



NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos tudományos folyóirata

Főszerkesztő: Bősze Péter dr. Szerkesztő: Barabás Terézia

TARTALOM

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Szeméremtest hámbeli laphámrákja
(vulva intraepithelialis neoplasia, VIN):
jelenlegi fejlemények 3
Ron W. Jones, M.D.

- Az emlőrák gyógyszeres kezelésének
jelenlegi helyzete 15
*Pusztai Lajos dr., Tanyi János dr.,
Hortobágyi Gábor N. dr.*

- A rákos betegek termékenységének
és petefészek működésének megőrzése
vagy a petefészekszövetek mélyhűtése - legújabb álláspont 27
Zeev Blumenfeld, M.D.

FOLYAMATOS ORVOSTOVÁBBKÉPZÉS

- Az immunitás modern szemlélete (1) 45
Szilágyi Ibolya dr., Szemere Pál dr.

- A genetika alapjai 59
Kozinszky Zoltán dr.

SZÓCSISZOLÁS

- Javaslat az immunológiával és határterületeivel
kapcsolatos angol és latin kifejezések
magyar megfelelőinek kialakítására, megalkotására 68
Bősze Péter dr., Grétsy Zsombor dr.

ELŐZETES ISMERTETŐ

- The 1st EAGC Educational World Congress
on Gynecologic Oncology 75

KÖNYVISMERTETŐ

- Dr. Telekes András és Dr. Horváth Zsolt:
A daganatos fájdalom csillapítása 78
Ruzsa Ágnes dr.

**A Magyar
Nőgyógyász
Onkológusok
Társaságának
vezetősége**

ÖRÖKÖS TISZTELETBELI ELNÖK

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

ELNÖK

Prof. Dr. Bösze Péter

JÖVENDŐBELI ELNÖK

Dr. Ungár László

FŐTITKÁR

Prof. Dr. Szabó István

PÉNZTÁROS

Dr. Karácsony István

TAGOK

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



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

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

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

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

ALAPÍTÓ ÉS FŐSZERKESZTŐ

Prof. Dr. Bösze Péter

Founding Editor and Editor-in Chief

TISZTELETBELI FŐSZERKESZTŐ

Prof. Dr. Gáti István

Honorary Editor-in Chief

SZERKESZTŐ

Barabás Terézia

Editor

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Editorial Board

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

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

Előfizetés. Előfizetési díj egy évre közületeknek 3000 Ft + 12% áfa.

A magyar kollégák térítésmentesen kapják. Ez a szám a Belvárosi-Lipótvárosi Vagyongazdálkodó Rt. támogatásával került kiadásra.

Hirdetés. Tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz.

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

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

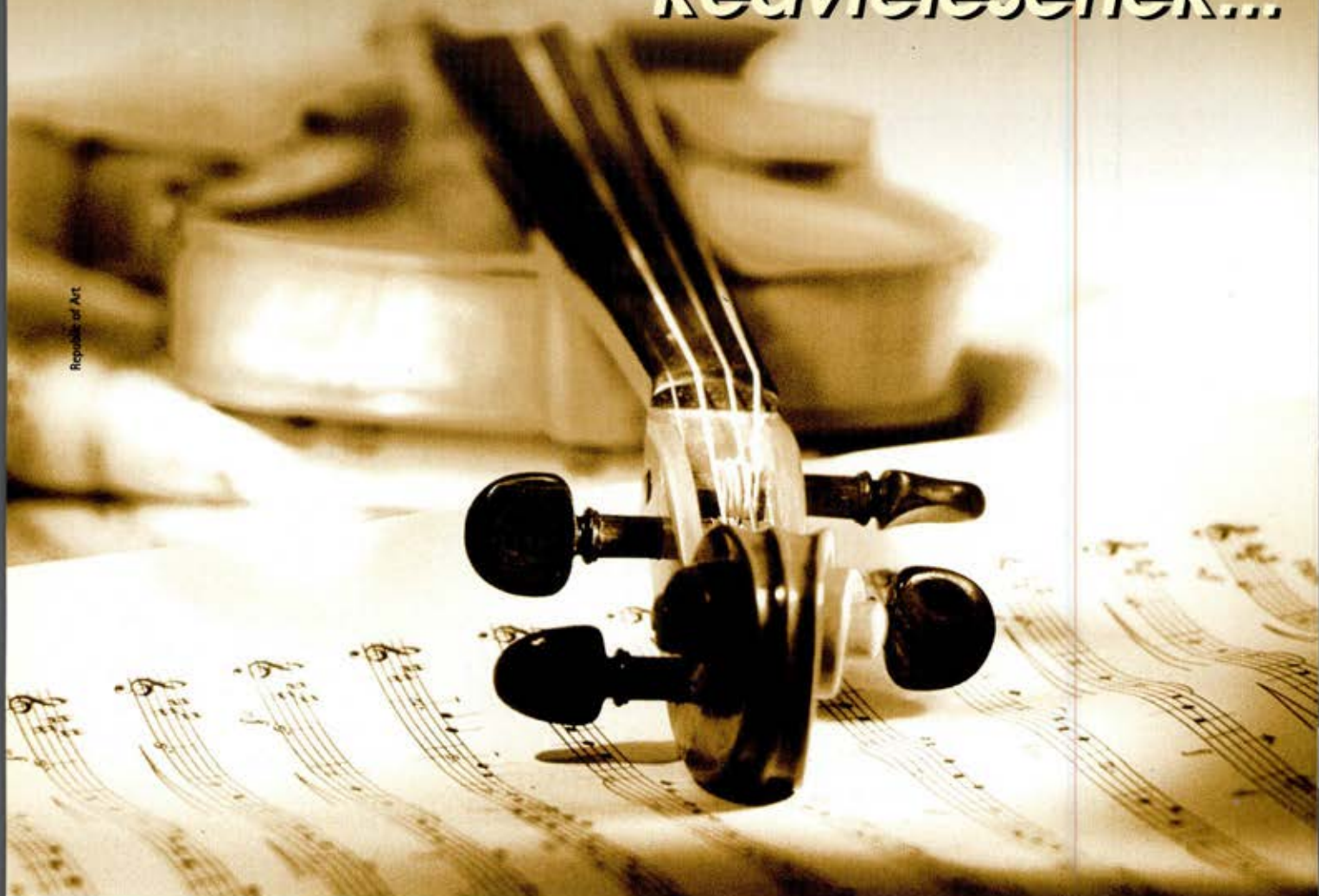
Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists

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

CONTENTS

REVIEW ARTICLES	Vulval intraepithelial neoplasia: current perspectives <i>Ron W. Jones, M.D.</i>	3
	Current status of the cytotoxic treatment of breast cancer <i>Lajos Pusztai, M.D., János Tanyi, M.D., Gabriel N. Hortobagyi, M.D.</i>	15
	Preservation of fertility and ovarian function or ovarian tissue cryopreservation in cancerous patients - state of the art <i>Zeev Blumenfeld, M.D.</i>	27
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	Basic immunology for clinicians (1) <i>Ibolya Szilágyi, M.D., Pál Szemere, M.D.</i>	45
	Principles of genetics <i>Zoltán Kozinszky, M.D.</i>	59
WORD-FORMATION	<i>Péter Bősze, M.D., Zsombor, Grétsy M.D.</i>	68
FORTHCOMING MEETINGS	The 1st EAGC Educational World Congress on Gynecologic Oncology <i>October 10-12, 2002 Budapest, Hungary</i>	75
BOOK REVIEW	Pain killing of cancer patients <i>András Telekes, M.D., Zsolt Horváth, M.D.</i>	78

Gondtalanul élhet kedvtelésének...



Életünk során mindannyian arra törekszünk, hogy magunk, családunk és gyermekeink jövőjét megalapozzuk, valóra vált álmainkat, értékeinket megőrizzük az utánunk következő generációk számára. Célkitűzéseink eléréséhez olyan társakra van szükségünk, akikhez bizalommal fordulhatunk és hosszú távon ragaszkodunk.

A Raiffeisen Private Banking a magánpénzügyek kezelésében teljes körűen áll rendelkezésére, biztosítva az Ön igényeihez igazodó egyedi megoldásokat és diszkréciót. Felelősséggel átérezve értékei fontosságát munkánkkal arra törekszünk, hogy vagyona gyarapítása mellett kedvteléseinek is gondtalanul élhessen!

VELÜNK KÖNNYEBB



**Raiffeisen
BANK**

www.raiffeisen.hu
Hívja a 484 42 22-es telefonszámot!

Private Banking

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Szeméremtest hámbeli laphámrákja (vulva intraepithelialis neoplasia, VIN): jelenlegi fejlemények

RON W. JONES, M.D.

Department of Gynaecological Oncology, National Women's Hospital, Auckland

A FORDÍTÓ BEVEZETŐJE Bálega János dr., Semmelweis Egyetem, I sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A szerző kitűnően foglalja össze a manapság is számos vitának helyet adó betegségnek, a szeméremtest hámbeli laphámrákjának – a vulva intraepithelialis neoplasianak (VIN) – kérdéskörét. A közleményben a VIN klinikumában és kezelésében összegyűlt tapasztalatokat állítja szembe a betegség biológiai viselkedésére vonatkozó tudományos eredményekkel.

Kiemelendő, hogy a szerző – aki ugyan az angolszász iskola képviselője, ahol a kolposzkópia elterjedése nem olyan mértékű, mint pl. a német nyelvterületeken vagy hazánkban – közleményében több alkalommal is hangsúlyozza a kolposzkópos vizsgálat fontosságát a VIN kórismézése és kezelése során. Rámutat arra, hogy a kolposzkópos vizsgálatnak az egész szeméremtestre és a végbélnyílás körüli területre is ki kell terjednie.

A közleményben szintén nagy hangsúlyt kap az a tény, hogy a VIN3 mellett észlelt ún. „rejtett” korai rák igen magas arányban (20%) mutatható ki. Ez a tény felhívja a figyelmet a szövettani vizsgálatok elengedhetetlen voltára, valamint arra, hogy a szövetpusztító kezelési módszerek (mint, pl. a lézergőzölgtetés) nem feltétlenül tekinthető a VIN legjobb kezelési módjának. A szerző megemlíti ugyan a lézerkezelés előtt elvégzendő, ún. „feltérképező kimetszést” („mapping biopsy”), de ez a fajtájú szöveti mintavétel nem tekinthető olyan értékűnek, mint a sebészi kimetszéssel nyert szövetminta, ahol az elváltozás minden részét górcső alá lehet venni.

Összességében elmondható, hogy a cikk útmutatást ad a VIN-ben szenvedő betegek ellátására. A kezelés során fel kell használni a nagy esetszámot felvonultató tanulmányok eredményeit, de végeredményben egyénre szabott kezelést kell alkal-

mazni. A VIN-ben szenvedő beteg színvonalas ellátása érdekében meg kell találni a helyes egyensúlyt a szervkimélő és a kiterjesztett műtéti megoldások között.

ÖSSZEFOGLALÁS A szeméremtest hámbeli laphámrákja (vulva intraepithelialis neoplasia, VIN) számos szempontból az ellentmondások betegsége. Sokformájú klinikai megjelenése, bizonytalan és változó kóroktana, a kiújulás gyakorisága és bizonyos esetekben a kezelés során felmerülő nehézségek miatt a VIN folyamatos kihívást jelent a nőgyógyászok számára. Jelentősége döntően az általa okozott panaszokban rejlik, illetve abban, hogy szeméremtestrák, azaz az alaphártyát áttörő daganattá képes fejlődni. Régen számos elnevezéssel illették, mely meglehetősen zavarta a tájékozódást. Ezért egy egységes felosztás került bevezetésre, mely magában foglalja az elszarusodó (VIN1-3) és az el nem szarusodó (Paget-kór és a melanoma in situ) formákat is. A VIN biológiai viselkedését illetően ellentmondók a vizsgálatok adatai. Sokak szerint, pl. a VIN1 az esetek nagy többségében nem is tekinthető hámbeli laphámráknak. A kezelési irányelvek sem egységesek, a lehetőségek a tünetmentes elváltozások szoros megfigyelésétől a szövetpusztító eljárásokon (lézergőzölgtetés, fagyasztás) és a gyógyszeres kezeléseken keresztül a csontkító műtétekig (szeméremtest-eltávolítás) terjednek. A szövettani vizsgálat fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni, mert az elváltozás gyakran (20%) társul klinikailag nem felismerhető – „rejtett” – korai rákkal. A VIN3 megfelelő kórismézésével és kezelésével a szeméremtestrák kialakulása sok esetben megelőzhető. A betegség szűrése nem megoldott. A kezelt betegek megfelelő szakember által végzett folyamatos ellenőrzése a beteg egész életében szükséges.

Kulcsszavak szeméremtest hámbeli laphámrák, VIN, vulva intraepithelialis neoplasia, lézerkezelés, sebészi kimetszés, rejtett szeméremtestrák, nyomonkövetés

Levelezési cím:

Ron W. Jones, M.D.

Gynaecology Service

National Women's Hospital

Green Lane Site, Privat Bag 92 189, Auckland, New Zealand

Távbeszélő: (64 9) 638 9909 Távmásoló: (64 9) 638 8164

BEVEZETÉS A szeméremtest hámbeli laphámrákja (vulva intraepithelialis neoplasia, VIN) sokformájú klinikai megjelenése, bizonytalan és változó kóroktana, a kiújulás gyakorisága és bi-

zonyos esetekben a kezelés során felmerülő nehézségek miatt folyamatos kihívást jelent a nőgyógyászok számára. A VIN-ben szenvedő betegek az orvosi szakma számos képviselőjéhez fordulnak betegségükkel, és az orvosok is mind különbözőképpen világítják meg az állapotot. A VIN jelentősége döntően az általa okozott panaszokban rejlik, illetve abban, hogy szeméremtest-rákká, azaz az alaphártyát áttörő daganattá, képes fejlődni.

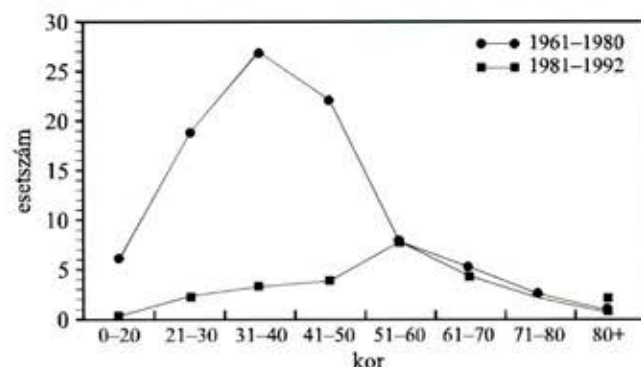
Az International Society for Study of Vulvovaginal Diseases és az International Society of Gynaecological Pathologists egyaránt hangsúlyozta a korábbi, megtévesztő elnevezések megszüntetésének fontosságát, és a VIN-nek, mint egyedüli kifejezésnek a bevezetését. A VIN magában foglalja az elszarusodó és az el nem szarusodó formákat (1. táblázat). Az utóbbihoz tartozik a Paget-kór és a melanoma in situ is. Az el nem szarusodó elváltozásokkal a jelen közlemény keretében nem foglalkozunk.

1. táblázat. A szeméremtest hámbeli daganatainak (vulva intraepithelialis neoplasia, VIN) felosztása

A szeméremtest laphám eredetű hámbeli daganatai	
VIN1	enyhe-fokú rendellenesség
VIN2	közepes-fokú rendellenesség
VIN3	súlyos-fokú rendellenesség (carcinoma in situ)

A szeméremtest nem laphám eredetű hámbeli daganatai	
Paget-kór	
Melanoma in situ	

Három évtizeddel ezelőtt a VIN ritka betegség volt, amely főként az élet késői szakaszaiban jelentkezett. Azóta a betegség előfordulási gyakorisága – különös tekintettel a fiatalabb korosztályra – jelentősen megnőtt (1-3). Osztályunkon a VIN-ben szenvedők átlag életkora 52,7-ről 35,8 évre csökkent (1. ábra) (2). A VIN gyakoribb előfordulása párhuzamot mutat a méhnyak hámbeli laphámrákjának (cervicalis intraepithelialis neoplasianak, CIN) gyakoribb előfordulásával, és összefüggésbe hozható a nemi élet megváltozott szokásaival, a humán papillomavírus (HPV) fertőzések és a dohányzás elterjedésével.



1. ábra. A betegek átlagos életkora a VIN3 kórismézésekor (Jones and Rowan. Obstet Gynecol 1994; 84:741, engedélyvel)

KLINIKAI KÉP A VIN-ben szenvedő nők leggyakrabban szeméremtesti viszketésre, érzékenységre, duzzanatra és fájdalmas

közösülésre panaszkodnak. A betegség gyakran összetéveszthető gombás fertőzéssel (candidiasis), illetve, amennyiben növedékek is jelen vannak, a hegyes függőlyel (condylomatosis). A betegek 20%-a azonban panaszmentes, s az elváltozás csak a nőgyógyászati vizsgálat során kerül felismerésre. Az is gyakran előfordul, hogy a beteg későn fordul orvoshoz.

VIN3 esetében a klinikai kép különösen változatos lehet. Ezek az elváltozások a szabad szem számára nem mindig láthatóak, de kolposzkóppal (vulvoszkópia) vagy egy egyszerű nagyító használatával felismerhetők. A nagyítós vizsgálat főként a kisméretű, többgócú elváltozások, a kóros érrajzolatok és egyéb rejtett elváltozások felismerését segítheti elő, amelyek a korai szövetbetörés első jelei is lehetnek. Nagyítással a szabálytalan érrajzolat elsősorban a vöröses elváltozásokban válhat láthatóvá, jóllehet a bőr szaranyag tartalma gyakran korlátozza a kóros érrajzolat megítélését. A nagyítás alkalmazása segít továbbá a célzott szövetmintavétel tájékozódásában is. Az 5%-os ecetsav alkalmazása bizonyos esetekben (vöröses elváltozások) javítja az elváltozás láthatóvá tételét, máskor viszont megzavarja a klinikai képet a klinikailag nem észlelhető HPV-fertőzések megjelenítésével, amelyek klinikai jelentősége elhanyagolható. Stefanon és De Palo (4) a szeméremtest nagyítós vizsgálatát, a vulvoszkópiát, nem találták megbízható eljárásnak a magas-fokozatú VIN-nek a HPV-fertőzés bizonyos, klinikailag nem látható (foltos) és klinikailag is megmutatkozó (szemölcsös), formáitól történő elkülönítésében. Ugyanakkor megállapítják, hogy az eljárással a szeméremtesti elváltozások jól felismerhetők, és kiterjedésük megállapítható. A toluidinkék festés érzékeny eljárás a VIN3 kimutatására, a szeméremtesti laphám túltengés (hyperplasia) azonban hamis pozitív eredményt adhat.

A VIN a szeméremtest bármely részén és a húgycső körüli, illetve végbél körüli bőrfelületen is előfordulhat. Az elváltozás betejedhet a végbélnyíláson belülről a végbélcsatornába (canalis analis) és a hüvelybe, és kiterjedhet a far és a csípő szomszédos területeire. Az elváltozás lehet festékes, vörös, fehér, vagy kevert színű, lehet lapos, dudoros (papularis) vagy szemölcsös. Fiatalabb korban gyakrabban találkozunk több gócból elhelyezkedő elváltozásokkal, míg az egygócú elhelyezkedés az idősebb betegek jellemzője.

A VIN-ben szenvedő betegek 50%-ának kórtörténetében szerepel korábbi vagy egyidejűleg fennálló, a nemi szervek más területén előforduló hámbeli elváltozás, leggyakrabban CIN. Ezért a VIN kórismézésekor az alsó nemi szervek egész területét és a végbélkörüli tájékot is alaposan meg kell nézni kolposzkóppal, és fontos a méhnyak sejtkenet vizsgálata is (2, 6).

