cisplatin	44	9 (20%)	8/9
versus			
Chemotherapy (BLM + cisplatin), 2 cycles; recovery +pelvic irradiation to a dose of 45 Gy	45	10 (22%)	8/10

<sup>1</sup> Chemotherapy was followed by irradiation!

<sup>2</sup> Risk factors do not appear to be additive

<sup>3</sup> Trial was closed prior to completion of the accrual goal

**STILL UNSATISFYING RESULTS** The results of adjuvant radiotherapy for patients with high risk, early cervix cancer and involved pelvic nodes are unsatisfying. The recurrence rates are still high. Even if the pelvic recurrence rates are reduced, distant metastases remain significant. In a review of 320 stage IB-IIA patients, *Soisson et al.* (28) conclude that adjuvant radiotherapy did not improve the survival of patients with unilateral nodal metastases and with large cervical lesions. However, radiotherapy did reduce the incidence of pelvic recurrences. But even when pelvic recurrences would have been prevented by radiotherapy, 84% of the patients with a pelvic recurrence had a component of distant failure. This observation has been confirmed elsewhere (29). These authors found a component of extrapelvic failure in 73% of patients with pelvic recurrence and, in addition to that, a 5-year disease-free survival rate of only 33% for patients with palpable involved nodes receiving adjuvant radiotherapy, whereas patients not receiving radiotherapy had a 5-year disease-free survival rate of 50%. *Monaghan et al.* (30) published a large series of 498 patients with stage IB cervix cancer who received postoperative radiotherapy when involved nodes had been found (Table 7). Patients without positive lymph nodes who did not receive radiotherapy, had a 5-year survival rate of 91.4%, patients with involved pelvic nodes, all of them receiving radiotherapy, had a survival rate of 50.5%. However, the rate of central recurrences in the whole patient population was 1.4% (7/498) only.

Table 7. Adjuvant radiotherapy for involved pelvic nodes (30)

(1974-1988)		498 patients Stage IB	
Radiotherapy for those with involved pelvic nodes			
N-	> 5-year survival	91.4%	
N+	> 5-year survival	50.5%	
Central recurrence 1.4% (7/498)			

Involved lymph nodes in cervical adenocarcinoma seem to demonstrate an even worse prognosis than those in squamous cell carcinoma. In a larger series (31), adjuvant radiotherapy did not influence recurrence or survival.

While survival of patients with no residual disease after hysterectomy is more likely to be favourable, survival of patients with gross disease at the beginning of posthysterectomy treatment is poor. *Roman et al.* (32) found a local failure rate of 56% and a 5-year survival rate of 30% in patients with gross disease compared to 11% and 75% respectively in patients without gross disease at the beginning of the postoperative treatment.

Interesting data have recently been reported by *Japanese authors* (33) on the results of postoperative extended-field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma patients with stages IB-IIA. They conclude that extended-field irradiation yields similar 5-year survival rates of >70% for patients with more than 3 and for patients with less than 3 involved nodes. Therefore, they recommend a retroperitoneal dose of 44 Gy when more than 3 pelvic nodes or when common iliac nodes were found involved.

**CONCLUSION** Preoperative radiotherapy for patients with resectable cervical cancer is, in fact, rarely indicated because rarely beneficial. Primary radical hysterectomy should not be performed if there is a substantial likelihood of postoperative radiation therapy. Adjuvant radiotherapy although routinely used dependent on the histopathologic risk factors found at hysterectomy, has still unsatisfying results and is, additionally, compromised by treatment complication.

Highly sophisticated collaboration between clinicians and pathologists will be needed to get behind the secrets of the benefit of additive, postoperative radiotherapy.

#### REFERENCES

- Perez C, Kao M. Radiation therapy alone or combined with surgery in the treatment of barrel-shaped carcinoma of the uterine cervix (stages IB, IIA, IIB). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1985; 11:1903.
- Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, Morley GW, Shingleton HM. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989; 35:130.
- Eifel PJ, Morris M, Wharton JT, Oswald MJ. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 29:9.
- Kovalic JJ, Perze CA, Grogby PW, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21:905.
- Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 24:205.

6. Mendenhall WM, McCarty P, Morgan L. Stage IB-IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix greater than or equal to 6 cm in diameter: Is adjuvant extrafascial hysterectomy beneficial? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21:899.
7. Perez CA, Fox C, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, Ming-Shian Kar, Williamson J. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21:885.
8. Wertner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball HG, Smith DM, Madoc-Jones H. Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32:1309.
9. Maruyama Y, van Nagell JR, Yoneda J, Donaldson E, Gallion HH, Higgins R, Powell D, Kryseir R, Berner B. Dose-Response and Failure Pattern for bulky or barrel-shaped stage IB cervical cancer treated by combined photon irradiation and extrafascial hysterectomy. *Cancer* 1989; 63:70.
10. Fletcher GH. Cancer of the uterine cervix: Janeway Lecture, 1970. *Am J Röntgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111:225.
11. Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology*, 1975; 115:681.
12. Grigsby PW. Editorial: Stage I B1 vs. I B2 carcinoma of the cervix: Should the new FIGO staging system define therapy. *Gynecol Oncol* 1996; 62:135.
13. Morris M, Eifel PJ, Burke TW, McNamara MM, Levenbach C, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Treatment of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and intra-arterial chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1995; 57:72.
14. Thoms WW, Eifel P, Smith T, Morris MM, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Bulkyendocervical carcinomas of the uterine cervix: A 23-year experience at the M.D. Anderson Cancer Center. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 23:491.
15. Eifel P, Morris M, Oswald M, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Prognosis and patterns of failure of 367 cases treated at the M.D. Anderson Cancer Center between 1965 and 1985. *Cancer* 1990; 65:2507.
16. Mendenhall WM, Thar T, Bova F, Marcus R, Morgan L, Million R. Prognostic and treatment factors affecting pelvic control of stage IB and IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiation therapy alone. *Cancer* 1984; 53:2649.
17. Mendenhall WM, Sombeck MD, Freeman DE, Morgan LS. Stage IB and IIA-B Carcinoma of the Intact Uterine Cervix: Impact of tumor volume and the role of adjuvant hysterectomy. *Sem Rad Oncol* 1994; 4:16.
18. Combes PF, Daly NJ, Horiot JC, Achille E, Keiling R, Pigneux J, Pourquier H, Rozan R, Schrab S, Vrousos C. Results of radiotherapy alone in 581 patients with stage II carcinoma of the uterine cervix. *Int Rad Oncol Biol Phys* 1985; 11:463.
19. Hricak H. Cancer of the uterus: The value of MRI pre- and postirradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21:1089.
20. Morris M. Editorial: Early cervical carcinoma: Are two treatments better than one? *Gynecol Oncol* 1994; 54:1.
21. Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, Chambers R, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the uterine cervix: Does the new staging system predict morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62:139.
22. Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:988.
23. Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramasinghani NS, Manetta A, DiSaia PJ, Berman ML. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:4.
24. Morrow CP. Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage IB squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastases treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 1980; 10:105.
25. Perez C, Grigsby PW, Castro-Vita H, Lockett MA. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32:1275.
26. Tattersall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1992; 46:175.
27. Curtin JP, Hoskins WJ, Venkatraman ES, Almadrones L, Long H, Teneriello M, Averette H, Sevin BU. Adjuvant chemotherapy versus chemotherapy plus pelvic irradiation for high-risk cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A randomized phase III trial. *Gynecol Oncol* 1996; 61:3.
28. Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy of patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37:390.
29. Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 1995; 57:145.
30. Monaghan JM, Ireland D, Mor-Yosef S, Pearson SE, Lopes A, Sinha DP. Role of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: A review of 498 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37:206.
31. McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatley GJ, Fields AL, Rosenshein NB. Long-term follow-up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 52:253.
32. Roman LD, Morris M, Mitchell MF, Eifel PJ, Burke TW, Atkinson EN. Prognostic factors for patients undergoing simple hysterectomy in the presence of invasive cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 50:179.
33. Jnoe T, Morita K. Long-term observation of patients treated by post-operative extended-field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. *Gynecol Oncol* 1995; 58:4.

# Hereditary forms of breast cancer

CHRIS THEODOSSIOU, M.D., PAUL SCHWARZENBERGER, M.D., DAVID V. SCHAPIRA, MB.

Louisiana State University & Stanley S. Scott Cancer Center, New Orleans

**INTRODUCTION** Breast cancer is the most frequently seen malignancy in women in developed countries, and the second most common carcinoma in women worldwide. In North America it accounts for 27% of the cancers occurring in the female population, and 18% of cancer-related deaths (1). In 1995 there were 186,000 new cases in the United States alone, and 46,000 women lost their life to the disease. One in eight American women will develop breast cancer during her lifetime, and 3% of all deaths are now attributed to breast cancer. It is estimated that in the year 2000 breast cancer will account for 500,000 deaths worldwide (2).

Several factors have been shown to increase the risk of breast cancer, including racial and genetic factors, personal and family history, diet, radiation exposure, the age at first live birth, and hormone usage. However, approximately 70% of women who develop breast cancer have no identifiable risk factors. The impact of heredity on breast cancer has not been clearly determined. Prospective studies have suggested that 6% of all breast carcinomas occur as a result of inherited genetic factors (3).

Population-based studies of patients with a family history of breast cancer provided the first evidence of genetic predisposition to the disease. Several studies in the white population have shown that women with a first degree relative (mother or sister) with breast cancer have a relative risk of between 1.6 and 3.0 (4-7). The risk is even higher if the first degree relative has had bilateral disease or if she was diagnosed before the age of 40 (7-8). It is estimated that the cumulative risk of developing breast cancer over a 25-year period is 8% if one sister had unilateral disease before the age of 50. The risk rises to 18% if two first degree relatives have been diagnosed with unilateral disease. With two sisters with bilateral disease, the cumulative risk is close to 28%.

There are very few studies in the non-white population but it seems that in African American women a family history of breast cancer confers an increased risk, which is at least similar to the one seen in the white population-based studies (9). Similar studies from Japan have also indicated increased risk for Japanese women with a first degree relative with breast cancer (10). Although again one might argue that exposure to the same environmental factors might account for the increased incidence, the relative risk is much higher compared to patients with negative family history who are exposed to the same environmental factors.

Other indirect evidence suggesting that breast cancer may be associated with genetically determined factors comes from epidemiological studies in several ethnic groups. There are important racial differences in the incidence of breast cancer. The country of birth and ethnic background has a marked impact on the risk. Rates in third world countries are generally reported to be lower than those in developed countries. In addition, among the Caucasian population, Jewish women have a higher incidence compared to non Jewish women. These differences in the incidence may be accounted for by genetic factors, but factors related to diet, age at first birth, access to medical care, and exposure to exogenous hormones may play a significant role as well. The influence of environmental factors is best manifested in Asian women. The age-adjusted incidence for women born in Japan is one third of the incidence of American women. However, the incidence in Japanese women migrating to North America increases, and within 2 generations assumes a pattern more similar to the one of non-Japanese North American women (11). It is unlikely that the difference seen in this population within one generation is a reflection of a change in the genetic pool. Therefore, it is possible that the racial differences are to a large extent due to exposure to different environmental factors. However, even in ethnic groups who reside in the same geographical area and are presumably exposed to the same environmental factors, there are differences in the incidence of breast cancer. Although one may argue that environmental factors related to diet and age at first live birth still remain different despite the close geographic residential proximity, it is possible that the differences may reflect other genetic factors that have not been identified yet.

*Address correspondence to:*

Chris Theodossiou, M.D.  
Section of Hematology-Oncology  
Louisiana State University & Stanley S. Scott Cancer Center,  
1542 Tulane Avenue, Room 604K New Orleans, LA, USA  
Phone (1 504) 568 6291 Fax (1 504) 568 3694

There are several well characterized syndromes associated with an increased propensity to develop breast cancer. Among them are the *Cowden*, *Li-Fraumeni*, ataxia-telangiectasia, BRCA 1, and BRCA 2 syndromes. These syndromes have certain distinctive clinical characteristics that distinguish them from sporadic cases of breast cancer. The patients are usually younger than in sporadic cases, and have a higher prevalence of bilateral disease. Other tumors are also associated with the inherited forms of breast cancer, including ovarian cancer, colon, prostate, endometrial cancer, and sarcomas.

**COWDEN SYNDROME** Multiple hamartoma or *Cowden* syndrome is an extremely rare autosomal dominant disorder with variable penetrance (12). Only 83 patients with the syndrome have so far been described. It is manifested by multiple papillomas of the lips and oral mucosa, vitiligo, and angiomas. A marked increase in the incidence of breast cancer has been documented in these patients (13). Only 51 female patients with *Cowden* disease have been described. Fifteen of these fifty one female patients have developed breast cancer. No chromosomal markers have so far been identified, and there is no evidence that the breast cancer is more biologically aggressive in these patients.

**LI-FRAUMENI SYNDROME** In 1969 *Li* and *Fraumeni* described four kindreds in which siblings or cousins had a high incidence of rhabdomyosarcoma, and other relatives had increased incidence of brain tumors, adrenocortical carcinoma, and early onset breast cancer. It is by now well established that patients with the *Li-Fraumeni* syndrome are predisposed to a variety of cancers, including breast, adrenal, brain, colon, and soft tissue sarcomas. Nearly 30% of tumors reported in families with the *Li-Fraumeni* syndrome are in patients less than 15 years of age (14). The penetrance of the gene is high; it is estimated that 90% of affected patients will develop some form of cancer by the age of 70 (15). The pattern of breast cancer is also characteristic: 77% occur between ages 22 and 45, while one in four women develops bilateral disease, and 11% have additional tumors (16).

It was not until 1990 that germline mutations of the p53 gene were identified in affected patients. Mutations are clustered in the exons 5 to 9 (17). It appears that p53 is the most frequently mutated gene in human cancer. Mutations that result in a truncated p53 protein are commonly seen. The p53 protein facilitates DNA repair by arresting the cells at the G1 phase (18). The wild type of p53 protein is present in virtually all normal cells, and its amino acid sequence is highly conserved in many species. The level of the p53 protein increases when there is DNA damage, and by causing the G1 arrest, it allows time for DNA repair. Once repair occurs, the cells proceed through the cell cycle and divide.

Once a mutation has occurred in the p53 gene, G1 arrest cannot be achieved; cells proceed through mitosis and this further propagates the genetic alteration that has occurred.

In addition to the DNA repair, p53 is also involved in the regulation of apoptosis or programmed cell death (18). The wild type of p53 protein is required for apoptosis of cells whose DNA has been damaged (19). Loss of p53-mediated apoptosis could increase the number of cells in developing tumors by facilitating their survival under adverse physiologic conditions and rendering them relatively resistant to chemotherapy.

The presence of mutated p53 protein is frequently seen in breast cancer. Overexpression of mutant p53 was found in 63% of 80 mammary carcinomas (20). The prevalence of p53 mutations among women diagnosed with breast cancer before the age of 40 has been estimated at 1% (17). Other investigators have also shown that p53 abnormalities correlate with high S-phase fraction, low estrogen receptor level, and higher tumor grade (21). Although survival does not seem to be affected by the presence or absence of mutated p53, disease-free survival may be shorter in the patients with the mutated protein (21).

**ATAXIA TELANGIECTASIA** (AT) is a rare autosomal recessive disorder characterized by unusual sensitivity to ionizing radiation, immune defects, oculocutaneous telangiectasias, cerebellar ataxia, and genetic instability. The incidence of the disease in the Los Angeles area is one in 40,000 (22), suggesting that approximately 1% of the population are heterozygote carriers. Other studies have shown the incidence to be between 1 in 20,000 and 1 in 100,000 live births (23-24). The AT gene is located on chromosome 11q and its function has not been clearly elucidated. It has been reported that following exposure of AT cells to ionizing radiation there is no increase in the level of wild type p53 expression, as one would normally anticipate (25). Investigators have also shown that the lack of a functional AT gene results in a low threshold for triggering p53-mediated apoptosis induced by DNA damage (23).

The homozygotes have a 70-250 fold excess of non Hodgkin's Lymphomas and acute lymphocytic leukemias, and are also predisposed to a variety of epithelial cell tumors including stomach, colon, pancreas, and skin (24). Several studies have shown that the heterozygote carriers are predisposed to breast cancer (21,26). Studies on the incidence in the mothers and grandmothers of affected British patients have estimated their relative risk of breast cancer at 1.3. Other studies in non-British populations have estimated a relative risk of 3.9 (21,26). Assuming a relative risk of 3.9 and a gene frequency of 0.5%, approximately 3.8% of all

breast cancer cases can be attributed to the AT gene (23). Whether patients with breast cancer who are heterozygotes for the AT gene have a worse prognosis remains to be determined.

**BRCA 1 MUTATIONS** The first association between ovarian and breast carcinoma was described by Lynch (27) in 1971. The recent identification of the BRCA 1 tumor suppressor gene locus on chromosome 17 has resulted in increased interest in its function (28). BRCA 1 gene is an extremely large gene, with 24 exons spanning almost 100 kB of genomic DNA, and a protein that contains 1863 amino acids. Although both men and women carry two copies of the BRCA 1 gene, approximately 1 in 300 women carries a mutated gene. Women who have a mutated BRCA 1 gene has increased susceptibility to breast cancer. If the second normal allele is inactivated, a clonal population of cancer cells arise in the breast or the ovary. This process takes a long time, and in the case of breast cancer it probably takes 15-20 years. It seems that BRCA 1 may also act as a tumor suppressor gene in the much more common sporadic breast and ovarian cancer. The frequency of loss of heterozygosity in the BRCA 1 region is 40-80% among sporadic breast carcinomas (29-30), and 30-60% among sporadic ovarian carcinomas (31-32).

There are more than fifty specific mutations that have been so far identified, and most of them are either deletions or missense mutations. This usually results in a truncated BRCA 1 protein. It seems that specific mutations are encountered in certain ethnic groups: a mutation consisting of a cytosine insertion at the 5382 position of the gene is frequently seen in women of northern European ancestry. However, this mutation is infrequently encountered in other ethnic groups. In late 1995 it was reported that the incidence of a specific two-base deletion (186delAG) in Ashkenazi Jewish women seeking genetic counseling was 1% (8/858), a prevalence which is much higher than estimates in the general population (33).

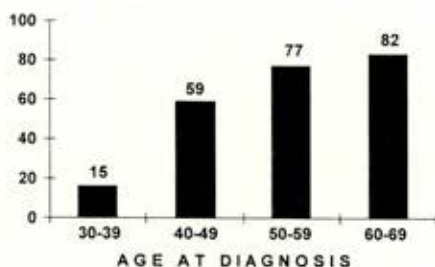


Figure 1 BRCA 1: cumulative risk of breast cancer

Mutations of the BRCA 1 gene are implicated in 4% of breast cancer in all age groups, but in close to 25% in women diagnosed before the age of 40. BRCA 1 mutations are also implicated in 90% of women with a family history of both breast and ovarian cancer. The lifetime risk for ovarian and breast cancer are shown in figures 1 and 2. The life time risk of ovarian cancer is close to 50%, while the risk of breast cancer is close to 85%. The location of the mutation within the gene correlates with the incidence of ovarian cancer: mutations on the 3' end of the BRCA 1 gene are associated with a lower incidence of ovarian cancer compared to mutations that are close to the 5' end. A recent retrospective case-control study suggested that patients with ovarian cancer and BRCA 1 mutations may have a more favorable clinical course compared to sporadic ovarian cancers (34).

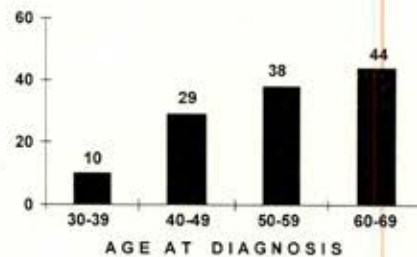


Figure 2 BRCA 1: cumulative risk of ovarian cancer

**BRCA 2 MUTATIONS** the BRCA 2 gene is located on chromosome 13q and has been recently identified (35). It is 10.2 kB long and contains 26 exons (36). The incidence of germline mutations in the BRCA 2 region and the penetrance of the gene have not been clearly determined. It appears that patients who carry a mutated copy of the gene have an increased incidence of breast cancer, but the risk of ovarian cancer depends on the point where the mutation has occurred. An analysis of one of the largest BRCA 2-linked families estimated the risk of breast cancer at 63% by the age of 70, and 87% by the age of 80 (37). In the same population the risk of ovarian cancer appears to be much lower than the risk of breast cancer; only three cases of ovarian cancer were reported in the two families with the strongest linkage to BRCA 2, while 49 cases of breast cancer were detected (37). It also appears that male carriers of BRCA 2 mutations are at increased risk for breast cancer. In the two families mentioned above, there were four cases of male breast cancer.

Although the number of mutations so far identified is much smaller compared to BRCA 1, specific frameshift mutations are again encountered in different ethnic groups. Investiga-

tors have detected a one base deletion 6174delT in 6 of 80 Ashkenazi women diagnosed with breast cancer before the age of 42, compared to none of 93 non-jewish women diagnosed with breast cancer at the same age (38). The same frameshift mutation has also been found in 8 of 176 women with either breast or ovarian cancer (39). Seven out of the 8 women were of Ashkenazi Jewish descent. Mutations that confer a substantially higher risk for either ovarian or breast cancer have also been identified in other ethnic groups. Investigators from Iceland have shown that in the Icelandic population a specific 5-base deletion 999del5 was seen in 39 of 459 (8.5%) women diagnosed with breast cancer and 3 of 38 (7.9%) women with ovarian cancer (40). The incidence of the same 5-base deletion in their control group of patients with no diagnosis of cancer was 0.4% (40). This, it appears that in the Icelandic population, BRCA 2 mutations are exceedingly common among women with either breast or ovarian cancer. Whether patients with breast cancer who carry a mutated BRCA 2 gene have a worse prognosis has not been determined yet.

**SCREENING FOR BRCA 1 AND 2 MUTATIONS** Whether women with BRCA 1 and BRCA 2 mutations would benefit from being identified early in their life remains to be proven. At this point, indiscriminate screening of Jewish women or other ethnic or high risk groups is not recommended for several reasons. Screening is performed by searching for specific mutations, and there are more than 50 mutations so far identified. A woman who has a mutated BRCA 1 gene but does not have a 185del AG will be screened as negative if the screening method targets specifically that mutation; however, she could have any of the other 50 mutations that have so far been identified. In addition, the penetrance of the BRCA 1 mutations is not clearly defined yet. The current estimates of penetrance are based on studies that included Jewish women who sought medical attention because of the high incidence of Tay Sachs disease and cystic fibrosis in their families. Thus, it is possible that there is considerable selection bias and these families may very well have a higher penetrance.

Even if we identify women with BRCA 1 mutations at an earlier age, it is not clear how much they would benefit from the knowledge that they carry the mutated gene. The monthly self-examination and frequent examination by a physician have not been found effective in randomized controlled trials. The only early detection strategy that has been proven to result in decreased mortality in breast cancer is mammography. However, the benefits are clearly seen primarily in women who are more than 50 years of age. BRCA 1 mutations are implicated in the development of breast cancer at an earlier age, and the majority of women with the mutated gene who are destined to develop breast cancer will do so

before the age of 50, at an age where mammography is not known to be effective. Furthermore, one can argue that exposing these genetically susceptible women to radiation at an earlier age might even further increase their risk of developing the disease. The risks and benefits are not clear, and therefore routine screening mammography initiated at an earlier age cannot be recommended for these women, even if they are identified by genetic screening. Since there are several other risk factors associated with breast cancer, it is possible that their impact may be more than additive. Therefore, it is possible that by modifying other risk factors the risk of developing breast cancer may diminish. The exact contribution of the mutations to the risk of breast cancer remains to be determined.

## REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer statistics. CA 1992; 42:30-31.
2. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985; implications for prevention and projections of future burden. Int J Cancer 1993; 55:891.
3. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history and the risk of breast cancer. JAMA 1993; 270:238.
4. Adami HO, Hansen J, Jung B, et al. Characteristics of familial breast cancer in Sweden: absence of relation to age and unilateral versus bilateral disease. Cancer 1981; 48:1688.
5. Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, et al. Breast cancer risk factors among screening program participants. J Natl Cancer Inst 1979; 62:37.
6. Seidman H, Stellman SD, Mushinski MH. A different perspective on breast cancer risk factors: some implications of the nonattributable risk. Ca Cancer J Clin 1982; 32:301.
7. Anderson DE, Badzioch MD. Risk of familial breast cancer. Cancer 1985; 56:383.
8. Anderson DE. Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group. Cancer 1974; 34:1090.
9. Schatzkin A, Palmer JR, Rosenberg L, et al. Risk factors for breast cancer in black women. J Natl Cancer Inst 1987; 78:213.
10. Kato I, Miura S, Kasumi F, et al. A case-control study of breast cancer among Japanese women: with special reference to family history and reproductive and dietary factors. Breast Cancer Res Treat 1992; 24:51.
11. Stanford JL, Herrington LJ, Schwartz SM, Weiss NS. Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. Epidemiology 1995; 6:181.
12. Wood DA, Darling HH. A cancer family manifesting multiple occurrences of bilateral carcinoma of the breast. Cancer Res 1943; 3:509.
13. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. Cancer 1978; 41:2393.
14. Strong LC, Williams WR, Tainsky MA. The Li-Fraumeni syndrome: from clinical epidemiology to molecular genetics. Am J Epidemiol 1992; 135:190.
15. Williams WR, Strong LC. Genetic epidemiology of soft tissue sarcomas in children. In: Muller HR, Weber W, eds. Familial cancer: First International Research Conference. Basel, S Karger, 1985:151.
16. Borresen A-L, Andersen TI, Garber J, et al. Screening for germ type P53 mutations in breast cancer patients. Cancer Res 1992; 52:3234.
17. Weber B, Garber JE. Familial breast cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, and Hellman S eds. Diseases of the breast, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996.
18. Kastan MB. The p53 Tumor Suppressor Gene: a Multifaceted Cancer Threat. Advances in Oncology 1996; 12:3.

19. Clarke AR, Purdie CA, Harrison DL, et al. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993; 362:849.

20. Fernando SS, Wu X, McKenzie P, Johnson SJ. Immunohistochemical detection of p53 protein expression in mammary carcinoma; a study of 80 cases. *Pathology* 1995; 27:365.

21. Gretarsdottir S, Tryggvadottir L, Jonasson JG, et al. TP53 mutation analyses on breast carcinomas: a study of paraffin-embedded archival material. *Br J Cancer* 1996; 74:555.

22. Sedgwick RP, Boder E. Ataxia-telangiectasia. In: PJ Vinken and GW Bruyn eds, *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland, 1972. Vol 14, p 267.

23. Sixth International workshop on Ataxia-telangiectasia. *Cancer Res* 1994; 54:6007.

24. Pippard EC, Hall AJ, Barker DJP, Bridges BA. Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-telangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer Res* 1988; 48:2929.

25. Kastan MB, Zhan Q, El-Deiry WS, et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell* 1992; 71:587.

26. Borresen A-L, Andersen TI, Treti S, et al. Breast cancer and other cancers in Norwegian families with ataxia-telangiectasia. *Genes Chrom Cancer* 1990; 2:339.

27. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133:644.

28. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994; 250:1233.

29. Cropp CS, Champeme M-H, Lideau R, Callahan R. Identification of three regions on chromosome 17q in primary human breast carcinomas which are frequently deleted. *Cancer Res* 1993; 53:5617.

30. Futreal PA, Soderkvist P, Marks JR, et al. Detection of frequent allelic loss on proximal chromosome 17q in sporadic breast carcinoma using microsatellite length polymorphism. *Cancer Res* 1992; 52:2624.

31. Russell SHE, Hickey GI, Lowry WS, et al. Allele loss from chromosome 17 in ovarian cancer. *Oncogene* 1990; 5:1581.

32. Cliby W, Ritland S, Hartmann L, et al. Human epithelial ovarian cancer allelotype. *Cancer Res* 1993; 53:2393.

33. Struwing JP, Abeliovich D, Perets T, et al. The carrier frequency of the BRCA 1 185delAG mutation is approximately 1% in Ashkenazi jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11:189.

34. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA 1. *NEJM* 1996; 335:1413.

35. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995; 378:789.

36. Takahashi H, Chiu HC, Bandera CA, et al. Mutations of the BRCA2 gene in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1996; 56:2738.

37. Bishop DT, Cannon-Albright L, McLellan T, et al. Segregation and linkage analysis of 9 Utah breast cancer pedigrees. *Genet Epidemiol* 1988; 5:151.

38. Heihausen S, Gilewski T, Norton L, et al. Recurrent BRCA 2 6174delT mutations in Ashkenazi jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 1996; 13:126.

39. Berman DB, Costala J, Schultz DC, et al. A common mutation in BRCA 2 that predisposes to a variety of cancers is found in both Ashkenazi and non-jewish individuals. *Cancer Res* 1996; 56:3409.

40. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56:3663.



SIGVARIS®



A szép lábak már 1952-ben is a figyelem középpontjában álltak. A SIGVARIS gyógyharisnyák széles választéka áll rendelkezésre az OEP támogatásával az ország számos gyógyászati segédeszközboltjában.

GANZTINI & CIE AG, Goldkühnenstr. 8, CH 9014 St.Gallen, Tel. 071/279 33 66, Fax 071/279 33 08  
 LARSEN & VIG SA, 1-1, rue de Village Nord, F 48300 St Louis CEDEX, Tel. 08970 24 00, Fax 08969 48 49  
 SIGVARIS DO BRASIL, INDUSTRIA E COMERCIO LTDA, Rua Joaquim de Andrade 209, Chacara Santo Antonio - Santo Antonio, 04719-020 São Paulo/Brasil, Tel. 011/523 68 99, Fax 011/546 04 79  
 GANZINI & CIE AG, Karl Lenz Str. 35, D 87700 Memmingen, Tel. 08331/757 0, Fax 08331/757 111  
 SIGVARIS GmbH, Trautmannsdorfgasse 16, A-1130 Wien, Tel. 01/877 69 12, Fax 01/877 69 15  
 SIGVARIS INC., 32 Park Drive East, Branford, CT 06405/USA, Tel. 203/481 5588, Fax 203/481 5488  
 SIGVARIS CORP., 3653 Chemin St-François, St-Laurent, Québec H4S 1W6/Canada, Tel. 514/336 23 62, Fax 514/336 07 36  
 SIGVARIS BRITAIN LTD., Unit 6A, The Foundry, London Road, Kingsnorth, Winchester, SO23 7QD/England, Tel. 096288 62 25, Fax 096288 62 12

® = Registered trademark of Ganzini & Cie AG, St.Gallen/Switzerland  
 © = 1996 Copyright by Ganzini & Cie AG, St.Gallen/Switzerland

KUPON

levágható és elküldhető a forgalmazónak

Kérem tájékoztassanak a SIGVARIS termékekről

.....név  
 .....ir.sz. ....helyiség  
 .....telefonszám



# A méhestrák hormonális kezelésének lehetőségei

THURZÓ LÁSZLÓ DR.