A legjelentősebb elváltozások kimetszése helyi érzéstelenítésben, 4 mm-es, ún. „átlukasztó” („punch”) kimetszés formájában végzendő el. Kiterjedt elváltozások esetében többszörös, úgynevezett feltérképező („mapping”) szövetmintavétel végzése szükséges. A kimetszés előtt végzett fénykép felvétel vagy

az elváltozás lerajzolása segítséget nyújthat a kiterjedt, a nehezen kezelhető vagy a kiújuló esetek kezelése során. A próbaki-metszéssel igazolt VIN esetek 18-22%-ában a műtéttel eltávolított szövetmintákban „rejtett” (occult) szeméremtestrák figyelhető meg (7-9).

Az immunrendszer veleszületett vagy szerzett csökkent működése, illetve gyógyszeres gátlása esetén jelentősen megemelkedik a nemi szervek rákelőző állapotainak és rosszindulatú daganatainak előfordulási gyakorisága. Számos tanulmányban beszámoltak a szeméremtestrák gyakori előfordulásáról szervátültetésen átesett, immungátolt betegek, illetve szétterjedt lupus erythematosusban szenvedők esetében (10-12). Egyes tanulmányok a VIN-betegek körében magasabbnak találták a HIV-fertőzés előfordulási gyakoriságát. A szeméremtestrák gyakoribb előfordulásáról HIV betegségben szenvedők esetében ugyan nem számoltak be, a megfigyelési idő azonban még túl rövid (13). A dohányzás és a VIN3 között egyértelműnek tűnik az összefüggés, amit azzal magyaráznak, hogy a dohányzás immunrendszert gátló hatása miatt a lappangó HPV törzsek osztódni kezdenek (15).

KÓRSZÖVETTAN A VIN szövettani felosztása hasonló a CIN-éhez. A hagyományos szövettani leírás szerint VIN1 alatt a laphám alsó harmadra korlátozódó rendellenességet értjük, VIN2-nek az alapi kétharmadot érintő elváltozást nevezzük, míg, ha az elváltozás a felső harmadra is ráterjed vagy a hámréteg teljes vastagságát elfoglalja, VIN3-ról beszélünk, ami tehát az „in situ” laphámrákot is magában foglalja. A kóros sejtelváltozások mértéke a VIN súlyosságának (grading) megítélése szempontjából fontos.

A VIN1 elváltozásnak folyamatos átalakulása VIN3-má – elentétben a CIN1-CIN3-mal – még nem nyert igazolást, így a VIN fentebb leírt felosztását, azaz a VIN1-et, VIN2-t és VIN3-at, a hámbeli elváltozások különböző formáinak tekintjük.

A bőrfüggelékek az esetek mintegy felében érintettek, a bőrfüggelékekbe való terjedés mértékét illetően pedig az irodalmi adatok ellentétesek (16-18). A VIN általában nem terjed a bőrfüggelékek legmélyebb rétegéig. A szőrrel fedett bőrterületeken ritkán terjed 2 mm-nél, a szőrrel nem fedett területeken pedig 1 mm-nél mélyebbre (17). Ennek ismerete a lézer kezelés szempontjából fontos.

Az utóbbi időben egy felmérés történt, mely azt mutatta, hogy a VIN2 és a VIN3 szövettani kórismézésének tekintetében a tapasztalt kórszövettanászok között meglehetősen nagy egyetértés volt; nem így a VIN1 szövettani megítélésében, melyben a vélemények, ismételt vizsgálatok során sem voltak egyezők (19). A VIN1 szövettani kórisméjét elővigyázatosan kell felállítani, mivel a legtöbb esetben az elváltozás tulajdonképpen HPV-fertőzést, gyulladásos vagy következményes (reaktív) elváltozásokat takar. A VIN1 így nem tekinthető rákelőző állapotnak. A MIB-1 immunszövettani vizsgálat jól alkalmazható

a VIN súlyossági fokának megállapításában (20). A VIN2 viszonylag ritkán fordul elő, és a jelenlegi álláspont szerint a VIN3-hoz hasonló súlyosságú elváltozásnak tekintendő.

A VIN3-at az alábbi formákra oszthatjuk: szemölcsös (Bowenoid), bazaloid (differenciálatlan) és differenciált forma. A szemölcsös és a bazaloid formák gyakran együttesen fordulnak elő, és legtöbbjük HPV-pozitív. A differenciált VIN (egyszerű típusú laphámrák) ritkán fordul elő önállóan, általában HPV-negatív, és leggyakrabban idős nőkben látható laphámsejtes túltengéssel (squamous hyperplasia) és/vagy Lichen sclerosus-sal társulva. Szoros összefüggést mutat az elszarusodó laphámrákkal (21). A jellegzetes elváltozások a hámréteg alapi rétegére korlátozódnak, ezért a hagyományos VIN1-3 felosztás differenciált VIN esetén nem alkalmazható. Egyesek azt is megkérdőjelezzik, hogy a differenciált VIN besorolható-e a jelenlegi VIN osztályozásba (22). A HPV jelenlétét a szemölcsös és a bazaloid VIN3 esetek 60-90%-ában mutatták ki, melyek több, mint 80%-a a HPV 16-os típusát tartalmazta (23-25).

A daganatnak egyetlen sejtől történő keletkezését (monoklonalitást) a laphámrákok alapvető jellemzőjének tartják, és a CIN és VIN esetében is igazolták (26-27). A VIN többgócú megjelenése alapján azonban felmerül a több sejtől való kiindulás lehetősége is, ami felveti, hogy többsejt-kiindulású (poliklonális) elváltozások is előfordulnak.

A daganatképződés kulcsa az érképződés, az ún. érképződést mutató daganat forma (angiogenetic phenotype) kialakulása. A VIN1 és 2 elváltozásokkal összehasonlítva, a VIN3 elváltozásokban a kóros hám alatt egy sűrű, hajszáleres érhalózott lát-ható, és egy érképző peptid, az érbelhártya-növekedési tényező (vascularis endothelialis növekedési faktor, VEGF) is fokozottabban fejeződik ki (28).

Bár a CIN és a VIN szövettani besorolása sok hasonlóságot mutat, a különböző súlyosságú elváltozások előfordulási gyakoriságában és klinikai jelentőségében lényeges különbségek vannak. A méhnyakból vett szövettani mintákban az alacsony-kockázatú (CIN1/HPV) elváltozások vannak túlnyomó többségben, a szeméremtest hámbeli elváltozásainak nagy többségét a VIN3 teszi ki. Míg a CIN esetében a biológiai folytonosság, a CIN1-től CIN3-ig történő növekedés bizonyítottá vált, ugyanezt a VIN esetén mostanáig nem sikerült igazolni. A méhnyak laphámrákjainak 90%-ában CIN3 is kimutatható a szövettani metszetben, ezzel szemben a szeméremtest laphámrákjainak mindössze 30%-ában igazolható a VIN3 jelenléte. Végül a kezeletlen VIN3 esetek rákká történő előrehaladása évenként legalább 10% (2), addig ugyanez az arány a kezeletlen CIN3 esetekben mindössze 2% (29).

KÓRFEJLŐDÉS A VIN kialakulása egyike a nőgyógyászati onkológia vitás kérdéseinek (30-31). A kezelési terv kidolgozása céljából szükséges, hogy a szeméremtestrák kialakulásának kockázatát VIN esetében is ismerjük. A 60-as években az ösz-

szegült klinikai megfigyelések alapján egyértelműen kialakult az az álláspont, hogy a VIN3 a szeméremtestrák előalakja, vagyis rákelőző állapot (32-34). Ez a nézet azonban – párhuzamosan a VIN-nek 1970-es évektől megfigyelt gyakoribb előfordulásával – változott. Ennek számos oka van. Mindenekelőtt több tanulmány a VIN „alacsony növekedési (progressziós) arányát” igazolta; megközelítően 2-4% alakult át szeméremtestrákká (35-40). Meglepő, hogy csak manapság vált elfogadottá az, hogy ez az „alacsony növekedési (progressziós) arány” nem a VIN növekedési, rákká történő átalakulási képessége miatt van, hanem a kezelés következménye. A kezeléssel ugyanis az elváltozást, mielőtt rákká alakulna, eltávolítjuk. Továbbá számos szövettanilag igazolt VIN3 visszafejlődését megfigyelő tanulmány jelent meg, amelyek szintén megkérdőjelezték, hogy a VIN valóban egy rákelőző állapot. A VIN-ben szenvedők és a szeméremtestrákos betegek átlagos életkora között 35 év különbség van, ami kizárni látszik a két elváltozás közötti ok-okozati összefüggést. Mára tisztázták, hogy a szeméremtestrák a VIN3 felismerését illetve kezelését követően átlagosan 10 éven belül alakul ki (2, 6). Figyelemre méltó, hogy a hetvenes években számos szerző feltette a kérdést, hogy mi lenne a kimenetele annak, ha a VIN3 elváltozásokat kezelés nélkül követnénk nyomon az évek során (43-44).

A VIN RÁKÁTALAKULÁSI KÉPESSÉGÉNEK SZÖVETANI BIZONYÍTÉKAI A VIN a szeméremtestrákok mintegy 30%-ában mutatható ki, közvetlenül a rosszindulatú elváltozás mellett, ami az ok-okozati viszonyt támaszthatja alá (45). A korai stádiumban lévő daganatok pedig általában VIN3 elváltozás területén alakulnak ki (46). Számos tanulmányban felhívták a figyelmet azokra az esetekre, amelyekben a próbakimetszés csupán VIN3-at mutatott ki, de az ezt követően eltávolított elváltozás szövettani metszeteiben már „rejtett” korai szeméremtestrákot is találtak. A „rejtett rákok” előfordulásának gyakorisága (18-22%) megfontolásra kellene késztesse azokat, akik lézergőzölőtetést vagy egyéb szövetpusztító kezelést alkalmaznak (7-9).

Mint említettük, a VIN1-3 szövettani osztályozása magában hordozza a folytonosság elvét, amelynek értelmében a VIN végül akár szeméremtestrák kialakulásához is vezethet. Ilyenfajta folytonosságot a gyakorlatban nem lehetett igazolni, és az is ritkán bizonyítható, hogy a VIN1 elváltozás VIN3-má fejlődik (47).

KLINIKAI MEGFIGYELÉSEK Az irodalomban igen kevés kezeletlen VIN3 esetről számoltak be. Ezek egy részében az elváltozás rákká alakult, míg másoknál a folyamat magától visszafejlődött. Évtizedekig fennálló VIN3-at – ellentétben például a CIN3-mal – eddig még nem írtak le. A magától visszafejlődő VIN3 formák főleg fiatal életkorban fordultak elő, míg a rákká átalakulókat általában a 30-as 40-es éveikben járó betegekben írták le (2).

A VIN RÁKKÁ TÖRTÉNŐ ÁTALAKULÁSÁNAK KLINIKAI BIZONYÍTÉKAI Az első, 30 éven felüli, kezelésben nem részesülő VIN3-ban szenvedő beteget vizsgált tanulmányban 5 középkorú beteg-

ről számoltak be. A folyamat mindegyikben nyolc éven belül rosszindulatúvá vált (48). Mind az öt esetben az alsó nemi szervek más rosszindulatú daganata is előfordult, négy beteg kismencedei sugárkezelést kapott. Egy másik tanulmány 1994-ban két, egyébként egészséges, 30 év körüli, nem kezelt VIN3-ban szenvedő betegről adott hírt, akiknek kórtörténetében nem szerepelt más kockázati tényező, és akiknél szeméremtestrák fejlődött ki (2). Továbbá néhány olyan esettanulmány is található az irodalomban, amelyekben kezeletlen VIN3 esetek rosszindulatú átalakulását írták le (49-50).

Egy közelmúltban közzétett összefoglaló közlemény 1970 óta megjelent 22 olyan tanulmányt elemzett, ahol 25-nél nagyobb esetszámban közöltek kezelt VIN3 eseteket. Ezen esetek 2-5%-ában (0-10%) alakult ki laphámrák a nyomonkövetés időtartama alatt (51). Ez tízszer magasabb, mint a CIN megfelelő kezelését követően kialakult méhnyakrákok aránya (29). Ez a tanulmány megcáfolta azt az elképzelést, amely szerint a VIN jelentkezése és a szeméremtestrák kialakulása között eltelt átlagosan 35 év kizárná az ok-okozati összefüggést, mivel a közleményben szereplő VIN3 miatt kezelt esetek 93%-ában a szeméremtestrák 10 éven belül alakult ki (51). A rosszindulatú folyamat kialakulásáig eltelt idő hasonló a VIN miatt kezelt és a kezelésben nem részesülő betegek esetében. Ez azt is jelentheti, hogy némely VIN-ben szenvedő betegnél a kezelés nem volt megfelelő. Másrészt a VIN kiújulását, illetve a szeméremtestrák kialakulását olyan esetekben is leírták, amikor a VIN kimetszése az épből történt, ami viszont arra utal, hogy az érintett magas kockázatu területen új VIN, illetve rák alakult ki. Fontos tudni, hogy az idő múlásával növekszik a VIN3 kiterjedése és ezzel párhuzamosan a rosszindulatúvá válás esélye [52].

Jelenleg nincs bizonyíték arra nézve, hogy a többgócú VIN-nek nagyobb lenne a rákátalakulási hajlama, mint az egygócú elváltozásoknak (53). Nincs bizonyíték arra nézve sem, hogy a szeméremtesten elhelyezkedő elváltozás színe alapján következtetni lehetne rosszindulatúvá válás kockázatára.

A legutóbbi tanulmányok az 50 év alatti nők szeméremtestrákjának feltűnően fokozódó gyakoriságáról számolnak be, a VIN3 emelkedő előfordulási gyakoriságával egyetemben. Egy Új-Zélandban született tanulmány egy 50 év alatti nőkből álló betegcsoportban 1,8%-ban észlelte a szeméremtest laphámrákját az 1965-74-es időszakban, míg az 1990-94-es időszakban ugyanez az arány már 21% volt. Az 50 év feletti nők szeméremtestrák gyakorisága az 1965-74-es és az 1990-94-es időszakban egyforma volt. Az 50 év alatti szeméremtestrákos betegek 78%-ában észleltek növedékes/bazaloid típusú VIN-t is, míg ugyanez az arány az 50 évnél idősebbekben mindössze 13% volt (54). Ez határozottan azt mutatja, hogy a fiatal nőkben gyakrabban előforduló VIN összefüggésben van a fiatal nőkben megfigyelhető gyakoribb, VIN-nel társult laphámrák előfordulásával. Egy ausztriai tanulmány hasonló eredményeket tett közzé (55).

A VIN VISSZAFEJLŐDÉSÉNEK KLINIKAI BIZONYÍTÉKAI Az 1970-es években jelentek meg az első esettanulmányok a maguktól visszafajlódnak VIN3 esetekről, ami azt az általános felfogást erősítette, hogy a VIN általában nem számottevő elváltozás (41-42). A VIN visszafajlódása (regressziója) jól körülírt klinikai körülmények között fordul elő. Egy mostani tanulmány nem-fehér, 30 évnél fiatalabb (átlagosan 19,5 éves) – egy részük terhes volt – VIN-ben szenvedő olyan betegekről számolt be, akikben a VIN magától visszafajlódt. Ez a folyamat átlagosan 9,5 hónap alatt zajlott le. Az elváltozás sok esetben tünetmentes volt, és véletlen leletként került felismerésre korábban szeméremtesti hegyes függőly miatt kezelt betegeknél. A VIN2-3 eseteket, melyek gyakran tünetmentesek voltak, általában többgócú, festékes, dudoros (papularis) elváltozásokként írták le (56). Az ilyen VIN2-3 eseteket Bowenoid papulosisnak is nevezik. Az irodalomban a Bowenoid papulosis ugyan jóindulatú elváltozásként kezelik, de elővigyázatosnak kell lenni, mivel egyes közleményekben az elváltozás rosszindulatú átalakulását is leírták, még nagyon fiatal nőkben is (57).

KEZELÉS A VIN3 kezelése továbbra is viták tárgyát képezi. A vélemények a tünetmentes elváltozások szoros nyomon követésétől egészen az érintett bőrterület eltávolításáig terjednek (2, 30). A szemléletbeli különbségek azt tükrözik, hogy a klinikusok a VIN természetét különbözőképpen ítélik meg, illetve, hogy sokan a felesleges és csonkító műtéteket szeretnék elkerülni. Mindazonáltal a VIN kórtanára, kórfejlődésére és klinikumára vonatkozó egyre növekvő tudásanyag segítséget nyújt a VIN kezelésében. Azon esetek kivételével, ahol a klinikai megjelenés felveti az elváltozás visszafajlódásának lehetőségét, csak kevesen javasolják a VIN kezelésére pusztán a nyomon követést. A ritka kivételektől eltekintve az egyszerű szeméremtest-eltávolítást már nem alkalmazzuk, a figyelem inkább a szervmegtartó kezelésre összpontosul. A VIN kezelésében meg kell találni az egyensúlyt a kiterjesztett műtéti megoldás és a szélsőségesen szervmegtartó hozzáállás között. Míg az előző igen súlyos mellékhatásokkal járhat (a szeméremtestet torzító hegek, a nemi élet zavarai, lelki megrázkódtatások), addig az utóbbi esetén a rejtett rák fel nem ismerése járhat súlyos következményekkel.

A kezelésnek egyénre szabottnak és amennyire lehetséges, szervmegtartónak kell lennie. A kezelés célja a panaszok megszüntetése, a rák kialakulásának megelőzése, a szervkárosodás elkerülése, a nemi élet szervi feltételeinek megőrzése. A kezelési terv kialakításakor a házasság megromlásának lehetőségét is figyelembe kell venni (58). Ugyancsak figyelembe kell venni a beteg életkorát, a nemi életre vonatkozó igényeit, az elváltozás elhelyezkedését és kiterjedését, a klinikus felkészültségét, valamint a rendelkezésre álló műszeres feltételeket. Fiatal nőbeteg kiterjedt elváltozásának kezelése mindenképpen tapasztalt nőgyógyász feladata. A kezelés megkezdése előtt a beteg figyelmét fel kell hívni az elváltozás kiújulásának lehetőségére, a rosszindulatúvá válás (kicsiny) esélyére, valamint a rendszeres ellenőrző vizsgálat fontosságára. A kolposzkóp használata megnöveli a kórismézés és a kezelés hatékonyságát.

KIMETSZÉSI MÓDSZEREK Az elváltozás helyi kimetszése a legszélesebb körben alkalmazott kezelési módszer. Amennyiben a rákos elváltozás lehetősége fennáll, csak ez a módszer alkalmazható. A legtöbb VIN-nek mind klinikailag, mind szövettanilag éles határa van az ép bőrterület felé, ezért az úgynevezett széles kimetszés nem hordoz előnyöket. Az apró, egygócú elváltozások eltávolításakor is a sebészeti eltávolítás a választandó módszer.

A kimetszést felszínesen kell végezni a bőr alatti kötőszövet visszahagyásával. A sebszélek elsődleges egyeztetésével még nagyobb terület kimetszése esetén is kozmetikailag elfogadható eredményt lehet elérni. Finom, 4-0-s, felszívódó polyglicol varrat alkalmazása javasolt. Ritkán nyeles lebeny alkalmazására vagy bőrátültetésre is szükség lehet. A bőr lefejtésével és bőrlebeny beültetésével is jó eredményeket lehet elérni. A kimetszés elvégezhető lézerrel is, de ez különleges gyakorlatot igényel.

Az egyszerű szeméremtest-eltávolítás három évtizede még megszokott kezelésnek számított, ma azonban kerülendő, szervkárosító eljárásnak tartjuk. Manapság csak idős betegek kiterjedt elváltozásainak eltávolítása céljából végezzük.

CO₂-LÉZER A lézergőzölgtetés (vaporizáció) alkalmazásával kapcsolatosan folyamatosan kétségek merülnek fel. Amennyiben a fentebb idézett tanulmányokat, melyek szerint a VIN3 mellett 20%-ban található korai rák, további vizsgálatok is megerősítik, a szövetpusztító eljárások végzése egyetlen esetben sem lehetne indokolt (7-9). Ellenőrzött tanulmányok hiányában és a VIN sokformájúságának ismeretében azonban a szövetpusztító eljárások gyakorlati alkalmazására továbbra is sor kerül. Reid (59-60) leírta a szövetpusztító lézeres kezelés alkalmazásának részleteit, és kihangsúlyozta, hogy „tapasztalt klinikus kezében az eljárás megbízható és elégséges, kevésbé tapasztaltak számára viszont nem ajánlott”. Ez utóbbi kijelentést nem lehet elégszer ismételni. A lézeres kezelést alkalmazó orvos számára legfontosabb a rákos átalakulás kizárása, ami tapasztalt klinikus által végzett alapos szeméremtesti műszeres vizsgálattal, valamint ún. feltérképező szövetmintavétellel (mapping biopsy) lehetséges. A lézergőzölgtetés leginkább a fiatal nők esetén észlelt nagy kiterjedésű, többgócú elváltozások eltávolítására alkalmas, mivel a szeméremtest épségének és működésének megtartása a fiatal nők esetén a legfontosabb. A szeméremtest és függelékeinek részletes anatómiai ismerete természetesen alapvető fontosságú a VIN kezelése során.

A lézergőzölgtetést legjobban a szőrrel nem fedett szeméremtest részekén lehet alkalmazni, ahol a VIN vastagsága ritkán haladja meg az 1 mm-t. A szőrrel fedett területeken a VIN a bőrfüggelék mentén akár 3 mm mélyre is terjedhet a bőrben, ezért itt inkább a kimetszés a választandó kezelés. Azokon a helyeken, ahol szőrrel fedett és nem fedett területekre egyaránt kiterjed az elváltozás, a szövetpusztító kezelés és a műtéti kimetszés együttes alkalmazása javasolt (61).

Sideri és munkatársai (62) mutattak rá arra, hogy a lézergőzőlötetéssel végzett kezelés ugyan szebb kozmetikai eredményt ad, az eljárás mégis nagy körültekintést igényel, mert a lézeres kimetszéssel kezelt eseteik 12%-ában „rejtett” korai rákot találtak [62]. Az elektromos- és ultrahangos-szövetpusztító módszereket, a fagyasztásos eljárásokat és a hurokkimetszés módszerét is kidolgozták, de egyikük sem hordoz számottevő előnyöket a sebészi kimetszéshez és a lézerkezeléshez képest (63).

GYÓGYSZERES KEZELÉS A gyógyszeres kezelések sok fajtáját dolgozták ki a VIN kezelésére. Többségük új kezelés, kísérleti szinten van, és a mindennapi gyakorlatba nem alkalmazzák. Ilyen például a helyileg alkalmazott dinitroklorobenzin és immunokezelés, a helyileg alkalmazott, illetve bőrbe adott (intra-dermalis) bleomycin kezelés, a fotodinámias kezelés, interferon-kezelés és a peptid oltás (vakcina) (64-68).

A gyógyszeres kezelések legnagyobb meggondolását a fel nem ismert rákos elváltozás jelenti. *Spiritos és mtsai* (66) interferon kezeléssel végzett tanulmányról számolnak be. Az interferonnal kezelt csoportjában 9%-ban találtak szeméremtestrákot. A bleomycinnel kezelt 12 beteg közül 5 esetben alakult ki rák (65). A VIN kezelésére alkalmazott 5-FU kísérleteket félbeszakították (69). *Sillmann és mtsai* (69) irodalmi áttekintésükben az 5-FU-lal kezelt VIN esetek 34%-ában találtak javulást, míg 59%-ban a kezelés elégtelen volt.

Legújabbban egy immunválaszt befolyásoló anyagról, a szeméremtesten előforduló növedékek kezelésében hatékonynak bizonyult imiquimodról (Aldara 3M) mutatták ki, hogy a VIN bizonyos eseteiben hatásos (70). Az imiquimodnak számos elméleti és gyakorlati előnye van, de a VIN kezelésében elfoglalt helyét megfelelően tervezett klinikai tanulmányoknak kell meghatározni.

KÜLÖNLEGES ANATÓMIAI ELHELYEZKEDÉSŰ VIN

A csikló, a húgycső külső nyílása, valamint a végbél környéki tájék különleges nehézséget jelent a VIN kezelés során. Egyes tanulmányok szerint VIN miatt kezelt betegekben a szeméremtestnek ezeken a helyein gyakrabban képződött rák, ami arra utal, hogy a kezelés a VIN-t nem pusztította el teljesen (2). Lehet azonban, hogy az ezeket a helyeket borító „átmeneti” („transitionalis”) hám fogékonyabb a rákkeltő hatásokkal szemben. A hatékony kezelés el-

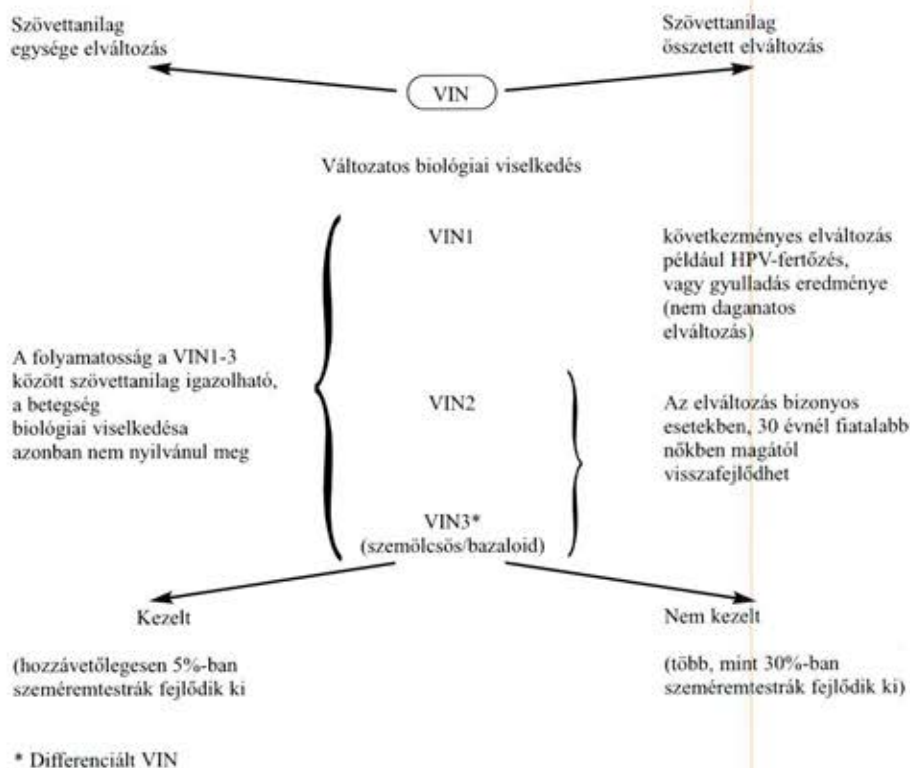
érése céljából ezen anatómiai helyek alapos műtét előtti vizsgálata alapvető fontosságú.

A lézerkezelés alkalmazása a csiklón előforduló VIN esetében elméletileg vonzónak tűnik, a gyakorlatban azonban a csikló kicsinyisége és felszínének szabálytalan tagozódása miatt, a megfelelő lézerkezelés nehezen kivitelezhető, mert VIN területek maradhatnak vissza, melyekből rák keletkezhet. A csikló hámjának szikével történő eltávolítása (magának a csiklónak az eltávolítása nélkül) sokkal megfelelőbb.

A gáton elhelyezkedő VIN elváltozás mindig együtt járhat a végbél környéki bőrfelszín és a végbélsatorna érintettségével. A végbél nyíláson túlterjedő VIN elváltozások lézerrel nem kezelhetők, csak teljes sebészi eltávolításuk lehetséges. A húgycső külső nyílásának érintettsége esetén is az éppben történő kimetszés végzése javasolt.

KIÚJULT VIN Az esetek 30%-ában kell a VIN kiújulásával számolni (71). A sebészeti kezelés egyik alapelve az, hogy a sebészi szélék állapota összefüggésben van a kiújulással. Meglepő, hogy VIN esetében az irodalmi adatok ezt egyértelműen nem bizonyítják. Amíg *Rettermann és munkatársai* (72) nem találtak összefüggést a sebészi szélék állapota és a VIN kiújulása között (72), addig *Modesci és kollégái* (8) azt állapították meg, hogy pozitív sebészi szél esetén a kiújulás esélye a háromszorosára növekedett (8). Ezt más tanulmányok is megerősítették (73).

2. ábra. VIN: az „ellentmondások” betegsége



Egy nem régen megjelent nagy norvég tanulmányban nem sikerült igazolni, hogy a pozitív sebészi szél és a szeméremtest-rák előfordulása között összefüggés lenne (3). A korábban VIN miatt kezelt betegek közül 16 esetben alakult ki rák, közülük 8 esetben a VIN miatt végzett műtétkor negatív volt a sebészi szél. Van Buerden és mtsai (30) azt találták, hogy kiterjedtebb sebészi kimetszést követően nagyobb volt a kiújulási arány, mint a kevésbé kiterjedt sebészi eltávolítás után. Ez ellentmond a sebészi alapelveknek, és talán a különböző tanulmányokban vizsgált VIN-ek biológiai tulajdonságai közötti különbségek magyarázhatják (30).

Többgócú VIN esetén a kiújulás esélye jelentősen nagyobb, mint az egygócú elváltozásoknál (71, 73). Küppers és mtsai (71) nem sikerült összefüggést találniuk a dohányzás és a VIN kiújulása között.

Végeredményben megállapítható, hogy amíg a kiújulások egy része makacsul fennmaradó elváltozást takar, addig a kiújulások másik csoportja új betegségként alakul ki. Az új elváltozás kialakulhat átültetett bőrben éppúgy, mint az egyszerű szeméremtest-eltávolítás után (48, 74).

NYOMONKÖVETÉS A VIN2-3-mal kórismézett minden beteg számára alapvető fontosságú az élet hátralévő részében rendszeresen végzett ellenőrző vizsgálat. A VIN az esetek többségében a kezelést követő néhány évben alakul ki, bár ritkán évtizedekkel később is előfordul kiújulása és rosszindulatú átalakulása. Az évente végzett ellenőrző vizsgálaton a méhnyak sejtkenet vizsgálatát, illetve a teljes végbél környéki és nemi szervi terület kolposzkópos vizsgálatát is el kell végezni. Az ellenőrző vizsgálatokat eleinte 3-6 havonta kell végezni, majd, a kiújulás esélyének csökkenésével, évenkénti vizsgálatra lehet váltani. Immungátolt betegek esetében 6 havonta ajánlatos ellenőrző vizsgálatot végezni a beteg egész élete folyamán. Amennyiben VIN miatt kezelt betegben szeméremtesti panaszok jelentkeznek, azonnali vizsgálat szükséges.

A VIN és más rosszindulatúságra való hajlammal rendelkező szeméremtesti elváltozások szűrése jelenleg még nem kidolgozott. Az immungátolt betegek és a nemi szervek daganatai miatt kezelt nők nagy-kockázatú betegcsoportba tartoznak, ezért ezen csoport számára tapasztalt szakember által végzett rendszeres ellenőrző vizsgálat szükséges.

Végül minden nőt fel kell világosítani a tükör segítségével végzett rendszeres önvizsgálat jelentőségéről.

ÖSSZEFOGLALÁS A VIN számos szempontból az ellentmondások betegsége (2. ábra). A VIN3 megfelelő kórismézésével és kezelésével gyakran megelőzhető a szeméremtestrák kialakulása (75). A fiatal nőkben kialakuló VIN és a VIN-nel együtt jelentkező szeméremtestrák folyamatos kihívást jelent a klinikusok számára.

IRODALOM

1. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1482.
2. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: A clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84:741.
3. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva: Trends in incidence, recurrence, and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998; 91:969.
4. Stefanon B, De Palo G. Is vulvoscopy a reliable diagnostic technique for high grade vulvar intraepithelial neoplasia? *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:211.
5. Joura EA, Zeisler H, Lösch A, Sator MO, Mullauer-Ertl S. Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from non neoplastic epithelial disorders. The toluidine blue test. *J Reprod Med* 1998; 43:671.
6. Herod JJO, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia: long term follow up of treated and untreated women. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:446.
7. Chafe W, Richards A, Morgan L, Wilkinson E. Unrecognized invasive carcinoma in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). *Gynecol Oncol* 1988; 31:154.
8. Modesitt SC, Waters AB, Walton L, Fowler WC, Van Le L. Vulvar intraepithelial neoplasia III: occult cancer and the impact of margin status on recurrence. *Obstet Gynecol* 1998; 92:962.
9. Husseinadeh N, Recinto C. Frequency of invasive cancer in surgically excised vulvar lesions with intraepithelial neoplasia (VIN3). *Gynecol Oncol* 1999; 73:119.
10. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant patients. Analysis of 65 patients. *Cancer* 1986; 58:611.
11. Fairley CK, Sheil AGR, McNeil JJ, Ugoni AM, Disney AP, Giles GG, et al. The risk of ano-genital malignancies in dialysis and transplant patients. *Clin Nephrol* 1994; 41:101.
12. Mellemkjaer L, Anderson V, Linet MS, Gridley G, Hoover R, Olsen JH. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:761.
13. Korn AP, Abercrombie PD, Foster A. Vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus-1. *Gynecol Oncol* 1996; 61:384.
14. Wilkinson EJ, Cook JC, Friedrich EG, Massey JK. Vulvar intraepithelial neoplasia: Association with cigarette smoking. *Colposcopy Gynecol Laser Surg* 1988; 4:153.
15. Carter J, Carlson J, Fowler J, Hartenbach E, Adcock L, Carson L, et al. Invasive vulvar tumors in young women – A disease of the immunosuppressed? *Gynecol Oncol* 1993; 51:307.
16. Mene A, Buckley CH. Involvement of the vulval skin appendages by intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:634.
17. Shatz P, Bergeron C, Wilkinson EJ, Arseneau J, Ferenczy A. Vulvar intraepithelial neoplasia and skin appendage involvement. *Obstet Gynecol* 1989; 74:769.
18. Benedet JL, Wilson PS, Matisic J. Epidermal thickness and skin appendage involvement in vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1991; 36:608.

19. Preti M, Mezzetti M, Robertson C, Sideri M. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of an European collaborative study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:594.
20. van Beurden M, de Craen AJM, de Vet HCW, Blaauwgeers JLG, Drillenburgh P, Gallee MPW, de Kraker FB, et al. The contribution of MIB 1 in the accurate grading of vulvar intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1999; 52:820.
21. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *J Surg Pathol* 2000; 24:429.
22. Buckley CH, Buther EB, Fox H. Vulvar intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the vulva. *J Clin Pathol* 1984; 37:1201.
23. van Beurden M, ten Kate F, Smits HL, Berkhout RJM, de Craen AJM, van der Vange N, et al. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus. *Cancer* 1995; 75:2879.
24. Hording U, Dagaard S, Junge J, Lundvall F. Human papillomavirus and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 15:230.
25. Hildesheim A, Han C-L, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT. Human papilloma virus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: Results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol* 1997; 90:748.
26. Park TW, Richart RM, Sun XW, Wright TC, Jr. Association between human papillomavirus type and clonal status of cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:355.
27. Tate JE, Mutter GL, Boynton KA, Crum CP. Monoclonal origin of vulvar intraepithelial neoplasia and some vulvar hyperplasias. *Am J Pathol* 1997; 150:315.
28. Bancher-Todesca D, Obermair A, Bilgi S, Kohlberger P, Kainz C, Breitenacker G, et al. Angiogenesis in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1997; 64:496.
29. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984; 64:451.
30. van Beurden M, van der Vange N, ten Kate FJW, de Craen AJM, Schilthuis MS, Lammes FB. Restricted surgical management of vulvar intraepithelial neoplasia 3: Focus on exclusion of invasion and on relief of symptoms. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8:73.
31. Jones RW. Management of VIN3. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8:509.
32. Knight R. Bowen's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1943; 46:514.
33. Gardiner SH, Stout FE, Arbogast JL, Huber CP. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65:539.
34. Abell MR, Gosling JRG. Intraepithelial and infiltrative carcinoma of vulva: Bowen's type. *Cancer* 1961; 14:318.
35. Collins CG, Roman-Lopez JJ, Lee FYL. Intraepithelial carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108:1187.
36. Japaze H, Garcia-Bunuel R, Woodruff JD. Primary vulvar neoplasia: a review of in situ and invasive carcinoma, 1935-1972. *Obstet Gynecol* 1977; 49:404.
37. Buscema J, Woodruff JD, Parmley TH, Genadry R. Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol* 1980; 55:225.
38. Friedrich EG, Wilkinson EG, Fu YS. Carcinoma in situ of the vulva: a continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:830.
39. Iversen T, Abeler V, Kolstad P. Squamous cell carcinoma in situ of the vulva. A clinical and histopathological study. *Gynecol Oncol* 1981; 11:224.
40. Benedet JL, Murphy KJ. Squamous carcinoma in situ of the vulva. *Gynecol Oncol* 1982; 14:213.
41. Friedrich EG. Reversible vulvar atypia. A case report. *Obstet Gynecol* 1972; 39:173.
42. Skinner MS, Sternberg YM, Ichinose H, Collins J. Spontaneous regression of Bowenoid atypia of the vulva. *Obstet Gynecol* 1973; 42:40.
43. Gardner HL. Discussion in Dean RE, Taylor ES, Weisbrod DM, Martin JW. (eds) The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:59.
44. Woodruff JD. Vulvar atypia and carcinoma in situ (Editorial Comment). *J Reprod Med* 1976; 17:155.
45. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:1135.
46. Herod JJO, Shafi MI, Rollason TP, Jordan JA, Luesley DM. Vulvar intraepithelial neoplasia with superficially invasive carcinoma of the vulva. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:453.
47. Barbero M, Micheletti L, Preti M, Cavanna L, Boselli F, Garuti G, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study of 60 cases. *J Reprod Med* 1990; 35:1023.
48. Jones RW, McLean MR. Carcinoma in situ of the vulva: A review of 31 treated and five untreated cases. *Obstet Gynecol* 1986; 68:499.
49. Friedman M, White RG, Moar JJ, Browde S. Progression of vulvar carcinoma in situ. A case report. *S Afr Med J* 1983; 64:748.
50. Ostor AG, Sfameni SF, Kneale BL, Fortune DW. Progression of squamous carcinoma in situ of the vulva to invasive carcinoma after systemic bleomycin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1984; 24:55.
51. Jones RW. Is vulvar intraepithelial neoplasia a precursor of cancer? In: Cancer and precancer of the vulva. Luesley DM, ed. Arnold, London, 2000.
52. Singer A, Monaghan JM. Lower genital tract precancer, colposcopy, pathology and treatment. Blackwell Science Publications Ltd, Boston, 2000: 323.
53. van Beurden M. VIN 111. Aspects of aetiology, diagnostics and treatment. M.D. Thesis. University of Amsterdam, 1998.
54. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: The influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:448.
55. Joura EA, Lösch A, Haider-Angeler M-G, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000; 45:613.
56. Jones RW, Rowan DM. Spontaneous regression of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3. *Obstet Gynecol* 2000; 96:470.
57. Planner RS, Andersen HE, Hobbs JB, Williams RA, Fogarty LF, Hudson PJ. Multifocal invasive carcinoma of the vulva in a 25-year old woman with Bowenoid papulosis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1987; 27:291.
58. Thuesen B, Andreasson B, Bock JE. Sexual function and somatopsychic reactions after local excision of vulvar intra-epithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:126.