Onkoterápiás Klinika, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szerző összefoglalja azokat a javaslatokat, amelyek az méhestrák hormonális kezelésével kapcsolatban az utóbbi években tisztázódtak. Foglalkozik a méhestrák kialakulásában szerepet játszó tényezőkkel, a hormonális kezelés szempontjából fontosnak tartható szteroid receptorokkal. Az irodalmi áttekintés alapján javaslatot tesz a méhestrák hormon kezelésére.

**Kulcsszavak** Méhestrák, szteroid receptorok, hormon kezelés

**BEVEZETÉS** Az utóbbi években számos olyan tényezőt ismertünk meg, amelyek szerepet játszhatnak a női nemiszervi rosszindulatú daganatok kialakulásában, de a pontos ok még nem ismert. Sok tényezőről tudjuk, így egyes vírusokról, kémiai anyagokról, életkörülményekről, hogy szerepük lehet a daganatok kialakulásában és így kiiktatásuk csökkenti a daganatos megbetegedés esélyeit, de az igazi ok felismerése még várat magára. Hazánkban az utóbbi időben a nőgyógyászati rosszindulatú daganatos megbetegedések száma lassú, de állandó jellegű emelkedő tendenciát mutat, és változatlanul magas az ebből eredő halálozás, amelyben döntő szerepe van a petefészekrákos betegek magas halálozási arányának. Az utóbbi években az Egyesült Államok és a nyugati országok statisztikai adatai azt mutatják, hogy a leggyakoribb nőgyógyászati rosszindulatú daganat, az emlőrákot nem számítva, a méhestrák (1,3). Hasonló tendencia figyelhető meg hazánkban is (2), és várhatóan a méhnyakrák korrekt szűrésének kiterjedésével az ezredfordulóra lényegesen több méhestrákos beteggel kell számolnunk. Ennek megfelelően a betegség etiológiájának, szűrésének, gyógykezelésének a kérdése előtérbe kell kerüljön az elkövetkező években.

**KOCKÁZATI TÉNYEZŐK** A méhestrák gyakoriságának fokozásában számos tényező játszik szerepet.

**ÉLETKOR** A méhestrák és az életkor összefüggése igen jellegzetes vonásokat mutat (1,4). A fertilis kort követően a gy-

akoriség meredeken emelkedik, 50 és 70 év között gyakorisága közel azonos, de még igen előrehaladott korban is előfordul.

**RASSZ ÉS SZÜLETÉSI HELY** Előfordulási gyakorisága lényegesen magasabb az Egyesült Államokban, mint Ázsiában, közepes előfordulású Európában. A lakhelyváltás esetén a születési helynek megfelelő átlagos előfordulással lehet számolni.

**SZOCIÁLIS-GAZDASÁGI KÖRÜLMÉNYEK** Az Egyesült Államokban és Európában szerzett tapasztalatok is arra utalnak, hogy az életkörülmények javulása szoros összefüggést mutat a betegség gyakoriságának növekedésével, de egyúttal az is megfigyelhető, hogy főleg a nem invazív esetek száma nő.

**ENDOGEN ÉS EXOGEN TÉNYEZŐK LEHETSÉGES SZEREPE MÉHESTRÁKBAN** Ismert megfigyelés, hogy gyakrabban kell számolni a méhestrákkal, ha a betegnek egyéb rosszindulatú megbetegedése is volt. Legkifejezettebb az összefüggés az emlőrákkal, nemcsak ugyanazon betegben, de a családon belül is. A családi összefüggések pontos tisztázása kiindulópont lehet a szűrendő betegek kiválasztásában.

Régi megfigyelés, hogy a kevés szülés szoros összefüggésben van a méhestrákkal, mely éppen fordított, mint ami a méhnyakrákkal kapcsolatban megfigyelhető. A legmagasabb rizikótényező a nulliparitás, és ez csökken a szülések számának emelkedésével.

A korai menarche és a késői menopausa emeli a betegség gyakoriságát.

Szoros összefüggés mutatható ki a betegség gyakoriságának emelkedése és az elhízás között (5). A diabetes és a hipertónia is gyakran szövődik méhestrákkal, de gyakrabban megfigyelhető arthritis, hyperthyreosis, valamint epekövesség is a betegek között. A ritkán előforduló feminizáló ovarium tumor, valamint a gyakoribb polycystás ovarium szindróma jól ismert predisponáló tényező (6-7). Az ionizáló sugárzásnak gyakoriság fokozó hatását nem lehetett igazolni sem az atombomba hatásának kitett japán nők körében, sem azokban, akik méhnyakrák miatt sugárterápiában részesültek (8).

Levelezési cím:

Dr. Thurzó László  
Onkoterápiás Klinika  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem  
6725, Szeged, Korányi fasor 12.  
Telefon (36 62) 314 711 Fax (36 62) 314 711

Az 1970-es évek elején többen felvetették, hogy a kombinált fogamzásgátló tablettát szedők körében gyakoribb a méh-  
 testrák előfordulási gyakorisága (9-10). A későbbi vizsgálá-  
 tok ennek ellenkezőjét bizonyítják (11). A korrekten alkal-  
 mazott hormonpótló kezelés ugyancsak nem befolyásolja a  
 női nemiszervi daganatok gyakoriságát, sőt az ilyen betegek  
 esetén is javasolt az alkalmazása (12). *Cullen* (13) már a  
 századfordulón felvetette, hogy a méhtestrák kialakulását  
 megelőzi a méhnyálkahártya atypikus elváltozása. *Gusberg*  
 (14) vizsgálatai tisztázták, hogy az adenomatosus endometri-  
 um hyperplasia rákmegelőző elváltozás, és kialakulása össze-  
 függ a tartós ösztrogén adással (15-16). A magas endogén  
 ösztrogén szint hatására kialakuló hüvelyhám elváltozás  
 vizsgálatát korábban szűrővizsgálati célra is ajánlották (17).  
 Fiziológias körülmények között az ösztrogének indukálják a  
 méhnyálkahártya növekedését, fokozzák a mitotikus aktivi-  
 tást. A progeszteron ez utóbbit gátolja, és a méhnyálkahártya  
 secretiósi átalakulásához vezet. Ily módon a progeszteron  
 szabályozza a méhnyálkahártya növekedését. A progeszteron  
 hatás csökkenése vagy hiánya, az u.n. „gátlás nélküli” öszt-  
 rogén hatást eredményezi, és az endometrium növekedése  
 kontroll nélkül marad. Eredményként tartós proliferációs  
 állapot alakul ki és áll fenn, ami megteremti a rákmegelőző,  
 majd rákos elfajulás lehetőségét (18-20).

A „gátlás nélküli” ösztrogén hatás kialakulhat endogén  
 okokból, de nagy mennyiségű exogén ösztrogén bevitele kö-  
 vetkeztében is. Az exogén bevitt ösztrogén cystikus hyper-  
 plasiát okozó hatását megelőzi a vele együtt adagolt pro-  
 geszteron (21), sőt tartós adagolása endometrium atrophitát  
 vagy secretiósi átalakulást idéz elő.

**HORMONRECEPTOROK** A hormonális hatás pontos mechaniz-  
 musa az utóbbi két évtizedben tisztázódott (22-23). Ismertté  
 váltak a szteroid receptorok, amelyek felismerik és nagy ak-  
 tivitással megkötik a biológiailag aktív természetes anyagok-  
 kat és farmakonokat. Ez a kötődés az első lépése annak a  
 bonyolult biokémiai reakciósorozatnak, amelynek a végered-  
 ménye a biológiai vagy farmakológiai hatás. Ismertté váltak  
 azok a történések, amelyek a méhben és a méhnyálkahár-  
 tyában lezajlanak az ovárium hormonok hatására.

A receptor kutatások fényt derítettek azokra a sejtszinten le-  
 játszódó folyamatokra is, amelyek egyes daganatok, így a  
 méhtestrák kialakulásában is szerepet játszanak. Ezek a vizs-  
 gálatok egyúttal megteremtették annak a lehetőségét is, hogy  
 ezeket az u.n. „hormon dependens” daganatokat hormonális  
 kezeléssel is gyógyíthassuk.

A daganat szövet receptor tartalmának vizsgálatával kivá-  
 laszthatók azok a betegek, akik várhatóan reagálni fognak a  
 hormonális kezelésre, alkalmazásukkal a daganat növekedése  
 megállítható, illetve lassítható, és a daganat kiújulása meg-

előzhető. A hormon dependens daganatok receptor tartalmá-  
 nak meghatározásával lehetőség nyílik az adekvát terápia  
 meghatározására, és egyes daganatos betegségekben, így a  
 méhtestrákban is, kifejezett prognosztikai értéke van (24-25).

A klinikumban régóta ismertek azok az adatok, amelyek bi-  
 zonyították, hogy a méhtestrákok az esetek kétharmadában  
 reagálnak a hormon kezelésre, tehát hormon dependens kép-  
 ződménynek tekinthetők. *Kistner* (26) szövettani vizsgálat-  
 tal, *Kelly* (27) klinikai megfigyelésekkel igazolta a progesto-  
 gének hatásosságát és ezzel a méhtestrák hormon dependen-  
 ciáját. Az eddigi vizsgálatok alapján egyértelmű, hogy a  
 szteroid hatás alapfeltétele a cytosol szteroid receptor jelen-  
 léte (28-30). Számos vizsgálat szerint a méhtestrák differen-  
 ciáltsága és a receptor előfordulás gyakorisága szoros össze-  
 függést mutat, minél differenciálatlanabb a daganat,  
 annál kisebb a receptor előfordulás gyakorisága (31-32). A  
 receptor kutatás igen fontos szempontja a hormonális  
 kezelésre alkalmas betegek kiválasztásán túl az is, hogy  
 milyen prognosztikai értéke van a receptor kimutathatóságá-  
 nak. Megállapítható, hogy a progeszteron receptor kimu-  
 tathatósága a daganatban jobb prognózist jelent (33), és  
 minél magasabb koncentrációban mutatható ki, annál kedvezőbb  
 a betegek túlélése (34).

Az eddigi vizsgálatok egyértelműen arra utalnak, hogy a re-  
 ceptor vizsgálatok legfőbb előnye azoknak a betegeknek a ki-  
 választása, akikben várhatóan eredményes a hormon kezelés.

#### HORMONÁLIS KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

**ENDOMETRIUM HYPERPLASIA** Az eddigi vizsgálatok szerint a  
 méhnyálkahártya hyperplasia tartósan fennálló súlyos mor-  
 fológiai eltérés, amelynek súlyosabb formája a carcinoma in  
 situ, mely lehetséges átmeneti állapot a méhtestrákhoz. *Fer-  
 enczy és Gelfand* (35) adatai szerint a méhnyálkahártya hy-  
 perplasiás betegek 84%-a reagál a medroxyprogesteron acetát  
 (MPA) kezelésre, ugyanakkor a cytológiai atypias betegek-  
 nek csak 50%-a, és 25%-ban alakul ki méhtestrák.

A javasolt kezelés 10-20 mg/nap Provera minden hónapban  
 11-12 napig. 3 hónap múlva kontroll méhnyálkahártya biop-  
 sia javasolt. Változatlanul fennálló hyperplasia esetén dózis  
 emelés, 40-100 mg Provera naponta 3 hónapig javasolt. Ezt  
 követően változatlanul fennálló hyperplasia esetén hysterec-  
 tomia végzendő.

**MÉHTESTRÁK** *Kelly és Baker* (27) vizsgálatai óta igen sok köz-  
 lemény foglalkozott a méhtestrák progeszteron terápiájával.  
 Korábban a vizsgálatok empirikus alapon folytak, később a  
 szteroid receptorok vizsgálata alapján. Az eredmények igen  
 ellentmondásosak. *Lewis és munkatársai* (36) megállapították,  
 hogy I. stádiumú betegek túlélését nem befolyásolja a  
 MPA adagolása. Ugyanakkor *Decoster és munkatársai* (37)

azt bizonyították, hogy a hormonális kezelés legalább olyan hatásos, mint a műtét előtti sugárkezelés, közel 60%-ban a betegek daganatmentessé váltak az intrauterin alkalmazott progeszteron kezelés hatására. Azóta számos vizsgálat azt bizonyította, hogy I. és II. stádiumban a betegek túlélését az alkalmazott adjuváns progeszteron kezelés nem befolyásolja (38-39). Az utóbbi évek vizsgálatai alapján megállapítható, hogy az I. és II. stádiumú méhtrákos betegek esetében az adjuváns progeszteron kezelés nem befolyásolja a betegek túlélését, nem befolyásolja a betegségmentes időt, a recidíva gyakoriságot, ezért nem szükséges.

A progeszteron kezelés ugyanakkor javasolt az előrehaladott és/vagy áttétes, valamint a kiújult méhtrákos betegek esetében. A kezelés előnyei (40): 1. response rate 30 és 50% között van, 2. a complete response rate 19%, 3. látszólag a kezelés mellékhatás mentes, 4. per os adagolása megoldott. Az eddigi vizsgálatok szerint a nagyon magas dózisú MPA adagolása (800 mg/die) nem jár lényeges előnnyel a betegség lefolyása szempontjából (41), ugyanakkor jelentős súlynövekedést okozhat, valamint súlyosbíthatja a fennálló diabetest (42).

**ANTIÖSZTROGÉNEK ALKALMAZÁSA MÉHTRÁKOKBAN** Elméleti megfontolások alapján, az endogén ösztrogén szint csökkentése révén, az antiösztrogének kedvező hatást fejtenek ki a méhtrákban. A legújabb vizsgálatok szerint az antiösztrogén kezelés direkt módon is kedvező hatású a méhtrák kezelésében (43). Ugyancsak ismert, hogy a tamoxifen kezelés hatására emelkedik a progeszteron receptor koncentráció, ami kedvezőbb helyzetet teremt a progeszteron kezelésre (44-45), és csökken a szérum 17- $\beta$ -ta ösztadiol szint (46).

**GNRH ANTAGONISTÁK ALKALMAZÁSA** Az utóbbi években a méhtrák hormonális kezelésében előtérbe került a gonadotrop releasing hormon antagonisták alkalmazása. Vizsgálatok igazolták, hogy alkalmazásuk során direkt gátló hatást fejtenek ki a rákos sejt proliferációra (47).

Nagy dózisban a petefészek gátlásán keresztül gyors és jelentős ösztrogén szint csökkenést idéznek elő, amely közvetett úton kedvezően befolyásolja az ösztrogén dependens méhtrák kezelését (48).

**KÖVETKEZTETÉSEK** Összefoglalva a hormonális kezelés lehetőségét, az alábbiak állapíthatók meg.

1. I. és II. stádiumú méhtrákos betegek esetében az adjuváns progeszteron kezelés a betegség lefolyását, a betegek túlélését nem befolyásolja, így nem szükséges.

2. III. és IV. stádiumú méhtrákos betegek esetében a magas dózisú (100-400 mg/die) progeszteron kezelés kedvező hatású a betegek túlélésére.

3. Recidiváló és/vagy áttétes méhtrák esetén a betegek egy részében kedvező hatás várható a kezeléstől.

4. A Tamoxifen kezelés a progeszteron receptor koncentráció emelése révén pozitívan befolyásolja a progeszteron kezelés eredményességét.

5. A GnRh antagonisták alkalmazása további klinikai vizsgálatot igényel.

#### IRODALOM

1. J Natl Cancer Inst Monogr 41 Third National Cancer, Survey: Incidence Data, DHEW Publication No. (NIH) 1975:75.
2. Zatonski W, et al. Atlas of Cancer Mortality in Central Europe, IARC Publications Lyon 1996:134.
3. Brady LW, et al. Innovations in Brachytherapy in Gynecologic Oncology. Cancer Suppl 1995; 76:2143.
4. Waterhouse J, et al. Cancer Incidence in Five Continents Vol. III. IARC Scientific Publications, Lyon, 1975:15.
5. Elwood JM, et al. Epidemiology of Endometrial Cancer. J Natl Cancer Inst 1977; 59:1055.
6. Novak R, et al. Feminizing Gonadal Stromal Tumours. Obstet Gynecol 1971; 38:701.
7. Jackson RL, Dockerty MB. The Stein-Leventhal Syndrome. Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1957; 73:161.
8. Fehr PE, Prem KA. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1974; 119:685.
9. Cohen CJ, Deppe G. Endometrial carcinoma and oral contraceptive agents. Obstet Gynecol 1977; 49:390.
10. Silverberg SG, Makowski EL, Roche WD. Endometrial carcinoma in women under 40 years of age. Cancer 1977; 39:582.
11. Huggins GR, Giuntoli RL. Oral contraceptives and neoplasia. Fertil Steril 1979; 32:1.
12. Bösze P. Adható-e hormonpótló kezelés a női nemiszervek és az emlőrák daganatainak eseteiben? Orv Hetil 1995; 136:465.
13. Cullen TS. Cancer of the uterus. New York, Appleton, 1900.
14. Gusberg JB. Precursors of corpus carcinoma: estrogens and adenomatous hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1947; 54:905.
15. Sommers SC, Meissner WA. Endocrine abnormalities accompanying human endometrial cancer. Cancer 1957; 10:516.
16. Andrews WC. Estrogens and endometrial carcinoma. Obstet Gynecol Surv 1961; 16:747.
17. Rosenblum JM, Hendricks CH. Estrogenated vaginal epithelium. Obstet Gynecol 1954; 3:535.
18. Mack TM. Postmenopausal carcinoma as a results of estrogen treatment. Survey of evidence. Pediatrics 1977; 62:1204.
19. Mack TM. Exogenous estrogens and endometrial carcinoma: studies, criticism and current status. 2nd. International meeting on endometrial cancer and related subjects. Brush MG, Taylor RW, eds. London, Bailliere, 1978.
20. Coulam CB, Annegers JF, Krauz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol 1983; 61:403.
21. Warna TR, Everard D, Hole D. Effect of naturel estrogen on the serum level of follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol and estrone in postmenopausal women and its effect on endometrium. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64:105.

22. Jensen EV, Jakobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962; 18:387.
23. Székely J. Az uterus steroid receptorai. *Magy Nőorv L* 1985; 48:62.
24. Creasman WT, et al. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:1467.
25. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1993; 50:281.
26. Kistner RW. Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer* 1959; 12:1106.
27. Kelly RM, Baker WH. Progestational agents in treatment of carcinoma of endometrium. *New Engl J Med* 1961; 264:216.
28. Jensen EV, Desombre ER, Jungblut PW. Estrogen receptors in hormone-responsive tissues and tumours. In: eds. Wissler RW, Dan TL, Wood S jr. *Endogenous Factors Influencing Tumor Balance*. Chicago, Univ. Press, 1967.
29. Gorski J, Toft D, Skymala G. Hormone receptors: studies on the interaction of estrogen with the uterus. *Recent Progr Horm Res* 1968; 24:45.
30. Stoll BA. Hormonal therapy of gynecological malignancy. *Clin Obstet Gynec* 1973; 16:130.
31. Sas M, Thurzó L, Falkay Gy. Endometrial carcinoma és cytosol steroid receptorok. *Orv Hetil* 1983; 124:987.
32. McCarty KS Jr, et al. Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1979; 96:171.
33. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:1467.
34. Thurzó L. A receptor meghatározáson alapuló endokrin terápia lehetőségei a rosszindulatú nőgyógyászati daganatok kezelésében. *Kandidátusi értekezés* 1988.
35. Ferenczy A, Gelfand MM. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:126.
36. Lewis GC, et al. Adjuvant progesterone therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2:368.
37. Decoster JM, Bonte J, Marcq A. Medroxyprogesterone acetate release from silastic devices as replacement for local irradiation by radium tubes in preoperative intrauterine packing for endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1977; 34:1587.
38. Calero F, et al. A preliminary report of a controlled study of the effectiveness of medroxyprogesterone acetate therapy in endometrial carcinoma. *Excerpta Medica* 1983; 377.
39. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestogen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:201.
40. Kueale BLG. Adjunctive and therapeutic progestins in endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13:789.
41. Lentz SS, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma, a GOG study. *J Clin Oncol* 1996; 14:357.
42. Rose PG. Hyperglycemia secondary to megestrol acetate for endometrial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 61:139.
43. Horn DW, et al. Effect of the nonsteroidal antioestrogen ZK 119.010 on growth and metastasis of the EnDA endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1994; 58:416.
44. DiFruozzo G, Rochi E, Coppelletti V. Induction of progesterone receptor (PgR) synthesis by tamoxifen (TAM): biochemical basis for TAM-progestin sequential treatment. *Reviews on Endocrine-Related Cancer Suppl.* 1984; 14:258.
45. Mortel R, et al. Female sex steroid receptors in postmenopausal endometrial carcinoma and biochemical response to an antiestrogen. *Cancer Res* 1981; 41:1140.
46. Thurzó L, et al. Antioestrogen (Tamoxifen) kezelés lehetőségei endometrium carcinomában. *Magyar Onkológia* 1988; 32:182.
47. Kleinman D, et al. Direct growth inhibition of human endometrial cancer cells by the gonadotropin releasing hormone antagonist SB-75: role of apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:96.
48. Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonist and antagonist in gynecological cancers. *Hum Reprod* 1994; 9:1364.

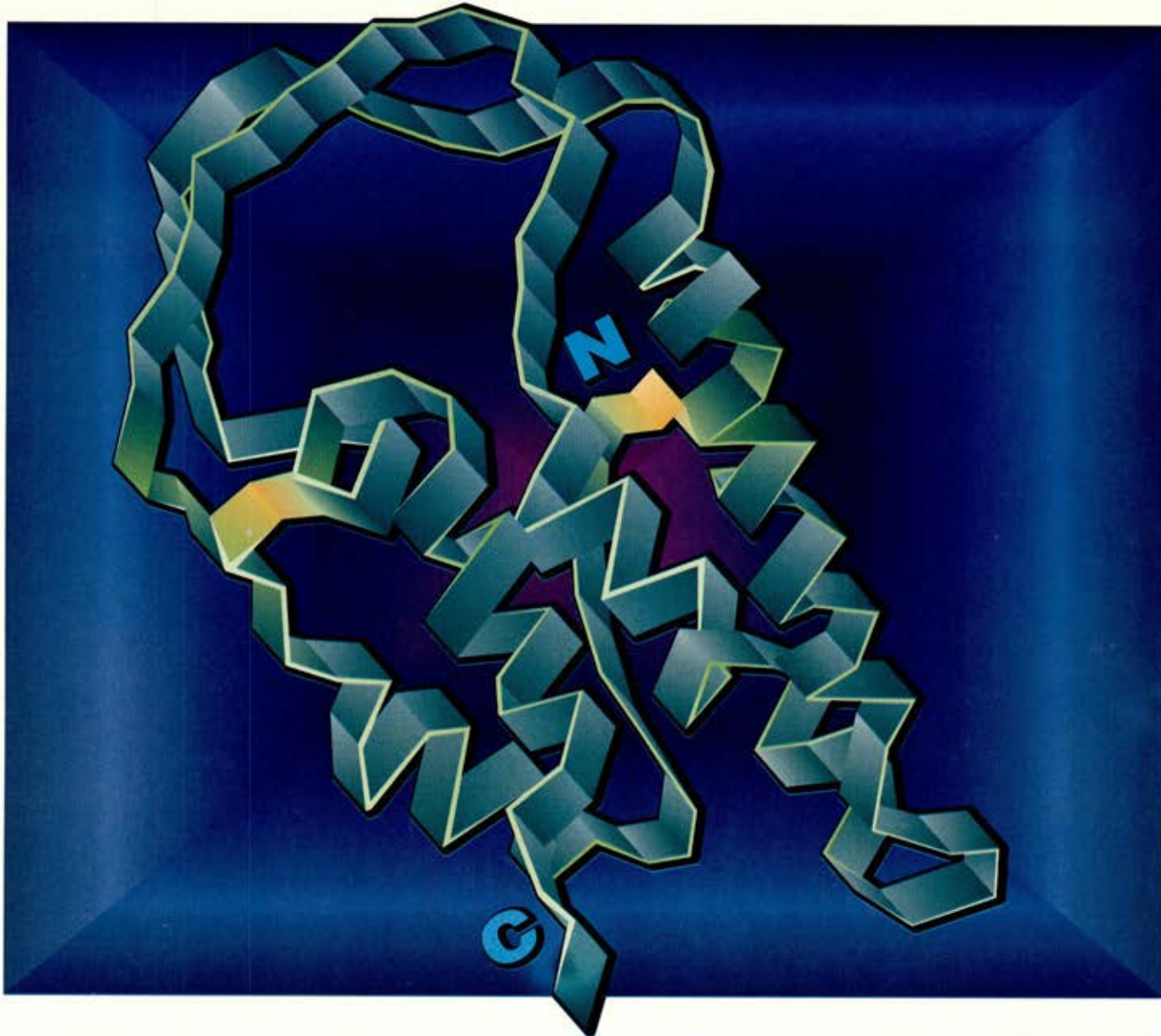
**Panalgorin**

TABLETTA

**ÁLTALÁNOS FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ**  
mely lázcsillapító és gyulladáscsökkentő  
hatással is rendelkezik

**Hatóanyaga: 500 mg noraminophenazonum natrium mesylicum**  
A részletes tájékoztatást a készítményhez csatolt  
alkalmazási előírás tartalmazza,  
illetve kérje orvosa, gyógyszerésze tanácsát.  
**Vény nélkül is kapható.**

Gyártja:  
Pannonpharma Kft., Pécs  
7634 Úrögi fasor 2/A  
Tel./Fax: 72 / 251 455



## **INTRON A® INJEKCIÓ**

**(Interferon alfa-2b)**

**3 MIU, 5 MIU, 10 MIU**

- **Immunmoduláris hatás.** Elsősorban az NK-sejtek aktivitásának befolyásolásával.
- **Antivirális hatás.**
- **Reverzibilis antiproliferatív hatás.** A nukleinsavak és proteinek szintézisének gátlása révén lassítja a sejtreplikációt.
- **Onkogén expresszió gátlása.**

Az **INTRON A®** hatását krónikus hepatitis B és C kórképek kezelésében immunstimuláció és antivirális aktivitása révén fejtí ki

Az időben alkalmazott **INTRON A®** terápia jelentősége krónikus hepatitis B és C fertőzésekben bizonyított.

**Rendelhetőség:** A Népjóléti Miniszter 25/1993 (XII. 17.) NM rendelet értelmében „SZ” jelzés alapján rendelhető. A neoplazma kezelésére területileg és szakmailag illetékes fekvőbetegellátó osztály, szakrendelés szakorvosa térítésmentesen rendelheti. Hepatitis B és C (Non-A, Non-B) kezelésére kijelölt centrumok rendelhetik.



# CARDIOXANE

(dexrazoxane, ICRF-187)

**NAGY HATÉKONYSÁGÚ  
SZER AZ ANTRACIKLINEK  
OKOZTA KARDIOMIOPÁTIÁK  
KIALAKULÁSÁNAK MEGELŐZÉSÉRE  
FELNŐTTEKNÉL ÉS GYERMEKEKNÉL**

**Különösen ajánlott:**

- felnőtteknél az alábbi esetekben:
  - hosszabb túlélési esély (jó prognózis)
  - korábbi vagy egyidejű radioterápia
  - antraciklin kemoterápia után
  - tumor recidiva esetén újabb antraciklin kezelés
  - előzőleg már fennálló kardiális megbetegedés
  - hypertónia
  - diabetes mellitus
  - 65 év feletti életkor
- gyermekeknél
  - onkológia
  - onkohematológia

**ESE**  
LTD.  
PHARMACEUTICALS

További információ:  
Információs Szerviz Iroda  
1028 Budapest,  
Nyár utca 3.  
Tel./fax: 176-80-79  
397-09-67



**CHIRON**



kis molekulatömegű heparin

# EGYSZERŰ KEZELÉS

## Nagy hatékonyság

Bizonyítottan hatásos a posztoperatív vénás trombózis megelőzésében

## Biztonság

A vérzések előfordulásának igen kicsi a kockázata.

## Egyszerű és könnyű adagolás

Naponta egy injekció subcutan  
Magas rizikócsoporthoz 40 mg/nap  
Átlagos rizikócsoporthoz 20 mg/nap

# CLEXANE



 RHÔNE-POULENC RORER

Rhône-Poulenc Hungaria Kft. • 1012 Budapest, Pálya u. 9.  
P.O.B. 56. Budapest 1366 • Tel.: 201-55-99, Fax: 138-21-72

# TRI-REGOL®

az első választás



Különösen javasolható fiataloknak elsőként, fiziológias, valamint gesztagén-túlsúlyos esetekben. Pl.:

- ❖ megrövidült ciklus,
- ❖ gyenge havi vérzés,
- ❖ hiperandrogén kórképek (hirsutizmus, akne, androgén típusú hajhullás, seb-orrhoea)
- ❖ méh- és/vagy emlőfejlétlenség,
- ❖ hüvelyszárazság, valamint más fogamzásgátló tabletták szedése során tapasztalt
- ❖ pecsételő nyomvérzés,
- ❖ vérzéskimaradás, hypomenorrhoea,
- ❖ egy éven túli testsúly-növekedés,
- ❖ szubdepresszív hangulati ingadozások,
- ❖ fájdalmas havi vérzés,
- ❖ libidócsökkenés,
- ❖ ismétlődő vaginális soor eseteiben

**Levonorgesztrel tartalmú háromfázisú készítmény = megbízható kontraceptív hatás, kiváló cikluskontroll, ritka mellékhatások**

Összetétel: 1. fázis: 0,030 mg etinil-ösztadiol + 0,050 mg levonorgesztrel.  
2. fázis: 0,040 mg etinil-ösztadiol + 0,075 mg levonorgesztrel.  
3. fázis: 0,030 mg etinil-ösztadiol + 0,125 mg levonorgesztrel.

Csomagolás: 3x21 tableta

Gyártja és forgalmazza: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest.

Kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!



Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Richter-Wyeth Közös Marketing Iroda



További információ:

Telefon: 268-1216, 268-1217

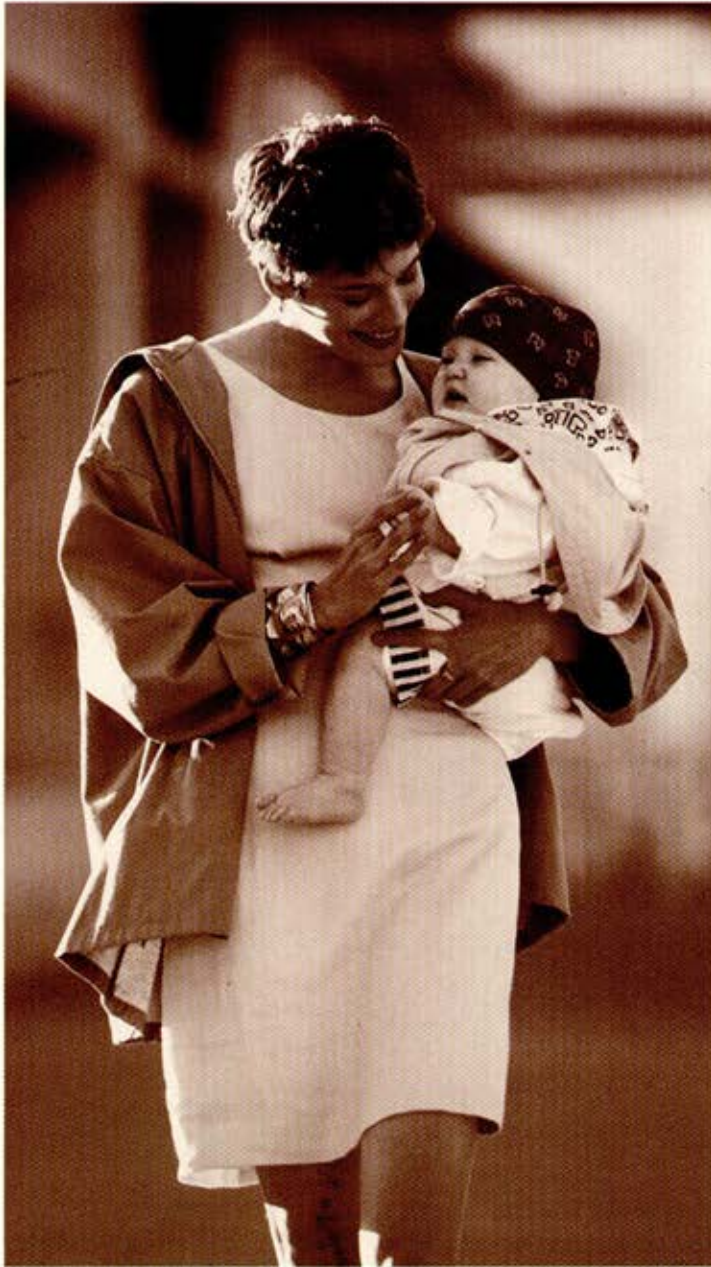
Telefax: 268-1219

1072 Budapest, Rákóczi út 42.



# CONTINUIN®

*több, mint gondolná*



Különösen javasolt:

- ❖ szoptatás alatt,
- ❖ késői reprodukzív életkorban,
- ❖ magas vérnyomás,
- ❖ cukorbetegség,
- ❖ myoma,
- ❖ masztopátia, valamint kombinált fogamzásgátlók szedése során észlelt
- ❖ emlőpanaszok,
- ❖ fejfájás,
- ❖ szubdepresszív hangulati ingadozások,
- ❖ fájdalmas havi vérzés,
- ❖ prémenstruációs szindróma,
- ❖ vérnyomás-emelkedés és
- ❖ mérsékelten fokozott szív és érrendszeri kockázat eseteiben

Összetétel: 0,5 mg etinodiol-diacetát tablettánként

Csomagolás: 42 tablettá dobozonként

Gyártja és forgalmazza: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest.

Kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást!



Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Richter-Wyeth Közös Marketing Iroda



További információk:

Telefon: 268-1216, 268-1217

Telefax: 268-1219

1072 Budapest, Rákóczi út 42.



Don't  
forget

*Minulet*®  
Hormonális fogamzásgató tablettá

- a legalacsonyabb hormontartalom
- megbízható kontraceptív hatás
- kiváló cikluskontroll
- mellékhatással csak elvétve találkozunk
- nincs hatással sem a véralvadékonyságra, sem a szénhidrát- sem a zsíryanycserére

Hatóanyag: egy draszté 0.075 mg gesztodént és 0.030 mg etinil-ösztradiolt tartalmaz.



Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Richter-Wyeth Közös Marketing Iroda

1072 Budapest, Rákóczi út 42.  
Telefon: 268-1216, 268-1217.  
Telefax: 268-1219



# A fogamzásgátló tabletták alkalmazásának lehetőségei a daganatok és más betegségek megelőzésében és kezelésében

BŐSZE PÉTER DR.

Nőgyógyászati Onkológiai Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

**BEVEZETÉS** A fogamzásgátló tablettákat (orális/hormonális fogamzásgátlás, OC) a nők milliói évtizedek óta szedik nem kívánt terhességek megelőzése céljából. A könyvtámyira felgyülemlett adatok és megfigyelések elemzése során azonban kiderült, hogy az OC nem csak fogamzásgátlás céljára alkalmas, hanem jól alkalmazható bizonyos betegségek megelőzésében és kezelésében is. A hormonális fogamzásgátlóknak ezek az előnyös tulajdonságai sem a szakirodalomban sem a sajtóban nem kapnak elég hangsúlyt, ezért csak egyetérthetünk Boros (1) véleményével, miszerint az orvostársadalmat és a közvéleményt is minden eszközzel tájékoztatni kell. A hazai irodalomban az OC jótékony „mellékhatásairól” csak egy-két összefoglaló közlemény jelent meg (2-4). Ezekben a munkákban a hangsúly elsősorban a fogamzásgátló tablettáknak a jóindulatú nőgyógyászati megbetegedésekben megfigyelt előnyeire tevődik. Jelen közleményben az OC fogamzásgátláson kívüli alkalmazási lehetőségeit a nőgyógyász onkológus szempontjából kívánjuk összefoglalni a teljesség igénye nélkül abban a reményben, hogy a gyakorló orvosoknak útmutatást adjunk. Az OC és a daganatok kapcsolatának ismerete mellett a nőgyógyász onkológus számára is elengedhetetlen, hogy tisztában legyen az OC jóindulatú megbetegedésekben történő alkalmazásának lehetőségeivel, már csak azért is, mert ezek többsége közvetve összefüggésben van a daganatok kialakulásával. Egyidejűleg rámutatunk az OC szedésének kockázataira és a kételyekre.

**MILYEN MEGBETEGEDÉSEK MEGELŐZÉSÉRE ÉS KEZELÉSÉRE ALKALMAZHATÓK A FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK?** Az ide tartozó megbetegedéseket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

Levelezési cím:

Prof. Dr. Bősze Péter  
Nőgyógyászati Onkológiai Osztály  
Fővárosi Szent István Kórház  
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
Telefon (36 1) 275 2172 Fax (36 1) 275 2172  
E-mail bosze@mail.mtav.hu

1. Táblázat A fogamzásgátló tabletták megbetegedések megelőzése és kezelése céljából történő alkalmazásának lehetőségei

Méhenkízüli terhesség
Görcsös havivérzés
Havivérzés zavarai
Praemenstruális szindróma
Rendellenes szörmövés
Polycystás ovarium szindróma
Maradék petefészek szindróma
Endometriosis
Adenomyosis
Idült kismencedei fájdalom
Kismencedei gyulladás
Petefészektoimló képződés
Myoma uteri
Jóindulatú emlő megbetegedések
Méhestrák
Petefészekrák
Egyéb nem nőgyógyászati betegségek

**MÉHENKÍVÜLI TERHESSÉG** Nincs eléggé aláhúzva, hogy OC nem csak a méhen belüli nem kívánt terhességek megelőzésére használható, hanem a méhenkízüli terhesség megelőzésére is. Ennek a jelentősége későbbi fogamzás, méhenkízüli terhességgel összefüggő közvetlen vagy közvetett belső nemi szervi megbetegedések és az egészségügyi költségek vonatkozásában sem tisztázott. Ellentétben az ösztrogént és gesztagént tartalmazó tabletták védő hatásával, a csak gesztagént tartalmazó készítmények nem csökkentik a méhenkízüli fogamzás gyakoriságát, egyes megfigyelések szerint annak veszélyét inkább növelik.

**GÖRCSÖS HAVIVÉRZÉSEK (DYSMENORRHOEA)** A havivérzéssel társuló görcsök, fájdalmak hozzávetőlegesen a nők 50%-ában fordulnak elő. Az esetek többségében fájdalom csillapítók szedése szükséges, ritkábban azonban olyan mértéket is ölthet, hogy a nő nem tud felkelni, munkából, tanulásból kiesik, sőt kórházi ápolást is igényelhet. A fájdalmas havivérzéseknek számos oka lehet. Ezeket alapvetően két cso-

portra oszthatjuk, és megkülönböztetünk elsődleges és másodlagos fájdalmas havivérzést. Az elsődleges forma a tüszők kilökődésével függ össze, csak akkor alakul ki, ha sárgatest képződik. Háttérben kóros kismencedei elváltozást nem találunk. Általában az első havivérzést követően már jelentkezik, vagyis fiatal lányok megbetegedése, amely azonban évtizedekig is eltarthat. A másodlagos fájdalmas havivérzés kóros kismencedei folyamat következménye, nincs összefüggésben a petefészkek ciklusos működésével. Az OC az elsődleges fájdalmas havivérzés kezelésében meghatározó jelentőségű. A tabletták adásával még a súlyos, tünetileg nem kezelhető formák csaknem minden esetében is panaszmentesség érhető el (5). Ennek már társadalmi, közegészségügyi jelentősége (nincs munkakiesés, nem szükséges kórházi kezelés) is van, nem beszélve a fájdalmas havivérzés miatti lelki problémák, válság elkerüléséről. A szerző saját tapasztalata szerint, amely az irodalmi adatokkal is összhangban van, az OC kedvező hatása sokszor a tabletták szedésének beszüntetése után hónapokig, évekig megmaradhat. A gyakorlat szempontjából azt mondhatjuk, hogy, ha az elsődleges fájdalmas havivérzés prostaglandin-gátlókkal nem szüntethető és/vagy fogamzásgátlás igény áll fent, az OC adása feltétlenül indokolt. A másodlagos fájdalmas havivérzést kiváltó megbetegedések ismertetése meghaladja ennek az összefoglalásnak a kereteit. Az ovulációs petefészkek működéssel kapcsolatos formákban az OC a fájdalmat hatásosan csökkentheti, teljesen kikapcsolhatja, de anovulációs ciklusokban is hatásos lehet, már csak azért is, mert az OC szedését követően a vérzés sokkal kevesebb és rövidebb ideig tart. Különösen vonatkozik ez a kevés hormonot tartalmazó tabletták szedésére. Ha a fájdalmas havivérzés egyértelmű anatómiai elváltozás következménye, mint pl. nem-átszakadt szűzhártya, az OC adásától lényeges hatás nem remélhető. A fájdalmas havivérzéseknek azokat a formáit, amelyek endometriosis, adenomyosisal függnek össze, külön tárgyaljuk.

**A HAVIVÉRZÉS ZAVARAI** A havivérzés zavarait alapvetően két részre oszthatjuk, úgy, mint rendellenes vérzések és vérzés kimaradások. A rendellenes vérzések (dysfunctional uterine bleeding) gyűjtő fogalom, amely a középidős vérzést, menorrhagiát, hypermenorrhoeát, metrorrhagiát és menometrorrhagiát foglalja magában. Meghatározás szerint nem soroljuk ide a nemiszervek anatómiai elváltozással járó megbetegedéseiből származó vérzéseket. A vérzés kimaradások csoportjába a teljes vérzés hiány (amenorrhoea) és a kevés-és/vagy ritka vérzés (hypo- oligomenorrhoea) tartozik.

A rendellenes havivérzések, amelyek nem ritkán vérszegénységhez vezetnek, fogamzásgátló tabletták adásával szabályozhatók. A gyakorlatban az OC a legeredményesebb és leggyakrabban alkalmazott kezelés. A tablettákkal a vérzés mennyisége lényegesen csökkenthető, és a vérzés 28 napos ciklusokra beállítható. Fontos azonban, hogy az OC meg-

kezdése előtt, különösen a serdülő korban lévő lányoknál, egy esetleges háttér megbetegedés lehetőségét, pl. pajzsmirigy működészavar, vérképzőszervi megbetegedés, elhúzódó véralvadás stb., mindig zárjuk ki. Serdülő kori esetekben az OC a nemi élet megkezdése előtt is adható. Ilyenkor a szülők, gyermekeket mindig győzzük meg arról, hogy a tablettákat gyógyszerelés céljából írjuk fel és, hogy a hormonális fogamzásgátlók szedésének káros kihatása nincs. Általában 3-4 hónapi kezelés elegendő. Az OC további folytatása csak akkor szükséges, ha a vérzés ismét jelentkezik vagy fogamzásgátlási igény van. Ha a serdülő korban alkalmazott 3-4 hónapi OC után a vérzés nem rendeződik, ismételten győzdünk meg arról, hogy a kislánynak nincs-e valamilyen rejtett megbetegedése. Ivarérett korban a fogamzásgátló tablettákat rendszerint éveken át adjuk.

A havivérzés zavarainak kezelésében is a kevés hormonot tartalmazó fogamzásgátló készítményeket részesítjük előnyben, ezekkel ugyanolyan jó eredmények érhetők el, mint a több hormonot tartalmazókkal (6-7). Az alacsony hormontartalmú tabletták nem dohányzó asszonyoknak a változás kora körüli években is adhatók, ha szív-érrendszeri megbetegedés szempontjából nem veszélyeztetettek. A több hormonot tartalmazó (50µg ösztrogén) készítményekre ritkán van szükség, heveny, erős, anovulációs vérzés megszüntetésére azonban nagyon jól alkalmazhatók. Ilyenkor napi 3-4 tablettát adjunk, lehetőleg 10 napon keresztül. Ha a vérzés méhnyálkahártya túltengésből ered, 4 nap után megszűnik, ha nem, rendszerint más oka van. A tabletták szedésének befejezése után megvonásos vérzés jelentkezik. Ezután legalább három ciklusban adjunk alacsony hormontartalmú tablettákat a túlbujázzott méhnyálkahártya lelkődése végett.

Vérképző rendszeri megbetegedésekben, véralvadási zavarokban (elhúzódó véralvadás) vagy más rendellenes vérzéssel járó megbetegedésekben, a betegség célzott kezelése mellett fiatal lányoknál szükség lehet a havivérzés visszaszorítására. Ezt alacsony hormontartalmú fogamzásgátló tabletták folyamatos adásával is elérhetjük. A tablettákat megszakítás nélkül hónapokon keresztül adjuk. Hasonlóképpen szükség lehet a havivérzés kikapcsolására gyermekkori, gyógyszeres kezelést igénylő, rosszindulatú daganatos megbetegedések eseteiben. Az esetek egy részében a daganatellenes gyógyszerek a petefészkek működését károsítják, és a vérzés elmarad. Előfordul azonban, hogy a vérzés a kemoterápia hatására rendellenessé válik. Ilyenkor a hormon kezelés pl. folyamatos OC, feltétlenül indokolt.

Vérzés hiány esetén, ha az elsődleges petefészkelégtelenség következménye, a hormonpótló kezelést részesítjük előnyben. Minden más esetben OC is szóba jöhet. Ha a vérzés nagyon kevés és/vagy hónapos kimaradásokkal jelentkezik (hypo-oligomenorrhoea) és ennek szabályozása szükséges, a

hormonális fogamzásgátlók szedése szintén jó megoldást jelenthet.

**PRAEMENSTRUALIS SZINDRÓMA (PMS)** A PMS, amelyet praemenstruális tensionak, menstruális moliminának is neveznek, elválaszthatatlanul a havivérzés sárgatest szakaszával függ össze. A megbetegedés kialakulása nem tisztázott, nem ismertek pontosan a háttérben lejátszódó anyagcsere változások, hormonális vonatkozások sem. A PMS klinikai megnyilvánulása nagyon változatos, enyhe szorongásoktól, fejfájástól, kedélyváltozásoktól, stb. súlyos, akár öngyilkossághoz is vezethető pszichés zavarokig terjedhet. A hormonális fogamzásgátlók szedése a PMS gyakoriságát csökkenti, kezelésében eredményesen alkalmazhatók. Súlyos esetekben más kezelést (vagy más kezelést is) igényelnek.

**RENDELLENES SZÖRMÖVÉS, POLYCYSTÁS OVARIUM SZINDRÓMA** Rendellenes szörmövés és/vagy férfiasodás esetén mindig kórismét kell felállítani és a kezelést a megbetegedés szerint végezni. Ha a folyamat háttérben polycistás ovarium szindrómát (Stein-Leventhal tünetegyüttes) állapítunk meg, illetve ha megbetegedést nem tudunk kimutatni, az androgén túlsúly visszazorítása meghatározó fontosságú. Kevés hormontartalmú kombinált tablettákkal az érintettek kétharmadában csökkenteni lehet a petefészek és a mellékvesekéreg férfi hormon elválasztását és a szörmövést (8-9). Ez a hatás több tényezőre vezethető vissza: 1. A tablettában lévő gesztagén gátolja az LH elválasztását és ezáltal csökken a petefészekben a férfi hormonok képződése. 2. Az ösztrogén fokozza a szteroid-kötő fehérjék (steroid binding globulin) képződését, ami viszont több tesztoszteront köt meg, és csökken a szérumban szabad tesztoszteron tartalma. 3. Az OC az androgének képződését más, eddig még nem teljesen tisztázott módon is csökkenti (10), és gátolja a mellékvesekéreg férfi hormon termelését. 4. Ösztrogének gátolják a bőrben az 5-alfa reductase működését, és így kevesebb tesztoszteron alakul át dihidrotesztoszteronná. Nem mindegyik fogamzásgátló készítmény alkalmas az androgén túlsúly visszazorítására, mert a tabletták egy részében lévő gesztagén maga is rendelkezik enyhe androgén hatással. Elsősorban azok a készítmények hatásosak, amelyek nergestimate, desogestrel vagy gestodine tartalmúak. Az OC további előnye, hogy megszünteti a gyakran előforduló rendellenes, erős és fájdalmas vérzést, amellyel megelőzhető a vérszegénység kialakulása, továbbá fogamzásgátlást biztosít és csökkenti a polycistás ovarium szindrómában nem ritkán előforduló méhtrák keletkezését.

**MARADÉK PETEFÉSZEK SZINDRÓMA (OVARIAN REMNANT SYNDROME)** Előfordulhat, hogy súlyos összenövések miatt a petefészek eltávolítása során visszamarad egy kicsiny petefészek szövet, amelyet a műtő orvos sokszor nem is vesz észre. A beteg és általában orvosa is úgy tudja, hogy a petefészeket, legtöb-

ször a méhhez együtt eltávolították. A megmaradt petefészek darab tovább működik, nem egyszer szabályos tüszőérés és kilökődés következik be. Alkalmanként néhány évvel a műtét után fájdalom jelentkezik, amely általában ciklusos, a sárgatest szakasz idejére esik, és amelyet a beteg jellegzetesen a medence falon jelez. A nőgyógyászati vizsgálat során a petefészek helyén, közel a medence falához, sokszor érzékeny képletet tapintunk. A képletben a petefészek szövet jelenlétét ultrahang vizsgálattal igazolhatjuk. A szérumban FSH értékek nem emelkedtek. A visszamaradt petefészek szövet működésének gátlása hormonális fogamzásgátlók adásával eredményes lehet, és minden esetben megkísérélhető. Ezzel a kezeléssel nem egyszer elkerülhető az ismételt, általában rendkívül nehéz, és sokszor a környező szervek sérülésével járó hasműtét.

**ENDOMETRIOSIS** A méhnyálkahártya szigetek méhen kívüli elhelyezkedése gyakori megbetegedés, klinikai megnyilvánulása rendkívül változatos. Kialakulása még sok vonatkozásban tisztázatlan. Nemegyszer mellékletként kerül felismerésre, panaszokat nem okoz, legtöbbször azonban fájdalmas havivérzéshez vezet, gyakori a fogamzás-képtelenség, az idült kismencedei fájdalom. Máskor bél és/vagy vizeleti panaszok is fellépnek. Kezelése a klinikai megnyilvánulástól függ, és különböző gyógyszeres és sebészi beavatkozásokat igényel, amelyek tárgyalása túlmutat ezen munka keretein. A kezelés célja a méhen kívül elhelyezkedő méhnyálkahártya szigetek elpusztítása és újak keletkezésének megelőzése. Az esetek többségében fogamzási igény is fennáll.

A hormonális fogamzásgátlókkal történő kezelés elvi alapját az adja, hogy a méhen kívül elhelyezkedő méhnyálkahártya a petefészek hormonokra a szabályos elhelyezkedésű méhnyálkahártyához hasonlóan, jöllehet nem teljesen azonosan válaszol. Az eredetileg Kistner (11) által javasolt, ún. „álterhesség” kezelés, amelynek során, 6-12 hónapon keresztül, megszakítás nélkül, napi egy, kis mennyiségű ösztrogént (30-35 µg ethinyl ösztradiol) és gesztagént tartalmazó tablettát kell szedni, eredményesen alkalmazható az endometriosis kapcsolatos fájdalmas vérzés és kismencedei fájdalom csökkentésére. Ez a kezelés a vérzés elmaradásához és a méhnyálkahártya decidualis átalakuláshoz vezet. A decidualisan átalakult méhen kívüli nyálkahártyában elhalások keletkeznek, egy részük teljesen elhal, a hashártyán keresztül felszívódik. Ennek ellenére az OC végleges gyógyulást nem mindig eredményez. Nem ritkán az elsorvadott méhnyálkahártya a tabletták szedésének abbahagyása után, ösztrogén hatására újra burjánzik. A rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint, egy évig tartó folyamatos hormonális fogamzásgátló kezelés után a kiújulás gyakorisága az első évben 17-18%. Ezt követően évenként az esetek 5-10%-ában lehet a betegség ismételt jelentkezésével számolni. A kezelés befejezése után 50%-ban következik be fogamzás. A kezelés első heteiben, a

tabletták ösztrogén tartalma miatt, a méhnyálkahártya átmenetileg növekszik, ami a fájdalom fokozódásával jár. Ez azonban néhány hét után megszűnik. Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy az endometriosis kezelésében az OC rövid távon hasznos, hosszú távon azonban nem mindig eredményes. Tekintettel azonban arra, hogy az OC más hormon kezeléshez viszonyítva olcsó és kevés szövődémmel jár, a tabletták folyamatos szedésének az endometriosis bizonyos eseteiben feltétlen helye van.

*Cramer és mtsai* (12) vetették fel, hogy gyakori és erős havivérzések esetében az OC kedvező lehet az endometriosis megelőzése szempontjából is. A gyakori és bőséges havivérzés ugyanis, feltételezhetően a méhkürtön át történő vérzés miatt, gyakran vezet endometriosis kialakulásához. A hormonális fogamzásgátlók szedésével a vérzés szabályozható, és mennyisége lényegesen csökkenthető. Mindennek ellenére nem bizonyítható, hogy a tabletták adásával az endometriosis kialakulása vagy kiújulása megelőzhető. Ennek tisztázására további tanulmányok szükségesek.

**ADENOMYOSISRÓL** akkor beszélünk, ha a méhnyálkahártya szövetek betérjednek a méh falába. A megbetegedés, amely a 40 éves kor tájékán alakul ki, fájdalmas havivérzéssel, székrekedéses görcsökkel valamint rendellenes és vagy bő vérzéssel társul. Az OC adenomyosis eseteiben is sokszor hatásosan csökkenti a tüneteket. Hosszú ideg történő kezelés, különösen, ha azt folyamatosan adjuk, a méh megkisebbedéséhez is vezethet. Súlyos esetekben azonban más kezelésre, nem ritkán méheltávolításra szorulunk.

**IDÜLT KISMEDENCEI FÁJDALOM** Az ún. „idült kismedencei fájdalom” nem egy megbetegedés, hanem egy tünet, amely mögött az elváltozások sokasága húzódhat meg. Ezek egy része többé-kevésbé megfogható megbetegedés következménye, és ennek megfelelően kezelhető. Az esetek 60-80%-ában azonban nem tudunk anatómiai elváltozást kimutatni, kórfolyamatot igazolni még hastükrözéssel sem. Idült kismedencei fájdalomban szenvedő betegek általában szorongók, idegesek, társadalmi környezetükben (házasság, munkahely, társadalmi helyzet) gondok vannak, és gondolkodás módjuk, érzelmviláguk sokszor negatív. Jellemzően a felesleges kezelések sokaságát szenvedik el, amelyek között csonkító műtétek, mint pl. méheltávolítás is szerepelhet. Legújabbán kezd fény derülni arra, hogy a fájdalom érzet keletkezése az esetek egy jelentős részében az idegek ingerület (signal) átvezetésének zavarával magyarázható (13).

Természetesen az idült kismedencei fájdalom kezelése is sokrétű, attól függ, hogy mi okozza. Az OC a következő esetekben lehet hatásos: endometriosis, medencei vénás pangás, maradék petefészkek szindróma, adenomyosis. Ezek többségét külön tárgyaljuk. A *medencei vénás rendszerének pan-*

*gása* nehezen körülhatárolható elváltozás, kóroki szerepe sem egyértelmű, és legbiztosabban méhen keresztül végzett véna feltöltéssel (venographia) kórismézhető. A petefészkek hormonok képződésének visszaszorítása, pl. hormonális fogamzásgátlókkal, sokszor csökkenti a pangást és az ezzel összefüggő fájdalmat. *Lelki okokra visszavezethető fájdalmak* megfelelő pszichés kezelést igényelnek, az OC legfeljebb placebo hatást eredményez. Ha az idült kismedencei fájdalomnak *semmilyen magyarázatát nem tudjuk adni*, tapasztalati alapon a fogamzásgátló tabletták szedése 3-4 hónapon keresztül megkísérlelhető, különösen, ha fogamzásgátlásra is szükség van.

**KISMEDENCEI GYULLADÁS** A belső női nemiszervek gyulladással megbetegedései hormonális fogamzásgátlót szedők között lényegesen ritkábban fordulnak elő. Súlyos kórházi kezelést igénylő gyulladások gyakorisága 50%-kal csökkenthető. Különösen jó eredmények érhetők el az OC tartós alkalmazásával idült, állandóan visszatérő függelék-gyulladások eseteiben. Fogamzásgátló tabletták szedésével a chlamidia fertőzéssel összefüggő kismedencei gyulladások is 40-50%-kal csökkenthetők, annak ellenére, hogy a méhnyakban a chlamidia megtelepedését gyakrabban figyelték meg (14). Más kórokozók megtelepedését a tabletták szedése alatt ritkábban lehetett észlelni, amely feltételezés szerint azzal magyarázható, hogy a tabletták gesztagen tartalma kedvezőtlen környezetet teremt a baktériumok számára.

**PETEFÉSZKEKTŐMLŐ KÉPZŐDÉS** Az ivarérett korban, ellentétben a menopauza utáni évekkel, a petefészkekben kialakuló tömlők nagy része a tüszők működésével függ össze. Az OC jelentősen visszaszorítja a tüszők működését, és ennek következtében tömlő képződés is csak elvétve fordul elő. Lényegesen csökken azoknak a tömlőknek a kialakulása, amelyek sebészi ellátást igényelnének. *Lanes és mtsainak* (15) megfigyelése szerint a három-szakaszos készítmények talán kevésbé hatásosak ebben a vonatkozásban. Ezek a megfigyelések azonban további megerősítésre szorulnak.

**MYOMA UTERI** A méh leiomyomáinak eredete nem ismert, feltételezés szerint minden myoma egyetlen, daganatosan átalakuló, simaizom sejtből indul ki (16). In vitro és klinikai vizsgálatok is igazolták, hogy a myomák hormon-érzékeny daganatok, ösztrogén hatására növekednek, ösztrogén hiányában megkisebbednek. Az OC és a myomák kapcsolata még távolról sem tisztázott. Több megfigyelés arra utal, hogy a hormonális fogamzásgátlókat szedők között ritkábban keletkezik. Vannak azonban olyan megfigyelések is, amelyek azt mutatják, hogy a már meglévő myomák OC alatt nem növekednek, esetleg valamelyest megkisebbednek, teljesen azonban nem fejlődnek vissza. Ismeretes, hogy ivarérett korú asszonyok myomái GnRH antagonistákkal lényegesen megkisebbedhetnek, alkalmanként teljesen visszafejlesztethetők. A kezelés hatására a méh térfogata 40-60%-kal

csökken. A GnRH antagonistá kezelés után ösztrogén hatására a myomák a betegek felében néhány hónapon belül újra növekedésnek indulnak. Nem teljesen tisztázott, hogy ez az újra növekedése visszafogható-e, ha a GnRH antagonistá kezelés után azonnal hormonális fogamzásgátlók adását kezdjük el. Hasonlóképpen nem tisztázott, hogy az OC milyen hatással van a myomák rosszindulatú átalakulására, méh sarcoma képződésére.

**JÓINDULATÚ EMLŐ MEGBETEGEDÉSEK** Több vizsgálat is bizonyította, hogy a fogamzásgátló tablettákat szedők között jóindulatú emlő megbetegedések lényegesen ritkábban alakulnak ki, és az ezek miatt végzett műtétek száma is sokkal kevesebb (17-18). Ez a kedvező hatás már egy évig tartó szedés esetén is megfigyelhető, de sokkal markánsabb 2 éves szedés után (18-19). Nem tisztázott, hogy a tabletták szedését követően az OC védő hatása meddig tart. *LiVolsi és mtsai* (19) vizsgálatai azt is igazolták, hogy azok között az asszonyok között, akik legalább 4 évig hormonális fogamzásgátlót szedtek, a mirigyjáratok enyhe atypusos elváltozásai 50%-kal ritkábban fordultak elő, mint azok között, akik soha nem használtak OC-t. A mirigyjáratok súlyos atypiaja azonban nem volt ritkább, ami megint arra utal, hogy az OC nem segíti elő, de nem is gátolja az emlőrák kialakulását. Ez a tanulmány azt is igazolta, hogy az OC az emlők fibrocystás elváltozásainak gyakoriságát is csökkenti.

**MÉHTESTRÁK** Az OC véd a méhnyálkahártyarák kialakulásával szemben (20-21). Tablettát szedők között a méhtrák gyakorisága 50-60%-kal ritkább, mint azok között, akik nem szednek fogamzásgátló készítményeket (22-23). Úgy tűnik, hogy a tabletták szedésének időtartama is meghatározó. Két évi szedés után a gyakoriság 40%-kal, 3-4 évi szedést követően 50%-kal, 4 évnél hosszabb ideig tartó OC után 60%-kal és a 10 évnél hosszabb ideig szedők között pedig 80%-kal csökken a méhtrák kialakulása. Ez a védő hatás még 15 évvel a tabletták szedését követően is megnyilvánul (21). A méhnyálkahártyarák előfordulása azok között sem volt gyakoribb, akik fogamzásgátlás céljából csak medroxyprogesteron acetatot kaptak (24-25).

**PETFÉSZEKTRÁK** A petefészekrák és minden más rosszindulatú petefészekdaganat gyakoriságát az OC csökkenti (26). A tablettáknak ez a védő hatása már néhány hónapos kezelés után megnyilvánul, különösen kifejezett azonban éveken keresztül történő szedés során (27). A petefészekrák előfordulása 4 évi szedés után 40%-kal, 7 vagy több évi szedés után 60-80%-kal csökken. A legújabb adatok arra utalnak, hogy petefészekrák családi halmozódása esetén, hormonális fogamzásgátlók adásával a veszélyeztetett asszonyok kockázata is csökkenthető. Az OC védő hatása a kezelés abbahagyása után még évekig megmarad (27-28). A fogamzásgátló tabletták valószínűleg nem a hormonális körülmények megváltoz-

tatása miatt csökkentik a petefészekrák kialakulásának veszélyét, hanem azért, mert kikapcsolják az ovulációt és az ezzel összefüggő, a petefészek felszínén keletkező, hám sérüléseket.