59. Reid R, Elfont EA, Zirkin RM, Fuller TA. Superficial laser vulvectomy. II. The anatomic and biophysical principles permitting accurate control over the depth of dermal destruction with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:261.
60. Reid R. Superficial laser vulvectomy III. A new surgical technique for appendage-conserving ablation of refractory condylomas and vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:504.
61. Bornstein J, Kaufman RH. Combination of surgical excision and carbon dioxide laser vaporization for multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:459.
62. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO₂ laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999; 75:277.
63. Rader J.S, Leake J.F, Dillon M.B, Rosenshein N.B. Ultrasonic surgical aspiration in the treatment of vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1991; 77:573.
64. Foster DC, Woodruff JD. The use of dinitrochlorobenzene in the treatment of vulvar carcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 1981; 11:330.
65. Roberts JA, Watring WG, Lagasse LD. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with local bleomycin. *Cancer Clin Trials* 1980; 3:351.
66. Spirtos NM, Smith LH, Teng NNH. Prospective randomized trial of topical α -Interferon (α -Interferon gels) for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia III. *Gynecol Oncol* 1990; 37:34.
67. Hillemanns P, Untch M, Dannecker C, Baumgartner R, Stepp H, Diebold J, et al. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia using 5-aminolevulinic acid. *Int J Cancer* 2000; 85:649.
68. Muderspach L, Wilczynski S, Roman L, Bade L, Felix J, Small LA, et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3406.
69. Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital tract neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40:190.
70. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical Imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 2000; 45:619.
71. Küppers V, Stiller M, Somville T, Bender H. Risk factors for recurrent VIN. *J Reprod Med* 1997; 42:140.
72. Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ. Skinning vulvectomy for the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1987; 69:247.
73. Andreasson B, Bock JE. Intraepithelial neoplasia in the vulvar region. *Gynecol Oncol* 1985; 21:300.
74. Cox SM, Kaufman RH, Kaplan A. Recurrent carcinoma in situ of the vulva in a skin graft. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:177.
75. Jones RW, Jaura EA. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med* 1999; 44:766.



Nyisson
az új lehetőség felé!
a változókori panaszok
kezelésében

Remifemin® 
*a hatásos, **hormonmentes** terápia*



www.phytotec.hu

PHYTOtec
EVIDENCE BASED NATURE

*További információval készséggel áll rendelkezésére a Phytotec Hungária.
Cím: 1026 Budapest, Lotz Károly u. 3., Tel.: 392-0384 • info@phytotec.hu*

A változókori kezelésének biztonsága

Izopropanolos Cimicifuga kivonat – a legújabb kutatási eredmények

BEVEZETÉS Az emberiség évszázadok óta alkalmaz gyógynövényeket betegségek kezelésére, illetve a tünetek enyhítésére. Mai gyógyszereink közül sokat a gyógynövények és hatóanyagaik modern, tudományos módszerekkel történő kutatásainak köszönhetünk. A gyógyításban egykor felhasznált gyógynövényi készítmények azonban, napjaink korszerűen előállított fitofarmakonjaihoz csupán a kiindulási anyagban – a gyógynövényben hasonlítanak.

A fitofarmakonoknak mindazon követelményeknek meg kell felelniük, melyeket a kémiai alapanyagú (szintetikus) gyógyszerekkel szemben támasztanak: farmakológiai (stabil, garantált, ellenőrzött) minőség, a gyógyszer hatásosságának és biztonságosságának bizonyítása. Ellentétben a kémiai gyógyszerekkel – melyeknél egy meghatározott anyag biztosítja a gyógyhatást – a fitofarmakonok hatóanyaga mindig a teljes növényi kivonat. Az eltérő módszerek szerint előállított növényi kivonatok hatóanyag összetétele különböző. Következésképpen a botanikailag azonos növényből származó készítmények hatásukat tekintve nem mondhatók azonosnak, illetve a klinikai tanulmányok eredményei, valamint a tudományos megállapítások is kizárólag a vizsgálatban alkalmazott izopropanolos Cimicifuga kivonatra (Remifemin®) érvényesek, azok más hatóanyag összetételű kivonatokra nem vonatkoztathatók.

A Remifemin® tabletta Németországban már negyed százada a vezető antiklimakteriális gyógyszerek közé tartozik. A Cimicifuga racemosa gyökértörzsének ezen standardizált kivonátval történő kezelés során a változókori tünetek az esetek több mint 80%-ában javulnak, illetve megszűnnek, mégpedig hormonális megterhelés nélkül. A legújabb preklinikai in vitro és in vivo tanulmányok is éppen arra szolgáltattak bizonyítékot, hogy a Remifemin® és a Remifemin Plus® tabletták hatóanyagaként ismert izopropanolos Cimicifuga extractumnak (iCR) **nincs ösztrogén agonisztikus hatása az emlőszövetre**, nem befolyásolja a daganatsejtek proliferációját, sem pedig a daganatképződést.

MENNYISÉGFÜGGŐ PROLIFERÁCIÓ GÁTLÁS Az ösztrogén receptor pozitív emlőrák sejtsorral folytatott *in vitro* tanulmányok a Remifemin® kivonat mennyiségfüggő proliferáció gátló hatását

igazolták, mely az ösztadiol által felgyorsított sejtosztódást el-lensúlyozta. Szintén ezt támasztották alá azok az emberi emlőrák sejtsorral végzett összehasonlító vizsgálatok, melyek során a változókori tünetek enyhítésére használatos egyéb növényi kivonatok (szója, vörös here) is alkalmaztak. A Remifemin®-nel ellentétben azonban az utóbbiak az emlőrák sejtek szaporodását fokozták. Ezek a tények a Remifemin® tabletta nagymértékű biztonságosságát támasztják alá.

CSONTVÉDŐ HATÁS Az iCR-nek sem állatkísérletes modellben, sem pedig sejtenyészeten nem volt kimutatható ösztrogén-szerű hatása a méhnyálkahártyára, illetve az emlőszövetre. Petefészek-eltávolításon átesett patkányokon folytatott csonttritkulási kísérletben ezzel szemben a kivonat csontvédő hatást mutatott: a csontsűrűség növekedett. Az izopropanolos Remifemin® kivonat ösztrogénfüggő szövetekben tapasztalható biztonságossága, ugyanakkor, pl. a csontanyagcserében észlelhető pozitív hatása arra enged következtetni, hogy ezen speciál-extraktum hatóanyagai esetében SERM (szelektív ösztrogén receptor modulátor) hatásmechanizmusról beszélhetünk. Ezért a készítmény, mint ahogyan azt a klinikai vizsgálatok többszö-rösen is bizonyították – a hormonpótló kezelés mellett megfelelő alternatívát jelent a változókori tünetek kezelésében.

IRODALOM*

1. Boblitz N, et al. Traubensilberkerte. Wirksamkeit, Wirkung und Sicherheit von Cimicifuga racemosa in der Gynaekologie. DAZ 2000; 140:2833-2838.
2. Bodinet C, et al. Effects of various herbal preparations on the proliferation of human breast cancer cells. Poster presentation at the 10th World Congress on the Menopause, 2002. Berlin, Germany.
3. Bodinet C, et al. Influence of Cimicifuga racemosa on the proliferation of estrogen receptor positive human breast cancer cells. Breast Cancer Research and Treatment, publication in press, 2002.
4. Freudenstein J, et al. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic Cimicifuga racemosa extract. Cancer Research 2002; 62:3448-3452.
5. Liske E, et al. Physiological investigation of a unique extract of Black Cohosh (Cimicifuga racemosa rhizoma): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine 2002; 11:163-174.
6. Nisslein T, et al. Effects of Black Cohosh on bone marrow cytology and epiphyseal bone architecture. Poster presentation at the 10th World Congress on the Menopause, 2002. Berlin, Germany.
7. Nisslein T, et al. Effects of Black Cohosh on urinary bone markers and femoral density in an OVX-rat model. Poster presentation at the World Congress on Osteoporosis, 2000, Chicago, USA.
8. Zierau O, et al. Antiestrogenic activities of Cimicifuga racemosa extracts. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2002; 80:125-130.

* Az irodalomjegyzékben szereplő tanulmányokat kérésére eljuttatja Önnek a Phytotec Hungária.

Levelezési cím:

Phytotec Hungária
1026 Budapest, Lotz Károly u. 3.
1538 Budapest, Pf.: 491
Távbeszélő: (1) 392-0384
Villanyposta: info@phytotec.h

A pattanás elleni tabletták

Diane 35



Acne



Seborrhoea



Hirsutismus



- Kiváló hatékonyság pattanásos, zsíros bőr esetén¹
- Megbízható fogamzásgátló hatás (Pearl-index: 0.1)¹
- Az egyetlen antiandrogén tartalmú fogamzásgátló²
- Hosszú távon is biztonsággal, folyamatosan szedhető^{1,3}

1. Aydinlik S et al: Clin Tri J 1990 27 (6): 392-402

2. Neumann F: Exp Clin Endocrinol 102 (1994) 1-32

3. Van Wayen RGA, Van den Ende A:
Exp Clin Endocrinol Diabetes 103 (1995) 241-251

További információval készséggel állunk rendelkezésére:

Schering Kft., 1037 Budapest, Szépvölgyi út 35-37.

Tel.: (06-1) 453-8010 Fax: (06-1) 453-8011

www.schering.hu

Az emlőrák gyógyszeres kezelésének jelenlegi helyzete

PUSZTAI LAJOS DR¹, TANYI JÁNOS DR², HORTOBÁGYI GÁBOR N. DR¹

Department of Breast Medical Oncology¹, Department of Molecular Therapeutics², The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston

ABSTRACT Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer decreases recurrence and improves survival for all patient groups studied. However, the absolute benefit gained by this treatment depends on the absolute risk of recurrence or death, therefore, omission of adjuvant chemotherapy may be appropriate for a select group of low-risk patients. The sequential combination of adjuvant chemotherapy and hormonal treatment, for ER or PR-positive patients, appears more effective than either modality alone suggesting that they are complementary rather than competing options. Six cycles of CMF, FAC, FEC or 4 cycles of AC are all considered acceptable standard adjuvant chemotherapies. There is evidence that anthracycline-containing regimens are slightly superior to CMF if the number of cycles is kept the same and that addition of a taxane to an anthracycline-containing regimen may further increase the efficacy of adjuvant chemotherapy. Current clinical research in adjuvant chemotherapy explores the role of taxanes, the concept of dose-dense sequential single agent therapy and combination of chemotherapy with novel, biologically targeted agents.

Patients with metastatic breast cancer (MBC), in general, cannot be cured with currently available treatment modalities. The goal of the treatment is to preserve/improve quality of life, and prolong survival. Up to 60-80% of patients with metastatic breast cancer may experience objective tumor response to first line combination chemotherapy. Numerous drugs are active against MBC including the taxanes, vinca alkaloids, 5-FU and its orally available pro-drugs, nucleoside analogues and newer cytotoxic agents such as multitargeted antifolates or camptothecins. Perhaps the most exciting recent development is the arrival of biologically targeted drugs based on the better understanding of the molecular biology of breast cancer. Several of these new agents including signal transduction inhibitors, growth factor receptor antagonists, tumor vaccines, anti-angiogenic agents and pro-apoptotic molecules are currently tested in phase I-II clinical trials. Combination of chemotherapy with this new generation of

drugs is a rapidly advancing and important field of clinical cancer research.

Key words chemotherapy, breast cancer, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, capecitabine, trastuzumab

ÖSSZEFOGLALÁS Az emlőrákos betegek kiegészítő sejtmergező gyógyszerkezelése csökkentette a kiújulás és növelte a túlélés arányát minden vizsgált betegcsoportban. Tekintettel arra, hogy a kiegészítő kezelés azoknál a betegeknél hatásos, akiknél a kiújulásnak és a betegség halálozási kockázata is nagy, a kiegészítő gyógyszerkezelés elhagyása jól megválogatott, alacsony-kockázatú betegcsoport esetében indokolt lehet. A kiegészítő sejtmergező gyógyszerkezelés és a hormonkezelés felváltva történő alkalmazása az ösztrogén-, illetve progesteron-kötőhely (receptor) pozitív betegeknél hatékonyabb megoldásnak tűnik, mint bármelyik kezelési forma önmagában, ez pedig arra enged következtetni, hogy ezek inkább egymás kiegészítői, mint egymással versengő kezelési módok. A hat szakaszban adagolt CMF, FAC, FEC vagy a négy szakaszban adagolt AC mind a szokványos kiegészítő gyógyszerkezelés részei. Bizonyítottnak tekinthető, hogy az antraciklin-tartalmú kezelések némileg jobbak a CMF kezelésnél, amennyiben a kezelések száma azonos, valamint, hogy ha az antraciklin-tartalmú kezeléseket taxánnal kiegészítjük, tovább javíthatjuk az eredményeket. Jelenleg több, kiegészítő gyógyszerkezelésről folytatott klinikai tanulmány vizsgálja a taxánok szerepét a kiegészítő gyógyszerkezelésekben, az ún. „mennyiségűritő egy-gyógyszeres kezelés” (dose-dense sequential single agent therapy) hatékonyságát és a sejtmergező gyógyszerkezelés és az új, biológiai támadáspontú készítmények együttes adását.

Az áttétes emlőrákban szenvedő betegeket általában nem lehet a jelenleg rendelkezésünkre álló kezelési módokkal meggyógyítani. A kezelés célja az, hogy fenntartsuk vagy javítsuk az életminőséget, illetve meghosszabbítsuk a túlélést. Az áttétes emlőrákos betegek mintegy 60-80%-ában figyelhető meg a daganat részleges, ritkábban teljes visszafejlődése az elsővonalba több-gyógyszeres sejtmergező gyógyszerkezelésre. Számos gyógyszer hatékony az áttétes emlőrákkal szemben, így a taxánok, a vinca alkaloidok, az 5-FU és ennek szájon át adható előanyagai (pre-drugs), a nukleozid analógok, vagy az új, sejtmergező gyógyszerek, mint a több-támadáspontú (multitargeted) antifolátok vagy camptothecinek. Talán a legiz-

Levelezési cím:

Lajos Pusztai, M.D.

Department of Breast Medical Oncology

University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center

Box 56, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA

Távbeszélő: (1 713) 792 2817 Távmásoló: (1 713) 794 4385

Villanyposta: lpusztai@notes.mdacc.tmc.edu

galmasabb új fejlemény a biológiai támadáspontú gyógyszerek megjelenése. Ezeknek a gyógyszereknek a kifejlesztését az emlőrák molekuláris biológiai történéseinek jobb megismerése tette lehetővé. Az új gyógyszerek többségét, mint pl. a jel-átvitel gátlókat, a tirozinkináz-kötőhely antagonistákat, a daganatvakcinákat (tumor vaccines), az érkeződést gátlókat és a „multi drug resistance” (több gyógyszer hatását közömbösítő anyagok) gátlókat jelenleg klinikai I. és II. szakaszú tanulmányokban vizsgálják. A sejtmérgező gyógyszerkezelés együttes adása ezekkel az új biológiai készítményekkel a klinikai rákkutatás gyorsan fejlődő és igen fontos területe.

Kulcsszavak sejtmérgező gyógyszerkezelés, emlőrák, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, capecitabine, trastuzumab

BEVEZETÉS Az Egyesült Államokban a becslések szerint évente 180000 új emlőrákos esetet kórisméznek (1). Ezek több, mint 90%-a olyan stádiumban kerül felismerésre, amelyben a daganat látszólag még csak az emlőben és az azt körülvevő nyirokcsomókban (TNM I, II, III) helyezkedik el. Sajnos a klinikailag kimutathatatlan mikroáttétek sok betegben már ezekben az estekben is jelen vannak. E betegek nagy része együttesen alkalmazott különféle kezelésekkal – sebészi-, sugár- és gyógyszeres kezeléssel – gyógyítható. A kezelőorvosnak úgy kell meghatározni és együttesen alkalmazni a különböző kezelési módokat, hogy a lehető legcsekélyebb mellékhatással a lehető legnagyobbra növelje a gyógyulás esélyét. A jelen áttekintés első fele ezzel a kérdéssel foglalkozik

Ha az emlőrák kiújul és távoli szervekben is kimutatható, a gyógyulás kétségesé válik. A betegség ugyanakkor még mindig kezelhető – sok áttétes emlőrákban szenvedő beteg több évig él együtt betegségével. Az áttétes emlőrák megfelelő kezelése a rákbetegség célzott kezelése mellett az ún. támogató (supportive) kezelést is magában foglalja. A rákellenes és a támogató kezelés megfelelő sorrendjének meghatározása nehéz orvosi döntés, ezért a jelen áttekintő tanulmány második felében az áttétes emlőrákban szenvedő betegek gyógyszerkezelési változataival foglalkozunk.

A KORAI EMLŐRÁK KEZELÉSE

HÁMBELI (IN SITU) RÁK Az emlőrák legkorábbi formája a hámbeli emlőrák. Ez az alaphártyát át nem törő daganat az emlő tejcsatornáiban és lebenyeiben található, és nagy eséllyel az évek során valódi, az alaphártyát áttörő rákká fejlődik. Két szövettani fajtája van: 1. a tejcsatornák hámbeli rákja (ductal carcinoma in situ, DCIS), és 2. az emlőlebenyek hámbeli rákja (lobular carcinoma in situ, LCIS). E két fajta alapvetően a valódi rákká történő átalakulásban különbözik. A DCIS általában egy valódi rákelőző állapot, noha az elváltozások csupán kis százaléka fejlődik rákká. Ezzel szemben a LCIS inkább kockázatonövelő tényezőnek tekinthető a későbbi valódi emlőrák kialakulására nézve, mint valódi rákelőző elváltozásnak. A DCIS jelenlegi kezelése kétféle lehet: 1. módosított, kiterjesztett emlőeltávolítás (MRM) vagy 2. emlőmegtartó sebészi kezelés, amelynek során a daganatot teljesen eltávolítjuk, és a megmaradó emlőszövetet besugarazzuk (2). A hámbeli rák esetében nincs szükség kiegészítő – műtét utáni – sejtmérgező gyógyszerkezelésre. Azoknál a betegeknél, akik csupán daganateltávolító műtéten (lumpectomia) és besugárzáson estek át, ötévi kiegészítő tamoxifen kezelést is fontolóra kell venni a hámbeli rák kiújulásának, illetve a valódi emlőrák kialakulásának megelőzésére (3).

I, II ÉS III STÁDIUMÚ EMLŐRÁK Az emlőrák legkezdetibb formája a TNM beosztás szerinti I. stádiumú (T1) daganat. Ez a daganat 0,5 cm-nél nem nagyobb, a hónalji nyirokcsomókba nem ad áttétet. Kezelése lehet a daganat széles kimetszése és besugárzás vagy módosított, kiterjesztett emlőeltávolítás. Az előbbi a megfelelő kezelési mód. A besugárzás minden esetben követi az emlőmegtartó sebészi kezelést, még az ilyen kis daganatok esetében is, mivel, ha nem adunk sugárkezelést, a helyi kiújulás kockázata akár 20-30% körül is lehet (4). A 0,5 cm-t nem meghaladó daganatok esetében nincs szükség gyógyszeres kezelésre, és a hosszú távú túlélési esélyek is jók.

A 0,5-1 cm közötti méretű, nyirokcsomókat nem érintő daganattal rendelkező betegek (T1b) esetében a kiegészítő kezelést személyre szabottan kell meghatározni. A kiegészítő kezelés (sejtmérgező gyógyszer- vagy hormonkezelés) adása vagy elhagyása a daganat kórjóslati tényezőitől, a beteg általános fizikai állapotától és a beteg döntésétől függ. Rossz kórjóslati mutatók többek között: 1. rosszul differenciált daganat (high histologic grade), 2. az S-szakaszban lévő sejtek nagy aránya (high S-phase fraction), 3. a DNS aneuploidia, 4. a magas HER-2, EGF-R és p53 kifejeződés, és 5. az ösztrogénköthely (receptor, ER) hiánya (5).

Minden olyan emlőrákos betegnek, akinek daganata a nyirokcsomók érintettségétől függetlenül 1 cm-nél nagyobb (T1c), illetve akinek nyirokcsomó áttétei vannak – függetlenül a daganat nagyságától – a helyi kezelés mellett feltétlenül kiegészítő gyógyszeres kezelést is kell adni (<http://www.cancernetwork.com/indexes/nccn.htm>). Kivételt egyedül a rendkívül kedvező szövettani formájú emlőrákok képezhetnek, mint pl. a tiszta tubuláris, a papillaris vagy a nyákos (mucinosus) szöveti szerkezetű esetek, ahol még a 3 centiméter nagyságú daganatoknál sincs szükség a megfelelő helyi kezelés utáni kiegészítő kezelésre, mivel a kiújulás kockázata igen alacsony (6).

A műtét után adott kiegészítő gyógyszeres kezelés rendszerint hatásosan csökkenti a kiújulás és a halálozás kockázatát, függetlenül a daganat méretétől és a nyirokcsomók érintettségétől (7-8). Általában azt mondhatjuk, hogy a helyi kezelés utáni kiegészítő gyógyszeres kezelés a kiújulás kockázatát 40%-kal, a halálozás kockázatát pedig 25%-kal csökkenti. A kiegészítő kezelés valódi haszna persze függ a kiújulás és a halálozás valódi kockázatától is. Például, ha egy betegnek 60%-os kockázattal újul ki a betegsége a helyi kezelést követően, és, ha a kiegészítő kezeléssel 40%-os viszonyított kockázatsökkenés érhető

el, a végső valódi kiújulási kockázat 36%-lesz, ami mintegy 25%-os valódi kockázatsökkentést jelent. Másrészt, ha a beteg a sebészeti kezelés után 10%-os kiújulási kockázattal ugyanezen kiegészítő kezelésen esik át, a gyógyszeres kezelés a kockázatát 6%-ra csökkenti, ami 4%-os valódi kockázatsökkentésnek felel meg. Sajnos, az egyes betegekhez vonatkozó egyéni valódi kockázat megadása a legjobb esetben is csak durva becslés lehet (1. táblázat). A kockázat kiszámolása azonban hasznos az orvos számára, hiszen segíti őt abban, hogy a legnagyobb haszon/kockázat arányú kezelést válassza, a beteg számára pedig lehetővé teszi, hogy adatokkal alátámasztott döntést tudjon hozni, amikor beleegyezik a műtét utáni kiegészítő kezelésbe.

1. táblázat A daganat mérete és a nyirokcsomók érintettsége szerinti öt éves kiújulási és túlélési arány korai emlőrák esetében. A táblázat adatai az 1978-as Amerikai Sebész Kollégium (American College of Surgeons) nemzeti felmérésein alapulnak (70-71). Mivel az adatokat a kiegészítő kezelések széles körű elterjedése előtt állapították meg, ezek az eredmények – a kiegészítő gyógyszeres kezelés híján – csak a hozzávetőleges kiújulási és túlélési arányokat mutatják.

Daganat mérete	Negatív nyirokcsomók		1-3 pozitív nyirokcsomó	
	Kiújulás	Túlélés	Kiújulás	Túlélés
<1 cm	10-12%	98%	21-31%	95%
1-2 cm	12-16%	96%	34-41%	87%
2-3 cm	13-19%	92%	36-43%	83%
3-5 cm	17-20%	85%	45-47%	75-80%
>5 cm	21-34%	82%	33-57%	73%

A kiegészítő kezelés magában foglalja a hormonkezelést, például tamoxifen adását vagy a petefészek-működés leállítását, a sejttermelő gyógyszerkezelést vagy a kettőt együtt. Nem minden kiegészítő kezelési forma hatásos egyformán az egyes betegeknél. A hormonkezelés csak az ER-pozitív és kisebb mértékben a progeszteron-kötőhely-pozitív (PR-pozitív) betegségben szenvedő nőknél hatásos. A tamoxifen egymagában is számottevő hatású. Egy hatóanyagot nem tartalmazó készítményekkel (placebóval) történt összehasonlító vizsgálatokban közel 50%-kal csökkentette a kiújulás kockázatát, a halálozási kockázatot pedig 25%-kal (8). A kiegészítő sejttermelő gyógyszerkezelés ugyancsak csökkenti a kiújulás veszélyét, és minden vizsgált betegcsoportban javított a túlélési esélyeken. A gyógyszerkezelés és a hormonkezelés felváltva adása az ER- és PR-pozitív betegeknél hatásosabbnak tűnik, mint bármelyik kezelés önmagában adva, ami azt is mutatja, hogy a kétféle kezelés egymást kiegészíti, és nem egymást helyettesíti. A sejttermelő kezelés okozta kockázatsökkentés nagyságát a tamoxifen kezelés nem befolyásolja; ugyanolyan nagyságú, függetlenül attól, hogy a beteg kap-e tamoxifent is vagy sem. (7). Azoknál az ER-pozitív rákban szenvedő fiatalabb nőknél, akiknek a havivérzése a sejttermelő kezelés után is szabályos marad, a petefészek-működés teljes leállítása LH-RH analógokkal és tamoxifen adása tűnik a leghatásosabbnak. Ezzel szemben az ER- és PR-negatív emlőrák esetén a sejttermelő gyógyszerek adása az egyetlen bizonyíthatóan hatásos kiegészítő kezelés.

A kiegészítő sejttermelő gyógyszerkezelés valamivel hatásosabb az 50 év alatti nők esetében (35%-os kiújulási és 27%-os halálozási kockázatsökkenés), mint az 50 évnél idősebbeknél (átlagosan 20%-os kiújulási és 27%-os halálozási kockázatsökkenés) (7). Megfigyelések utalnak arra, hogy a daganat ER mennyisége befolyásolja a sejttermelő gyógyszerkezelés hatásosságát idősebb nőkben; ER-negatív daganat esetében hatásosabb (30%-os kockázatsökkenés), mint az ER-pozitív daganatok esetében (18%-os kockázatsökkenés) (7).

A hat szakaszban adott 5-fluorouracil, methotrexate és ciklofoszfamid (CMF), 5-fluorouracil, adriamicin és ciklofoszfamid (FAC), vagy 5-fluorouracil, epirubicin, ciklofoszfamid (FEC vagy CEF), illetve a négy szakaszban adott adriamicin, ciklofoszfamid (AC) mind elfogadott kiegészítő gyógyszerkezelési változatok. Ezek után felmerül a kérdés, hogy melyiket válasszuk? Bizonyítottak tűnik, hogy azonos kezelési szám mellett az antraciklint is tartalmazó több-gyógyszeres kezelés némileg hatásosabb a CMF-nél. Az *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (7) áttekintő tanulmánya szerint az előbbi adásakor a betegségmentes túlélés 3%-kal nagyobb volt, mint a CMF kezelésnél, és a halálozás is ugyanilyen arányban javult. Meg kell jegyezni azonban, hogy néhány beteg – különösen az elemzésbe bevont korábbi vizsgálatokban – a leghatásosabbnak tartott antraciklin mennyiségénél kevesebbet kapott. Egy nemrégiben készült tanulmány, melyben a nyirokcsomó áttétellel rendelkező emlőrákos betegeket találmásra választották be, 6 CMF kezelést hasonlított össze 6 CEF kezeléssel. A kezelés után 5 évvel az antraciklin-tartalmú kezelési csoportban az általános túlélés (overall survival) és a visszaesés-mentes túlélés 7 ($p = 0,03$), illetve 9%-kal ($p = 0,09$) volt nagyobb a CMF csoporthoz viszonyítva (9). A legújabb vizsgálatok azt mutatják, ha az antraciklin-tartalmú több-gyógyszeres kezelésben taxán is van, az eredmények még jobbabbak. Egy véletlenszerűen beválasztott, nyirokcsomó-pozitív emlőrákos betegeket vizsgáló tanulmány (CALGB 9344) (10) előzetes adatai azt mutatták, hogy egymást követő (sequentialis) négyzseri AC és négyzseri paclitaxel adásakor az általános és a kiújulásmentes túlélés is kedvezőbb volt, mint azoknál, akik csak AC kezelésben részesültek. Ebben a kísérletben a betegek egyik csoportja négy szakaszban kapott AC kezelést, a másik csoportja pedig 4 + 4, összesen tehát 8 szakaszban AC, illetve paclitaxel kezelést, ami felveti azt a kérdést, hogy vajon nem a hosszabb időtartamú kezelés járult-e hozzá a paclitaxellel kezelt csoport jobb eredményeihez. Számos tanulmány foglalkozik jelenleg a szokványosan adott sejttermelő gyógyszereknek taxánokkal való együttes alkalmazásával. Összesítve megállapítható, hogy a 6 szakaszban adott antraciklin-tartalmú kezelés, vagy 4 ilyen kezelés és paclitaxel adása tűnik a leghatékonyabb kiegészítő gyógyszerkezelési módnak. Ez lehet tehát a legmegfelelőbb kiegészítő gyógyszerkezelés? Igen, némelyek részére, de nem mindenki számára. A kiegészítő kezelés megválasztását a kezelés haszon/kockázat arányára kell alapozni, amelyet viszont az alkalmazott gyógyszer károsító hatása és hatékonysága, valamint a betegségtípus kiújulásának és halá-

lozásának valódi kockázata határozza meg. A jelenlegi gyakorlatban minden nyirokcsomóáttétellel rendelkező emlőrákos betegnek adunk antraciklin- és taxán-tartalmú kiegészítő gyógyszerkezelést, amennyiben általános állapota megengedi ezt a sejtmérgező kezelést.

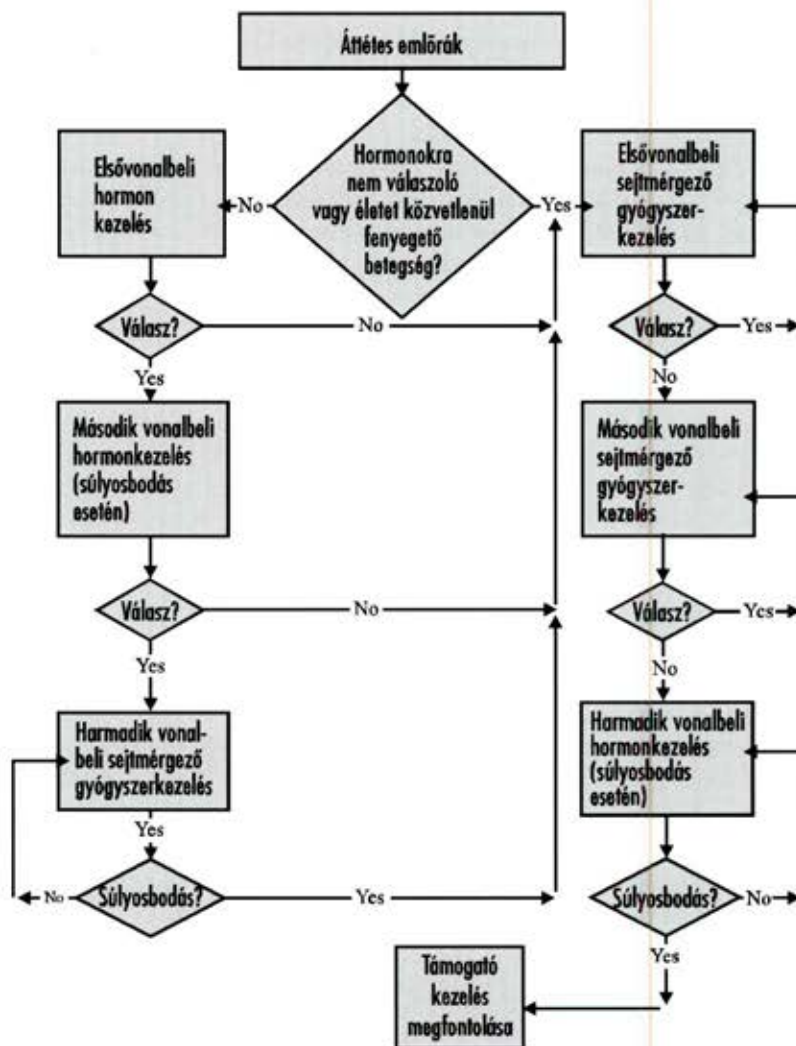
A korai emlőrák legmegfelelőbb kezelése gyakran magában foglalja mind a négy kezelési módot: sebészetet, besugárzást, sejtmérgező gyógyszer-, illetve hormonkezelést. E kezelési módzatok alkalmazási sorrendje befolyásolhatja a betegség kimenetelét. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a sebészi kezelés után 3-4 héten belül adott sejtmérgező gyógyszerkezelés, melyet a besugárzás követ (ha T > 5 cm vagy > 4 nyirokcsomóáttét van), majd az 5 évig tartó hormonkezelés (ER- vagy PR-pozitív rák esetén) a legmegfelelőbb kezelési sorrend sok beteg számára (11). A műtét előtti, ún. bevezető sejtmérgező gyógyszerkezelést nagy, nem műthető daganatok vagy a gyulladásos- emlőrákok esetében kell alkalmazni. Ennek hatására a daganat gyakran olyan jelentősen megkisebbedik, hogy nemcsak eltávolíthatóvá válik, de az emlőmegtartó kezelést is lehetővé teszi. Együttal azt is megállapíthatjuk, hogy a daganat mennyire gyógyszerérzékeny, amely egy független kórijóslati mutató (12). A műtét előtti sejtmérgező gyógyszerkezelésnek a túlélésre gyakorolt hatása azonban még ma sem tisztázott. Az eddigi vizsgálatok azt mutatták, hogy a túlélés legalább olyan jó, mint a műtétutáni sejtmérgező kezeléssel elérhető túlélés, sőt – egyetlen vizsgálat szerint – azt meg is haladhatja (13).

JELENLÉGI KUTATÁSI IRÁNYVONALAK AZ EMLŐRÁK KIEGÉSZÍTŐ GYÓGYSZERKEZELÉSÉBEN
Több fontos kutatási irányvonalat határoztak már meg, amelyek eredményei befolyásolhatják a kiegészítő gyógyszerkezelés adásának módját a közeljövőben. Jelentős kutatási erőfeszítések irányulnak az egyes sejtmérgező gyógyszerekre adott válasz molekuláris jelzőinek meghatározására. Ezek lehetővé tehetik a személyre szabott gyógyszerkezelést, amelyet az adott daganat gyógyszerérzékenységének megfelelően lehet meghatározni. Az ER és a PR, illetve legújabbban a HER-2 meghatározások jó példái annak, hogy egy adott daganat hormon-, illetve trastuzumab- (Herceptin) érzékenységét megállapíthassuk, és a kezelést ennek alapján válasszuk meg. Sajnos, hasonlóan jól használható jelzők a sejtmérgező gyógyszerkezelés vonatkozásában nem állnak rendelkezésre. Felmerült az is, hogy a HER-2 túlzott kifejeződése (overexpression) utalhat a

CMF és a paclitaxel iránti érzéketlenségre, valamint, hogy ennek segítségével kiszűrhetők azok a betegek, akiknél az antraciklin-tartalmú kiegészítő kezelés a legmegfelelőbb (14-15). Ezek a megfigyelések továbbra is ellentmondásosak, és jelenlegi gyakorlatunkban az alkalmazott sejtmérgező gyógyszer kiválasztását a HER-2 kifejeződési szintje nem befolyásolja.

A klinikai kutatásoknak egy másik fontos irányvonala az ún. „mennyiségűsűrítő egy-gyógyszeres kezelés”-sel (dose-dense sequential single agent therapy) foglalkozik (16). Ennek lényege és biológiai alapja az, hogy egy-egy alkalommal az adott gyógyszert a legnagyobb elviselhető mennyiségben adjuk, és a kezelések között rövidebb időket tartunk, aminek következtében a ráksejtek újránövekedése kevésbé valószínű. Számos klinikai vizsgálatot terveztek erre a feltevésre, melyek jelenleg is folynak. Az eredmények várhatóan csak évek múlva állnak majd rendelkezésünkre.

Egy harmadik fontos klinikai megközelítés szerint megpróbálják a sejtmérgezőszereket olyan új, biológiai támadáspontú



1. ábra Az áttétes emlőrák kezelési terve

készítményekkel együtt adni, melyek fokozzák a daganatsejteknek a sejtmérgezőszerekkel szembeni érzékenységét. Számos ilyen készítmény már a klinikai kipróbálás I. és II. szakaszában jár (17). Az első olyan érzékenyítő anyag, amelyet hivatalosan elfogadtak az Egyesült Államokban, a trastuzumab (Herceptin), ami egy, a HER-2 kötőhellyel szembeni monoklonális ellenanyag. A trastuzumabot, egyrészt taxánokkal együtt adva, másrészt, mint a sejtmérgező kezelés befejezése utáni fenntartó kezelést, számos tanulmányban vizsgálják olyan emlőrákos betegeknél, akiknek a ráksejtjeiben a HER-2 fokozottan kifejeződik.

AZ ÁTTÉTES EMLŐRÁK KEZELÉSE Az áttétes emlőrákban szenvedő betegeket nem lehet a jelenleg rendelkezésünkre álló kezelési módszerekkel meggyógyítani. A kezelés célja az életminőség szinten tartása vagy javítása, illetve a túlélés meghosszabbítása. Az áttétes emlőrák kezelési tervét a beteg kora és esetleges társuló betegségei, az emlőrák kiterjedése és növekedésének üteme, valamint a daganat ER és PR állapota határozza meg (1. ábra). A hormon- és gyógyszerkezelés, a besugárzás, valamint a mérsékelt sebészeti beavatkozás az áttétes emlőrákos beteg kezelésében is alkalmazható különböző sorrendben. A hormonkezelés nem hatásos ER- vagy PR-negatív daganatok, valamint a gyorsan növekvő és a zsigeri szervekbe áttétet adó daganat esetén. Arra is figyelni kell, hogy gyakorlatilag minden ER-pozitív áttétes emlőrák fokozatosan ellenállóvá válik a hormonkezeléssel szemben, és amikor ez bekövetkezik, a beteg még rendszerint jó általános állapotban van, és ezért a sejtmérgező gyógyszerek adását érdemes megkísérlni. A sejtmérgező kezelés kockázatának és hasznosságának mérlegelésekor nemcsak a gyógyszerkezelés mellékhatásait kell figyelembe venni, hanem azt is, hogy, ha nem adjuk a gyógyszerkezelést, az emlőrák növekedése következtében súlyos tünetek alakulhatnak ki. Egyetlen, a betegeket véletlenszerűen beválasztó tanulmány sem vizsgálta a sejtmérgezőszerekkel történő támogató kezelésnek a túlélésre kifejtett hatását emlőrákos betegeknél. Ugyanakkor számos tanulmány kimutatta, hogy a sejtmérgező gyógyszerkezelések különböző formái a túlélést különböző mértékben befolyásolják, ami azt mutatja, hogy a hatásos sejtmérgező gyógyszeres kezelés meghosszabbítja a túlélést (18-20).