**EGYÉB, NEM NŐGYÓGYÁSZATI EREDETŰ BETEGSÉGEK** Ezeket a megbetegedéseket a hazai irodalomban legutóbb *Kovács* (3) foglalta össze. Részletezésük túlmutat e munka keretein. Annyit azonban mondhatunk, hogy sok vonatkozásban az összefüggés még nem teljesen tisztázott. A legfontosabbak: izületgyulladás, osteopenia, fekélybetegség, pajzsmirigy túlnegés, stb.

#### **A FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK SZEDÉSÉNEK KOCKÁZATAI, KÉTELYEK**

**KÁROS MELLÉKHATÁSOK** Nem feladata ennek a tanulmánynak, hogy a hormonális fogamzásgátlók szedésének szövődményeit részletesen elemezze. Itt is csak a gyakorlat számára kívánunk útmutatást adni, és elsősorban a onkológiai vonatkozásokat emeljük ki.

A leggyakrabban előforduló szövődmények a *szív-érrendszeri megbetegedések, vérrögösödés*. Az alacsony hormontartalmú készítmények alkalmazása óta azonban egyre ritkábban fordulnak elő. Az utóbbi évek vizsgálatai már egyértelműen igazolták, hogy a kevés ösztrogént tartalmazó tabletták a menopauza előtti években sem fokozzák a szív-érrendszeri megbetegedések veszélyét, ha kockázati tényezők (dohányzás, emelkedett szérum koleszterin értékek, magasvérnyomás, agyér vagy coronaria megbetegedés, korábbi thrombosis) nem állnak fent. Korszerű kombinált, egyszakaszos hormonális tabletták nem befolyásolják a szérum *alacsony- és magas-densitású koleszterin szinteket*.

Egyéb mellékhatások, mint epehólyag megbetegedések, májműködés zavara, chloasma, csökkent cukor-tolerancia, stb. a kevés hormont tartalmazó készítmények mellett szerencsére nagyon ritkán fordulnak elő, és leginkább a tablettákat szedők megfelelő kiválasztásával kerülhetők el.

**MÉHNYAKRÁK** Az OC és a cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN), illetve a méhnyak laphám rákjának keletkezése közötti kapcsolatot vizsgáló irodalom szegényes és nehezen értékelhető. Néhány nagyobb tanulmány (29-32) felveti annak a lehetőségét, hogy 5-10 évnél hosszabb ideig tartó tablettá szedés fokozza a magas-kockázatú CIN kialakulását, és kétszerezésére növeli a méhnyakrák keletkezésének veszélyét. Mások ezzel ellentétes megfigyelésekről számoltak be. *Brinton és mtsai* (29) szerint 5 évnél rövidebb ideig tartó OC esetén a méhnyakrák kialakulásának kockázata csökken. *Butterworth és mtsai* (33) tablettát szedő nőkben folsav hiányt állapítottak meg, és úgy gondolják, hogy ez összefüggésben lehet a CIN kialakulásának fokozottabb veszé-

lyével. Ezért javasolják, hogy hormonális fogamzásgátló szedők kiegészítésként kapjanak folsavat. *Vessey és mtsai* (32) a CIN viselkedését hasonlították össze tablettákat szedők és IUD-t viselő nők között, és azt figyelték meg, hogy az előbbieken a CIN gyorsabban fejlődik. *Ursin és mtsai* (34) az OC és a méhnyak mirigyirákjának kialakulását elemezték úgy, hogy az összes kockázati tényezőt figyelembe vették. Megállapították, hogy a tablettát szedők között a méhnyak mirigyirákjának kockázata kétszeres, és ez a veszély fokozódik a tabletták szedésének idejével (viszonyított kockázat 4,4 tizenkét évnél hosszabb ideig tartó szedők között).

Az irodalmi adatok értékelése azonban nagyon nehéz, mert a tanulmányok sokszor nem vették figyelembe a CIN és a méhnyakrák kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezőket. Ezek közül a nemi élet a legfontosabb. Ismert ugyanis, hogy azok között a nők között, akiknek több férfivel volt kapcsolatuk, a méhnyakrák képződésének a veszélye jelentősen megnő, minden bizonnyal azért, mert a méhnyakrák keletkezésében szerepet játszó HPV fertőzés sokkal gyakoribb (35). Epidemiológiai tanulmányok arra utalnak, hogy a hormonális fogamzásgátlást alkalmazók általában korábban kezdik a nemi életet és rendszerint több társuk van, mint azoknak, akik nem szednek tablettákat. *Meanwell* (36) az irodalmi adatok részletekbe menő tanulmányozása után arra a következtetésre jutott, hogy nincs meggyőző bizonyíték arra, hogy a hormonális fogamzásgátlók, függetlenül attól, hogy mennyi ideig szedik, kóros szerepet játszanának a méhnyakrák keletkezésében. Ennek a kérdésnek a tisztázására további vizsgálatok szükségesek. Azt azonban eléggé biztosan megállapíthatjuk, hogy semmilyen adat nem utal arra, hogy a tablettában lévő hormonok a méhnyakra káros hatást fejtenének ki.

**EMLŐRÁK** Az irodalmi adatok többsége (37-39), beleértve nagy esetszámot elemző tanulmányokat (40-41) is azt mutatja, hogy az OC szedése nem fokozza az emlőrák kialakulásának veszélyét, még jóindulatú emlő megbetegedések esetében sem. Vannak azonban olyan megfigyelések, melyek szerint nagyon fiatal korban és/vagy az első kiviselt terhesség előtt elkezdett tabletták szedése esetén az emlőrák előfordulása valamivel (1,5-2-szer) gyakoribb, különösen azok között, akik a tablettákat több, mint 5 évig szedik (39,42-43). Ennek a megítélése azonban nehéz, mert az emlőrák korhoz kötött gyakorisága változó. 45 éves kor alatt az emlőrák ritka, ennek következtében, még kétszeres kockázat esetén is csak egy-két megbetegedéssel lesz több. Az OC 35 évre tekint vissza, és így ma még nem tudjuk megmondani, hogy a posztmenopauzában hogyan alakul az emlőrák gyakorisága azok között, akik fiatal korban kezdték szedni, mivel azok még nem jutottak a postmenopauszába (44). Nehezebb az összehasonlítást az is, hogy a tablettákat szedő és a tablettákat soha nem szedő népesség személyi jellemzői lényegileg kü-

lönbözők. Végeredményben ma még nem tudunk ebben a kérdésben teljes biztonsággal állást foglalni. Még az összesített vizsgálatok, meta-analizisek is döntő többségben olyan adatokat elemeztek, amelyek a több veszéllyel járó, nagyobb hormon mennyiséget tartalmazó tabletták szedésével kapcsolatosak (45). A kevés hormontartalmú készítmények és az emlőrák közötti összefüggés vonatkozásában még sok kérdés homályos. *Wingo és mtsai* (46) azt állapították meg, hogy a tabletták szedése a 20-34 éves nők között valamelyest fokozza, a 35-44 éves korosztályban nem befolyásolja, a 45 év felettiek között pedig valamelyest csökkenti az emlőrák keletkezésének veszélyét. Ez arra utal, hogy az OC nem az emlőrák keletkezésében játszik szerepet, hanem a már kialakult, klinikailag rejtett daganatok növekedését segítheti elő, és ezért a daganat klinikailag hamarabb nyilvánul meg (47). Legújabbán két, jelentős összefoglaló tanulmány (48-49) jelent meg, amely több kérdést próbált tisztázni. Ezek a tanulmányok 53 297 emlőrákos és 100 239 emlőrákban nem szenvedő asszony adatait tartalmazzák. Az adatok 25 országban készültek, 54 tanulmány összegezéséből származnak, és arra utalnak, hogy a tablettákat szedők között az emlőrák kockázata minimálisan megnő (viszonyított kockázat 1,24), függetlenül az életkortól. A hormonális fogamzásgátlók szedésének abbahagyása után azonban ez a minimálisan fokozott veszély folyamatosan csökken, öt évvel a tabletták szedése után már nem igazolható. *Murray és mtsai* (50) olyan családokban tanulmányozták az OC következményeit, amelyekben az emlőrák halmozottan fordult elő. Megállapították, hogy emlőrákos betegek, tablettát szedő elsőfokú rokonai között az emlőrák keletkezésének kockázata nem fokozódott.

Felmerült, hogy a tabletták gesztagén tartalma és az emlőrák gyakorisága között lehet összefüggés (51). Az utóbbi idők vizsgálatai fényt derítettek arra, hogy a 19-nortesztozteron származékok, az ösztrogén receptorokon keresztül ösztrogén hatást válthatnak ki, tehát ösztrogénként viselkednek (52). A különböző tabletták „össz-ösztrogén” hatását tehát a gesztagén összetevő is meghatározza. Ez is magyarázhatja az emlőrák és az OC kapcsolatára vonatkozó ellentétes irodalmi adatokat. Korábbi megfigyeléssel ellentétben, amely szerint gesztagén egymagában csökkenti az emlőrák keletkezésének veszélyét, a legutóbbi összefoglaló tanulmány (48) azt mutatta, hogy a fogamzásgátlás csak gesztagént tartalmazó készítményekkel ugyanolyan kockázattal jár, mint a kombinált készítményekkel.

A fogamzásgátlókat szedők emlőrákjának kórjólata szignifikánsan jobb, mint azokban az asszonyokban kialakult daganatoké, akik egyáltalán nem szedtek fogamzásgátló tablettákat (53). Ennek magyarázata minden bizonnyal abban rejlik, hogy a tablettát szedők között kialakult emlőrákos megbetegedések döntő többsége nem terjed túl az emlőn (48,54),



vagyis helyi megbetegedés. A rendelkezésre álló adatok alapján nem tisztázható, hogy a hormonális fogamzásgátlókat szedők emlőrákját azért kórismézzük korai stádiumban, mert hamarabb kerülnek felismerésre, vagy mert a daganatok biológiai viselkedése más.

**MÁJ ADENOMA** Az OC és a máj adenoma kialakulása között szoros összefüggést lehetett kimutatni (55-56). Szerencsére azonban nagyon ritkán fejlődik ki, *Forman és mtsai* (56) szerint évenként 30 eset esik 1.000.000 tablettát szedőre. Legtöbbször tartós szedést követően keletkezik, és a szedés abbahagyása után általában visszafejlődik. Kivételesen végzetes vérzést okozhat. Az utóbbi évtized megfigyelései azt mutatják, hogy a kevés hormont tartalmazó tablettát szedők között még sokkal ritkább. A máj adenoma és máj rák kapcsolata nem bizonyított.

**TERHESSÉGI TROPHOBLAST MEGBETEGEDÉS** Az irodalmi adatok ellentmondók. Több tanulmányban (57-58) azt olvashatjuk, hogy azok között, akik évekig hormonális fogamzásgátlót használtak, a terhességi trophoblast megbetegedés kialakulásának kockázata megnőtt. Más szerzők (59-60) nem találtak fokozott kockázatot. A mola terhesség kiürítése után adott fogamzásgátló tabletták, a korábbi megfigyelésekkel (61) ellentétben nem befolyásolják a mola terhesség kimenetelét (62-63). Ma úgy gondoljuk, hogy a mola terhesség kiürítését követően kívánatos, hogy a beteg egy ideig ne essék terhebe, és, hogy a tabletták szedése már akkor is kockázat nélkül elkezdhető, amikor a béta-HCG érték még a nem-terhes élettani tartomány felett van.

**MEGBESZÉLÉS** Az OC felbecsülhetetlen jelentőségű a fogamzás szabályozásában, a nem kívánt terhességek és ezáltal a terhességgel összefüggő szövődmények megelőzésében. Egy hozzávetőleges felmérés (64) szerint 100000 tablettát szedő esetében 117 méhen kívüli terhesség, 10500 vetélés és 10500 császármetszést igénylő szülés előzhető meg. Ezek a szövődmények, jóllehet nagyon ritkán, de sajnálatos módon anyai halálhoz is vezethetnek.

Az OC használatának fogamzás gátláson kívüli előnyei nem kapnak elég hangsúlyt, pedig meglehetősen fontosak. Ezeket az előnyöket alapvetően két csoportra oszthatjuk, aszerint, hogy jó vagy rosszindulatú megbetegedésekre vonatkoznak. A nőgyógyász onkológus számára, noha az utóbbiak látszanak jelentősebbnek, az OC jóindulatú megbetegedésekre kifejtett hatása is meghatározó.

Az ösztrogént és gesztagént tartalmazó OC készítményeknek a hormon-érzékeny megbetegedésekre gyakorolt kedvező hatása a tabletták szedésével összefüggő hormon változásokkal magyarázható. A tabletták során csökken az agyalapi mirigy sejteinek GHRH-nal szembeni érzékenysége, és kevesebb

GH képződik. A petefészekben tüsszérés nagyon visszafogott, az ösztrogén képződés minimális, elmarad az LH csúcs, nincs petesejt kilökődés, nem képződik sárgatest, és nem termelődik progeszteron. Ezeket az endokrin változásokat a tablettákban lévő hormonok helyettesítik, vagyis az OC alatt a hormon-érzékeny megbetegedésekre alapvetően ezek a hormonok és nem a petefészek hormonok hatnak. Ebből a szempontból fontos tudni, hogy még az alacsony hormontartalmú készítményekben lévő ösztrogén mennyiség is hozzávetőlegesen négyszerese annak, amit hormonpótló kezelés során adunk.

Az hormonális fogamzásgátlók alkalmazása a havivérzés zavarainak kezelésében elemi fontosságú, és az egyik leghatásosabb kezelési forma. Ennek keretében nem kap elég nyomtatékot, hogy a vashiányos vérszegénység gyakorisága a tablettákkal jelentősen csökkenthető, és ezáltal vérátömlesztések is elkerülhetők. Ez utóbbinak már társadalomegészségügyi jelentősége is van. Nem eléggé ismert a maradék petefészek szindróma sem, és, hogy ez hormonális fogamzásgátlókkal eredményesen kezelhető.

Meglepő és ellentmondásos, hogy a fogamzásgátló tabletták szedése fogamzás gátlás céljából sok esetben éppen a fogamzást segíti elő. Az OC tartós használata ugyanis a megtermékenyülés szempontjából hátrányos elváltozásokat, mint petefészektoimlás, myoma, endometriosis, kismedencei gyulladás, 50-70%-kal csökkenti. Ezek a megbetegedések a női meddség 50%-áért felelősek. A méh fibromyómája és az OC kapcsolata nem teljesen tisztázott. Az sem ismert, hogy a myomák GnRH antagonistá kezeléssel utáni újra növekedése visszaszorítható-e azonnal hormonális fogamzásgátlók adásával. Ebben a vonatkozásban további vizsgálatok feltétlenül indokoltak, amelyek arra is választ adhatnak, hogy OC milyen hatással van a myomák rosszindulatú átalakulására, méh sarcoma képződésére.

A laikus hírközlésben és sajnos az orvostársadalomban is gyakran találkozunk a téves állásponttal, hogy az emlők jóindulatú megbetegedéseiben megfontolandó vagy éppen nem tanácsos az OC. A rendelkezésre álló irodalmi adatok ennek az ellenkezőjét bizonyítják. Megalapozottan mondhatjuk, hogy a fogamzásgátló tablettákat szedők között a jóindulatú emlő megbetegedések lényegesen ritkábban alakulnak ki, és az ezek miatt végzett műtétek száma is sokkal kevesebb (17-18).

Az OC nincs hatással a szeméremtest- és hüvelyrák kialakulására. A fogamzásgátló tabletták szedése és a méhnyakrák összefüggése ellentmondásos. Nincs meggyőző bizonyíték arra, hogy a hormonális fogamzásgátlók, függetlenül attól, hogy mennyi ideig szedik, kóroki szerepet játszanának a CIN, illetve a méhnyakrák keletkezésében. Sokkal inkább

arról van szó, hogy a tablettákat szedők között más kockázati tényezők gyakrabban figyelhetők meg, ami leginkább a szabadabb nemi élettel magyarázható.

Nem lehet eléggé hangsúlyozni annak a jelentőségét, hogy a méhestrák és a petefészekrák előfordulása hormonális fogamzásgátlókkal szignifikánsan csökkenthető. A rendelkezésünkre álló vizsgálatok arra utalnak, hogy OC mindkét da-ganat örökletes formáinak kezelésében is jelentőséggel bír.

A hormonális fogamzásgátlók szedésének természetesen szövődményei is lehetnek. Az alacsony hormontartalmú készítményekkel a káros mellékhatások sokkal ritkábbak. A kockázat tovább csökkenthető a OC körültekintő alkalmazásával. Ezt azért is fontos hangsúlyozni, mert hormonális fogamzásgátlók szedését 40-50 éves kor között nem mindenki ajánlja jó szívvel (1). Érvek szólnak fokozottabb kockázat mellett, ugyanakkor megalapozott megfigyelések igazolják, hogy a fentiekben ismertetett feltételek között nagy biztonsággal adhatók. Ebből a szempontból, népegészségügyi vonzata miatt is figyelemre méltó a tabletták méhestrák megelőző hatása. A változás kora előtt 2 éven át alkalmazott OC a 60 éves kor körül kialakuló méhestrák gyakoriságát 40%-kal csökkenti. Ily módon életek ezrei menthetők meg. Mindenképpen elgondolkoztató, hogy méhestrák szempontjából veszélyeztetett asszonyoknak ne javasoljuk-e az OC szedését legalább 2 éven át a menopauzát megelőző években tisztán a méhestrák kockázatának csökkentése céljából. Az OC szedés biztonsági feltételeit természetesen figyelembe kell venni. Hasonló megfontolások érvényesülnek a petefészekrák vonatkozásában is.

Kétfeltes merültek fel az OC és az emlőrák kapcsolatában. Ezeket a kétfelteseket nem lehet teljesen eloszlatni, de bizonyítani sem. Kevés hormont tartalmazó tablettákkal történő, hosszú-távú vizsgálatok adhatnak majd egyértelműbb választ. Nem tisztázott az OC és a máj adenoma, illetve az OC és a terhességi trophoblast megbetegedés összefüggése sem, jöllehet az utóbbi nem látszik valósnak. Mindent összevetve, ha a kockázatokat és kétfelteseket az OC kedvező hatásaival hasonlítjuk össze, a mérleg nyelve az utóbbiak irányába mutat. Az OC kedvező hatásait elemezve ne tévesszük szem elől, hogy népegészségügyi szempontból is a legfontosabb a nem kívánt fogamzás gátlása.

Összegezve azt mondhatjuk, hogy a hormonális fogamzásgátlók szedésének előnyei azon túlmenően, hogy a fogamzásgátlás egyik legmegbízhatóbb módszere, messze meghaladják a kockázatát. Az új, kevés hormont tartalmazó kombinált készítményeknek alig van mellékhatása, és ezek is jól kivédhetők, ha a tablettákat körültekintéssel és megfelelő feltételek mellett adjuk. Nem kap elég hangsúlyt az OC onkológiai jelentősége, amelynek népegészségügyi vonatkozása-

sai sem elhanyagolhatók. Ezért is tartottuk időszerűnek ezen összefoglaló közlemény megírását.

#### IRODALOM

1. Boros A. Kommentár. Orvostovábbképző Szle 1994; 3:66.
2. Rákóczi I. A fogamzásgátló tabletták előnyös (nem kontraceptív) hatásai. Magy Nőorv L 1985; 48:85.
3. Kovács L. Az orális fogamzásgátlók nem kontraceptív előnyei. Magy Nőorv L 1995; 58S:25.
4. Mastroianni L. Az anticoncipiensek jótékony „mellékhatásai”. Orvostovábbképző Szle 1994; 3:63.
5. Chan WY, Dawood MY. Prostaglandin levels in menstrual fluid of non-dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects with and without oral contraceptive or ibuprofen therapy. Adv Prostaglandin Thromboxane Res 1980; 8:1443.
6. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. Contraception 1992; 46:327.
7. Vessey M, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins PA. A long term follow up study of women using different methods of contraception, an interim report. J Biosoc Sci 1974; 8:373.
8. Raj ISG, Raj MHG, Talbert LM, Sloan CS, Hicks B. Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 1982; 60:15.
9. Wiebe RH, Morris CV. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. Obstet Gynecol 1984; 63:12.
10. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. Am J Medication 1995; 98(Suppl):27.
11. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. Fertil Steril 1959; 10:539.
12. Cramer DW, Wilson E, Stillmann RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. JAMA 1986; 355:1904.
13. Rapkin AJ. Gynecologic pain in the clinic: is there a link with the basic research? In Gebhart GF, ed. Visceral pain. Progress in pain research and management. Vol. 5. Seattle: IASP Press 1995.
14. Wolner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J, Kiviat N, Stevens CE, Critchlow C, et al. Decreased risk of symptomatic chlamydia pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptives. JAMA 1990; 263:54.
15. Lanes SF, Birman B, Walker AM, Singer S. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:956.
16. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 1970; 107:1168.
17. Ory H, Cole P, MacMahon B, Hoover R. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast disease. N Eng J Med 1976; 294:419.
18. Vessey MP, Doll R, Sutton PM. Oral contraceptives and breast neoplasia: A retrospective study. Brit Med J 1972; 3:719.
19. LiVolsi VA, Stadel BV, Kelsey JL, Holford TR, White C. Fibrocystic breast disease in oral contraceptive users. A histopathological evaluation of epithelial atypia. New Eng J Med 1978; 299:381.
20. Silverberg SG, Makovski EL. Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptive agents. Obstet Gynecol 1975; 46:503.
21. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 1983; 249:1600.
22. Chu J, Schweid AI, Weiss NS. Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. Am J Obstet Gynecol. 1982; 143:569.

23. Whitcroft SIJ, Stevenson JC. Hormone replacement therapy: risk and benefits. *Clin Endocrinol.* 1992; 36:15.
24. Liang AP, Levenson AG, Layde PM, et al. Risk of breast, uterine corpus and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA* 1983; 249:2909.
25. Lin MC, Gosink BB, Wolf SI, et al. Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement. *Radiol.* 1991; 180:427.
26. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. *JAMA* 1983; 249:1596.
27. Olson H, Moller TR, Ranstam J. Early oral contraceptive use and breast cancer among premenopausal women: final report from a study in southern Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1000.
28. Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Jones L. The effects of oral contraceptives and parity on ovarian cancer trends in women under 55 years of age. *Brit J Obstet Gynaecol* 1989; 96:783.
29. Brinton LA, Huggins GR, Lehman HF, et al. Long term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1986; 38:339.
30. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. *Lancet* 1988; 1:1331.
31. Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ, et al. Oral contraceptive use, human papilloma-virus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res* 1990; 50:4670.
32. Vessey MP, McPherson K, Lawlers M, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet* 1983; 2:930.
33. Butterworth CE, Hatch KD, Gore H, et al. Improvement of cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1982; 39:73.
34. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G III, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of the cervix. *Lancet* 1994; 344:1390.
35. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, De Britton RC, et al. Sexual behaviour, venereal disease, hygiene practices, and invasive cervical cancer in high risk population. *Cancer* 1990; 65:380.
36. Meanwell CA. The epidemiology and etiology of cervical cancer. In: Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM, eds. *Textbook of Gynecologic Oncology*. Philadelphia, WB Saunders, 1991:250.
37. Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai S. Breast cancer in relation to early use of oral contraceptives. *JAMA* 1988; 259:1828.
38. Killacke MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:237-238.
39. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2:5-73.
40. Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1983; 249:1591.
41. Romieu I, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1313.
42. Nachtigall L, Nachtigall R, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54:74.
43. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, et al. Clear evidence that long-term, low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. a prospective study of 63 patients. *cancer* 1992; 69:2961.
44. Schlesselman JJ. Cancer of the breast and reproductive tract in relation to use of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40:1.
45. UK National Case Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. *Lancet* 1989; 1:973.
46. Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Cancer* 1993; 71(Suppl):1506.
47. Schlesselman JJ. Part I. Current concerns in oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 163:1379.
48. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54:1S.
50. Murray PM, Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73:977.
51. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Eng J Med* 1989; 321:293-297.
52. Judd HL, Davidson BJ, Framar AM, Shamonski IM, Lagasse CD, Ballon SC. Serum androgens and estrogens in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136: 859-867.
53. McPherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R, Jones L, Roberts M: Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br J Cancer* 1987; 56:553-560.
54. Caygill CP, Hill MJ. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1989; 1:1258.
55. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma: the role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 262:644.
56. Forman D, Doll R, Peto R. Trends in mortality from carcinoma of the liver and the use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 1983; 48:349.
57. Brinton LA, Wu B, Wang W, et al. Gestational trophoblastic disease: A case-control study from the People's Republik of China. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:121.
58. Berkowitz RS, Cramer DW, Bernstein MR, et al. Risk factors for complete molar pregnancy from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:1016.
59. La Vecchia C, Franceschi S, Parazzini F, et al. Risk factors for gestational trophoblastic disease in Italy. *Am J Epidemiol* 1985; 121:485.
60. Messerli ML, Lilienfeld AM, Parmley T, et al. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:249.
61. Stone M, Dent J, Kardana A, et al. Relationship of oral contraception to development of trophoblastic tumour after evacuation of a hydatiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:913.
62. Berkowitz RS, Goldstein DP, Marean AR, et al. Oral contraceptives and postmolar trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1981; 58:474.
63. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatiform mole (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:805.
64. Dickey RP. *Managing contraceptive pill patients*. 5th Ed. Creative Informatics, INC. 1987.

## Drénezés, varratok, kötözés

PÓKA RÓBERT DR.

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Orvostudományi Egyetem, Debrecen

**BEVEZETÉS** A nőgyógyászati onkológia gyakorlati kérdései között viszonylag ritkán esik szó a műtéti technikáról. A napjainkban végzett radikális műtétek többségét évtizedekkel ezelőtt dolgozták ki, és ezeket kevés kivétellel lényegében ma is az eredeti leírások szerint végzik. Az alapelvek sok vonatkozásban nem változtak, de a szövődmények gyakoriságának csökkentésére számos kiegészítésre, illetve módosítás bevezetésére került sor.

Napjainkban a betegellátás során egyre nagyobb szerepet kap a minőség. A minőségi mutatók egyik legfontosabb eleme a hatékonyság. A már kialakult kezelési elvek és módszerek megváltoztatásának alapja az összehasonlító vizsgálat. Új módszerek alkalmazását minden esetben bizonyítékokra kell alapozni. A klinikai kutatás módszertani szempontból legfejlettebb és legmegbízhatóbb eszköze a kontrollált prospektív tanulmány. A nőgyógyász onkológusok számára jelentős drénezéssel, varratokkal és kötözéssel kapcsolatos ismereteket a referátum a nemzetközi irodalomban megjelent nagy tanulmányok eredményeire alapozva foglalja össze.

**DRÉNEZÉS** Minden egyes drén behelyezésekor válaszolnunk kell az alábbi kérdésekre: Miért? Hová? Mikor? Melyiket?

A „Miért?” kérdésre összefoglalóan a testfolyadék eltávolítása ad választ. A drén behelyezését gyakorisági sorrendben vizelet, vér, nyirok, genny és ascitesz folyamatos eltávolításának szükségessége indokolja. Szűkebb értelemben a sebben felgyülemelő váladék eltávolítása, a varratfeszülés, szövetválás, folyadékgyülem és a felülfertőződés megelőzését szolgálja.

A „Hová?” kérdéssel kapcsolatban itt csak az alábbi három leggyakrabban felmerülő területet érinti az összefoglaló: hasi seb, műtéti terület és a húgyhólyag.

*Levezetési cím:*

**Dr. Póka Róbert**

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
Debreceni Orvostudományi Egyetem  
4012 Debrecen Pf. 37.

Telefon (36 52) 417 144 Fax (36 52) 417 171

Drén behelyezése indokolt minden olyan esetben, ahol a testváladék felgyülemlésének veszélye fennáll. Ezen esetek közé tartoznak az olyan műtétek, ahol nehéz a vérzésesilapítás, elhúzódó sebgyógyulásra hajlamosító körülmény áll fenn (pl. obezitás, ascitesz, anémia, hipoproteinémia, szepikus műtét), a hasüregben nagy peritoneum-fosztott területek alakulnak ki, vagy a hólyagürítés posztoperatív zavara várható.

Azt, hogy „Melyik?” drénezési típust alkalmazzuk, sok esetben előre meghatározzák az anyagi lehetőségek. Az elmúlt egy-két évtized kutatási eredményeire alapozva azonban az alábbi választásokról esik leggyakrabban szó:

Műtéti területbenzárt rendszerű szívódrén vagy a drénezés elhagyása	
Hasi seb	szubfaszciális vagy szuprafaszciális
Húgyhólyag	szuprapubikus vagy transzuretrális drénezés

**MŰTÉTI TERÜLET DRENÁLÁSA** DiSaia munkacsoportja (1) retrospektív tanulmányban vizsgálta a radikális méheltávolítást követő kismencedei drénezés szerepét. Több éves anyagában a hatvanhét zárt rendszerű szívódrénnel kezelt esete között sokkal gyakoribb volt a kórházi újrafelvételt indokoló szövődmények gyakorisága, mint a negyvennyolc drének behelyezése nélkül operált betegnél. A két betegcsoportban a szövődmények gyakoriságát befolyásoló tényezők megoszlása, mint például a stádium-megoszlás, radikalitás, műtéti vérvesztés és a műtét tartama azonos volt. A kismencedei drénezés szükségességét módszertanilag megbízhatóbb prospektív tanulmányban is vizsgálták már. Cavanagh munkacsoportja (2) közel ötven fős betegcsoportokban hasonlította össze a medencefali és hüvelyi drénezt a csak hüvelyi drénezzel. A betegcsoportok hasonlóak voltak a szövődményeket befolyásoló egyéb tényezők vonatkozásában. A várákozással ellentétben nem volt különbség a két csoportban észlelt lázas szövődmények gyakoriságában, valamint a nyirokcsomók előfordulásában sem. Hasonló modern metodikával kivitelezett klinikai vizsgálat colorectális sebészeti anyagban azonban a drénezés elhagyásának előnyeit igazolta (3). Monaghan és munkatársai (4) prospektív randomizált tanulmányban vizsgálták a kismencedei drénezés szerepét. Az ult-

rahagos illetve klinikai vizsgálattal felismert nyiroktömlők gyakorisága a drénezett csoportban 15,6 illetve 5,9% volt, míg a drén nélkül kezelt esetekben 17,4 illetve 6,1% volt. Eredményeik meggyőzően demonstrálják, hogy a radikális méheltávolítások utáni limfocisztaképződést nem befolyásolja az, hogy drénézést alkalmaztak-e vagy sem. Persze az eredmények csak akkor reprodukálhatók, ha azonos műtéti technikát alkalmazunk. A Gateshead-i munkacsoport által végzett műtéteknél a kismedencei peritoneumot nem zárják. Azokban az intézetekben, ahol a peritoneumot szinte hermetikusan zárják, ott a *Monaghan* (4) munkacsoportja által végzett vizsgálat bizonyára épp ellenkező eredményhez vezetne. *Spernal* (5) egy retrospektív vizsgálatban hasonlította össze a radikális műtétek után jelentkező kismedencei vérömlenyek és limfociszták gyakoriságát zárt és nyitott peritoneumú esetek között. A drénézés azonos típusa és tartama ellenére lényegesen gyakrabban alakult ki haematoma és limfociszta azoknál a betegeknél, akiknél a kismedencei peritoneumot varratokkal zárták a műtét során.