Az áttétes emlőrákos betegek mintegy 70-80%-ában a daganat az elsővonalbeli több-gyógyszeres kezelésre jelentősen megkisebbedik, néha teljesen eltűnik, attól függően, hogy a beteg korábban milyen kiegészítő kezelést kapott, illetve, hogy milyen hosszú volt az elsődleges kezelés után a daganatmentes időszak. Általában véve minél többfajta gyógyszerkezelést kapott már előzetesen a beteg, annál rosszabb a további kezelésekre adott válasz. Ez magyarázza az irodalmi adatokban található nagy szórást, nevezetesen, hogy a vizsgált betegcsoportoktól függően az egy- vagy több-gyógyszeres kezelés az esetek 10-80%-ában hatásos. Számos gyógyszer hatékony az áttétes emlőrákkal szemben. Közéjük tartoznak az előzőekben már tárgyalt több-gyógyszeres kezelési formák, valamint az önállóan

adott taxánok (paclitaxel, docetaxel), a vinka alkaloidok (pl. vinorelbin), az 5-FU és szájon át szedhető „elő-gyógyszerei” (pro-drugs, pl. capecitabin), a nukleozid analógok (gemcitabin) és számos újabb sejtmérgezőszer, mint a több-hatáspontú (multitargeted) antifolátok vagy a liposzómába ágyazott atraciklinek. A jelen közlemény terjedelme csupán az áttétes emlőrák kezelésében leggyakrabban alkalmazott néhány szer áttekintését teszi lehetővé.

PACLITAXEL A 3 órán át infúzióban, 200 mg/m² mennyiségben adott paclitaxelt egy, a betegeket véletlenszerűen beválasztó tanulmányban a doxorubicinnel (75 mg/m²) hasonlították össze áttétes emlőrák elsővonalbeli kezelésében. Mindkét szert kizárólagosan adták, tehát a betegek más gyógyszert nem szedtek. A kimutatható válasz (objective response) a doxorubicin esetében jobbnak, 41%-nak bizonyult a paclitaxel 25%-ával szemben ($p = 0,003$) (21). A daganatnövekedés-mentes (progression-free) túlélés ugyancsak jelentősen hosszabb volt az antraciklin esetében (7,5 hónap a 3,9 hónappal szemben), ugyanakkor az átlagos túlélésben nem mutatkozott különbség. Egy másik hasonló, de háromkarú tanulmány némileg különböző adagolási formában és mennyiségekben adott egyedüli doxorubicin (60 mg/m²), egyedüli paclitaxel (175 mg/m², 24 órás infúzióban adva) és az együttes doxorubicin-paclitaxel (50 mg/m², illetve 150 mg/m²) kezelést hasonlította össze. A három kezelésfajta között nem volt különbség a túlélésben, ám a kimutatható válaszarány a két szer együttes adásánál volt a legnagyobb (46%), a doxorubicin és a paclitaxel esetében pedig csaknem azonos (33, illetve 34%) (22). Mindkét tanulmányban a betegség előrehaladása esetén megengedett volt a másik szerrel való újbóli kezelés. Az elsődleges doxorubicin kezelést követő paclitaxel kezelés 16-20%-ban, a paclitaxel kezelést követő doxorubicin kezelés pedig 16-30%-ban volt hatásos. A 3 órán át, infúzióban, 200 mg/m² mennyiségben adott paclitaxelt összehasonlították a CMF/prednisolonnal is az áttétes emlőrák elsővonalbeli kezelésében. A kimutatható válaszarányok nem különböztek jelentősen (29, illetve 35%), ám az átlagos túlélés lényegesen magasabb volt a paclitaxel kezelésnél (17,3 hónap), mint a CMF/prednisolon esetében (13,9 hónap) (20). Érdekes megjegyezni, hogy az ebben a tanulmányban vizsgált betegeknél mintegy egyharmada korábban már részesült CMF kiegészítő kezelésben. A paclitaxel adásának legmegfelelőbb mennyisége és adagolási formája azonban továbbra is ellentmondásos. A 3 órás infúzióban adott 135 mg/m² mennyiség kevésnek tűnik a 175 mg/m²-hez képest, azonban 250 mg/m²-re való emelése nem növeli a hatékonyságot (a mellékhatásokat viszont igen) (23). A 250 mg/m² mennyiségű paclitaxelt tartalmazó infúzió lefolytatásának 3 órától 24 órára való növelése ugyan növeli a válaszarányt, a túlélést azonban nem (24). Egy másik, a betegeket ugyancsak véletlenszerűen beválasztó tanulmány nem talált különbséget a 3 órás infúzióban, 250 mg/m² mennyiségben adott, illetve a 96 órás, 140 mg/m² mennyiségben adott paclitaxel kezelés között (25). Mostanában a hetenként és kisebb mennyiségben adott paclitaxel kezelést vizsgálják. Számos tanulmány kutatta a

paclitaxel más szerekkel való együttes adásának hatását áttétes emlőrákos betegeknek, és meglepő hatékonyságról számoltak be (26-29).

DOCETAXEL A docetaxelt az áttétes emlőrák elsővonalbeli gyógyszerkezelésében klinikai II. szakaszú tanulmányokban vizsgálták. Megállapították, hogy az egymagában adott docetaxel klinikailag kimutatható daganat visszafejlődést megelőzően az esetek 60%-ában eredményezett. Ez meghaladja a más, egy-gyógyszeres sejtmergező kezelések hatékonyságát. Egy tanulmány összehasonlította az egyedüli doxorubicin (75 mg/m^2) és az egyedüli docetaxel (100 mg/m^2) első- vagy másodikvonalbeli kezeléseket véletlenszerűen kiválasztott, áttétes emlőrákos betegeknek, akiknek a betegsége súlyosbodott az előzetes, alkalizáló szert tartalmazó kezelést követően. A docetaxelnél a daganat-visszafejlődés aránya magasabb volt (47,8%), mint a doxorubicinnél (33,3) (30). Az átlagos túlélés hasonló volt mindkét esetben. Egy jelentős tanulmány a docetaxelt a mitomycin/vinblastin (MV) kezeléssel hasonlította össze olyan betegeknek, akiknél az áttétes emlőrák az előzetes antraciklin-tartalmú gyógyszerkezelés után előrehaladt. A docetaxel hatásosabb volt; a válaszarány 30% volt a 11,6%-kal szemben, és a súlyosbodás-mentes valamint az általános túlélés is hosszabb volt (11,4 hónap), mint a mitomycin/vinblastin kezelési csoportban (8,7 hónap). A docetaxel hatékonyságát a paclitaxelre közömbös betegek esetében is vizsgálták, akiknek a legnagyobb része az antraciklines kezelésre sem válaszolt. Egy II. szakaszban lévő tanulmány 18%-os kimutatható válaszárról számolt be, a válasz időtartama 29 hét volt (31). Egy, a betegeket véletlenszerűen beválasztó, III. szakaszban lévő tanulmány a doxorubicin/docetaxel (AT) (50 és 75 mg/m^2) együttes adását vizsgálta adriamycin/cyclophosphamide (AC) (60 , illetve 600 mg/m^2) együttes adásával szemben, áttétes emlőrákos betegek elsővonalbeli kezelésekként. Az előzetes eredmények jelentősen magasabb válaszárral (60% a 47%-kal szemben) mutattak, és a daganat újránövekedéséig eltelt idő is hosszabb volt (37,1 hét a 31,9 héttel szemben) azoknál a betegeknek, akik docetaxel-tartalmú kezelést kaptak, annak ellenére, hogy ebben a csoportban a doxorubicin mennyisége kisebb volt (32). A docetaxel más készítményekkel, mint pl. vinorelbinnel, ciszplatinnal, ciklofoszfamiddal, 5-FU-val, epirubicinnel vagy gemcitabinnal történő együttes adását több más, klinikai II. szakaszban lévő tanulmányban is kipróbálták (33-38).

CAPECITABIN A capecitabin (Xeloda) kezelés az Egyesült Államokban a következő esetekben hivatalosan elfogadott kezelés: 1. hatástalan paclitaxel kezelés, 2. hatástalan antraciklin kezelés vagy, ha az antraciklinek további adása valamilyen okból ellenjavallt (például ha azok halmozott mennyisége meghaladta a 400 mg/m^2 -t). A capecitabin daganatellenes hatását áttétes emlőrákos betegek egy egykarú tanulmány vizsgálta az Egyesült Államok és Kanada 24 gyógyászati központjában. Összesen 162, IV. stádiumú emlőrákos beteget vizsgáltak, akiknek a daganata ellenálló volt az antraciklin és a taxán kezeléssel szemben. A capecitabint napi 2510 mg/m^2 mennyiségben adták 3 hetes szaka-

szakokban, amelyek 1 hetes pihenőidőszakból és 2 hetes gyógyszeradagolásból tevődtek össze. Az összesen 135 olyan betegből álló betegcsoportban, ahol a daganat mérhető nagyságú volt, a daganat-visszafejlődés aránya 18,5%-nak bizonyult (1 teljes és 24 részleges visszafejlődés) (39). A betegség súlyosbodásáig eltelt átlagos idő 90 nap volt, az átlagos túlélés pedig 306 nap. A kedvezőtlen mellékhatások az esetek kevesebb, mint 5%-ában fordultak elő, köztük hasmenés, a „kéz-láb tünetegyüttes” (hand-and-foot syndrome), hányás, hányinger, fáradtság, bőrgyulladás, gyomorégés/gyulladás, fehérvérsejt- és vérlemezkeszám csökkenés (neutropenia, thrombocytopenia). A leggyakoribb 3-as súlyosságú mellékhatások a hányinger és a „kéz-láb tünetegyüttes” voltak. A capecitabin piacra kerülését követő klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy a 2-es vagy nagyobb súlyosságú mellékhatások a jelenleg javasolt capecitabin mennyiség mellett sokkal gyakoribbak, mint azt a korábbi tanulmányok eredményei mutatták (40).

VINORELBIN A vinorelbint önálló kezelésként és más szerekkel együtt adva is kiterjedten vizsgálták az áttétes emlőrák kezelésében (41). A heti 30 mg/m^2 mennyiségben adott egyedüli vinorelbint az áttétes emlőrák elsővonalbeli gyógyszerkezelésként jó hatásúnak bizonyult, 38-52% közötti válaszárral mutat (42-45). Néhány, II. szakaszban lévő tanulmány az előzetesen gyógyszerkezelésben már részesült betegeknek is az egymagában adott vinorelbint kezelés jelentős daganatellenes hatásáról számolt be. Egy kisebb tanulmány 33%-os daganat-visszafejlődési arányt mutatott ki olyan áttétes emlőrákos betegeknek, akik előzetesen már 1-2 alkalommal kaptak gyógyszerkezelést, de betegségük a kezelés ellenére előrehaladt (46). Egy hasonló másik tanulmány, amely ugyancsak második- illetve harmadvonalbeli gyógyszerkezelésként adott vinorelbint hatásosságát vizsgálta, arról számolt be, hogy a daganat az esetek 16%-ában kisebbedett meg, és ez a megkisebbedés átlagosan 5 hónapig tartott (47). Egy harmadik, II. szakaszban lévő tanulmány előzetesen már nagyon sokféle sejtmergező gyógyszeres kezelésben részesülő áttétes emlőrákos betegekkel foglalkozott. Klinikailag kimutatható daganat visszafejlődés a betegek 36%-ában következett be, a súlyosbodásig eltelt átlagos idő 18 hét volt (48). Egy, az Egyesült Államok és Kanada több intézetében végzett tanulmányban 247 olyan áttétes emlőrákos beteget vizsgáltak, akiknek a betegsége előzetes antraciklin és taxán kezelés után súlyosbodott. Az önállóan adott vinorelbint kezelés 15%-os klinikai javulást eredményezett, és a betegség súlyosbodásáig eltelt átlagos idő 13 hét volt (49). Egy jelentős, véletlenszerűen kiválasztott, antraciklinre közömbös áttétes emlőrákos betegeket vizsgáló tanulmány a hetente 30 mg/m^2 mennyiségben adott vinorelbint kezelést a négyhetenként, 25 mg/m^2 mennyiségű melphalan kezeléssel hasonlította össze (50). Az eredmények azt mutatták, hogy a vinorelbint kezelés az esetek 16%-ában, a melphalan pedig csak 7%-ában eredményezett daganat-visszafejlődést. A daganat újránövekedéséig eltelt átlagos idő és az 1-éves túlélés is hosszabb volt a vinorelbinnel kezelt betegeknek (12 hét, illetve 36%), mint a melphallal kezelt csoportban (8 hét, illetve 22%) (50).

Számos tanulmány értékelte a más sejtmérgező szerekkel, mint pl. antraciklinek, 5-fluorouracil, paclitaxel, methotrexát vagy ciszplatint, együtt adott vinorelbint hatását áttétes emlőrákos betegek kezelésében (51-55). Általánosságban elmondható, hogy amikor a különböző szereket együttesen adták, a daganatmegkisebbedési arány (50-74%) jobb volt, mint az önálló vinorelbin kezelésnél, de az együttes kezelések túlélésre gyakorolt hatása még tisztázatlan. Az előzetesen nem kezelt, áttétes emlőrákos betegek kezelésében a hetente adott vinorelbin/doxorubicin kezelés bizonyult a leghatékonyabbnak. Ez a kezelés 74%-ban eredményezett daganatkisebbedést, amelynek átlagos ideje 12 hónap, az átlagos túlélési idő pedig 27 hónap volt (51). Egy nemrég készült tanulmányban paclitaxelt és hetente vinorelbint adtak filgrastimmal együtt másodikonvonalbeli gyógyszerkezelésként olyan áttétes emlőrákos betegeknek, akik korábban antraciklin kezelést kaptak. A szerzők 50%-os daganatkisebbedési arányt állapítottak meg – az esetek 22%-ában a daganat teljesen visszafejlődött – és a daganat ismételt növekedéséig eltelt átlagos idő 6 hónap, az átlagos túlélési idő 14 hónap volt (52). Egy másik, szintén nemrég készült tanulmányban a ciszplatint és a heti vinorelbin együttes adása (áttétes emlőrák másodikonvonalbeli kezeléseként) 61%-os javulási arányt – a daganat teljes visszafejlődése 26%-ban fordult elő – eredményezett, mely 3-9 hónapig tartott (53). Mindent összevetve, ezek a tanulmányok azt jelzik, hogy az önmagában vagy más szerekkel együttesen adott vinorelbin jelentős daganatellenes hatású emlőrákos betegek első és többedik kezeléseiként is.

GEMCITABIN A gemcitabin egy pirimidin nukleozid analóg, amelynek jelentős rákellenes hatása van különféle daganatok esetében. Áttétes emlőrákos betegeket vizsgáló klinikai tanulmányokban a gemcitabin adása elsőikonvonalbeli gyógyszerkezelésként 18-37%-os kimutatható válaszarányt eredményezett (56-57). A korábban már kezelt betegek esetében a válaszarány némileg alacsonyabb, 19-28% volt (58-59). Mellékhatásai enyhék, ezért jól adható együtt más gyógyszerekkel. Ígéretesnek tűnik docetaxellel, ciszplatinnal, doxorubicinnal vagy epirubicinnal együtt adva (60-63).

A TRASTUZUMAB ÉS MÁS ÚJ GYÓGYSZEREK AZ ÁTTÉTES EMLŐRÁK KEZELÉSÉRE Az emlőrák biológiájának jobb megértése következtében rengeteg új gyógyszert és kezelési módot próbáltak ki. Az új gyógyszerek többségét, mint pl. a jel-átvitel gátlókat, a tirozinkináz-kötőhely antagonistákat, a daganat-vakcinákat (tumor vaccines), az érzékszódást gátlókat és a „multi drug resistance” (több gyógyszer hatását közömbösítő anyagok) gátlókat jelenleg klinikai I. és II. szakaszú tanulmányokban vizsgálják (17). Ezen új, nem sejtmérgező jellegű gyógyszer-csoport első tagja, amely már bekerült a klinikai gyakorlatba is, a trastuzumab (Herceptin). A trastuzumab a HER-2-kötőhellyel szembeni, egerekben található monoklonális ellenanyag emberi változata. A HER-2 az epidermal growth factor receptor család tagja, mely az emlőrákok mintegy 30%-ában fejeződik ki a ráksejtek felszínén. Egerekben a HER-2-höz kötött jelátvitel gátlása trastuzumabbal a daganat növekedésének

gátlásával járt együtt, és kimutatható hatásának bizonyult az emberi klinikai vizsgálatokban is. A trastuzumab hatását olyan áttétes emlőrákos betegeknél, akiknek daganatsejtjein a HER-2 túlzottan kifejeződött (overexpressing), három, II. szakaszban lévő tanulmány értékelte (64-65). A válaszarány 12-21% között volt. Kimutatható daganatkisebbedés olyan betegeknél is megfigyelhető volt, akiknél a hormonkezelés és a sejtmérgező gyógyszerkezelés – beleértve a saját csontvelő-átültetést is – már hatástalan volt (65).

A trastuzumabbal való kísérletek legbiztosabb eredményeit a szer sejtmérgező gyógyszerekkel való együttes adása hozta. *Slamon és munkatársai* (66) 1998-ban egy olyan nagyszabású, véletlenszerűen kiválasztott, áttétes emlőrákos betegeket vizsgáló klinikai tanulmány eredményeiről számoltak be, amelyben trastuzumabot együttesen adtak doxorubicinnal és ciklofoszfamiddal (AC) vagy paclitaxellel (Taxol). Ebben a tanulmányban a trastuzumab hozzáadása meghosszabbította a betegség súlyosbodásáig eltelt időt, javította a daganatkisebbedési arányt, a súlyosbodásmentes és az általános túlélést a csak ugyanazon sejtmérgező szerekkel kezelt esetekhez viszonyítva. A trastuzumab legsúlyosabb és váratlan mellékhatása a szívizomkárosodás (cardiomyopathy) és a vértolulások szívelégtelenség (congestive heart failure) gyakoribb előfordulása volt, különösen olyan betegek esetén, akiket trastuzumab/doxorubicin/ciklofoszfamid (AC/Herceptin) kezelésben részesítettek. Az AC/Herceptin kezelést kapó betegek 27%-a tapasztalt némi szív működési rendellenességet, míg a csak AC kezelésben részesülőknek csupán 7%-a. Az ebben a tanulmányban részt vevő, paclitaxel/trastuzumab kezelést kapó betegek mindannyian részesültek korábban antraciklin-tartalmú kiegészítő kezelésben. Náluk 11%-ban fordult elő valamilyen szív működési rendellenesség (4%-nál 3-4. fokozatú vértolulások szívelégtelenség), amíg a csak paclitaxelt kapóknál ez az arány 1% volt. A kizárólagos trastuzumab kezelésnél előforduló összes szív működési rendellenesség 7%, ennek 5%-a súlyos (NYHA 3-as vagy 4-es fokozatú) vértolulások szívelégtelenség. Az AC/trastuzumab kezelésnél váratlanul magas arányban tapasztalt szív működési rendellenességek miatt az FDA a trastuzumabot kizárólag paclitaxellel együttesen vagy önmagában adva engedélyezi a HER-2-t túlzottan kifejező, az antraciklin kezelést követően is súlyosbodó áttétes emlőrák kezelésében. A trastuzumabot ciszplatinnal együttesen adva is kipróbálták: 28 beteget kezeltek indító mennyiségként 250 mg-os, visszerbe adagolt trastuzumabbal, amelyet 8 héten keresztül hetente 100 mg-os mennyiségek követtek. A ciszplatint (75 mg/m²) négyhetente adták (67). A kiértékelhető esetek 25%-ánál tapasztaltak részleges daganatkisebbedést, további 25%-nál pedig csak kismértékű javulást, illetve nem történt változás a betegek állapotában. A betegség súlyosbodásáig eltelt átlagos idő 3,6 hónap volt. A válasz időtartama 1,6-18 hónap (átlagosan 5,7 hónap) között mozgott. A megfigyelt mellékhatások nem tűntek súlyosabbnak, mint a kizárólagos ciszplatint kezeléseket, ugyanakkor a daganat visszafejlődésének aránya nagyobb volt, mint ami várható lett volna egyedüli cisz-

platin kezelésnél. Az összehasonlító, azaz egyedüli ciszplatin kezelésben részesülő betegcsoport hiánya azonban nem teszi lehetővé, hogy határozott következtetéseket vonjunk le.

Betegségük lefolyása alatt az áttétes emlőrákos betegeknek a fenti gyógyszerek közül valószínűleg többre is szükségük van valamilyen sorrendben. A különböző sejtmergező gyógyszerek és új készítmények megfelelő sorrendben való adása megoldandó klinikai feladatot jelent. A gyógyszerek vagy -együttesek kiválasztása nagyban függ attól, hogy a beteg kapott-e előzetesen gyógyszerkezelést, illetve, hogy milyen az általános egészségi állapota. Általában véve, ha egy emlőrákos beteg nem kapott előzetesen antraciklin-tartalmú kezelést, úgy első kezelésként ezek adását kell megfontolni. Amennyiben hosszabb időszak eltelt már a kiegészítő antraciklin-tartalmú gyógyszerkezelés és a betegség kiújulása között, úgy célszerű ismételt antraciklin-tartalmú gyógyszerkezelést adni, feltéve, hogy a beteg a megengedett teljes antraciklin mennyiséget még nem kapta meg, és a szív működése szabályos. Az eddigi eredmények szerint a legnagyobb daganat-visszafelé fejlődési arányt az antraciklin-taxán együttesekkel lehet elérni. Azokat a betegeket, akiknél nem vált be az antraciklin kezelés, és még nem kaptak taxánokat, általában paclitaxellel vagy docetaxellel kezelik. A harmadik vonalbeli gyógyszerkezelés fegyvertárába tartozik a capecitabin, a vinorelbin, a gemcitabine, valamint számos más hatásos készítmény, illetve ezek különböző formában összeválogatott együttesei.

Nem tisztázott az áttétes emlőrák gyógyszeres kezelésének legmegfelelőbb időtartama. Ez különösen azoknál fontos, akik a kapott kezelésre teljesen daganatmentessé váltak. A folyamatos, megszakítás nélküli gyógyszerkezelés meghosszabbíthatja a betegség súlyosbodásáig eltelt időszakot, ám a túlélésre nincs hatással (68). Másfelől, a szakaszokban adott kezelést – tehát a legjobb válasz elérését követően a kezelés szüneteltetését a súlyosbodás jelentkezéséig – követő túlélés a folyamatos kezeléssel azonos arányú, viszont a mellékhatások aránya és súlyossága kisebb (69). Tekintettel arra, hogy az áttétes emlőrák kezelésének célja a beteg állapotának javítása, tüneteinek enyhítése, a tünetekkel járó, nagy mennyiségű zsigeri áttéttel rendelkező betegeknek a gyógyszerkezelést folytatni kell egészen a betegség súlyosbodásáig. A teljes tünetmentességet elérő betegek esetében fontolóra vehető a szakaszokban adott kezelés, mivel a folyamatos gyógyszerkezelés súlyos mellékhatásokkal jár, amellyel, hogy a túlélési időt nem növeli.

ÖSSZEFOGLALÁS Jelentős fejlődés mutatkozott az elmúlt évtizedekben az emlőrák kezelésében. Kimutatták, hogy a kevésbé kiterjesztett, nem csonkító sebészi beavatkozásokkal ugyanolyan jó eredmények érhetők el, mint a kiterjesztett műtétekkel. Hatásos kiegészítő kezeléseket dolgoztak ki, melyek csökkentik az emlőrák kiújulásának és halálozásának kockázatát. A helyileg előrehaladt emlőrákos betegek hosszú távú, betegségmentes túlélése ma már valós remény, ha a betegek többféle kezelési módot is magában foglaló (multimodális) ellátásban

részesülnek. Nemrégiben kidolgozták az őrszem nyirokcsomó kimetszés módszerét, mellyel a betegség stádiuma sokszor a hónalj nyirokcsomók eltávolítása nélkül, tehát kisebb és kevesebb szövődémmel járó sebészi beavatkozással meghatározható, továbbá fölfedeztek egy rendkívül hatásos sejtmergező gyógyszer családot, a taxánokat. A túlélést illetően további jelentős előrelépést várhatunk a különböző kezelési formák – sejtmergező gyógyszer-, hormon- és helyi kezelések – legmegfelelőbb módon megválasztott együttes alkalmazásától mind a helyileg előrehaladt, mind az áttétes emlőrák eseteiben. Ugyanilyen fontos azoknak a molekuláris folyamatoknak a megértése, melyek szerepet játszanak a daganatok keletkezésében és növekedésében. Az emlőrák sejtbiológiájának jobb megértése tette lehetővé, hogy kifejlesszenek egy új készítményt, a trastuzumabot, amelyet már a klinikai gyakorlatban is használnak. Ez a gyógyszer bebizonyította azt a föltevést, hogy a sejtek jel-átviteli útvonalainak gátlásával a klinikai gyakorlatban is mérhető módon megváltoztathatjuk a daganatsejtek sejtmergező gyógyszerekkel szembeni érzékenységét. A sejtmergező gyógyszerkezelés különböző sejtválaszt módosító szerekekkel való együttes adása a klinikai kutatások igen ígéretesen fejlődő területe. Nagyon valószínű, hogy némelyik ilyen új molekula a következő évtizedben a sejtmergező gyógyszerkezelés adásának módjára is hatással lesz.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A szerkesztőség hálás köszönetét fejezi ki Kiglics Nadinkának a kézirat lefordításáért. Az eredeti közlemény a CME Journal of Gynecologic Oncology-ban (CME J Gynecol Oncol 2000; 5:373) jelent meg. Köszönjük a szerzőknek és a CME Journal of Gynecologic Oncology szerkesztőségének, hogy hozzájárultak a magyar nyelvű közléshez.

IRODALOM

1. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1571-1579.
2. Hetelekidis S, Schnitt SJ, Morrow M, et al. Management of ductal carcinoma in situ. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:244-253.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intra-ductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *The Lancet* 1999; 353:1993-2000.
4. Singletary ES. Management of the axilla in early-stage breast cancer. In: *ASCO Educational Book* 1998; 132-139.
5. Ravdin PM. Prognostic factors in breast cancer. In: *Textbook of breast cancer*. Bonadonna G, Hortobágyi GN, Gianni AM, eds. Mosby/Dunitz, London 1997; 36-64.
6. Hortobágyi GN. Treatment of Breast Cancer. *NEJM* 1998; 339:974-984.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-942.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-1507.

9. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2651-2658.
10. Henderson IC, Berry D, Demetri G, et al. Improved disease free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a.
11. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *NEJM* 1996; 334:1356-1398.
12. Kuerer HM, Newman L, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathological primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:460-469.
13. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(7):1558-1569.
14. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *New Eng J Med* 1994; 330:1260-1266.
15. Gianni L, Capri C, Mezzelani A, et al. HER2/neu amplification and response to doxorubicin/paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:491.
16. Fizazi K, Zelek L. Is one cycle every three or four weeks' obsolete? A critical review of dose-dense chemotherapy in solid neoplasms. *Ann Oncol* 2000; 11:133-149.
17. Pusztai L, Esteva FJ, Cristofanilli M, et al. Chemo-signal therapy, an emerging new treatment modality for cancer. *Cancer Treat Rev* 1999; 20: 271-277.
18. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoja WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(5):1413-1424.
19. Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B, et al. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *Proc ASCO* 1999; Vol 18, Abst 483.
20. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2355-2364.
21. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European organization for research and treatment of cancer randomized study with crossover. *J Clin Oncol* 2000; 18(4):724-733.
22. Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, et al. Phase III trial of doxorubicin vs paclitaxel vs doxorubicin plus paclitaxel as first line therapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:1a(A2).
23. Winer E, Berry D, Duggan D, et al. Failure of higher dose paclitaxel to improve outcome in patients with metastatic breast cancer: results from CALGB 9342. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a(A388).
24. Mammounas E, Brown A, Smith R, et al. Effect of taxol duration of infusion in advanced breast cancer (ABC): results from NSABP B-26 trial comparing 3- to 24-hour infusion of high-dose taxol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:101a(A389).
25. Holmes FA, Valero V, Buzdar AU, et al. Final results: randomized phase III trial of paclitaxel by 3-hour versus 96-hour infusion in patients (pt) with metastatic breast cancer (MBC) – the long and short of it. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:110a(A426).
26. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose finding and sequence finding study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2688-2699.
27. Nicholson B, Paul D, Shyr Y, et al. Paclitaxel/5-FU/leucovorin in metastatic breast cancer: a Vanderbilt Cancer Center Phase II trial. *Semin Oncol* 1997; 24(Suppl 11):20-23.
28. Perex EA, Hartman LC. Paclitaxel and carboplatin for advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; (Suppl 11):41-45.
29. Field KK, Partyka JS, Perkins JB, et al. Cyclophosphamide and Taxol is an active regimen in patients with anthracycline refractory metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:168 (A588).
30. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2341-2354.
31. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3362-3368.
32. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Doxorubicin and docetaxel (AT) is superior to standard doxorubicin and cyclophosphamide (AC) as 1st line CT for MBC: randomized phase III trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1):84 (A330).
33. Nabholz JM, Smylie M, Mackey JR, et al. Taxotere (docetaxel, D), doxorubicin (Dx) and cyclophosphamide (CYX) (TAC) in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46:57 (S226).
34. Carlos G, Bonamassa M, Ares S. A phase II trial of the use of docetaxel (D), vinorelbine (VNB) in combination with GM-CSF in Taxol refractory metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46:95 (A410).
35. Spielmann M, Llombart A, Zelek L, et al. Docetaxel-cisplatin combination (DC) chemotherapy in patients with anthracycline-resistant advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10:1457-1460.
36. Kouroussis C, Xydakis E, Potamianou A, et al. Front-line treatment of metastatic breast cancer with docetaxel and epirubicin: a multicenter dose-escalation study. The Greek Breast Cancer Cooperative Group (GBCCG). *Ann Oncol* 1999; 10:547-552.
37. Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10:211-215.
38. Ando M, Watanabe T, Sasaki Y, et al. A phase I trial of docetaxel and 5-day continuous patients with advanced or recurrent breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:1937-1943.
39. Blum JL, Buzdar AU, LoRusso PM. A multicenter phase II trial of Xeloda[™] (capecitabine) in Paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:476.
40. Michaud LB, Gauthier MA, Wojdylo JR, et al. Improved therapeutic index with lower dose capecitabine in metastatic breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:104a (A402).
41. Johnson SA, Harper P, Hortobagyi GN, Poullart P. Vinorelbine: An overview. *Cancer Treat Rev* 1996; 22:127-142.
42. Fumoleau P, Delgado F, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intra-

- venous vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:1245-1252.
43. Garcia-Conde J, Lluch A, Martin M, et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5:854-857.
44. Bruno S, Puerto L, Mickiewicz E, et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer. The Latin-American experience. *Am J Clin Oncol* 1995; 18:392-396.
45. Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:336-341.
46. Gasco M, Gardin G, Repetto L, Campora E, Rosso R. Vinorelbine as palliative therapy in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 1997; 17(2B):1431-1433.
47. Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, et al. Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:423-426.
48. Gasparini G, Caffo O, Barni S, et al. Vinorelbine is an active anti-proliferative agent in pre-treated advanced breast cancer patients: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12:2094-2101.
49. McGuirt C, Conklin HS, Jewett MJ, et al. An open label compassionate plea study of IV Navelbine in anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37:75 (A237).
50. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:2567-2574.
51. Spielman M, Dorval T, Turpin F, et al. Phase II trial of vinorelbine/doxorubicin as first-line therapy of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12:1764-1770.
52. Ellis GK, Gralow JR, Pierce HI, Williams MA, Livingston RB. Infusional paclitaxel and weekly vinorelbine chemotherapy with concurrent filgrastim for metastatic breast cancer: high complete response rate in a phase I-II study of doxorubicin-treated patients.
53. Shamseddine AI, Taher A, Dabaja B, Dandashi A, Salem Z, et al. Combination cisplatin-vinorelbine for relapsed and chemotherapy-pre-treated metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(3):298-302.
54. Romero Acuna L, Langhi M, Perez J, Romero Acuna J, et al. Vinorelbine and paclitaxel as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):74-81.
55. Froudarakis M, Catimel G, Guastalla JP, Rebattu P, Clavel M. Phase II study of Navelbine and 5-fluorouracil as second line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Proc Eur Soc Med Onc Ann Oncol* 1992; 3(4):88 (A343).
56. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(Suppl. 8):149a.
57. Possinger K, Kaufmann M, Helsing M, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *Eur J Cancer* 1995; 31(Suppl. 5):80a.
58. Carmichael J, Possinger K, Phillip P, et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13:2731-2736.
59. Spielmann M, Kalla S, Llombart-Cussac A, et al. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer (MBC) patients previously treated with anthracycline-containing regimens. *Eur J Cancer* 1997; 33(Suppl. 8):149a.
60. Conte PF, Benjigala C, Danesi R, et al. Gemcitabine, epirubicin and paclitaxel (GET) in metastatic breast cancer (MBC): preliminary report of a phase I/II study with pharmacokinetic and peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization assessment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:134a (A511).
61. Delacroix V, Dieras V, Viens P, et al. Gemzar® and epirubicin (EP) in patients with metastatic breast cancer (MBC): preliminary results of a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:136a.
62. Mavroudis D, Kouroussis C, Malamos N, et al. A phase II trial of docetaxel and gemcitabine as second line treatment in metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:158a.
63. Nagourney RA, Link J, Kunkel L, et al. Phase II trial of cisplatin (Cddp) and gemcitabine (dfdc) in heavily pretreated breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:161a.
64. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:737-744.
65. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:376.
66. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized, multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:377.
67. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16:2659-2671.
68. Falkson G, Gelman RS, Pandya J, et al. Eastern cooperative oncology group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1669-1676.
69. Muss HB, Case LD, Richards F. II, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1342-1348.
70. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R. Breast Cancer in the medial half: Results of the 1978 National Survey of American College of Surgeons. *Cancer* 1983; 51:1333.
71. Carter C, Allen C, Henson D. Relation of tumor size lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181.



 **DICYNONE[®]**

*Egyedülálló
vérzéscsillapító*

*További információval
készséggel állunk
rendelkezésére:*

OM
HUNGÁRIA KFT

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

**BIO
GAL**
TEJZS

**1 éve a változó korban,
egyre jobb karban!**

Activelle® filmtabletta

Hormonpótlás könnyedén



**Megemelt hormonszinttel
legyőzheti a változó kort!**

Kliogest® filmtabletta

Vérzésmentes hormonpótlás



**Milyen az élet a változó
korban? Teljes!**

Trisequens® N filmtabletta

Természetes ciklusszabályozó



**Egy műtét nem veheti el
a nőiességet.
Mert az Estrofem®
megőrzi.**

Estrofem® 2 mg filmtabletta

**Hormonpótlás
hisztrektomizált nőknek**



Novo Nordisk Hungária Kft.

1025 Budapest

Felsőzöldmáli út 35.



Tel.: 325-9161, 325-9162

Fax: 325-9169

Zöld szám: 06-80-200-970

(9-12 óra között)

A rákos betegek termékenységének és a petefészek-működésének megőrzése vagy a petefészekszövetek mélyhűtése – a legújabb álláspont

ZEEV BLUMENFELD, M.D.

Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Reproaktív Endokrinológia, Rambam Medical Center, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa

ÖSSZEFOGLALÁS

HÁTTÉR A nyiroksejtdaganat és a fehérvérűség miatt sejtmérgező gyógyszerkezelésben (kemoterápiában) részesült fiatal nők jelentős része meggyógyul, ezért a túlélés mellett az életminőség kérdése is az érdeklődés középpontjába került. Ilyen kérdés a kezelés okozta petefészek károsodás és a következményes terméketlenség. A petefészekszövet mélyhűtéséhez klinikai tapasztalatokat kell szerezni, mely magában foglalja a hűtés után felengedett östüszők táptalajban történő érlelését és megtermékenyítést és az embrió beültetést. Bár ezek az eljárások ígéretesnek tűnnek, jelenleg még nincs elegendő tapasztalatunk. Az állatkísérletek alapján felmerült annak a lehetősége is, hogy a mélyhűtés után felengedett petefészek visszaültetésével ismételt ráksejtek kerülhetnek a szervezetbe. A nehézségek miatt, amíg az új törekvések nem járnak sikerrel, arra van lehetőségünk, hogy megkíséréljük csökkenteni a sejtmérgező gyógyszerek ivarmirigyeket károsító hatását GRH-agonisták/antagonisták adásával. Ezzel a kezeléssel átmenetileg a serdülőkort megelőző petefészek-működési állapotot hozunk létre. Az inhibin B szérumszintje a petefészek granulosa sejtjeinek állapotát, míg az inhibin A a sárgatestműködést tükrözheti. Betegeinknél az ivarmirigyek működését károsító gyógyszerkezelés előtt, közben és után mértük az immunválaszt adó inhibin A és B szérumszintjeit.

MÓDSZEREK Előretékinő klinikai tanulmányban vizsgált, 15 és 40 év közötti nők közül 55-en nyiroksejtdaganatban, 10-en fehérvérűségben szenvedtek, és 8-an nem rákos betegség (SLE vagy más autoimmun betegség) miatt kaptak gyógyszerkezelést. D-TRP6-GnRH-a injekciót adtunk havonta a gyógyszer-

kezelés megkezdése előtt annak befejezéséig, de legfeljebb 6 hónapig.

A GRH-agonista adásával kiegészített sejtmérgező gyógyszerkezelés adása előtt meghatároztuk a szérumszintet FSH, LH, E2, T, P4, IGF-1, IGF-BP3 és prolaktin szinteket, amit havonta a peteérés megindulásáig megismételtünk. Az eredményeket egy, csak sejtmérgező gyógyszerkezelést kapó 55 nőtől álló csoport eredményeivel hasonlítottuk össze. Az inhibin A és B mennyiségeket egy, a kereskedelembe elérhető ELISA készlettel (Serotec) mértük.

EREDMÉNYEK A gyógyult GRH-agonista/sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő betegek közül hármat kivéve (40, 36 és 34 évesek) mindenkinél 12 hónapon belül helyreállt a petefészek-működés és a havivérzés. A csak sejtmérgező gyógyszerkezeléssel kezelték közül kevesebb, mint a felénél tért vissza a petefészek-működés és a rendszeres vérzés ($p < 0,05$). A fennmaradó 56%-nál korai petefészek-elégtelenség alakult ki. Azoknak a betegeknek az egyharmadánál, akiknél a rendszeres petefészek-működés helyreállt, ideiglenesen emelkedett a szérumban mért FSH mennyiség, ami arra utal, hogy az átmeneti petefészek-elégtelenség nagyobb arányban fordult elő, mint a maradandó petefészek-elégtelenség. Az inhibin A és B mennyisége a GRH-agonista/sejtmérgező gyógyszerkezelés alatt csökkent, de a korai petefészek-elégtelenségben szenvedő nőktől eltérően, a rendszeres petefészek-működés visszaállásakor, illetve azoknál, akik természetes úton teherbe estek, ismét az élettani szintre emelkedett.

KÖVETKEZTETÉSEK Amennyiben az előzetes adatok nagyobb számú betegnél is beigazolódnak, az inhibin A vagy B szérumszintje az FSH, LH és E2 szintek mellett olyan kórházi ténnyé, ami segít megjósolni, hogy a petefészek-működés helyreáll-e. A GRH-antagonistával kiegészített kezelést minden sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő, termékeny korban lévő betegnél, különösen az ART-re szorulóknál, ajánlatos lenne alkalmazni. Kísérleteket kell végezni a petefészek azon célból történő fagyasztására, hogy a jövőben táptalajban tudjuk a petesejtek érését elősegíteni, illetve önátültetést (autotransz-

Levelezési cím:

Zeev Blumenfeld, M.D.