**HASFALI SEB DRENÁLÁSA** A hasfali seb drenálásával kapcsolatos irodalom meglehetősen szegényes. A bevezetőben felsorolt alapelvek itt is érvényesek. A miért, hová, mikor és melyiket kérdésekre adott válaszokat az adott körülmények minden esetben meghatározzák. A legfontosabb figyelembe vendő körülmények a hemosztázis mértéke és a sebgyógyulást késleltető tényezők jelenléte. A mindennapi gyakorlatban egyéni, sokszor gondolkodás nélkül követett szokásoktól függően a szuprafaszciális és szubfaszciális drenálás, valamint a kettő kombinációja terjedt el. Figyelemre méltó, hogy hasfali hematoma szinte kizárólag a fascia alatt képződik, így annak megelőzésére a szuprafaszciális drenálás alkalmazása nem indokolt. Diatermiás koaguláció alkalmazásával, akkurátus vérzésleállítás mellett rizikótényezők hiányában valószínűleg teljesen felesleges a nem kontaminált hasfali sebek drenálása.

**HÓLYAG-DRENÁLÁS** *Ingram* (6) 1972-ben közölte elsőként a húgyhólyag hasfalon keresztül vezetett drenálásának módszerét. 1975-ben azzal a javaslattal módosította módszerét, hogy a drént már műtét előtt érdemes behelyezni. A kezdeti tapasztalatokat hamarosan követték az összehasonlító vizsgálatok. Szuprapubikus drenálás esetén lényegesen kevesebb húgyúti infekció alakult ki, mint transzuretrális katéterezés mellett (7). *Bergman* (8) vizsgálatai szerint a lázas szövődmények gyakorisága, a kórházi kezelés tartama és a hólyag működésének visszatéréséig eltelt idő is lényegesen kedvezőbb szuprapubikus hólyag-drenálás esetén.

**VARRATOK** A hasfali sebek zárásának technikájával a magyarországi szakirodalom keveset foglalkozik. Sok házi szokást ismerünk, többségében egyéni anekdotikus magyarázatokkal. Hazánkban szinte még ismeretlen a modern tudományos

kutatásra alapozott sebzárási technika. Az egészségügy anyagi terheinek rohamos növekedése megköveteli, hogy az alkalmazott alternatív módszereket korrekt módon mérlegelve döntsük el, mi a legjobb a beteg valamint a költségvetés számára. Az ilyen kérdések részrehajlás nélküli eldöntésére mai napig a legalkalmasabb módszer a prospektív randomizált klinikai tanulmány. Ezt ma már hazánkban is elismerik, de a gyakorlatban még nem elég gyakran alkalmazzák. *Irvin és munkatársai* (9) már 1977-ben közöltek hasfalzárással kapcsolatos prospektív randomizált tanulmányt. Vizsgálatukban a réteges és az egyrétegű hasfalzárás szövődményeinek gyakoriságát hasonlították össze. Eredményeik szerint a sebszétválás, a hegység és a sebfertőzés gyakorisága a két módszernél megegyezik. Hasonló következtetésre jutott *Ausobsky* (10) 1985-ös közleményében, azonban negatív eredményét metodikai hibákra vezette vissza. Véleménye szerint az egyrétegű hasfalzárás eredményei kedvezőbbek, és a tanulmány csak azért nem tükrözte ezt, mert a középvonali metszéseket gyakrabban zárták egy rétegben, és a paramedián metszésű esetek között gyakoribb volt a réteges hasfalzárás. *Chowdhury* (11) vizsgálataiban az ilyen egyenlőtlenségeket sikerült kiküszöbölni, így az egyrétegű hasfalzárás előnyei már sokkal szembetűnőbbé váltak. A sebfertőzés, a savógyülem-képződés, valamint a hegyszétválás gyakorisága lényegesen magasabb volt a több rétegben zárt csoport betegei között.

A sebgyógyulás zavaraiiban az endogén tényezők mellett jelentős szerepet játszanak az alkalmazott varróanyagok is. 1991-ben *Cavanagh munkacsoportja* (12) nőgyógyászati daganatos betegek között vizsgálta a sebgyógyulás zavarait. Kétszázötvenhat esetük között egyrétegű hasfalzárást követően polyglactin (Vicryl) varróanyag alkalmazása mellett hegyszétválást egyáltalán nem észleltek, a hegység kialakulásának gyakorisága pedig 5,5% volt. Betegeiket legalább két évig követték nyomon. Egy évtizeddel korábban már végeztek összehasonlító vizsgálatokat nylon és polyglycolsav (Dexon), illetve prolén és dexon varróanyagokkal (13-14). A prospektív randomizált tanulmány eredményei a nylonvarratok előnyét igazolták a hegyszétválás és a hegység alacsonyabb gyakorisága alapján. Mai tudásunk szerint egyrétegű hasfalzárási technika alkalmazása esetén a legjobb eredmények polydioxanon (PDS) varróanyaggal érhetőek el. Erre a megállapításra szolgáltat bizonyítékot *Krukowski és munkatársainak* (15), valamint *Leaper és munkatársainak* (16) prospektív randomizált tanulmánya, mely szerint a PDS csoport szövődményeinek gyakorisága lényegesen alacsonyabb, mint a polypropilén (nylon) csoporté. Magyarországhoz hasonlóan külföldön is a nőgyógyászok valamivel lassúbbak, mint a sebészek az új sebzárási technikák és varróanyagok bevezetésében (17-18).

**KÖTÖZÉS** A gyógyászati eszközök fejlesztése a kötözőanya-

gokat is érinti. Ugyanakkor, a műtéti dekontamináció fejlettségi foka és a kevésbé invazív eljárások bevezetése egyre ritkábban teszi szükségessé a tradicionális sebkötözést. Tiszta sebek esetén szükség van-e egyáltalán többnapos sebfedésre? *Chrintz* (19) 1989-es tanulmánya szerint a varratok eltávolításának napjáiig folytatott kötözés semmilyen előnyt nem szolgáltatott a csak egy napig alkalmazott sebfedéssel szemben. A korszerű sebfedés fejlődési tendenciája két irányban figyelhető meg. Az egyik a fedőanyagok transzparenciáját igyekszik biztosítani, a másik pedig a biológiai lebonthatóság szempontját helyezi előtérbe (20). Az áttetsző sebfedő anyagok előnye a sebgyógyulás kötőszövet nélküli nyomkövethetősége, hátránya azonban az alacsony páraáteresztő képesség. Az utóbbi tulajdonságot igyekszik javítani a sebfedő anyagok úgynevezett intelligens típusa, amely a seb nedvességétől függően változó páraáteresztő képességgel rendelkezik. Hátránya az ilyen kötőanyagoknak, hogy idővel elvesztik áttetszőségüket. *Jonkman* (21) vizsgálatai szerint a poliéteruretán filmből készült sebfedő anyag 25%-kal gyorsabb hámosodást biztosít, mint a lényegesen kisebb páraáteresztő képességű OpSite. *Rasmussen és munkatársai* (22) prospektív randomizált tanulmányban hasonlították össze konvencionális abszorbens típusú Cutiplast és az okkluzív, adhezív típusú DuoDerm sebfedő anyagokat. Bár a sebgyógyulás ütemében és zavarainak gyakoriságában nem volt lényeges különbség, az abszorbens fedőanyag hátrányaként az eltávolításkor jelentkező fájdalom mértékét és a vízhatlanság hiányát emelték ki.

Összefoglalásként megállapítható, hogy napjaink orvostudományában a hatékonyság fokozásához merőben új kezelési eljárások mellett apró részletek javításával is hozzájárulhatunk. Munkánk minőségének javításához elengedhetetlen a hazai és nemzetközi tapasztalatok figyelembe vétele. Az új módszerek elterjesztését nem lehet szkepticizmussal megakadályozni. A tudományos kutatási eredményekre alapozott eljárások átvétele a magyar nőgyógyász onkológusoknak is mindennapi kötelessége. A referátum legjelentősebb tanulságaként emelendő ki, hogy a kismencedei peritoneum sebének ellátása, a műtéti terület-, hasfal- és húgyhólyag drenálásának módja, a hasfalzárás technikája és az arra alkalmazott varróanyagok kiválasztása Magyarországon is több figyelmet érdemel.

#### IRODALOM

1. Jensen JK, Lucci JA 3rd, DiSaia PJ, Manetta A, Berman ML. To drain or not to drain: a retrospective study of closed-suction drainage following radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1993; 51:46-49.

- Barton DP, Cavanagh D, Roberts WS, Hoffman MS, Fiorica JV, Finan MA. Radical hysterectomy for treatment of cervical cancer: a prospective study of two methods of closed-suction drainage. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:533-537.
- Sagar PM, Hartley MN, Macfie J, Mancey-Jones B, Sedman P, May J. Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(3):254-258.
- Lopes ADeB, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Dogma or need? *Obstet Gynecol* 1995; 86:960-963.
- Sperml R, Hecher K, Gorzer H, Szalay S. Komplikationen nach Radikalloperation der Uteruskarzinome Verschluss der Peritonealdefekte: ja oder nein? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52(4):210-213.
- Ingram JM. Further experience with suprapubic drainage by trocar catheter. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121(7):885-891.
- Shapiro J, Hoffmann J, Jersky J. A comparison of suprapubic and transurethral drainage for postoperative urinary retention in general surgical patients. *Acta Chir Scand* 1982; 148(4):323-327.
- Broberg C. Catheter drainage after gynecologic surgery: a comparison of methods. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(1):18-23.
- Irvin TT, Stoddard CJ, Greaney MG, Duthie HL. Abdominal wound healing: a prospective clinical study. *Br Med J* 1977; 2(6083):351-352.
- Ausobsky JR, Evans M, Pollock AV. Does mass closure of midline laparotomies stand the test of time? A random control clinical trial. *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67(3):159-161.
- Chowdhury SK, Choudhury SD. Mass closure versus layered closure of abdominal wound: a prospective clinical study. *J Indian Med Assoc* 1994; 92(7):229-232.
- Hoffman MS, Villa A, Roberts WS, Fiorica JV, LaPolla JP, Barton DP, Cavanagh D. Mass closure of the abdominal wound with delayed absorbable suture in surgery for gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1991; 36(5):356-358.
- Bucknall TE, Ellis H. Abdominal wound closure: a comparison of monofilament nylon and polyglycolic acid. *Surgery* 1981; 89(6):672-677.
- Lewis RT, Wiegand FM. Natural history of vertical abdominal parietal closure: Prolene versus Dexon. *Can J Surg* 1989; 32(3):196-200.
- Krukowski ZH, Cusick EL, Engeset J, Matheson NA. Polydioxanone or polypropylene for closure of midline abdominal incisions: a prospective comparative clinical trial. *Br J Surg* 1987; 74(9):828-830.
- Leeper DJ, Allan A, May RE, Corfield AP, Kennedy RH. Abdominal wound closure: a controlled trial of polyamide (nylon) and polydioxanone suture (PDS). *Ann R Coll Surg Engl* 1985; 67(5):273-275.
- DiSaia PJ, Creasman WT, Eddy G, Montz J. Experience with a mass closure technique using continuous looped polyglyconate absorbable suture. *J Am Coll Surg* 1994; 178(2):177-180.
- Gallup DG, Nolan TE, Smith RP. Primary mass closure of midline incisions with a continuous polyglyconate monofilament absorbable suture. *Obstet Gynecol* 1990; 76(5):872-875.
- Chrintz H, Vibits H, Corditz TO, Harreby JS, Waadegaard P, Larsen SO. Need for surgical wound dressing. *Br J Surg* 1989; 76(2):204-205.
- Hermans MH. Clinical benefit of a hydrocolloid dressing in closed surgical wounds. *J ET Nurs* 1993; 20(2):68-72.
- Jonkman MF, Bruin P. A new high water vapor permeable polyetherurethane film dressing. *J Biomater Appl* 1990; 5(1):3-19.
- Rasmussen H, Larsen MJ, Skeie E. Surgical wound dressing in outpatient pediatric surgery. A randomised study. *Dan Med Bull* 1993; 40(2):252-254.

# A perioperatív antibiotikum profilaxis alapelvei

PRINZ GYULA DR.

IV. sz. Fertőző Belgyógyászati Osztály, Fővárosi Szent László Kórház, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** A perioperatív antibiotikum profilaxis a megfelelő sebészeti technika és a sebészi antiszeptikus betartása mellett is fellépő sebfertőzések megelőzését szolgálja. A közlemény áttekinti az antibiotikum profilaxis alapelveit. A megfelelő időben adott, a műtéti területen előforduló kórokozókkal szemben hatékony, a műtét ideje alatt magas szöveti koncentrációt biztosító antibiotikumok adása lehet eredményes.

*Kulcsszavak* profilaxis, antibiotikum, sebfertőzés

**ABSTRACT** *Prinz Gy. Basic principles of perioperative antibiotic prophylaxis*

Perioperative antibiotic prophylaxis prevents wound infection in a large number of surgical procedure. Antimicrobial prophylaxis is only one of several measures to lower the risk of wound infection, optimal surgical techniques and antisepsis are also needed. Principles of prophylaxis include effective levels of antibiotics in the decisive interval, and, in most instances, limiting the course to intraoperative coverage only. Selection of optimal agent should be based on local infection control data and current guidelines.

*Key words* antimicrobial, prophylaxis, surgical wound

**BEVEZETÉS** Az antimikrobás szereket évtizedek óta használják a posztoperatív fertőzések megelőzésére. Állatkísérletek és nagyszámú prospektív klinikai vizsgálat eredményei alapján a perioperatív antibiotikum profilaxis alapelvei kikristályosodtak. Számos ország és tudományos társaság tette közzé ajánlásait e tárgyban (1-6). Továbbra is vitatott néhány műtét típusban a profilaxis szükségessége és az egyes centrumokban más és más antibiotikum alkalmazását tartják optimálisnak. Az alábbiakban az alapelvek áttekintését kísérli meg a közlemény.

*Levezetési cím:*

**Dr. Prinz Gyula**  
IV. sz. Fertőző Belgyógyászati Osztály  
Fővárosi Szent László Kórház  
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.  
Telefon (36 1) 2151 291 Fax (36 1) 2156 501

**A PROFILAXIS CÉLJA** A profilaktikusan alkalmazott antimikrobás kezelés elsődleges célja a műtéti sebfertőzések számának csökkentése (1-6). A posztoperatív sebfertőzések gyakoriságában a második-harmadik helyet foglalják el a nosokomiális fertőzések között. A sebfertőzések megnyújtják a kórházi ápolás időtartamát, gyakran költséges antimikrobás kezelést igényelnek, súlyos következményekkel, a beteg halálával is járhatnak. A profilaxis nem teszi feleslegessé az antiszeptikus következő betartását, a kiméletes sebészeti technikát, ezek ellenére is számolni kell sebfertőzések fellépésével. Gyakoriságuk számos tényezőtől függ: a beteg általános állapotától, alapbetegségétől, a műtét típusától, az érintett műtéti területet kontamináló mikroorganizmusok csíraszámától. Az antibiotikumok profilaktikus alkalmazásának célja nem a posztoperatív időszakban fellépő láz, légúti, húgyúti fertőzések, kanülökkel összefüggő fertőzések kiküszöbölése. Ezen fertőzések számának csökkentésére is van kidolgozott stratégia. A profilaxis eredményességét mindig a sebfertőzések szempontjából kell vizsgálni (1-7).

**A PROFILAXIS INDIKÁCIÓI** A perioperatív antibiotikum profilaxis indikációja szempontjából döntő jelentőségű, hogy a műtét az érintett területen előforduló kórokozók száma szempontjából a tiszta, tiszta-kontaminált, kontaminált, vagy a fertőzött kategóriába sorolandó (1-6).

**TISZTA MŰTÉTEK** minősülnek a nyálkahártyákat nem érintő beavatkozások, melyek során nem nyílnak meg üreges szervek. A posztoperatív sebfertőzések aránya aseptikus technika mellett, tiszta műtétek esetén 5% alatt van. Izületi protézisek, műbillentyű, ér-graftok, liquor-shuntok, egyéb eszközök beültetése azonban indokoltá teszi profilaxis alkalmazását, az implantátumok kontaminációjának veszélye miatt. A profilaxis szükségessége vitatott elektív emlőműtétekben és idegsebészeti beavatkozások esetén.

**TISZTA-KONTAMINÁLT MŰTÉTEK** minősülnek a nyálkahártyákat érintő beavatkozások, az olyan beavatkozások melyek során az üreges szervek megnyílnak. A gastrointestinalis traktuson, a légutakon végzett műtétek és a nőgyógyászati beavatkozások jó része is ebbe a kategóriába sorolható. Ezen műtétek kapcsán a műtéti terület kontaminációja nem jelentős. Megfelelő technika mellett a sebfertőzések aránya 5-10%-ra

tehető. Az antibiotikum profilaxis ebben a kategóriában ajánlott.

**KONTAMINÁLT MŰTÉTEK** esetén a műtéti terület már fertőzött, de még jelentős gyulladás nincs jelen. Az üreges szervek gyulladásos folyamata kapcsán (pl. appendicitis, vastagbél diverticulitis), illetve ezen szervek perforációját követően rövid idővel végzett műtétek szövődményeként a posztoperatív sebfertőzések gyakorisága 20%-ra tehető. Az antibiotikum profilaxis ebben a kategóriában nélkülözhetetlen.

**FERTŐZÖTT MŰTÉTEK** esetén a műtéti területen már gyulladás zajlik, béltartalom, necrotikus szövet, tályog észlelhető. A posztoperatív sebfertőzések gyakorisága 40% felett van. Ebben a kategóriában nem profilaxis, hanem helyesen megválasztott antimikrobás kezelés indokolt.

Az antibiotikum profilaxis alkalmazása mérlegelendő nagy szöveti roncsolással járó műtétek, reoperációk, sürgősséggel végzett műtétek esetén. Antibiotikus profilaxisban *kell* részíteni az infektív endocarditis kialakulása szempontjából veszélyeztetetteket, az implantátumokat viselőket és a csökkent védekezőképességű betegeket (neutropeniásokat, nagy dózisú kortikoszteroid kezelésben részesülőket, citosztatikummal kezelteteket) (1-6).

**A PERIOPERATÍV ANTIBIOTIKUM PROFILAXISRA SZÁNT SZEREK KIVÁLASZTÁSA** Profilaxisra általában baktericid antibiotikumot kell választani. A választott szernek kevés mellékhatással kell rendelkeznie. A cefalosporinok azért rendelkeznek kiemelt szereppel, mivel alkalmazásuk során lényegesen ritkábban kell számolni allergiás reakcióval, mint a penicillinek esetében. Lehetőség szerint hosszabb felezési idejű antibiotikumot kell választani, azért hogy a kívánt antibiotikum szint a műtéti területen a műtét teljes ideje alatt biztosított legyen (1-7).

A szer kiválasztásánál számba kell venni a posztoperatív sebfertőzések leggyakoribb kórokozóit, és azok érzékenységét. A műtéti területet kontamináló kórokozók a kültakaróról és az érintett szerv saját flórájából származnak. Más a szájüreg, a légutak, a gyomor és a duodenum, a disztális vékonybél, a vastagbél, a hüvely és a méhüreg, a húgyutak nyálkahártyájának flórája. Előzetes antimikrobás kezelés, a beteg alapbetegsége megváltoztatja a mikroorganizmusok összetételét. Huzamos preoperatív kórházi kezelés, invazív beavatkozások nyomán a normál flórában is jelen lesznek a rezisztensebb nozokomiális patogének. A posztoperatív sebfertőzésekben mindig számolni kell *Staphylococcus aureus* kóroki szerepével, ezért a választott antibiotikum ill. kombináció hatékony kell legyen ezen kórokozóval szemben (1-6).

A profilaxisra szánt készítmény ne idézze elő rezisztens tör-

zsek kialakulását, ne legyen ártalmas, és lehetőség szerint olcsó legyen. A cefazolint számos műtéti típusban ajánlja a szakirodalom, relatíve hosszabb felezési ideje és viszonylagos olcsósága miatt. A ceftriaxon hosszú felezési ideje miatt került az ajánlásokba, elsősorban a vastagbél is érintő, hosszú műtétek esetén. A metronidazol azon hasi műtétek esetén jön szóba kombinációban, amelyekben a gram-negatív anaerobok kóroki szerepével gyakran kell számolni (5-7).

**A PERIOPERATÍV ANTIBIOTIKUM PROFILAXIS IDŐZÍTÉSE** Burke (8) és mások állatkísérletes vizsgálatai nyomán már a hatvanas évektől ismert, hogy az antibiotikum profilaxis csak akkor hatásos, ha legfeljebb két órával előzi meg a beavatkozást. A műtétet követő három órán túl adagolt antibiotikum is hatástalan. Számos klinikai vizsgálat is alátámasztotta az állatkísérletekben megfigyelteteket (9-10). Ezért célszerű, hogy a profilaxisra szánt antibiotikumot a beteg az anesztézia indításakor, intravénásan, az anesztéziát végzőktől kapja meg. A kórteremben végzett profilaxis hatástalanná válhat a műtéti program felborulása esetén. Kivételt képez a császármetszés, ilyenkor a köldökzsinór lekötésekor szokásos az antibiotikumot beadni (1-4). Az elmúlt évek vizsgálatai bebizonyították, hogy a műtétek döntő többségében egyetlen dózis adása elegendő (5-7). Elhúzódó műtétek esetén megismételhető az antibiotikum adása (5-6).

**HOGYAN ALAKÍTSA KI EGY CENTRUM A PERIOPERATÍV ANTIBIOTIKUM PROFILAXIS STRATÉGIÁJÁT?** Minden osztály meg kell határozza időről-időre saját profilaktikus protokollját. Ezt célszerű írásban is rögzíteni. Az általános alapelveken és az érvényben lévő ajánlásokon túlmenően helyi szempontok is adódhatnak. Az egyes antibiotikumok elérhetősége és beszerzési ára fontos tényező lehet. Adott időperiódus után le kell mérni az alkalmazott profilaxis eredményességét. Ennek feltétele a posztoperatív sebfertőzések észlelése és regisztrálása, a fertőzött sebektől kitenyésző kórokozók és azok antibiotikum-érzékenységének monitorozása (11). Hazai körülmények között számos nehézség adódhat: hiányoznak a sebfertőzések követésében járatos "infection control" nővérek, a nozokomiális fertőzésekben járatos infektológusok, és nem utolsósorban a klinikai mikrobiológiát magas színvonalon művelő mikrobiológiai laboratóriumok.

A hatékony perioperatív antibiotikum profilaxis bevezetésének alapvető feltétele annak felismerése, hogy minden műtéti beavatkozás posztoperatív sebfertőzés kockázatával jár.

#### IRODALOM

1. Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg 1993; 128:79.
2. Martin C. The French Study Group on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery; the French Society of Anesthesia and Intensive Care Antimic-



robial prophylaxis in surgery: general concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:463.

3. Commitee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society; Waddell TK, Rotstein OD. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Can Med Assoc J* 1994; 151:925.

4. Szalka A, Csepregi Gy. Ajánlás a műtéti szisztémás antibiotikum profilaxisra. *Kórház* 1994; 1:12.

5. Paluzzi RG. Antimicrobial prophylaxis for Surgery. *Med Clin North Am* 1993; 77:427.

6. Dellinger EP, Gross PA, Baret TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin infect Dis* 1994; 18:422.

7. Nichols RL. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Curr Opin Inf Dis.* 1994; 7:647.

8. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161.

9. Classens DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281.

10. Wenzel RP. (editorial) Preoperative antibiotic prophylaxis *N Engl J Med* 1992; 326:337.

11. Wilson APR. Surveillance of wound infections. *J Hosp Infect* 1995; 29:81.

## MEGHÍVÓ

### EUROPEAN SOCIETY OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY 10TH INTERNATIONAL MEETING OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY ESGO 10

April 26-May 2, 1997, Coimbra, Portugal  
Auditorium of Hospitais da Universidade de Coimbra  
(Coimbra, Portugal)

#### President of the Meeting:

Carlos Freire de Oliveira

President of the European Society of Gynaecological Oncology

#### PRELIMINARY SCIENTIFIC PROGRAMME

##### APRIL 26, Saturday

###### PRE-CONGRESS COURSES

- 9.30-13.00 Course A: *Surgical Anatomy for Gynecological Oncologists.*  
Course B: *Chemotherapy in Gynaecological Malignancies.*
- 15.00-18.30 Course C: *Update in Cervical Pathology.*  
Course D: *Imaging in Gynaecological Oncology.*

##### APRIL 27, Sunday

###### PRE-CONGRESS COURSES

- 9.30-13.00 Course E: *Endoscopic Techniques in Gynaecological Oncology.*  
Course F: *Genetics and Molecular Biology for Gynaecological Oncologists.*
- 15.00-18.30 ROUND TABLE: *Training in Gynaecological Oncology.*
- 18.30-20.30 OPENING CEREMONY: *The State of the Art on: Have we made any progress in the survival and quality of life of patients with gynaeco-logical malignancies?*  
J. BENEDET (Canada) president of the Cancer committee of FIGO.

##### APRIL 28, Monday

- 8.30-10.00 PLENARY SESSION 1: *PREINVASIVE LGT NEOPLASIA*

- 10.45-12.15 PLENARY SESSION 2: *CERVIX*
- 15.15-16.10 CONTROVERSY 1: *Conization for microinvasive cervical cancer*
- 16.30-17.25 CONTROVERSY 2: *Endoscopic lymphadenectomy.*  
*Selected free communications*
- 12.15-15.15 POSTERS PRESENTATION AND DISCUSSION

##### APRIL 29, Tuesday

###### PLENARY SESSION 3: *ENDOMETRIUM*

- 10.45-12.15 PLENARY SESSION 4: *OVARY*
- 15.15-16.10 CONTROVERSY 3: *Adjuvant treatment of uterine sarcomas*
- 16.30-17.25 CONTROVERSY 4: *Intraperitoneal chemo therapy.*  
*Selected free communications*
- 12.15-15.15 POSTERS PRESENTATION AND DISCUSSION

##### APRIL 30, Wednesday

- 08.30-10.00 PLENARY SESSION 5: *BREAST I.*
- 10.45-12.15 PLENARY SESSION 6: *BREAST II.*
- 15.15-16.10 CONTROVERSY 5: *Conservative surgery for treating DCIS Breast Cancer.*
- 16.30-17.25 CONTROVERSY 6: *Hormone Replacement Therapy in Patients with Gynaecological Malignancies, including breast cancer.*
- Selected free communications. 12.15-15.15 POSTERS PRESENTATION AND DISCUSSION.

##### MAY 1, Thursday

- 08.30-10.00 PLENARY SESSION 7: *OTHER GYNAECOLOGICAL TUMORS.*
- 10.15-11.45 PLENARY SESSION 8: *PALLIATIVE CARE.*
- Selected free communications. 11.45-12.30 POSTERS PRESENTATION AND DISCUSSION.
- 12.30-13.00 CLOSING CEREMONY.

#### Congress Secretariat:

SERVICO DE GINECOLOGIA HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA. – Praceta Mota Pinto, 34049 COIMBRA Codex Portugal. – Phone 351-39-400 400/400 500/400 600 (Extn=10312 or 10336). – Fax 351-39-721 478

# Antibiotikus profilaxis nőgyógyászati műtétekben

SIKLÓS PÁL DR.

Szülészeti- Nőgyógyászati és Nőgyógyászati Onkológia Osztály, Fővárosi Szent István Kórház, Budapest

**BEVEZETÉS** Az antibiotikus kemoprofilaxis alatt a fertőzések megelőzése céljából alkalmazott antimikrobás kezelést értjük. Szélesebb értelemben ide tartozik az antibiotikus szerek alkalmazása közvetlenül a kórokozó mikroorganizmus bejutása után, de a fertőzés kialakulása előtt. A környezetben található mikroorganizmusok összes típusa kivédésére tett erőfeszítés csak gyógyszer rezisztens törzsek kifejlődését segítheti elő. Az antibiotikus profilaxis adásakor mérlegelni kell, a fertőzés kockázatát, szemben a mellékhatásokkal, költségekkel, a rezisztens baktérium törzsek kialakulásával és a felülfertőzés fokozott veszélyével.

A kórházakban felhasznált antibiotikumok nagy részét a műtétes osztályok alkalmazzák, kimondottan megelőzés céljából, mint szisztémás antibiotikus profilaxist (SzAP). Az egyértelmű cél az lenne, hogy „kiűzzük” az összes mikrobát a műtéti területről és a posztooperatív szövődmények által érintett egyéb szervekből. Sajnos a SzAP bizonyítható előnyei ennél sokkal korlátozottabbak.

A nőgyógyászati (sebészeti) műtétek – mind a mai napig – legjelentősebb szövődménye a műtét utáni fertőzések fellépése (1), amely a műtéti megbetegedés és halálozás legáltalánosabb oka. A fertőzés kialakulásában külső és belső tényezők vesznek részt. Az külső fertőzések megelőzésének határai vannak (laminar air flow, steril műtő), de az belső fertőzések veszélye a külső körülményektől függetlenül fennáll.

A SzAP elvi alapja az, hogy megfelelő antibiotikum, megfelelő ideig legyen jelen a szövetekben, s így a posztooperatív szövődmények száma csökkenthető (2). Történelmileg az eredményes SzAP-t *Burke* (3) 1961-ben végzett vizsgálatai alapozták meg. Ezek szerint csak a mesterséges fertőzést megelőzően adott penicillin kezelés volt eredményes.

**A SZAP JAVALLATÁT ELDÖNTŐ TÉNYEZŐK** 1. A műtét nozokomiális környezete (4), 2. A műtéttel kapcsolatos speciális

kockázati tényezők, 3. A beteggel kapcsolatos speciális szempontok.

## A MŰTÉT NOZOKOMIÁLIS KÖRNYEZETE

**TISZTA** (aszéptikus technika, gyulladáscsökkentő folyamat nincs, nem nyílt meg a légző-, bél-, urogenitális traktus). A fertőzések aránya 5% alatt van.

**TISZTA KONTAMINÁLT** (a légutak, vagy gyomor-bélrendszer megnyitása, a műtéti terület jelentős kontaminációja nélkül). A fertőzés gyakorisága 5-10% között van.

**KONTAMINÁLT** (a műtéti terület jelentős expozíciója béltartalommal, fertőzött epével vagy vizelettel). Körülbelül 20% a fertőzés gyakorisága.

**FERTŐZÖTT** (súlyos bakteriális fertőzés, bélperforáció vagy sebészeti tályog megnyitása által, nekrotikus szövet jelenléte). 40% a fertőzés kialakulásának gyakorisága.

A műtéti kontamináció mértéke szerint önmagában a tiszta műtéteknél SzAP nem indokolt (5). A nőgyógyászati műtétek közül idetartoznak a hüvely megnyitása nélkül végzett beavatkozások, az emlő műtétek. A tiszta kontaminált csoportba tartozó műtéteknél a SzAP javasolt. Ebbe a csoportba tartozik minden, a hüvely megnyitásával együtt járó hasi műtét. A kontaminált csoportban SzAP végzése kötelező. Bélelkészítés után, petefészkek daganatok esetében végzett bélműtétek is ebbe a csoportba tartoznak. A fertőzött csoportban végzett műtéteknél SzAP nem jön szóba, mivel itt a betegek nem megelőzésben részesülnek, hanem kezelést kapnak (6).

**A MŰTÉTTEL KAPCSOLATOS SPECIÁLIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK** A következő kockázati tényezők sorolhatók ide: nagy implantátumok beültetése, elhúzódó műtét, nagy szövetroncsolással járó beavatkozás, reoperáció, akut műtét a szokásos előkészítés hiányában, nagyfokú vérvesztés miatt kialakuló hipoperfúzió.

**A BETEGGEL KAPCSOLATOS SPECIÁLIS SZEMPONTOK** Infekciós endocarditis kialakulására veszélyeztetett betegek, a betegnél jelenlévő implantátumok, immunszupprimált betegek (leukopénia, tartós szteroidkezelés, citosztatikus kezelés), ajánlott

Levelezési cím:

Dr. Siklós Pál  
Szülészeti- Nőgyógyászati és Nőgyógyászati Onkológia Osztály  
Fővárosi Szent István Kórház  
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
Telefon (36 1) 215 9502 Fax (36 1) 215 9502

illetve mérlegelendő a kezelés egyes kísérő betegségeknél (diabetes mellitus, obesitas, veseelégtelenség, alkoholizmus, májműködési zavar, rosszullátás).

#### A SZAP HATÉKONYSÁGÁNAK FELTÉTELEI

**A GYÓGYSZERVÁLASZTÁS SZEMPONTJAI** Hatékony legyen a fertőzést legnagyobb valószínűséggel okozó baktérium ellen. Ezek többnyire fellelhetők a bőrön vagy az emésztőtraktusban, mint endogén flóra, illetve a környezetben, osztályon vagy kórházban, mint jellemző exogén flóra. Környezeti flóra: *St. aureus*, coliformok, *Pseudomonas* stb. Endogén flóra: genitális traktus: streptococcusok, staphylococcusok, Gram-negatív pálcikák, lactobacillusok, *Bacteroides* csoport, *Chlamydia trachomatis*, coloretális (fecális) flóra: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* peptostreptococcusok, *P. aeruginosa*, Húgyutak: normál flóra nincs.

Ideális antibiotikum: hatékony a kórokozóval szemben, a műtéli területen hatékony koncentrációban van jelen (penetráció, szérumszint), nem indukál rezisztenciát, nem toxikus, olcsó.

A SzAP antibiotikum választásában fontos szempont, hogy az életmentő vagy ún. katasztrófa antibiotikumok ne szerepeljenek benne, azokat a kritikus súlyos fertőzések kezelésére kell tartalékolni (6).

**A GYÓGYSZER ADAGOLÁS IDŐZÍTÉSE** A műtét teljes időtartama alatt hatékony koncentrációban legyen jelen, de csak a műtét alatt. Így csökken a mellékhatások száma, a rezisztencia kialakulása, a költség és a szeptikus tünetek elfedésének esélye.

**A GYÓGYSZER ADAGOLÁS MÓDJA** Mára általánosan elfogadott a „single shot” (egy dózis) profilaxis (7-8), amely csak elhúzódo műtét (4 óra után), illetve erős vérzés esetén ismétlődő, de a 24 órát nem haladhatja meg (9).

**A GYÓGYSZER ADAGOLÁS KEZDETE** A hosszabb felezési idejű gyógyszereknél a műtét előtt egy órával, rövid felezési idejűek esetében közvetlenül előtte (10).

#### AZ ADAGOLÁS MÓDOZATAI

**NŐGYÓGYÁSZAT** Tiszta kontaminált csoport (Gram pozitív és anaerob kórokozók): I. vagy II. generációs cefalosporin + metronidazol (Mandokef, Zinacef stb.), amoxicillin + klavulánsav (Augmentin), ampicillin + szulbaktám (Unasyn), penicillin allergia esetében: clindamycin + metronidazol (Dalacin, Klion).

**VASTAGBÉL SEBÉSZET** Kontaminált csoport (95%-ban anaerob, 5%-ban Gram negatív kórokozók); II. vagy III. generációs cefalosporin + metronidazol (?) (Zinacef, Claforan, Roce-

phin, Mefoxin), penicillin allergia esetén: aminoglikozid + clindamycin vagy metronidazol (Gentamycin, Dalacin).

#### BÉLELŐKÉSZÍTÉS

Több formája ismeretes:

1. Első nap átlátszó folyadék, délelőtt hashajtó (Phenoph-talein vagy Tisasen) este hashajtó por (Natr.chlorat, Kal.chlorat., Natr.hydrogencarb.) 3 l vízben, második nap reggel beöntés, műtét
2. Első nap folyadék, délután 3x100 ml Mannit 20% 3 l vízben + 6 g KCl orálisan, második nap reggel beöntés, műtét
3. Első naptól folyadék, 1/2 adag hashajtó por, 25 g MgSO<sub>4</sub> (keserűső) 1,5 l vízben + 3 tbl K retard, második nap 1/2 adag hashajtó por, 25 g MgSO<sub>4</sub> 1,5 l vízben, 2500 ml Ringer lactat infúzió + 3 g Kcl, beöntés, harmadik nap reggel beöntés, műtét
4. Ún. orthográd bélmosás ma már nem javasolt!

Az előkészítést egyes esetekben kiegészíthetjük antibiotikum (Gentamycin, metronidazol) adásával is.

**A SZAP KÖLTSÉGEI** A gyógyszerek napi árváltozásai miatt nem törekedhetünk pontos meghatározásra. A legolcsóbbnak a potenciált félszintetikus penicillin származékok és az I. és II. generációs cefalosporinok tűnnek. Ezek összege 1000 és 2000 Ft között helyezkedik el, míg a III. generációs csoport ára ennél magasabb. Alkalmazásuk az esetleges allergiás reakciók miatt kíván fokozott óvatosságot. A clindamycin ára 1000 Ft alatt van. A metronidazol ára 500 Ft körül alakul. Láthatjuk, hogy döntő különbség nincs az alkalmazható gyógyszerek árában, így elsősorban nem ennek a szempontnak kell eldöntenie a választandó antibiotikum fajtáját.

**ÖSSZEFOGLALÁS** A műtét utáni fertőzések szövődmények gyakoriságát és súlyosságát a beteg állapota, az alkalmazott műtét megterhelése és nem utolsósorban a sebészeti technika határozzák meg. A műtét előtt alkalmazott SzAP a műtét utáni fertőzések számát csökkenti a sebgyógyulások és hasi tályogképződések esetében (11). A nazokomiális pneumoniák gyakorisága azonban a SzAP alkalmazása ellenére sem csökken. A gyógyításban elfogadott protokollokat kell az egyes műtétek esetében alkalmazni, amelyek meghatározzák, mely betegek, mikor, milyen időtartamban és milyen SzAP-ban részesüljenek. Ma már elfogadhatatlan, hogy a SzAP megítélésére klinikai vizsgálatban placebo kontrollcsoportot hozzanak létre (12). A hatékony műtét előtti SzAP végzéséhez országos rezisztencia adatok ismeretére és a nozokomiális infekciókat előidéző kórokozók, azok antibiotikum-rezisztenciájának rendszeres intézeti vizsgálatára lenne szükség (6). A leírtak szerint alkalmazott SzAP alkalmazástól várható a kórházi tartózkodás és a kezelési költségek csökkenése, de mindenek előtt a betegek gyorsabb, kevesebb szövődménnyel történő gyógyulása.

## IRODALOM

1. Polk HC, Lopez-Major JF. Postoperative wound infection: A postoperative study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66:97-103.
2. Miles AA, Miles EM, Burke JF. The value and duration of defense reaction of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957; 38:79-96.
3. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50:161-168.
4. Wenzel RD. Preoperative antibiotic prophylaxis. *New-England J Med* 1987; 326-337.
5. Kiss JI. A cefotaxim (Claforan) profilaktikus és terápiás alkalmazása a sebészetben. *Magyar Sebészet* 1992; 45:158-10.
6. Szalka A, Csepregi Gy. Ajánlás. A műtéti szisztémás antibiotikum-profilaxisra. *Kórház* 1994; 1:12-16.
7. Polk HC, Trachtener L, George CD. A randomized, double-blind trial of single dose piperacillin versus multidose cefoxitin in alimentary tract operations. *Am J Surg* 1986; 152:517-520.
8. Pulay I, Tihanyi T, Magyar A, Budai E, Réti K, Flautner L. Cefotaxim és ceftriaxon összehasonlító vizsgálata a hasnyálmirigy-sebészetben. *Magyar Sebészet* 1993; 46:257-262.
9. Griffiths DA, Shorey BA, Simpson RA, et al. Single-dose preoperative antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery. *Lancet* 1976; 2:325-328.
10. Hildebrand JR, Merrill DL, Vrnick JJ. Defining appropriate timing of antibiotic prophylaxis. *Inf Surg* 1986; 3:15-22.
11. Shapiro M. Perioperative prophylactic use of antibiotics in surgery: principles and practise. *Infect Control* 1982; 3:38-40.
12. Wittmann DH, Condon RE. Prophylaxis of postoperative infections. *Infection* 1991; 19(Suppl 6):337-344.

# MEGHÍVÓ

European School of Oncology training course on

## GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY INCLUDING BREAST CANCER

Chairpersons: E. Kubista (A) and P. Bősze (H).

November 13-14, 1997

Venue: HOFBURG Vienna – Austria

### NOVEMBER 13, 1997

Opening *Ernst Kubista (A)*

Management of preinvasive lesions of the cervix and vagina vulva (CIN, VAIN) *Stellio Rakar (Slo)*

Current status of the management of vulvar intraepithelial neoplasia *Gerald Gitsch (A)*

Current trends in the management of vulvar cancer *Michel Höckel (BRD)*

Current trends in surgical treatment of early stage cervical cancer *Péter Bősze (H)*

Current status of chemotherapy for carcinoma of the uterine cervix *Jan Vermorken (NL)*

Management of pelvic recurrence

The role of imaging techniques in the treatment planning *Attila Artnér (H)*

Surgical approach *László Ungár (H)*

The role of radiation therapy *Roberto Orecchia (I)*

Experience with CORT *Michel Höckel (BRD)*

The place of systemic therapy *Jan Vermorken (NL)*

Current trends in the management of resectable endometrial

cancer: The role of imaging techniques in the treatment planning *Attila Artnér (H)*

Management of high-risk patients *S. Leodolter (A)*

Management of early stage ovarian cancer *Stellio Rakar (Slo)*

Management of advanced ovarian carcinoma

Surgery *László Ungár (H)*

Chemotherapy *Henrich Salzer (A)*

Radiation therapy *Roberto Orecchia (I)*

Meet the faculty with a cup of coffee

### NOVEMBER 14

Breast cancer (not yet finalized)

### NOVEMBER 15

Genetics of gynaecological malignancies *Teresa Wagner (A)*

Clinical implications of familial ovarian and breast cancer *Péter Bősze (H)*

Discussion and Closing

# SAVTÜLTERMELÉssel JÁRÓ BETEGSÉGEK ESETÉBEN A GASZTROENTEROLÓGIA FIGYELMÉNEK KÖZÉPPONTJÁBAN: A PROTON PUMPA

TÖBB MINT 1200 ELLENŐRZÖTT KLINIKAI VIZSGÁLAT  
45000 BETEG RÉSZVÉTELE NEMZETKÖZI VIZSGÁLATOKBAN  
TÖBB MINT 134 MILLIÓ KEZELT BETEG VILÁGSZERTÉ  
A LOSECEI 107 ORSZÁGBAN TÖRZSKÖNYVEZTÉK

A terápia új korszaka:

# LOSEC<sup>®</sup>

(omeprazol-Astra)

**Gyors és tartós tünetmentesség  
Biztos gyógyulás**

#### Lossec 20 mg kapszula

Hatóanyag: 20 mg omeprazol kemény zselatin kapszulában. Javallatok: Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi, Reflux oesophagitis, Zollinger-Ellisoni syndroma. Ellenjavallatok: Nem ismeretesek. Adagolás: *Ulcus duodeni*: Szokásos adag 20 mg naponta egyszer, általában 2 héten át. *Ulcus ventriculi, Reflux oesophagitis*: A javasolt adag napi 20 mg, általában 4 héten át. *Fenntartó kezelés*: A relapszusok megelőzésére, nehezen gyógyuló peptikus fekélyek vagy súlyos reflux oesophagitisben napi 20 mg (1 caps.) Lossec adható naponta 1-szer tartós kezelésben. A tünetek kiújulása esetén az adagot naponta 1-szer 40 mg-ra lehet növelni. *Zollinger-Ellison syndroma*: A szokásos kezdeti adag napi 1-szer 60 mg, naponta. Mellékhatások: A Lossec jól tolerálható. A klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokat tapasztalhatták: Ritkán kiütés, viszketés. Egyedi esetekben fotoszenzitivitás, bőrpír, hajhullás. Egyes esetekben izületi fájdalom, izomgyengeség, izomlajdalom, fejfájás, ritkán szédülés, paraesthesia, álmoság, álmatlanság. *Gastrointesztinális tünetek*: Hasmenés, székrekedés, gyomortáji fájdalom, émelygés, hányás, flatulencia. Ritkán stomatitis és gastrointestinális candidiasis. Ritkán megnövekedett májenzim értékek. Ritkán encephalopathia korábban súlyos megbetegedésben szenvedő betegeknél, hepatitis sárgasággal vagy ezen tünet nélkül májelégtelenség. Kivétel esetekben gynecomastia. Ritka esetekben leukopenia és

thrombocytopenia. Ritkán gyengeségérzés.

Hyperszenzitiv reakció, pl. urticaria, angioedema, láz és bronchospasmus. Ritkán fokozott izzadás, perifériás oedema, homályos látás, ízézés zavarai. *Gyógyszerkölcsönhatások*: A Lossec meghosszabbítja a diazepam, warfarin, a fenitoin eliminációját, melyek a májban oxidációval metabolizálódnak. Warfarint és fenitoint szedő betegek ellenőrzése ajánlatos és esetleg a dózis csökkentése válhat szükségessé. (Napi 20 mg Lossec a fenitoin vérszintjét nem változtatta meg.) A citochrom P450 enzimrendszer útján metabolizálódó gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetősége nem zárható ki. Nem tapasztaltak interakciókat propranolollal, metoprolollal, teofillinnel, lidocainnal, kinidinnel és amoxicillinnel. Nincs interakció antacidokkal és a táplálék sem befolyásolja a Lossec hatását. Figyelmeztetés: Gyomorfekély esetében a kifehélyesedett rosszindulatú daganat lehetőségét előzetesen ki kell zárni, mivel a kezelés elfedheti és késleltetheti a tüneteket. Terhesség és szoptatás időszakában a Lossec nem adható, kivéve, ha az orvos a kezelést elengedhetetlennek minősíti. Megjegyzés + Csak vényre adható ki. Csomagolás 7, 14, 28 kapszula (20 mg). (Astra) A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előirat (OGYI-eng. száma: 9605/41/94.) tartalmazza.

További információival állunk szíves rendelkezésére:  
Astra Pharmaceuticals Kft.

## ASTRA

Astra Pharmaceuticals

Hungary



# ISOPRINOSINE®

500 mg tableta

INOSIPLEX



## AZ IMMUNRENDSZER SZÖVETSÉGESE

*A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előírat tartalmazza.  
További információval állunk szíves rendelkezésére:*



**BIOGAL GYÓGYSZERGYÁR RT**

Farmamarketing és Információs Osztály  
4042 Debrecen, Pallagi út 13. Tel/Fax: 52/413-761

# DICYNONE<sup>®</sup>

OM

VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ



A Dicynone bármely eredetű és lokalizációjú kapilláris vérzés megelőzésére és kezelésére alkalmas. Valamennyi alkalmazási területen hatásos és jól tolerálható.

A Dicynone a trombózis kockázatát nem befolyásolja, trombózisprofilaxis mellett is adható.

***Bővebb információért kérjük, olvassa el az alkalmazási előíratot!***

OM Laboratories Ltd. Tudományos és Információs Iroda  
4028 Debrecen, Simonyi út 36. Tel./fax: (52) 418-258



# Génia 92<sup>R</sup>

H Ü V E L Y K Ú P

## Tisztelt Kollégák!

Újból felhívjuk szíves figyelmüket a Génia hüvelykúpra, melyet 1991-ben törzskönyveztek gyógytermékként és 1995 végéig közel 500 ezer doboz fogyott. Bevezetése folyamatban van külföldön is.

Emlékeztetőül:

### • BEVEZETÉS

A hüvelyfolyás az egyik leggyakoribb tünet, ami a nőket szakorvoshoz kényszeríti. Eredete igen változatos lehet, így bakteriális, mikotikus stb., de okozhatják különféle betegségek és hormonzavarok éppúgy, mint pl. neurológiai tényezők. A hüvely fertőzésekkel szembeni ellenállását, rendellenes folyásoktól való védelmét, sajátos fizikai, kémiai és biológiai ún. mikroökológiai rendszer biztosítja, ezen belül is kiemelkedő szerepük van a lactobacillusoknak. Bármely kóros változás következik is be ezen mikroökológiai rendszerben, az rendellenes folyáshoz vezethet, így a bioegyensúly fenntartása elsődleges terápiás és higiénés feladat. A GÉNIA 92<sup>R</sup> korszerű készítmény formájában oldja meg ezt a sokakat érintő problémát.

### • ÖSSZETÉTEL

Csak természetes eredetű, a szervezetre ártalmatlan anyagokat tartalmaz: 0,045 g lactamin, 0,5 g lactosum, 0,075 g acidum lacticum, 0,0015 g acidum folicum, hüvelykúpponként.

### • HATÁS

A GÉNIA 92<sup>R</sup> hüvelykúp ún. öko-terápia formájában biztosítja a vagina fiziológias viszonyainak helyreállítását. Olyan tápmédium, mely a normális vaginális baktériumflóra szaporodásához szükséges milliőt teremt meg.

### • JAVALLATOK

Általános hüvelyhigiénia, mikroorganizmusokkal szembeni prevenció, a fluor célzott gyógyszeres kezelésének adjuválása, nőgyógyászati műtétek, művi abortuszok, szülések utáni öko-terápia, juvenilis, aspecifikus, neurogén és orális fogamzásgátlók vagy intrauterin eszközök okozta hüvelyfolyások.

### • ELLENJAVALLATOK – MELLÉKHATÁS

Célzottan nem kezelt fertőzések eredetű fluorok és sebészi beavatkozást igénylő folyamatok. Egyéni túlérzékenység esetén átmeneti enyhe csipő-égő érzés léphet fel.

### • KLINIKUM

Az eddigi klinikai vizsgálatok a GÉNIA 92<sup>R</sup> hüvelykúp hatásának a tejsavas irrigálással való összehasonlítására irányultak, ezek eredményeként megállapítható, hogy a készítmény a fluorral járó szubjektív panaszokat az esetek 80-85 %-ában megszünteti, csökkenti a hüvely vegyhatását, emeli a Lactobacillus koncentrációt, javítja a hüvely tisztasági fokát.

A hozzánk beérkezett információk alapján állíthatjuk, hogy a készítmény mind a terméket ajánló orvosok mind a felhasználók körében egyértelmű sikert aratott. Az időközben lefolytatott szabadalom kutatás és külföldi nőgyógyászok körében folytatott megbeszélések azt is igazolták, hogy a Génia világviszonylatban is újszerű, hiánytöltő termék. A nyugat-európai bevezetéshez igényelt mélyreható biostatistikai elemzések is alátámasztották, hogy a Génia hüvelykúppal való kezelés szignifikánsan lecsökkenti a hüvely pH-ját, növeli a tisztasági fokát és csökkenti a tünetek súlyosságát.

Gyakorló nőgyógyászok 1991-94 között nagy számú beteganyagon végeztek poszt-marketing vizsgálatot az indikációs területek, illetve az alkalmazási mód optimalizációja érdekében. A vizsgálatok arra engedtek következtetni, hogy a kúrszerű alkalmazáson túlmutatóan a Génianak létjogosultsága van a hüvelyi optimális ökoszisztéma helyreállításában, rendszeres alkalmazással a testi higiénia napi szükségletének biztosításában. *Ígéretesnek látszik a Génia hüvelykúp, mint kiegészítő kezelés sugárkezelésben részesülő nőgyógyászati daganatos betegek esetében.*

Ne felejtse el: **Génia!**

# SUGÁRKEZELÉS OKOZTA HÜVELYKÁROSODÁSOK ÉS KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

**BEVEZETÉS** A méh és a hüvely daganatos betegségeinek állandó kísérője a hüvelyfolyás, amely sokszor nagyon kellemetlen lehet, és felmaródást okozhat. A daganatból származó nedvben baktériumok mindig találhatóak, a hüvelygyulladását leggyakrabban előidéző kórokozók, mint pl. trichomonas, gombák, azonban ritkán, és csak társfertőződségek következtében. A daganatos-folyás csak a daganatos megbetegedés megszüntetésével gyógyítható. A hüvely élettani állapotának helyreállítása azonban a daganat eltávolítását vagy elpusztítását követően is gyakran szükséges.

**A SUGÁRKEZELÉS HATÁSA A HÜVELYRE** Sugárkezelés hatására a daganat pusztításával párhuzamosan csökken a daganat okozta folyás. A sugárkezelés azonban a hüvelyben általában gyulladásos elváltozást idéz elő, amelynek hátterében nincs speciális kórokozó. A hüvelygyulladásoknak ezt a formáját sokszor égő, viszkető fájdalom, kellemetlen folyás kíséri, és a házaseset zavarával társul. A sugárkezeléssel összefüggő hüvelygyulladás számottevő folyást nem okozó méhen belüli daganatok kezelése során is kialakul, és a daganatok eltávolítása után adott, kiegészítő sugárkezelések alatt is megfigyelhető.

A hüvely falában bekövetkező változások, amelyeknek korai és késői formáit különböztetjük meg, a sugárzás közvetlen hatásának következményei. Ezekről a változásokról többek között már 1947-ben *Graham* (1), illetve 1953-ban *Graham és Graham* (2) tanulmányt adtak ki, 1979-ben pedig *Koss* (3) könyvében jelent meg egy részletes összefoglalás. A sugárkezelés alatt a sejtek károsodnak és pusztulnak. Mikroszkóp alatt a sejtelhalás különböző szakaszaiban lévő sejtek láthatók. A sejtek és a sejtmagok is megnagyobbodnak, az utóbbiak azonban jellegzetesen elhalványulnak, és szerkezetük egyöntetűvé (homogén) válik, ellentétben a megnagyobbodott daganat sejtek magjaival, amelyek erősen festődnek, és teljesen egyenetlen (heterogén) szerkezetet mutatnak. Alkalmanként azonban a sugárhatás sejt hyperchromasiában nyilvánul meg, amikor a daganatsejttől már nehéz elkülöníteni. Nem ritka a sejtmagok felgyűrődése és a többmagvúság. A sejtek sokszor szabálytalan alakúak, a sejt-plazmában üregesedés látható. A kötőszövetben fehérvérsejt beszűrődés figyelhető meg. Klinikailag a hüvely fala vörhenyes, érzékeny, sérülékeny, és gyakori a fehéres-sárgás folyás. Nem egyszer a hüvelyhám teljesen leválik.

A hüvelyhámban a sugárzás hatására bekövetkező korai változások üregi és külső sugárkezelés során egyaránt megfigyelhetők, helyi kezeléseket esetén sokszor kifejezettebbek. Egyes megfigyelések azonban arra utalnak, hogy a sugár mennyisége és a sejtekben bekövetkező változások nem járnak együtt. Ezek a változások egyénekenként nagyon különbözők lehetnek, amelynek okát pontosan nem tudjuk. Ismeretes, hogy a sejtek sugárérzékenységét azok osztódási aktivitása határozza meg (4). Feltételezhető, hogy érzékeny egyéneknél a hüvely sejtek genetikai összetétele változik meg. Az egyéni különbségek tükröződnek abban is, hogy a korai hüvelyfali sugárkárosodás a kezelést követően az esetek egy részében megszűnik, sok asszonyban azonban hónapokig, évekig megmarad.

A sugárkezelés késői hatását sejt és sejtmag megnagyobbodás és megnyúlás jellemzi, ritkán hyperchromasia figyelhető meg, többmagvúság ritka. A heveny károsodás jelei, mint pl. a sejtmag és plazma üregesedése, már nem láthatók. A lamina propria rugalmassága, az elasztikus rostok károsodása miatt csökken (5). Nincs összefüggés a korai és a késői tünetek jelentkezése és súlyossága között, ami azzal magyarázható, hogy más-más módon alakulnak ki. A késői tünetek alapvetően az erek endothel károsodásának következményei, amelyhez a kötőszövet fibrozisa társul. Az erek fokozatosan beszűkülnek, kanyargós lefutásúvá válnak, elzáródnak a hajszálerek endotheljének gyulladása (kapilláris endarteritis) miatt. Ennek eredményeképpen, kolposzkóppal, nem egyszer a transzformációs zónában előforduló, helyreállító szöveti történések során kialakuló érelváltozások láthatók. Klinikailag a hüvelyfal elvékonyodott, sérülékeny, sokszor összetapad, a hüvely beszűkül, vizsgálat és házaseset számára fájdalmassá válik. A hüvely falának elvékonyodása hüvely süllyedéshez, elvtve sipoly képződéshez is vezethet (6). A hüvely késői károsó

## VÁLOGATÁS A GÉNIA KÖNYVTÁRBÓL

dásai egyenes arányban vannak a leadott sugár mennyiségével, és, hogy a hüvelynek milyen hosszú szakasza kapott besugárzást.

### A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI

**KORAI HÜVELYKÁROSODÁSOK** A sugárkezelés okozta hüvelygyulladás (irradiációs vagy radiogen colpitis) kezelésére vonatkozó irodalom szegényes. Ennek következtében egységes kezelés sem alakult ki. A hüvelykenetekben károsodott hüvelyhám sejtek, fehérvérsejtek és baktériumok tömege látható. Az egész kép "piszkos" benyomást kelt a szétesett sejtek miatt. Trichomonas, gomba vagy más sajátságos kórokozó csak elvétve látható, és nem gyakoribb, mint az átlag népességben, ami arra utal, hogy jelenlétük a sugárkezeléssel nem függ össze. Haemophilus vaginalis általában nem figyelhető meg, és jellegzetes a Döderlein pálcikák hiánya. A hüvelyváladék bakteriális vizsgálata sem ad egységes képet. Gram-negatív, Gram-pozitív és anaerob baktériumok egyaránt kitenyésznek. A tenyésztési és érzékenységi vizsgálatok eredményei alapján helyi és általános antibiotikus kezelést adtak, az antibiotikumok sokaságát próbálták ki különösebb eredmény nélkül. Gyakori volt viszont a gombás felülfertőzés. Nem voltak eredményesek a trichomonas és gomba ellenes kezelések sem.

Nem tisztázott az ösztrogén kezelés jelentősége. A heveny hüvelygyulladás tünetei ivarérett korú betegeknél sem helyi, sem általános ösztrogén kezelés hatására nem csökkennek, a posztmenopauzában lévő asszonyokban azonban valamelyest javulnak.

Elméletileg fiatal nők sugárkezelése során is jelentkezhet ösztrogén hiány a sugárkezelés petefészeket károsító hatása miatt, ez azonban rendszerint nem olyan mértékű, hogy már a sugárkezelés ideje alatt vagy közvetlenül utána megnyilvánulna. Ha azonban a sugárkezelés a hüvelyfalban hámsérüléseket idéz elő, a helyileg alkalmazott ösztrogén kezelés minden esetben elősegíti a hámosodást, a gyógyulást (7).

**GÉNIA KEZELÉS** A Génia kezelés lehetőségeiről nem sokat olvashatunk, ismereteink szerint megtervezett vizsgálat nem történt. Ez azért is meglepő, mert a Génia alkalmazásának a heveny sugár- okozta hüvelygyulladások kezelésében számos elméleti alapja van. 1. Jóllehet a Génia kezelés a hüvelygyulladások minden formájában hatásos lehet, a legeredményesebben a nem specifikus gyulladások eseteiben alkalmazható. A sugárkezelés során jelentkező hüvelygyulladás is ebbe a csoportba tartozik. 2. A Génia kúp a hüvely élettani állapotát állítja vissza, és így szünteti meg a gyulladást okozó jelenségeket. A sugárkezelés alatt a hüvely élettani állapota változik meg, a kezelés célja pedig ennek visszaállítása. 3. A heveny sugár- okozta hüvelygyulladások jellemzője a Génia kúp legfontosabb alkotó elemét képező Döderlein pálcikák hiánya. 4. Sugárkezelés során a hüvely pH-ja megváltozik. A Génia kezelés a hüvely pH értéket az élettannak megfelelően állítja be.

Ezen összefoglaló szerzőjének nem állt módjában, hogy a Génia kezelés hatásosságának felmérése céljából egy előzetes vizsgálatot végezzen. A Génia kúpot azonban méhnyak és méhtestrákos betegek sugárkezelése során sok esetben alkalmazta. Megfigyelései a következők szerint foglalhatók össze:

1. A méhnyak külső felszínén elhelyezkedő, jelentős, legtöbbször véres folyást okozó méhnyak daganatok esetében a Génia kúp a folyást és az ezzel összefüggő panaszokat érdemileg nem csökkentette. A sugárkezelés hatására, ha a daganat megkisebbedett, megállapodott vagy teljesen eltűnt, a folyás is és a panaszok is jelentősen csökkentek. Jóllehet, összehasonlító vizsgálatok hiányában nem lehet megítélni, nem tűnik valószínűnek, hogy a sugárkezeléssel egyidejűleg adott Génia kúpok lényegesen csökkentenék a daganatból eredő folyást.

2. Azokban az esetekben, amikor jelentős daganatos folyás nem volt (méhnyakban, méhtestben elhelyezkedő daganatok, sugárkezelés hatására eltűnt méhnyakrák), és a sugárkezelés alatt hüvelygyulladás keletkezett, amely azonban a hüvelyhám folytonosságát nem károsította, a Génia kezelés csaknem minden esetben szignifikánsan csökkentette a folyást és a hüvelygyulladással társuló égő, fájdalmas érzést. Ebből a szempontból nem volt különbség, hogy a beteg külső vagy üregi sugárkezelésben részesült. Különösen hatásosnak bizonyult a Génia kezelés, amikor méheltávolítást követően a hüvely-csonkot sugarazzuk. Az esetek felében a kúpok hatására a hüvely vörhenyes elszíneződése is halványult. A kezelésnek lényeges mellékhatása nem volt, és csak egyetlen beteg utasította vissza. A Génia kezelés hatására a hüvelykenetek „feltisztultak”, a baktériumok és fehérvérsejtek száma lényegesen csökkent, helyüket sokszor Döderlein pálcikák foglalták el.

## VÁLOGATÁS A GÉNIA KÖNYVTÁRBÓL

3. Ha a sugárkezelés folyamán a hüvelygyulladás a hüvelyhám folytonosságának felbomlásával, hámszárazságos területek, sebek keletkezésével járt, a betegek egy része a Génia kezelést nehezen viselte, jóllehet a folyás csökkent, és a hüvelygyulladás klinikai képe javulást mutatott.

4. Az eddigi tapasztalatok alapján nem ítélték meg, hogy a sugárkezeléssel összefüggő heveny hüvelygyulladást gyógyító Génia kezelés csökkenti-e a hüvely késői sugárkárosodásait, a kezeléssel megelőzhető-e a hüvely szűkületek, összetapadások kialakulása. Ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

**KÉSŐI HÜVELYKÁROSODÁSOK** A sugárkezelés késői hüvelyi szövődésményei (hüvely szűkületek, összetapadás, fájdalmas közösülés) ösztrogén adásával és hüvely tágítók alkalmazásával legtöbbször kivédhetők. Ez nem csak az életminőség, hanem a betegek követése miatt is jelentős, mivel a hüvely szűkülete vagy összetapadása nehezíti a vizsgálatot. A megfelelő hosszúságú és szélességű hüvelytágítók alkalmazása úgy tűnik, hogy minden esetben szükséges, különösen fontos azonban házasságot ritkán vagy nem élő asszonyok kezelése során. A házasságot nem korlátozni, hanem javasolni kell. Sajnálatos, hogy hazánkban a hüvelytágítók használata nem terjedt el.

A hüvelybe helyezett ösztrogén készítmények minden bizonnyal ugyanolyan hatásosak, mint a bőrön vagy szájon keresztül alkalmazhatók, jóllehet vannak olyan megfigyelések, amelyek arra utalnak, hogy a sugárkárosodott hüvelyfalon keresztül az ösztrogén kevésbé szívódik fel (8). Általánosan elfogadott, hogy azoknak a betegeknek, akiknek méhét eltávolították, elegendő ösztrogént adni, progeszteron kiegészítés nem szükséges. Csak sugárkezelésben részesültek esetében azonban ellentmondás van. Egyes megfigyelések szerint (9-11) a medencei sugárkezelés nem mindig pusztítja el teljesen a méhnyálkahártyát, és ezért az egyedüli ösztrogén kezelés kockázatos, rendellenes vérzéssel járhat. Mások (12) ennek ellenkezőjéről számoltak be. A szerző megfigyelése szerint, ha üregi sugárkezelést is alkalmazunk a külső besugárzással együtt, és a méh jelentősen megkisebbedik, a méhnyálkahártya gyakorlatilag minden esetben teljesen elpusztul. Ilyenkor ösztrogén progeszteron kiegészítés nélkül is biztonságosan adhatók.

Kialakult hüvely szűkületek gyógyszeres kezelése nem eredményes, ösztrogén hiány esetén azonban hormonpótló kezelés mindig indokolt. Alkalmanként sebészi beavatkozásra kerülhet sor. Az összetapadt hüvelyfalak könnyen szétválaszthatók, gyakorlatilag azonban mindig újra összefeksznek. Gyógyszeres kezelés, beleértve a Génia kúpok alkalmazását is, a hüvelyfalak újra összetapadását általában nem gátolja meg.

### IRODALOM

1. Graham RM. Effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. I. Description of cellular changes. II. Prognostic significance. *Surg Gynecol Obstet* 1947; 84:153.
2. Graham RM, Graham JB. Cellular index of sensitivity to ionizing radiation, sensitization response. *Cancer* 1953; 6:215.
3. Koss LG. The effects of some therapeutic procedures and drugs on the epithelia of the female genital tract. In Koss LG. ed. *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Philadelphia, Lippincott, 1979; 510-528.
4. Rubin P, Casarett CW. *Clinical Radiation Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1968; Vol:1.
5. Carinelli GS, Bruni M, Senzani FM, et al. The elastic structure of the lamina propria of the lower third of the vagina after irradiation. *Annali de Ostetricia, Ginecologia, Medicina Perinatale* 1979; 100:399.
6. Hintz GL, Kagan AR, Chan P, et al. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Rad Oncol* 1980; 6:711.
7. Pitkin RM, Van Voorhis LW. Postirradiation vaginitis: an evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Ther Radiol* 1971; 99:417.
8. Greenberg H, Penney LL, Smith ML. Transvaginal absorption of estrogens through irradiated mucosa. *Gynecol Oncol* 1984; 17:301.
9. Barnhill D, Heller P, Dames J, et al. Persistence of endometrial activity after radiation therapy for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985; 66:805.
10. Bieler EU, Schnabel T, Knobel J. Persisting cyclic ovarian activity in cervical cancer after transposition of the ovaries and pelvic irradiation. *Br J Radiol* 1976; 49:875.
11. Larson JE, Whitney CW, Zaino R, et al. Endometrial response to endogenous hormones after pelvic irradiation for genital malignancies. *Gynecol Oncol* 1990; 36:106.
12. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987; 26:169.

Összeállította Bősze Péter dr.

## A nemi érintkezéssel közvetített hepatitis fertőzésekről

HORVÁTH ATTILA DR.

Bőr- és Nemikórtani Klinika, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest

**BEVEZETÉS** A mai felfogás szerint a hepatitis vírusok többsége terjedhet szexuális érintkezéssel is. Ezek közül a különböző fertőzött testfolyadékokkal, mindenekelőtt vérrrel terjedő hepatitis-B vírus (HBV) fertőzésben ez bizonyítottan is tekinthető. A hepatitis-C vírus (HCV) és a hepatitis-D vírus (HDV)-re vonatkozó epidemiológiai megfigyelések ugyancsak ezt a lehetőséget vetik fel. A többi hepatitis vírus, a hepatitis-A vírus (HAV) és a hepatitis-E vírus (HEV), amely mai ismereteink szerint rossz higiénés körülmények között a faeco-oralis kontaktussal terjed, esetenként ugyancsak tekinthető szexuális érintkezéssel átvitt fertőzésnek, hiszen a homoszexuális intim kapcsolatok során rendszeresen, de a heteroszexuális kapcsolatokban is előfordul az oro-anális kontaktus. Mindezek ellenére a valódi STD (sexually transmitted disease) betegségek közé csak a HBV és a vele gyakran együtt kialakuló HDV valamint nagy valószínűséggel a HCV fertőzést sorolhatjuk.

A hepatitis vírusfertőzések kórlefolyása során gyakran alakulhat ki a vírushordozás. Ez tünetek nélkül, alig észlelhető tünetekkel vagy jelentős májsejt károsodással járhat. Minden formájában kimutathatók a szervezetben, a különböző testnedvekben a fertőző vírionok (2-3).

A szexuális érintkezésnek a vírusok terjesztésében a világ különböző részein eltérő a jelentősége. A világnak azon részein, ahol a szociális és gazdasági környezet, a higiénés viszonyok nem kielégítőek, a hepatitis fertőzések ma is még zömében endémiásan fordulnak elő, és nem STD betegségeként jelentkeznek. Ugyanakkor az iparilag fejlett országokban, ahol a vérkészítmények biztonságos vírusmentesítése megtörténik, s a higiénés körülmények kielégítőek, e vírusfertőzések terjedésében döntő szerepe az intravénás drogabuzusnak és minden bizonnyal a szexuális érintkezésnek van.

*Levelezési cím:*

**Prof. Dr. Horváth Attila**  
Bőr- és Nemikórtani Klinika  
Semmelweis Orvostudományi Egyetem  
1085 Budapest, Mária u. 41.  
Telefon (36 1) 210 0310 Fax (36 1) 134 0566

A kérdés pontos felderítése nagyon jelentős abból a szempontból is, hogy ma már a HBV fertőzés kivédésére rendelkezünk hatékony vaccinával. Ezért fontos a veszélyeztetettek pontos meghatározása, akiknél ennek a megelőzésnek a lehetőségét fel kell használni.

**HEPATITIS-B VÍRUS (HBV) FERTŐZÉS** Európában a lakosság 1-2%-a, a trópusokon, Távol-Keleten 6-20% vírushordozó. Úgy becsülik, hogy az egész világon az emberiségnek mintegy 5%-a vírushordozó vagy beteg. Ez közel 300 millió embert jelent (2-3).

Az inokuláció fertőzött vérrrel, vérkészítményekkel valamint vérrrel kevert testnedvekkel történik. Így a szexuális érintkezés mint közvetítő mechanizmus nyilvánvaló lehetőség. Nagyon kis mennyiség, már 0,01 ml vér is fertőz. A politranszfundáltak, krónikus művesekezelésben részesülők, az egészségügyi személyzet közül különösen a fogorvosok, laboratóriumi dolgozók és a műtéti szakmák képviselői a leginkább veszélyeztetettek. De nem kevésbé veszélyeztetettek a homoszexuális férfiak, illetve a prostituáltak sem. A promiszkuáló heteroszexuálisok között is gyakori a fertőződés. Az epidemiológiai felmérések szerint az STD betegek csoportjában sokkal gyakoribb, mint az egészséges kontroll csoportokban (4-7). A HBV fertőzés leggyakrabban syphilissel, gonorrhoeával és HIV (humán immundeficiencia vírus) fertőzéssel kombinálódik (8). Az elemzések azt sugallják, hogy nem egyszerűen azon múlik az STD betegek fertőződése, hogy hány szexuális partnerük volt, hanem az, hogy ezek a partnerek alacsonyan, közepesen vagy magasan átfertőzött régióból származnak (9-11). Legalább ennyire befolyásolja a fertőződés gyakoriságát a partnerek közötti i.v. drogélvezők száma. Úgy tűnik, hogy azokban az országokban, ahol a direkt vérrrel történő fertőződés lehetőségei nem adóttak, ott napjainkban az i.v. drogabuzus a legjelentősebb rizikófaktor (12).

A fontosabb, pathognosztikai és prognosztikai jelentőségű szerológiai markerek közül a HBsAg (hepatitis-B vírus felületi antigén, korábban Australia antigén) 2-8 héttel korábban kimutatható még azelőtt, hogy a biokémiai paraméterek a fertőzést, a máj károsodását jeleznék. A másik fontos marker

a HBeAg (hepatitis-B vírus e antigén), amely a cor antigén szolubilis része, jelzi a vírus partikulumok mennyiségét, illetve a plazma vagy savó fertőző képességét (2-3). A cor antigének generálta antitestek 2-3 hét múlva az antigének kimutatása után jelennek meg, a kezdeti stádiumban végig kimutathatók. Az anti-HBe antitest jelenléte mutatja a szérum viszonylagosan alacsonyabb fertőző képességét. A felszíni antigén indukálta anti-HBs antitest a késői convalescenciában jelenik meg (3).

A HBV hordozásról, mint állapotról abban az esetben beszélünk, ha az inokulációt követő fél év múlva még mindig kimutatható a HBsAg a keringésben. Ez az állapot az egész élet folyamán fennállhat tünetmentesen, de kialakulhatnak májszövet károsodások is, amelyek lehetnek jelentéktelenek, de mutathatják a krónikus aktív hepatitis, vagy akár a cirrhosis képét is (3). A „vírushordozó” állapot létrejöttében számos tényező játszik szerepet. A leggyakrabban azoknál a férfiaknál alakul ki, akik még a gyermekkorban aquirálják a HBV-t és bármilyen okból természetes vagy szerzett immunhiány alakul ki. A „vírushordozás” a HBV fertőzötteknek mintegy 5-30%-ánál alakul ki (3). A HBV fertőzés esetén az expozíciót követően, de legkésőbb 48 órán belül hyperimmun anti-HBs gamma globulin (HBIG) adandó. Ezt egy hónap múlva meg kell ismételni. Fél évre nyújt védelmet (2). Az aktív védelmet a HBsAg tartalmú vakcina biztosítja. A modern, rekombináns vakcina nem tartalmaz komplett víriont, így alkalmazása veszélytelen. Egészséges immunrendszer feltételezve 90%, haemodializáltak esetében a hatásosság csak 40%-os. A vakcináció három oltásból áll. Az első oltást követően az első hónap és a hatodik hónap végén kell a következő adagokat adni. Legalább négy évig tartó protektív anti-HBs szintet biztosít.

A veszélyeztetettek – az egészségügyi dolgozók, HBs-Ag hordozó vagy a terhesség harmadik trimeszterében HBV fertőzést aquiráló anya újszülöttje, a HBeAG pozitív, erősen fertőző HBV hordozó házastársa vagy szexuális partnerei – vakcinálása epidemiológiai szempontokat figyelembe véve igen fontos. A fokozottan veszélyeztetett egészségügyi dolgozók aktív védelme érdekében a vakcináció lehetőleg már munkába lépéskor ajánlott (2). A tapasztalatok szerint az STD betegek együttműködése a vakcinációban csak abban az esetben kielégítő, ha azonnal az STD rendelésen kapják meg azt. Még ebben az esetben is a betegeknek csak 30%-a fejezi be a komplett vakcinációt (13). A hepatitis infectiosa kötelezően bejelentendő fertőző betegség.

**HEPATITIS-C VÍRUS (HCV) FERTŐZÉS** A HCV vírusa a HBV-hez hasonlóan inokuláció útján terjed. Mivel az inokulum fertőzőképességéhez nagyobb vírión koncentráció szükséges, mint a HBV-nél, terjedésében a vérkészítmények jelentősége megnő. Ugyanakkor nem elhanyagolható a véletlen vérkon-

taminációval történő fertőzés valószínűsége sem (2,14-17). Fízett donorok szűrése során anti-HCV IgG-t az USA-ban 0,6%-ban, Európában 0,8-3,7%-ig, a Távol-Keleten 3,4%-ban találtak. A szexuálisan veszélyeztetettek, prostituáltak, promiszkuálók, valamint az egészségügyi dolgozók között a prevalencia alacsonyabb, összehasonlítva a HBV fertőzéssel (2).

Feltételezések szerint a HCV ellenanyagot hordozóknak 80%-a tünetszegény, vagy jól detektálható hepatitis chronicaban szenved. 20% klinikai tünetek nélkül ún. tünetmentes hordozó. Az intravénás droghasználók és a haemofiliások között a prevalencia 60-70%.

A HCV fertőzéseknek 60%-ában igazolták a parenterális átvitelt, azaz transfúzióval, i.v. kábítószeres, közös tű használatával történt közvetítést. A fennmaradó 40%-ban számos epidemiológiai vizsgálat eredménye alapján valószínűsítették a fertőzés szexuális érintkezéssel történő átvitelét (1,16,18-19). HCV ellenanyagokat gyakrabban találtak homoszexuális férfiakban és a promiszkuáló heteroszexuális csoportban (14,20). Azt is megállapították, hogy a HCV átadásának valószínűsége nagyobb HIV társfertőzésként. Az STD betegek között, a HCV fertőzöttek körében többször mutattak ki fals pozitív RPR reakciót (21). Itt is érvényesül az i.v. drogabuszus fertőződést elősegítő hatása (20). Azok a promiszkuáló nők, akiknek a partnerei között voltak HCV fertőzöttek, 3,7-szer gyakrabban voltak HCV antitest pozitívak, mint azok a nők, akiknek partnerei között HCV fertőzöttek nem voltak. A partnerekből izolált vírusok RNS-e 94%-os homológiát mutatott, szemben a véletlenszerűen összeállított törzsek között talált 82%-os homológiával (17). Érdekes ugyanakkor az a tény, hogy humán ondó, vizelet, széklet és nyálmintákban polimeráz láncreakcióval csak néhány esetben sikerült HCV-t kimutatni. Saját vizsgálatainkban, ahol a HIV társfertőzésként való átvitelből igyekeztünk konzekvenciákat levonni, a HCV átvitel szoros kapcsolatát a szexuális érintkezéssel megnyugtató módon bizonyítani nem sikerült. Ismert partnerkapcsolatokat vizsgálva a HIV és a HBV fertőzés szexuális átvitele statisztikusan bizonyítható volt, míg a HCV esetében nem volt statisztikailag értékelhető az összefüggés (22).

**MEGBESZÉLÉS** Ezek a fertőzések gyakran alattomos módon, krónikus hepatitis formájában is megnyilvánulhatnak. Az akut HBV fertőzés felnőttkorban 5%-ban, gyermekkorban 90%-ban krónikus vírushordozó állapothoz vezet. HCV fertőzés HBs-Ag pozitív betegen ugyancsak krónikus hepatitis kialakulásához vezet. Ezekben az esetekben nincs párhuzamosság a tünetek súlyossága és a szöveti aktivitás között. Gyakran klinikai tünetek nélkül zajlik, az emelkedett transzamináz értékek más célból végzett vizsgálatok során mellékletként kerülnek felderítésre. A súlyos fáradtság szinte az

egyedüli tünet. A GOT, a GPT 2-3-szorosára emelkedhet. Ha HCV okozza, akkor a GPT érték változó lehet.

Világszerte közel 300 millióra becsülik a vírushordozók számát. Kelet- és Közép-Európában ez a lakosság akár 5%-a is lehet. Magyarország a közepesen átfertőzött régióba tartozik, így a szexuálisan történő átvitelnek is nagy a járványügyi jelentősége.

#### IRODALOM

- Chen CM, Tseng SF, Lu CF, Lin HC, You SL, Chen CS, Hwang SJ, Hsieh SF, Hsu ST. Current seroepidemiology of hepatitis D virus infection among hepatitis B surface antigen carriers of general and high-risk populations in Taiwan. *J Med Virol* 1992; 38(2):97-101.
- Telegdy L. Fertőzéses kórképek a klinikai gyakorlatban In: Nyerges G. ed. In fektologia. Springer Hungarica Kiadó 1992:188-204.
- Zuckerman AJ. Viral hepatitis. In: Wright DJM. ed. Immunology of sexually transmitted diseases. Klinver Academic Publishers 1988:51-72.
- Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France *Vaccine* 1995; 13 Suppl 1:S22-5.
- Heng BH, Goh KT, Chan R, Chew SK, Dorasingham S, Quek GH. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in Singapore men with sexually transmitted diseases and HIV infection: role of sexual transmission a city state with intermediate HBV endemicity. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(3):309-13.
- Hoeven-Fritscher S, Kopp W. Hepatitis B in persons at high risk for sexually transmitted diseases. Screening and vaccination campaign - acceptance and results. *Gesundheitswesen* 1994; 56(12):663-6.
- Neamtu A, Cozgere R, State D, Neamtu D. The prevalence of hepatitis C and B viral markers in patients with sexually transmitted diseases in Cluj. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1995; 40(2):115-8.
- Sary A, Kopp W, Heller-Vitouch C. Coincidence of hepatitis B-virus markers and other sexually transmitted diseases in different STD-risk groups. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1992; 276(4):548-55.
- Kvinesdal BB, Worm AM, Gottshau A. Risk factors for hepatitis B virus infection in heterosexuals attending a venereal disease clinic in Copenhagen. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(2):171-5.
- Struve J, Kall K, Stendahl P, Scalia-Tomba G, Giesecke J, Weiland O. Prevalence of hepatitis B virus markers among intravenous drug abusers in Stockholm: impact of heterosexual transmission. *Scand J Infect Dis* 1993; 25(1):8-13.
- Van Doornum GJ, Van Haastrecht HJ, Hooykaas C, Van den Hoek JA, Van der Linden MM, Coutinho RA. Hepatitis B virus infection in a group of heterosexuals with multiple partners in Amsterdam, The Netherlands: implications for vaccination? *J Med Virol* 1994; 43(1):20-7.
- Fiscus SA, Kelly WF, Battigelli DA, Weber DJ, Schoenbach VJ, Landis SE, Wilber JC, Van der Horst CM. Hepatitis C virus seroprevalence in clients of sexually transmitted diseases clinics in North Carolina. *Sex Transm Dis* 1994; 21(3):155-60.
- Dal Re-R, Gonzalez A, Ramirez V, Ballesteros J, del Romero J, Bru F. Compliance with immunization against hepatitis B. A pragmatic study in sexually transmitted disease clinics. *Vaccine* 1995; 13(2):163-7.
- Corona R, Prignano G, Mele A, Gentili G, Caprilli F, Franco E, Ferrigno L, Giglio A, Titti F, Bruno C, et al. Heterosexual and homosexual transmission of hepatitis C virus: relation with hepatitis B virus and human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Infect* 1991; 107(3):667-72.
- Petersen EE, Clemens R, Bock HL, Friese K, Hess G. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection* 1992; 20(3):128-31.
- Sary A, Kopp W, Hofmann H, Heller-Vitouch C, Kunz C. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus in sexually transmitted disease risk groups. *Sex Transm Dis* 1992; 19(5):252-8.
- Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV, Quinn TC. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore: an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis* 1995; 171(4):768-75.
- Hyams KC, Krogwold RA, Brock S, Wignall FS, Cross E, Hayes C. Heterosexual transmission of viral hepatitis and cytomegalovirus infection among United States military personnel stationed in the western Pacific. *Sex Transm Dis* 1993; 20(1):36-40.
- Weinstock HS, Bolan G, Reingold AL, Polish LB. Hepatitis C virus infection among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *JAMA* 1993; 269(3):392-4.
- Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J, Donovan B. Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. *Genitourin Med* 1996; 72(2):118-22.
- Thomas DL, Rompalo AM, Zenilman J, Hoover D, Hook EW, Quinn TC. Association of hepatitis C virus infection with false-positive tests for syphilis. *J Infect Dis* 1994; 170(6):1579-81.
- Barabás E, Nagy K, Balázs E, Várkonyi V, Horváth A. STD-e a hepatitis C fertőzés? *Bőrgyógyászati Venerológiai Szemle* 1995; 71:245-249.
- Buzby M. Viral hepatitis: a sexually transmitted disease? *Nurse Pract Forum* 1996; 7(1):10-5.
- Watts DM, Corwin AL, Omar MA, Hays KC. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus in Somalia. *Rans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88(1):55-6.

# A hepatitis elleni védőoltásokról

BUDAI JÓZSEF DR.

Gyermek Osztály, Fővárosi Szent László Kórház, Budapest

**BEVEZETÉS** Májgyulladás létrehozásában az A-tól G-ig jelzett hepatitis vírusok szerepelnek. Közülük a hepatitis-B (HBV) és a hepatitis-A (HAV) ellen áll rendelkezésre hatékony, specifikus immunvédelem.

**A HBV ELLENI IMMUNIZÁLÁS LEHETŐSÉGEI** A HBV az emberi megbetegedések egyik kiemelkedő fontosságú kórokozója. Jelentőségét súlyos megbetegítő képessége, rákkeltő hatása, kedvezőtlen epidemiológiai sajátosságai, valamint nagymérvű elterjedtsége egyaránt kiemeli.

Földünkön B-hepatitis következtében évente körülbelül 2 millió ember hal meg. A halál mintegy 30%-ban a betegség heveny szakaszában következik be; 50-55%-ra becsülhető a krónikus májkárosodás miatt elhaltak aránya (cirrhosis, krónikus aktív hepatitis – CAH) és 15% körüli az idült fertőzés késői következményeként kialakuló primer májcarcinoma részvétele a halálozásban.

A HBV terjesztésében kiemelkedő szerepet játszanak a *tünetmentes vírushordozók*, a HBsAg pozitív egyének. A B-hepatitis-szel fertőzöttek 5-10%-a marad vírushordozó – főleg a klinikailag néma fertőzések, a fiatalkori esetek és inkább a férfiak. A HBsAg pozitívak számát 300-500 millió közöttinek becsülik. Földrajzi megoszlásuk változatos képet mutat. Arányuk a fejlett országokban, Észak-Amerikában, Nyugat-Európában a legalacsonyabb (<2%); igen magas az átfertőzöttség Távol-Keleten, Afrika déli részein, Dél-Amerika és Kanada északi területein (7-20%); míg a Föld egyéb területein (Kelet-Európa, Ázsia, Afrika, Dél-Amerika) a lakosság 2-7%-a hordozza a vírust (1).

Hazánkban a HBV hordozásban az alacsony fertőzöttségű régiók közé sorolható, kiemelendő azonban, hogy e viszonylag kis területen belül is jelentős különbségek vannak: alacsonyabb a hordozók aránya a nyugati országrészben mint a ke-

leti, észak-keleti megyékben, és az átlaghoz képest jóval magasabb a vírushordozás aránya a cigány etnikumon belül (2).

A HBV terjesztésében a vér, illetve a vért tartalmazó testnedvek szerepe kizárólagos, a vérben a víruskoncentráció igen nagy. A terjedésnek járványtanilag az alábbi fő típusai különböztethetők meg: 1. *Horizontális terjedés* közvetlenül *vérrel* történő átvitel (transzfúzió; véres eszközzel történt sérülés, vírustartalmú vér sebbe, nyálkahártyára kerülése, hámsérült bőrfelületek érintkezése, vérrel szennyezett eszközök közös használata, borotva, fogkefe, stb.), *szexuális* úton való terjedés, homo-, és heteroszexuális kapcsolatban egyaránt. 2. *Vertikális átvitel* anyáról gyermekekre (3).

Az átvitel felsorolt lehetőségei közül a vérátömlesztéssel és a vérkészítményekkel történő fertőzés veszélye a véradók gondos szűrésével kiküszöbölhető. Minden más úton bekövetkező fertőzés kizárólag a védőoltás segítségével előzhető meg biztonságosan.

Foglalkozásuknál fogva különösen veszélyeztetettek az egészségügyi dolgozók, mivel gyakran kerülnek kontaktusba vérrel, vérrel szennyezett tárgyakkal, de ide sorolhatók a mentők, tűzoltók és a rendőrök is (4-5).

A *szexuális* terjedés kiemelkedő járványügyi jelentőségű az alacsony, illetve közepesen fertőzött területeken, így hazánkban is. Emiatt különösen fontos, hogy a szexuális aktivitás megkezdése előtt álló „teenager” korosztály kellő immunitással rendelkezék!

A *vertikális* terjedés valószínűsége, a kórokozónak a vírushordozó anyából a gyermekbe való átkerülése, az anya aktív fertőzőképes állapotában a 90%-ot is elérheti. A magzati fertőzés kizárólag a szülés alatt következik be, az intrauterin életben alig.

**VÉDŐOLTÁS** A védőoltás kidolgozásában alapvető jelentőségű volt az a felismerés, hogy a védettséget a kórokozó felszíni (surface) antigénjével (HBsAg) szemben termelődő ellenanyagok biztosítják, vagyis a HBsAg a protektív antigén. Oltóanyagtermeléshez az antigént kezdetben a tünetmentes antigénhordozók gyűjtött plazmájából állították elő. Ez az

Levelezési cím:

Prof. Dr. Budai József  
Gyermek Osztály  
Fővárosi Szent László Kórház,  
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.  
Telefon (36 1) 215 0219 Fax (36 1) 215 6501



oltóanyag hatékonynak bizonyult ugyan, de indokolt velem szemben a gyanakvás, hogy nem tartalmaz-e egyéb, ez ideig nem ismert kórokozót is, ami a gyűjtött savóból kerülhet bele. Ma már nincs használatban.

A modern oltóanyagokhoz a HBsAg-t géntechnológiai eljárással állítják elő. A vírusból izolálták a protektív antigén (HBsAg) termelését szabályozó génszakaszt és azt élesztősejtbe (*Saccharomyces cerevisiae*) építették be. Az ily módon preparált élesztősejt szaporodása közben nagy tömegben, gyári mértékben termeli a HBV felszíni antigénjét, amit azután tisztítás, koncentráció, majd alumínium hidroxidhoz való adszorbeálás után hoznak forgalomba, mint kész oltóanyagot. A vakcina humán eredetű komponens nem tartalmaz!

Hazánkban két HBV oltóanyag, az *Engerix B* (SmithKline Beecham) és a *H-B-Vax II*. (Merck Sharpe & Dohme); van regisztrálva, a kívánalmaknak mindkét készítmény megfelel, az adagban vannak eltérések.

Az immunizálás 3 oltásból áll. Ennek rendje általában 0, 1 és 6 hó. Különösen kritikus járványügyi körülmények között ajánlott a 0, 1 és 2 hónapban végzett, ún. gyorsított oltás; ebben az esetben azonban a 12. hónapban újabb, emlékeztető adag szükséges.

A vakcinációs védetség időtartamát illetően még nem áll rendelkezésre biztos adatok, csak a folyamatos szero-epidemiológiai felmérések alapján lehet majd megmondani, hogy van-e szükség és mikor emlékeztető oltásra.

Magyarországon jelenleg a HBsAg hordozó anyák újszülöttjeinek oltása kötelező, de oltani kell akkor is, ha az anya HBV fertőzöttség nem tisztázott. Az újszülötten 12 órán belül hiperimmun gamma-globulin adásával (*Aunativ*) passzív védelemben kell részesíteni a HBV ellen, és egyidejűleg meg kell kezdeni aktív immunizálását is. A vakcinációt az első adag után 1 és 6 hónappal kell ismételni.

Ajánlott és ingyenes még a HBV elleni oltás a foglalkozásuknál fogva különösen veszélyeztetettek számára (egészségügyiek, mentők, rendőrök, tűzoltók), valamint az epidemiológiai körülményeik miatt veszélyben lévőkre is (pl. vírushordozókkal szoros együttélésben élő kontaktok, stb.).

**A HEPATITIS-A (HAV) ELLENI VÉDŐOLTÁS** A hepatitis A vírus egy további májgyulladás okozó ágens,  $\beta$ -Taeco-oralis úton terjedő enterális kórokozó. A betegség elterjedtsége elsősor-

ban a higiénés helyzet függvénye: az alacsonyabb higiénés területeken gyakori, így a fejlődő országokban különösen, míg az iparilag fejlett területeken a korábbi évekhez képest mind ritkább; az utóbbi évtizedekben előfordulása hazánkban is egyre csökken. Az alacsony fertőzöttségű területeken a lakosság széles rétegeiben elmarad a vírussal történő átfertőződés, és mind nagyobb lesz a fogékonyak aránya. Ez pedig nem csupán a járvány kitörésének potenciális veszélyét rejti magában, hanem azt is, hogy a megelőzésre ezideig kizárólagosan alkalmazott normál immunglobulin (gamma-globulin) védőhatása – az ellenanyaggal nem rendelkező véradók növekvő aránya miatt – bizonytalanná válik.

A hepatitis-A elleni fajlagos védelem lehetősége a közel-múltban nyílt meg azáltal, hogy az aktív immunizálási kísérletek sikerrel jártak. A kórokozót előlt állapotban tartalmazó oltóanyag *Havrix* néven kerül forgalomba. Hazánkban a felnőttek oltására szolgáló *Havrix 1440* készítmény érhető el, de hamarosan kapható lesz a gyermekek számára kidolgozott, alacsonyabb antigénkoncentrációjú *Havrix 360* is.

Az oltandók körében első helyen állnak a magas endemicitású területekre utazók, különösen ha huzamosabb időn át tartózkodnak ott, és alacsony higiénés viszonyok között (vidéken, falvakban) élők. Veszélyeztetettek azok is, akik munkájuk során hepatitis-szel fertőzött betegekkel gyakran kerülnek kapcsolatba; vagy széklettel történő fertőzésnek vannak kitéve: székletvizsgálatokkal, fekáliák kezelésével foglalkoznak (laboratóriumok, szennyvíztelepek dolgozói, stb.) és akik akár átmeneti időre is kedvezőtlen higiénés körülmények közé kerülhetnek (katonák) (5).

Az oltás az oltóanyag egy alkalommal történő beadásából áll, emlékeztető oltás kb. 1 évvel később adandó. Az újraoltás körülményei (szükségesség, időpont, stb.) még nem tisztázottak.

#### IRODALOM

1. Control of viral hepatitis in Europe. (Editorial) *Viral Hepatitis* 1996; 4:4.
2. Straub I, Csohán Á, Lendvai Gy. A vírushepatitisek epidemiológiája, a járványügyi helyzet hazai sajátosságai. *Infektol Klin Mikrobiol* 1996; 3:60-65.
3. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12:433-437.
4. Hepatitis B – Az egészségügyi dolgozók legjelentősebb védőoltással megelőzhető foglalkozási fertőzése. (Editorial) *EPINFO* 1966; 3:153-154.
5. Hepatitis A vírus okozta fertőzések. (Editorial) *EPINFO* 1994; 2; 1:382-383.

## A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának munkája

BŐSZE PÉTER DR.

*A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának elnöke*

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának (MNOT) 1996. március végéig terjedő munkájáról korábban már beszámoltunk. Azóta is több tudományos ülést szerveztünk, amelyekre közös rendezvények formájában került sor.

Az Európai Rák Iskolával és a milánói Európai Onkológia Intézettel közösen rendezett European School of Oncology szimpózium: „THE PLACE OF RADIATION THERAPY IN THE MANAGEMENT OF GYNECOLOGIC MALIGNANCIES AND BREAST CANCER” csaknem teljes anyagát összefoglaló közlemények formájában a Nőgyógyászati Onkológia előző számában jelentettük meg. A rendezvény felett, amelynek 140 hallgatója volt, a Magyar Tudományos Akadémia védnökséget vállalt.

A rendezvény sikerének köszönhetően Dr. Alberto Costától, az Európai Rák Intézet igazgatójától azt a felkérést kaptuk, hogy a Bristol Myers Squibb Alapítvány által Közép-Kelet-Európa részére meghirdetett és támogatott tanfolyamot soron kívül rendezzük meg. Erre 1996. december 6-7-én került sor. A tanfolyam annak az ADVANCED SEMINAR ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY-nak felelt meg, amelyet évente Milánóban rendeznek. A tanfolyam az ún. „tanítsd a tanítót” elvre épült annak érdekében, hogy az elhangzottakat széles körben lehessen terjeszteni. Ennek megfelelően csak olyanok vehettek részt, akik kapcsolatban vannak az oktatással, és akik vállalták, hogy 5 előadást tartanak abból az anyagból, amit hallottak. Előadásukhoz anyagot és diapozitíveket biztosítottunk. A 73 résztvevő közül 30 magyar volt.

### **ADVANCED SEMINAR ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY: PROGRAM**

**OPENING** Anna Romány, (H) and Sándor Eckhardt, (H)

**EPIDEMIOLOGY** Epidemiology of cancer in Eastern Europe: special attention to cervical and ovarian cancer Witold Zatonski, (Pl)

**SURGICAL SESSION** Chairman Sergio Pecorelli, (I).

Surgery in gynecologic cancer: overview Sergio Pecorelli, (I)

Cervical cancer: prognostic factors and surgical treatment of early invasive disease (Stage IB-IIA) Péter Bősze, (H)

The place of surgery in the management of stage IIB disease László Pálfalvi, (H)

Recurrent cervical cancer: the place of exenteration Péter Bősze, (H)

Experience with the combined operative and radiation therapy CORT László Ungár, (H)

Endometrial cancer: Prognostic factors and surgical treatment of stage I and II disease Sergio Pecorelli, (I)

Ovarian cancer: prognostic factors and surgical treatment Sergio Pecorelli, (I)

### **SESSION ON RADIOTHERAPY** Chairman Luc Vanuytsel, (NI)

Radiation therapy in gynecologic oncology: overview Luc Vanuytsel, (NI)

Radiotherapy of cervical cancer Luc Vanuytsel, (NI)

The place of radiation in the management of vulvar cancer Péter Bősze, (H)

Radiotherapy of endometrial carcinoma Luc Vanuytsel, (NI)

Update on radiotherapy in ovarian carcinoma Luc Vanuytsel, (NI)

### **SESSION ON CHEMOTHERAPY** Chairman Jan Vermorken, (NI)

Recent development in the treatment of ovarian carcinoma Jan Vermorken, (NI)

The role of chemotherapy in the treatment of cervical carcinoma Jan Vermorken, (NI)

### **PRINCIPLES AND STRATEGIES IN GYNECOLOGIC CANCER TREATMENT, CONSULTATION AND CLOSING** Péter Bősze, (H)

A Társaság vendégeként hazánkba látogatott Alex Ferenczy (The Sir Mortimer B. Davis – Jewish General Hospital, McGill University Teaching Hospital, Montréal, Québec, Canada), aki a szülészeti-nőgyógyászati patológia professzora, és Gillian M. Thomas (Head, Division of Radiation Oncology, Toronto – Bayview Regional Cancer Centre, Toronto, Ontario, Canada), aki a nőgyógyászati daganatok sugárkezelésének

egyik legjelentősebb képviselője. Mindketten a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján tartottak előadást. A lehetőségért a Társaság nevében is köszönetemet fejezem ki a klinika igazgatójának, Prof. Dr. Paulin Ferencnek. Ferenczy professzor a méhnyakrák szűrés és ezen belül a citológiai vizsgálatok automatizálásának kérdését foglalta össze. Thomas dr. pedig egy részletes összefoglalóban elemezte, hogy hogyan hasznosítható a sugárkezelés a szeméremtestrák kezelésében.

Szomorúan kell megállapítani, hogy az MNOT fiatal kollegák részére kiírt pályázatára: „*Miért fontos az alap kutatás és*

*a klinikum összekapcsolása a nőgyógyászati onkológiában?*” egyetlen pályamunka sem érkezett.

**KÖZLEMÉNY** A „Nőgyógyászati Onkológia” szerkesztősége felhívja az olvasók figyelmét, hogy a kiadás tetemes költségei miatt az újságot 1997-ben nem tudja az érdeklődőknek térítés mentesen biztosítani. Az MNOT tagjai a tagsági díj fejében kapják. Azoknak, akik a Társaságnak nem tagjai, csak térítés fejében tudjuk küldeni. A lap térítési díja jelképes, az önköltség alatt van; magánszemélyek részére 1000 Ft, közületek, könyvtárak, rendelők részére 3000 Ft évente. Megrendelhető a mellékelt „Megrendelő lap” segítségével.

## KONGRESSZUSOK

1997. április 26-május 2.

10th International Meeting of Gynaecological Oncology; ESGO 10

Coimbra, Portugal

Jelentkezés: lásd meghívó a Nőgyógyászati Onkológia jelen számában.

1997. május 23.

Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága (MNOT) kilencedik tudományos ülése.

Budapest

Jelentkezés: lásd meghívó a Nőgyógyászati Onkológia jelen számában.

1997. november 13-14.

European School of Oncology training course on gynaecological oncology including breast cancer

Vienna – Austria

Jelentkezés: lásd meghívó a Nőgyógyászati Onkológia jelen számában.

1997. november 21-22.

European School of Oncology training course on molecular genetics in gynecologic and breast cancer and its clinical implications. Bridging the gap.

Budapest

Jelentkezés: lásd meghívó a Nőgyógyászati Onkológia jelen számában.

FELHÍVÁS

### *Tisztelt Olvasónk!*

A Nőgyógyászati Onkológia szerkesztősége felhívja az olvasók figyelmét, hogy a kiadás tetemes költségei miatt az újságot 1997-ben nem tudja az érdeklődőknek térítésmentesen biztosítani. A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága tagjainak az 1000 Ft tagdíjban benne foglaltatik. Azoknak, akik a Társaságnak nem tagjai, csak térítés fejében tudjuk küldeni.

A lap térítési díja jelképes, az önköltség alatt van; magánszemélyek részére 1000 Ft, közületek, könyvtárak, rendelők részére 3000 Ft évente. Megrendelhető a mellékelt „Megrendelőlap” segítségével.

Szerkesztőség

# Pimafucin®

## a vulvovaginalis candidosis kezelésében



- Széles spektrumú gombaellenes aktivitással rendelkezik
- A natamycin gyors fungicid aktivitást fejt ki a Candida fajokkal szemben (az imidazolok csak fungistaticusak)
- Gyors tünetmentesedéshez vezet
- Nem szenzibilizál
- Terhes nőknek is adható
- A normál hüvelyi baktérium flórát nem befolyásolja



### Pimafucin hüvelytabletta - alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 25 mg natamycinum hüvelytablettánként  
**Javallatok:** Candida albicans és/vagy Trichomonas vaginalis okozta vaginitis  
**Alkalmazás:** Naponta 1 hüvelytablettát 20 napon át vagy pedig 2-szer 1 hüvelytablettát 10 napon át a gyógyszerhez mellékelte applikátorral a hüvelybe kell mélyen felvezetni. A kezelést lehetőleg rögtön a menstruációt követően kell megkezdeni. Terhesség esetén és menopauzában a kezelés bármikor elkezdhető. A tablettát fekvő helyzetben kell mélyen a hüvelybe felhelyezni. Behelyezés előtt ajánlatos a tablettát vízzel megnedvesíteni. Az optimális terápiás hatás érdekében a kezelés alatt az irrigálás mellőzendő.  
**Ellenjavallat:** Nincs  
**Mellékhatás:** Ritkán irritációt okozhat.  
**Csomagolás:** 20 hüvelytabletta + applikátor  
**Rendelhetőség:** Csak vényre adható ki.  
**Előállító:** Yamanouchi Europe bv. Hollandia

 **Yamanouchi**

Yamanouchi Europe bv  
Magyarországi Képviseleti Iroda  
H 1051 Budapest, Október 6. u. 7.  
Tel.: 1187-238 Fax: 1188-546

ZOFRAN<sup>®</sup>  
ONDANSETRON

# Újra önfeledten játszani...

Zofran az egyetlen 5 HT<sub>3</sub> receptorantagonista hányás csillapító,  
mely széles indikációs területen (kemo- és radioterápia, postoperatív hányás)

- kisgyermekektől
- egyénre szabott (flexibilis)  
gazdaságos terápiában  
alkalmazható

csomagolás, hatáserősség:

Zofran inj.

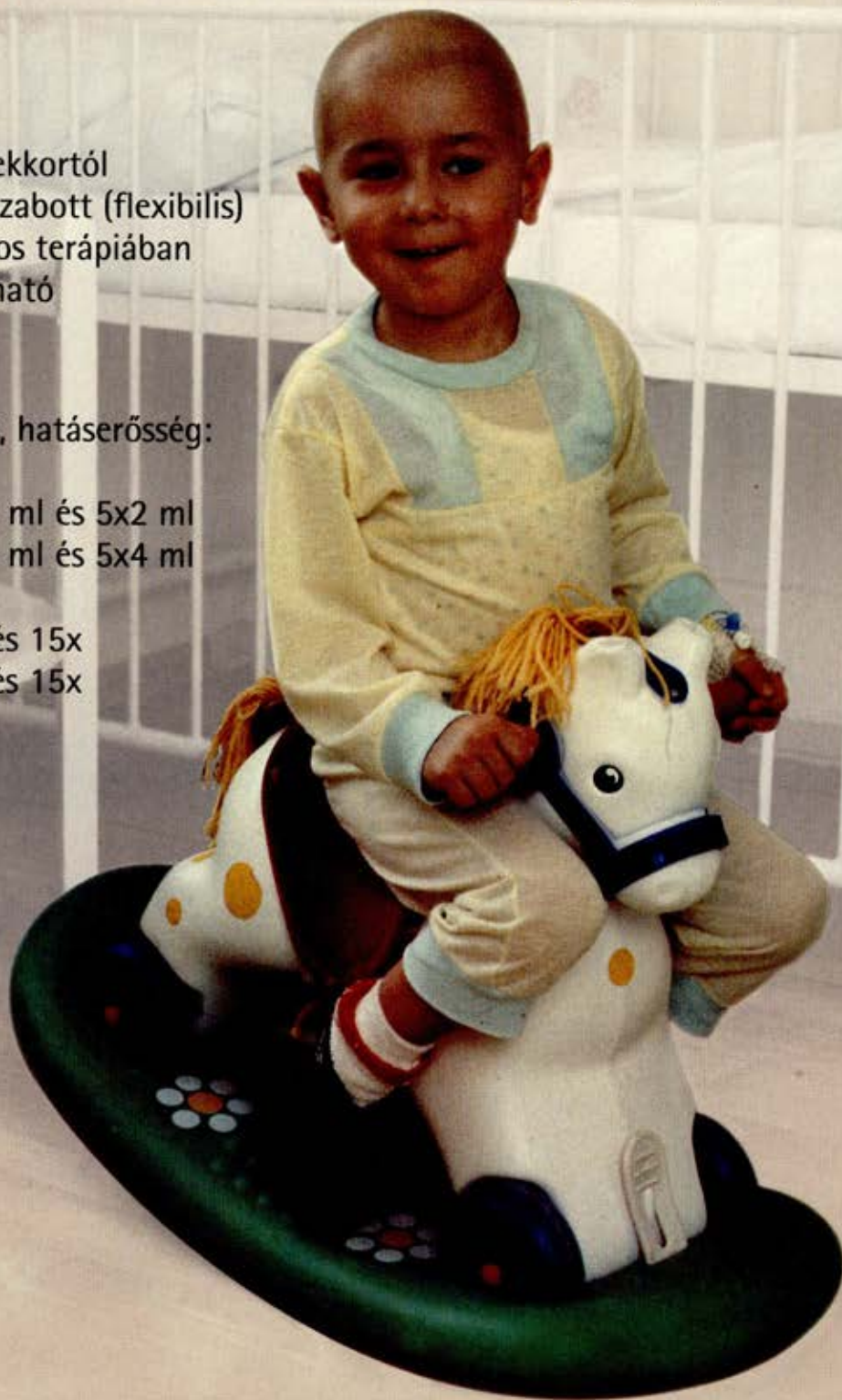
4 mg 1x2 ml és 5x2 ml

8 mg 1x4 ml és 5x4 ml

Zofran tbl.

4 mg 6x és 15x

8 mg 6x és 15x



GlaxoWellcome

Bővebb információért forduljon: GlaxoWellcome Kft. 1065 Budapest, Révay u. 10.  
Tel.: 269-11-55 fax.: 269-11-61



• A tamoxifen nem-steroid, antiösztrogén hatású trifenil-etilén származék.

• Ösztrogén receptorokhoz kötődik és így gátolja az ösztradiol kötődését. Receptorokhoz kötődve, bizonyos szövetekben pl. emlőben antiösztrogénként (daganat-ellenes szerként) viselkedik, másokon (csont-, szív-érrendszer, méhnyálkahártya, stb.) enyhe ösztrogén hatású.

• Elsősorban postmenopauzában levő nők emlőrákjának kezelésére szolgál.

• Az előrehaladott vagy áttétes kórképek esetén elősegíti az emlőrák progressziójának megelőzését, meghosszabbítja a beteg életét és javítja életminőségét.

• Tartós adásával a postmenopauzális emlőrákos betegek csonttritkulása és szív-érrendszeri megbetegedései megelőzhetők.

## Zitazonium®

10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

### Javallatok:

Előrehaladott emlőcarcinoma, emlőcarcinoma műtétet követő adjuváns kezelésére.

**Ellenjavallatok:** Tamoxifen iránti túlérzékenység, terhesség és szoptatás. Súlyos májfunkciózavar, anamnézisben szereplő vagy fennálló súlyos thromboemboliás megbetegedés.

**Adagolás:** Ajánlott napi adagja 20 mg. Ennél magasabb dózisok alkalmazásakor a pozitív hatás fokozódása vitatott. 30-40 mg-os napi dózisok alkalmazása elsősorban az előrehaladott emlőrák kezelése során megkísérlehető.

**Mellékhatások:** A rövid kezelési periódusok alkalmazásakor a leggyakrabban fellépő mellékhatások az étvágytalanság, émelygés, hányinger, hányás, hõhullámok. Tartós kezelés során leírtak vérszavarokat, májkárosodást, thromboemboliás megbetegedést, látási zavarokat. Előfordulhat a méhnyálkahártya túltengése és méh-polyp kialakulása. Fokozódhat a méhnyálkahártyarák kialakulásának veszélye.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Együttadása kerülendő allopurinollal (májfunkciózavar léphet fel) és kumarinszármazékokkal (antikoaguláns hatás fokozódhat).

**Figyelmeztetés:** A kezelés csak a tumorelles kemoterápiában jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A tartós kezelés esetén csak rendszeres szakorvosi kontroll mellett alkalmazható. Minden egyes rendellenes menstruációs vagy hüvelyi vérzés és/vagy váladékozás, továbbá alhasi fájdalom azonnali szakirányú kivizsgálást, illetve kezelést igényel. Premenopauzában történő alkalmazáskor a kezelés előtt a terhességet ki kell zárni és a kezelés során megfelelő (nem hormonális) fogamzásgátlást kell alkalmazni. Részletes információt lásd az alkalmazási előírásban!



EGIS Gyógyszergyár RT.  
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.  
Orvosi Kommunikációs Osztály  
Telefon: 262-5701

# 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@mail.mata.v.hu). Authors are encouraged to e-mail their manuscripts or submit them on a disk with adequate labeling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy print-out must be sent, 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 communications 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 and 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. Onnis (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 others should be abbreviated according to 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 appropriate caption. All abbreviations should be explained in a footnote.

**FIGURES** The original illustrations and the line drawings should be submitted and numbered with 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 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 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@mail.mata.v.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) kérjük küldeni. A kéziratok anyagát a számítógépes szerkesztés megkönnyítése és a szerkesztésből eredő hibaforrások csökkentése céljából kérjük, hogy amennyiben erre a szerzőknek lehetőségük van, egy megfelelően jelzett mágneslemezen (3 1/2 disk, IBM MS-DOS) is küldjék el. Mágneslemez helyett a kéziratok anyaga E-mail-en is küldhető (E-mail: bosze@mail.matav.hu). Az eredeti kézirat minden esetben szükséges. A kéziratokat kísérelő levéllel együtt kell küldeni.

**KÍSÉRŐ LEVÉL** A kísérelő levél tartalmazza a szerzők nevét, a közlemény címét és a levelező szerző adatait (név, munkahely, postacím). A kísérelő levél 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 kísérelő levél aláírásával kijelenti továbbá, hogy a kézirat közlését a társ szerzők a kéziratban foglaltak szerint jóváhagyták, „személyes közlésbe” (personal communication) az idézett szerző beleegyezett, és, hogy a szerzők a szerzői jogot átruházzák a szerkesztőségre.

**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 használunk. 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.

**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 rövidített címet, amely ne legyen hosszabb, mint 50 karakter, és a levelező szerző postacímét, telefonszámát.

**A MÁSODIK OLDAL** egy magyar nyelvű összefoglalót és 3-4 kulcsszó tartalmazzon. A kulcsszavak csak az Index Medicus Medical Subject Headings szavai lehetnek. A harmadik oldalon az összefoglalónak és a kulcsszavaknak 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 kell tagolni. Esetismertetés esetén a közleményt bevezetés, esetismertetés, megbeszélés és irodalom részekre bontsuk. 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 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: Dospod 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, amelyet az Index Medicus tartalmaz, alkalmazzuk. A Nőgyógyászati Onkológia rövidítése: Nőgyógy Onkol.

A KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS- az irodalom után írjuk.

**TÁBLÁZATOK** A szövegben a táblázatok számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk pl. (1. táblázat, Table 1). A táblázatok, a táblázat felett megszámozva külön oldalakon 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 azonban színes képet is elfogadunk. A rajzolt ábrák fekete tintával fehér háttér előtt készüljenek. Az ábra aláírásokat 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.

**HELYESÍRÁS** Törekedjünk magyar orvosi kifejezések használatára, az idegen kifejezéseket, amikor csak lehet, kerüljük el. Az orvosi kifejezések magyarosítása 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 kell alkalmazni a magyaros vagy klasszikus írásmódot. Angol nyelvű szövegben az angol és az amerikai helyesírás is alkalmazható.

# EGY ÚJ ORVOSI FOLYÓIRAT BEJELENTÉSE

## CME JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Editor-in-Chief *Péter Bősze*

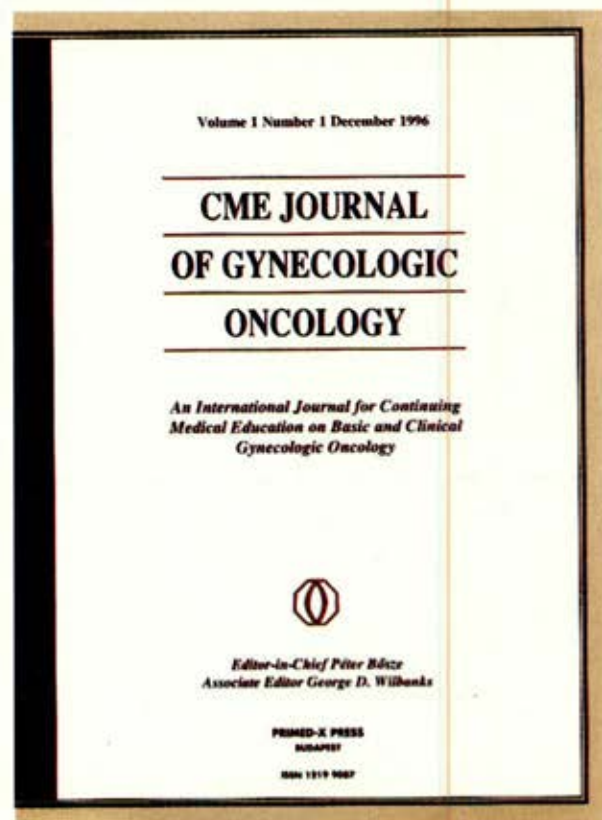
Associate Editor *George D. Wilbanks*

Egy új orvosi tudományos lap megszületése mindig nagy öröm, különösen akkor, ha az hazánkban születik, és innen kívánja a világ útjait járni. A CME (Continuing Medical Education) Journal of Gynecologic Oncology egy nemzetközi, független, nem nyereség-érdekelt, orvostovábbképző újság, amelyet a Nőgyógyászati Rák Alapítvány hozott létre. Az újság a hazánkban még kellően nem elterjedt, ún. folyamatos orvostovábbképzés szellemében készül. Fejezetekből áll, és minden fejezet egy témával foglalkozik, amelyeket részletekbe menően tárgyal. Ugyanarról a témáról többen is írnak, vagyis sok az ismétlés. Ez nem csak a tanulást segíti, hanem lehetőséget biztosít arra, hogy egyazon téma több nézőpontból is megvilágításba kerüljön. Minden fejezetnek van egy szerkesztője, aki bevezetőjében rámutat a téma ellentmondásaira, és rövid történeti áttekintést ad, a fejezet végén pedig összefoglalóan írja le a jelenlegi álláspontot, és egy rövid gyakorlati útmutatót, irányvonalat nyújt. Az újság eredeti közleményeket nem közöl, a szerzők felkéréses alapon működnek közre. Új szerkezete és rangos szerkesztősége reményt ad arra, hogy helyet talál magának a meglehetősen telített piacon, és sikert arat. Megvalósulása sokban hozzájárulhat ahhoz, hogy Magyarország a nőgyógyászati onkológia egyik központjává váljon.

A CME Journal of Gynecologic Oncology megrendelhető a kiadótól (PRIMED-X KIADÓ) a mellékelt megrendelőlapok elküldésével.

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Hugh H. Allen, London, Ontario, Canada, Attila Artner, Budapest, Hungary, Robert C. Bast, Jr., Houston, Texas, USA, Jan P. A. Baak, Amsterdam, The Netherlands, Uziel Beller, Jerusalem, Israel, John L. Benedet, Vancouver, Canada, Andrew Berchuck, Durham, North Carolina, USA, Jonathan S. Berek, Los Angeles, California, USA, Jan Bonte, Leuven, Belgium, Peter Boyle, Milan, Italy, Filippo de Braud, Milan, Italy, Iberto Costa, Milan, Italy, William T. Creasman, Charleston, South



Carolina, USA, Daniel Dargent, Lyon, France, Santiago Dexeus, Barcelona, Spain, Christian Dittrich, Vienna, Austria, Sándor Eckhardt, Budapest, Hungary, Nina Einhorn, Stockholm, Sweden, Alex Ferenczy, Montreal, Canada, Harold Fox, Manchester, UK, Arlan F. Fuller, Jr., Boston, Massachusetts, USA, David M. Gershenson, Houston, Texas, USA, Gerald Gitsch, Vienna, Austria, André Gorins, Paris, France, John M. Grant, Hamilton, UK, Stefano Greggi, Rome, Italy, Richard H. Greiner, Bern, Switzerland, Neville F. Hacker, Paddington, NSW, Australia, A. Peter M. Heintz, Utrecht, The Netherlands, Robert D. Hilgers, Louisville, Kentucky, USA, Michael Höckel, Mainz, Germany, Charles A. F. Joslin, Leeds, UK, János Károvi, Budapest, Hungary, Peter Kenemans, Amsterdam, The Netherlands, Sándor Kerpel-Fronius, Budapest, Hungary, Tiziano Maggino, Padova, Italy, Javier F. Magrina, Scottsdale, Arizona, USA, John M. Monaghan, Gateshead, UK, C. Paul Morrow, Los Angeles, California, USA, Sung-Eun Namkoong, Seoul, Korea, Jan Neijt, Utrecht, The Netherlands, James Neisler, Toledo, Ohio, USA, Heung-Tat Ng, Taipei, Taiwan, Edit Oláh, Budapest, Hungary, Carlos F. de Oliveira, Coimbra, Portugal, Antonio Onnis, Padua, Italy, Robert F. Ozols, Philadelphia, Pennsylvania, USA, László Pálfalvi, Budapest, Hungary, Guillermo R. di Paola, Buenos Aires, Argentina, Tchan Kyu Park, Seoul, Korea, Sergio Pecorelli, Milan, Italy, Albrecht Pfeleiderer, Freiburg, Germany, K. Shanti Raju, London, UK, Peter E. Schwartz, New Haven, Connecticut, USA, Marku Seppälä, Helsinki, Finland, Kristjan Sigurdsson, Reykjavik, Iceland, Hajime Sugimori, Saga, Japan, Chris Theodossiou, New Orleans, Louisiana, USA, Gillian M. Thomas, Toronto, Ontario, Canada, Claes Tropé, Oslo, Norway, Hajime Uchida, Kanazawa, Japan, László Ungár, Budapest, Hungary, Ignace Vergote, Leuven, Belgium, Jan B. Vermorken, Amsterdam, The Netherlands, Maurice J Webb, Rochester, Minnesota, USA, Raimund Winter, Graz, Austria

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

# MEGRENDELŐLAP

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

ISSN 1219-9079

Kérem, hogy egy mintapéldányt postázzanak a címemre

Elő szeretnék fizetni

1997

Magánszemély 1000 Ft+Áfa 12%

Intézmény 3000 Ft+Áfa 12%

Kérem küldjenek a címemre csekket

Számla után átutalással fizetek

Bankkártyával fizetek

Visa/MasterCard/American Express/  
JCB/Eurocard

Név .....

(A bankkártyának megfelelően)

Cím .....

.....

.....

..... Fax .....

.....

E-mail ..... Dátum .....

.....

.....

Aláírás .....

(A bankkártyának megfelelően)

Kártyaszám

Érvényes  /

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

# MEGRENDELŐLAP

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

ISSN 1219-9079

Kérem, hogy egy mintapéldányt postázzanak a címemre

Elő szeretnék fizetni

1997

Magánszemély 1000 Ft+Áfa 12%

Intézmény 3000 Ft+Áfa 12%

Kérem küldjenek a címemre csekket

Számla után átutalással fizetek

Bankkártyával fizetek

Visa/MasterCard/American Express/  
JCB/Eurocard

Név .....

(A bankkártyának megfelelően)

Cím .....

.....

.....

..... Fax .....

.....

E-mail ..... Dátum .....

.....

.....

Aláírás .....

(A bankkártyának megfelelően)

Kártyaszám

Érvényes  /

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

# MEGRENDELŐLAP

## NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

ISSN 1219-9079

Kérem, hogy egy mintapéldányt postázzanak a címemre

Elő szeretnék fizetni

1997

Magánszemély 1000 Ft+Áfa 12%

Intézmény 3000 Ft+Áfa 12%

Kérem küldjenek a címemre csekket

Számla után átutalással fizetek

Bankkártyával fizetek

Visa/MasterCard/American Express/  
JCB/Eurocard

Név .....

(A bankkártyának megfelelően)

Cím .....

.....

.....

..... Fax .....

.....

E-mail ..... Dátum .....

.....

.....

Aláírás .....

(A bankkártyának megfelelően)

Kártyaszám

Érvényes  /



**PRIMED-X KFT.**

1301 BUDAPEST  
POSTAFIÓK 46.



**PRIMED-X KFT.**

1301 BUDAPEST  
POSTAFIÓK 46.



**PRIMED-X KFT.**

1301 BUDAPEST  
POSTAFIÓK 46.



**CÉLKITÜZÉS ÉS INFORMÁCIÓ** A **Nőgyógyászati Onkológia** a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja. Azzal 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 orvostudománynak ezen a területen 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 nemiszervek, az emlők és a határterületek daganatos megbetegedéseivel, valamint az ezekhez kapcsolódó általános, elméleti és gyakorlati kérdésekkel foglalkozik. Tárgyalja továbbá a nőgyógyászati onkológiát, mint szakmát, beleértve a szervezési, a képzési és anyagi megfontolásokat is. A lap eredeti, összefoglaló és szerkesztőségi közleményeket, eset ismertetéseket és beszámolókat közöl. Különös hangsúlyt fektet a képzésre, amelyet nemcsak elméleti, de gyakorlati szinten is meg kíván valósítani. Orvostörténeti ismertetéseket ad annak tudatában, hogy nincs jelen és jövő a gyökerek ismerete nélkül. Társasági hírek, kritikák, megemlé-

**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

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 emphases 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, paper written in English will also be accepted.

The original manuscript together with a coverage 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@mail.mata.v.hu). The authors are encouraged to E-mail their manuscripts or submit the article on a 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 communications 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.

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 emphases 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, paper written in English will also be accepted.

The original manuscript together with a coverage 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@mail.mata.v.hu). The authors are encouraged to E-mail their manuscripts or submit the article on a 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 communications 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** represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors and the Publisher.