Reproductive Endocrinology and Infertility Section

Department of Obstetrics and Gynecology

Technion-Faculty of Medicine

Rambam Medical Center

Haifa 31096 Israel

Távbeszélő: (972 4) 854 2577 Távmásoló: (972 4) 854 2612

Villanyposta: bzeev@technion.ac.il

plantációt) és idegenszövet-átültetést (xenotranszplantációt) tudjunk végezni.

Kulcsszavak nyiroksejtdaganat, fehérvérűség, sejtmérgező gyógyszerkezelés, inhibin A, inhibin B, ivarmirigy károsodás, korai petefészek-elégtelenség, GRH-agonista/antagonista

ABSTRACT

BACKGROUND Following the improved long term survival in young women with lymphoma and leukemia undergoing chemotherapy, the preservation of future fertility has been the focus of recent interest. The investigational endeavors of ovarian cryopreservation awaits the clinical experience of in-vitro maturation of thawed primordial follicles, their in-vitro fertilization and ET. Although promising, this experience is not available yet. Moreover, the risk of possible reimplantation of malignant stem cells with the thawed cryopreserved ovary has been raised following experimental animal observations. Therefore, until these innovative endeavors prove successful, and in parallel to them we attempted to minimize the gonadotoxic effect of chemotherapy by the co-treatment with a GnRH agonistic analogue to induce a temporary prepubertal milieu. Whereas Inhibin-B concentrations in serum may reflect the ovarian granulosa cell compartment Inhibin-A reflects luteal function. The immunoreactive Inhibin-A and B in these patients before, during, and following the gonadotoxic chemotherapy were measured.

METHODS A prospective clinical protocol was undertaken in 55 women with lymphoma, aged 15-40 years, 10 with leukemia and 8 undergoing chemotherapeutic treatments for non malignant diseases such as SLE or other autoimmune diseases. A monthly injection of depot D-TRP6-GnRH-a was administered from before starting the chemotherapy until its conclusion, up to a maximum of six months. Hormonal profile (FSH, LH, E2, T, P4, IGF-I, IGF-BP3, and PRL) was taken before starting the GnRH-a/chemotherapy co-treatment, and monthly thereafter until resuming spontaneous ovulation. This group was compared to a control group of 55 women who have been treated with similar chemotherapy. Inhibin-A and -B immunoactivity was measured by an ELISA commercial kit (Serotec).

RESULTS Whereas all but three (40, 36 and 34 year old) of the surviving patients with GnRH-a/chemotherapy co-treatment group resumed spontaneous ovulation and menses within 12 months, less than half of the patients in the "control" group (chemotherapy without GnRH-A co-treatment) resumed ovarian function and regular cyclic activity ($P < 0.05$). The remaining 56% experienced POF. Temporary increased FSH concentrations were experienced by about a third of the patients resuming cyclic ovarian function, suggesting a reversible ovarian damage in a larger proportion of women than those experiencing POF. Inhibin-A and -B decreased during the GnRH-a/chemotherapy co-treatment but increased to normal levels in

patients who resumed regular ovarian cyclicity, and/or spontaneously conceived, as compared to low levels in those who developed POF.

CONCLUSIONS If these preliminary data are consistent in a larger group of patients, Inhibin-A or -B concentrations may serve as prognostic factors for predicting the resumption of ovarian function, in addition to the levels of FSH, LH and E2. The GnRH-a co-treatment, should be considered in every woman in the reproductive age receiving chemotherapy, in addition to ART, and to the investigational attempts of ovarian cryopreservation for future in-vitro maturation, autotransplantation, or xenotransplantation.

Key words Inhibin-A and -B, gonadotoxicity, premature ovarian failure, chemotherapy, GnRH agonists, hypergonadotropic amenorrhea

BEVEZETÉS Tekintettel arra, hogy a fiatalok rákos betegek gyógyulási esélyei egyre javulnak a sugárkezeléssel vagy anélkül alkalmazott sejtmérgező gyógyszerkezelés (kemoterápia) következtében, a gyógyszerek termékenységre gyakorolt káros hatása elleni védelem előtérbe került (1-4).

A 15-24 éves fiúk és lányok között a Hodgkin-betegség a leggyakoribb rosszindulatú megbetegedés (5). Ezeknek a betegeknek a gyógyulási aránya 132%-kal növekedett (1, 5-7). Ez az olyan hatékony gyógyszerkezelés bevezetésének köszönhető, mint a MOPP (mechlorethamin/vincristin/prednisolon/procarbazine) és/vagy ABVD (adriamicin/bleomicin/vinblastin/decarbazine), illetve ezek változatai (1, 5, 8-10). Hasonló hosszabb túlélési arányt közöltek a nem-Hodgkin fajtájú nyiroksejtdaganatos (lymphoma) betegeknél és más rákos betegségek sejtmérgező gyógyszerkezelése után is (1, 2, 5-8). Sejtmérgező szereket használnak számos autoimmun betegség (szisztémás lupus erythematosus, reumás ízületi gyulladás) és a szervátültetés utáni kilökődés megakadályozása céljából is (1, 6).

Az utóbbi időben jelentős előrehaladás történt a nyiroksejtdaganatok molekuláris biológiájának megismerésében, amely újabb távlatokat nyitott az olyan molekuláris jelzők azonosításában, amelyek a betegség kedvezőtlen kimenetelére utalnak. Ilyen jelzők például a tervezett sejthalál (apoptosis) gátló, a gyógyszerkezeléssel szembeni érzéketlenségért vagy az érkeződés fokozódásáért felelős gének. Amennyiben a molekuláris biológiai kísérletek sikeresek lesznek, a késői mellékhatások nélküli 135%-os túlélési növekedési arány – annak ellenére, hogy néhány évtizeddel ezelőtt nem látszott elérhetőnek – megvalósítható lesz (7).

A sejtmérgező gyógyszer- (1, 6, 8-12) és a sugárkezelés (6, 13) gyakori következménye a korai petefészek-elégtelenség. Amíg a sejtmérgező szerek okozta károsodások más, kifejezett sejtosztódási szövetekben – mint például a csontvelő, a gyomor- és

bélrendszer és a csecsemőmirigy (6, 14) – kijavítodnak, úgy tűnik, hogy a petefészekben keletkezett károsodások, ahol a csírasejtek száma a megszületés pillanatától adott, visszafordíthatatlanok, és, hogy a csírasejtek nem képesek helyreállni (1, 6).

A SEJTMÉRGEZŐ GYÓGYSZERKEZELÉSEL ÖSSZEFÜGGŐ PETEFÉSZEK KÁROSODÁS A mellrák a nők leggyakoribb rákos megbetegedése, az Egyesült Államokban mintegy 185 ezer nő betegszik meg évente (15-16). Az esetek közel 25%-a fogamzó korú nőkben alakul ki (5-19). Bár a kiegészítő gyógyszerkezelés meghosszabbítja a túlélést, viszont korai petefészek-elégtelenséget okozhat (15, 20-25). A korai változó kor hőhullámokkal, lelki és testi zavarokkal, a nemi élet és a vizeletürítés zavarai, csontritkulással, illetve szív-érrendszeri eltérésekkel jár, amelyek rendszerint hormonpótlással hatékonyan kezelhetők (15, 26). A hormonpótlás azonban a legtöbb mellrákos betegnél nem tanácsos (15, 27), ezért rendkívül fontos, hogy a gyógyszerkezeléssel összefüggő petefészek-elégtelenség gyakoriságát csökkentsük.

A mellrák kiegészítő sejtmérgező gyógyszerkezelésének első tanulmányai szerint a thiotepával kezelt betegek 40%-ánál szűnt meg a havivérzés, ez az arány az összehasonlító csoportnál csak 3% volt (28). Számos gyógyszerkezelési eljárást alkalmaztak a 70-es évek óta, azonban a gyógyszerkezelés okozta havivérzés hiány előfordulására vonatkozóan eltérő adatokat közöltek. Az utóbbi időben 15-40 tanulmány jelent meg a kiegészítő sejtmérgező gyógyszerkezelésnek az ivarérett korban lévő nők petefészekre kifejtett hatásáról (15, 29). A korai petefészek-elégtelenség viszonyított előfordulási aránya az irodalmi adatok szerint a sejtmérgező gyógyszerkezelések fajtájától függően 0-tól 135%-ig terjed. A legtöbb adat 12 hónappal a kezelés megkezdése utáni időszakból származik (15). A 3 hónapos ciklofoszfamid/methotrexát/fluorouracil (CMF) kezelés után a havivérzés elmaradása átlagosan az esetek 68%-ában fordult elő, a viszonyított gyakoriság 20 és 135% között volt (137% CI, 66-70%) (15). A jelentősen eltérő előfordulási gyakoriság a tanulmányok következő eltéréseiből adódhat: 1. a havivérzés hiány fogalmának meghatározása nem egységes, 2. a változás kor meghatározása különböző, 3. a betegek koroszlása nem egységes, 4. a kezelési eljárások (gyógyszer, mennyiség, alkalmazás módja és időtartama) különbözőek, és 5. a népességi jellegzetességek.

Az ivarmirigy károsodásának kockázata rendszerint a beteg életkorától függ, a 40 évnél idősebb betegeknél (viszonyított arány 49-135%) sokkal nagyobb, mint a fiatalabbaknál (viszonyított arány 21-71%) (15). A korai petefészek-elégtelenség átlagos aránya legalább 3 hónapos CMF kezelés után a fiatalabbak között 40% (137% CI, 36-44%), az idősebbek között 76% (137% CI, 74-78) volt. A mellrák miatt CMF gyógyszerkezelésbe részesülő, változás kor előtti betegek mintegy kétharmadánál következett be a korai petefészek-elégtelenség (137% CI, 66-70%) (15).

Az adott sejtmérgező gyógyszerek petefészekre gyakorolt hatásukat a tüszők érésének gátlásán és/vagy az östüszők elpusztításán keresztül fejtik ki (15, 30-34). Mivel gyakrabban adunk több-gyógyszeres kezelést, mint egy-gyógyszerest, nehéz az egyes gyógyszerek hatását kiértékelni. A legtöbb adat a Hodgkin-betegség miatt MOPP-ban részesült nők petefészek-működésére kifejtett hatásáról áll rendelkezésünkre (35).

Az alkilező szerek azok a leggyakrabban használt gyógyszerek, amelyek ivarmirigy károsodást okoznak (31-35, 38). Ezek a szerek nem sejtműködésfüggőek, ezért a nem osztódó sejteken is képesek a sejtmérgező hatásukat kifejteni. Feltételezhetően az éretlen petesejteket és az östüszők granulosa sejtjeit károsítják (15, 30). Az alkilező szerek közül a ciklofoszfamid hatásáról áll rendelkezésünkre a legtöbb adat (30, 35, 38). Az utóbbi időben végzett állatkísérletek szerint a petefészek ciklofoszfamid okozta károsodásért a foszfamid mustar a fő felelős (15, 39).

A doxorubicin meddőséget előidéző hatása nem egyértelmű. *Santore és mtsai* (40) a Hodgkin-kór kezelésére alkalmazott MOPP-t összehasonlítva az ABVD kezeléssel megállapították, hogy az ABVD kezelés kevésbé káros a petefészekre. Állatkísérletekben azonban kimutatták, hogy a doxorubicin a herét károsítja (41).

A mitoxantron valószínűleg havivérzés hiányt okoz (42). Az antimetabolitok a mellrák kiegészítő kezelésekként alkalmazva kevésbé károsítják a petefészeket. Ezt az antimetabolitok a sejtműködés-függő károsító hatásával lehet magyarázni (15). A choriocarcinomás nők kezelésével kapcsolatos irodalmi adatok sem utaltak arra, hogy az antimetabolitoknak petefészek károsító hatása lenne. *Schamberger és mtsai* (43) hét csontszarkómás nő nagy mennyiségű methotrexát kezelése során nem észleltek petefészek károsodást. *Koyama és mtsai* (44) kilenc mellrákos beteg fluorouracil kiegészítő kezelésével kapcsolatban nem figyeltek meg petefészek-működési zavart. *Fisher és mtsai* (45) a melphalant (L-PAM) és a fluorouracil/L-PAM kezelést hasonlították össze, és a petefészek-elégtelenség előfordulási gyakoriságában nem találtak különbséget, ami arra utal, hogy az L-PAM önmagában károsítja a petefészek-működést. *Cobleigh és mtsai* (46) megerősítették ezeket a eredményeket, vizsgálataikban jóval ritkábban alakult ki petefészek-elégtelenség a methotrexáttal vagy 5-fluorouracillal kezelt betegeknél, mint azoknál, akik CMF-et kaptak.

Nincs elegendő adat arra vonatkozóan, hogy melyik több-gyógyszeres kezelés okozza a legnagyobb arányú petefészek károsodást, mert csak néhány közleményben foglalkoztak a kezelések petefészek-elégtelenséget előidéző hatásával. *Cobleigh és mtsai* (41) az adriamicin és ciklofoszfamid (AC) kezelést a CMF kezeléssel hasonlították össze, és az előzőnél lényegesen alacsonyabb arányban (34, illetve 69%) észlelték a havivérzés elmaradását.

A KORAI PETEFÉSZEK-ELÉGTELENSÉG ELŐFORDULÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A SEJTMÉRGEZŐ GYÓGYSZEREK ÖSSZMENNYISÉGÉVEL, A MENNYISÉG-INTENZITÁSSAL ÉS A KEZELÉSI MÓDDAL Ezeket az összefüggéseket az irodalmi adatok szerteágazósága miatt nehéz vizsgálni. Mivel a ciklofoszfamid a leggyakrabban használt, petefészek-elégtelenséget okozó szer, a vizsgálatok többsége is erre vonatkozik (15, 30-35, 38, 47-48). A beadott összmenntisíget (kumulatív dózis), a mennyiség-intenzitást (dózis-intenzitás), valamint a kezelés módját és idejét tanulmányozták.

Kay és Mattison (37) kimutatták, hogy egerekben a ciklofoszfamid növekvő mennyisége az érett petesejtek (oocyták) és a tüszők fokozódó károsodását okozza. Embereknél végzett tanulmányok megerősítették ezeket a megfigyeléseket (1-2, 15). Padmanabhan és mtsai (49) a beadott ciklofoszfamid összmenntisíget hasonlították össze azoknál a betegeknek, akiknél a korai petefészek-elégtelenség kialakult, illetve akiknél a rendszeres havivérzés megmaradt. Bár a korai petefészek-elégtelenségben szenvedő betegek körében a ciklofoszfamid összmenntisíge magasabb volt (napi 80 mg/m² 1-től 14 napig havonta, 12 hónapon keresztül), a különbség nem volt szignifikáns (60 illetve 54%). Egy másik vizsgálatban a beadott ciklofoszfamid összmenntisígeinek nagyságával párhuzamosan a korai petefészek-elégtelenség kialakulásának aránya is növekedett (15). Goldhirsch és mtsai (50) anyagában a műtét előtt egyszeri CMF-fel kezelt fiatal betegek 10%-ában alakult ki, korai petefészek-elégtelenség, míg az idősebbeknél 33%-ban. Ez az arány hat CMF kezelés után 33, illetve 81%-ra (ciklofoszfamid összmenntisíge 840 mg/m²) és 12 havi kezelést követően 61, illetve 137%-ra (ciklofoszfamid összmenntisíge 16800 mg/m²) emelkedett. Más szerzők is hasonló eredményeket közöltek (15). Az egyetlen kivétel Moliterni és mtsai (51) által közölt tanulmány volt. A szerzők a korai petefészek-elégtelenség gyakorisága és a sejtmergező gyógyszerek összmenntisíge között nem találtak összefüggést.

Tancini és mtsai (52), Goldhirsch és mtsai (50), Bianco és mtsai (53), Moliterni és mtsai (51), illetve Reyno és mtsai (54-55) azonos mennyiség-intenzitás mellett különböző korai petefészek-elégtelenség előfordulási arányt észleltek. Említésre méltó, hogy a kezelés ideje is változó volt, ami miatt a mennyiség-intenzitás, mint független változó elemzése nem teljesen lehetséges. Wood és mtsai (56) a mennyiség-intenzitás változásait vizsgálták – miközben a beadott összmenntisíge mindig egyforma volt –, ennek során azonban a korai petefészek-elégtelenség előfordulását nem közölték. Brincker és mtsai (57) azonos kezelési idő alatt az összmenntisíget és az egyszerre adott mennyiséget is változtatták. Kimutatták, hogy ezek a tényezők közvetlen összefüggésben vannak a korai petefészek-elégtelenség kialakulásának arányával, azonban nem tudták megállapítani, hogy függetlenek-e egymástól. Egy kivétellel (51) az adatok többsége arra utal, hogy közvetlen összefüggés található a mennyiség-intenzitás és a korai petefészek-elégtelenség között. Még nem ismert, hogy a kezelés ideje és a ciklofoszfamid kezelés módja független tényezőknek tekinthetők-e a korai petefészek-elégtelenség kialakulása szempontjából (15).

A FOGAMZÓKÉPESSÉG MEGŐRZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI Fiatal nőknél, Hodgkin-kór, nyiroksejtdaganat, fehérvérűség és más rosszindulatú betegség miatt adott sejtmergező gyógyszerkezeléseknek az egyik legsúlyosabb késői következménye a meddőség (1-2, 5, 15, 58). A sejtmergező gyógyszerkezelést követően az ivarmirigyek károsodása jóval gyakoribb a férfiaknál, mint a nőknél. A viszonyított előfordulási arányuk a serdülőkor utáni férfiaknál elérheti a 132%-ot (1-2, 59).

A PETESEJT MÉLYHÜTÉSE Az érett – metafázis II szakaszban lévő – petesejtek mélyhűtése tárolása régóta foglalkoztatja a kutatókat. Ez a módszer a rácsálóknál sikeresnek bizonyult (65, 67-68), embernél még messze vagyunk attól, hogy alkalmazható legyen (69-70). A legnagyobb gondot az jelenti, hogy ezekben a mélyhűtött petesejtekben kromoszómahibák keletkezhetnek (65, 71). Ezért biztatóbbnak tűnik az emberi éretlen petesejtek mélyhűtése és a felengedés utáni, táptalajban történő érésének elősegítése (65, 72).

EMBRIÓFAGYASZTÁS Klinikai szempontból sokkal jobbnak látszik a gyógyszerkezelés előtt kivett petesejt megtermékenyítése (IVF) és mélyhűtése (73). Ez a megoldás azonban csak azok számára jöhet szóba, akik férjzetek vagy megfelelő kapcsolattal rendelkeznek. A petesejtek érését és osztódását rendszerint hMG/hCG kezeléssel érhetjük el, amely a petefészek működését serkenti, elősegíti a petesejtek és tüszők növekedését. Az IVF-re történő petesejtnyeréshez szükséges hMG/hCG kezelés a daganatpusztító gyógyszerkezelést késleltetheti, amit a daganatgyógyászok gyakran elleneznek (1, 65). Másrészt a hMG/hCG adásával történő petefészek-serkentés következményeként nő az ösztadiol szint, amely gyakran súlyosbítja az emlődaganatos vagy más ösztrogén-érzékeny daganatos betegek állapotát, vagy az autoimmun betegségek fellebbanását idézheti elő (1).

Saját és más központok előzetes klinikai eredményei alapján megállapítható, hogy az éretlen petesejt kinyerése is járható útnak tűnik. Ilyenkor az éretlen petesejtet táptalajban néhány napig érlelik, ICSI-vel megtermékenyítik, és az így létrejött néhány embriót mélyhűtik. Ez a módszer a termékenység megőrzésére nem teljesen alkalmas, előnye, hogy nem szükséges késleltetni a daganatpusztító gyógyszerkezelés megkezdését, és, hogy a beteg a petefészek serkentésnek és a következményes fokozott ösztrogéntermelésnek nincs kitéve.

A PETEFÉSZEK VAGY A PETEFÉSZEKSZÖVET MÉLYHÜTÉSE A petefészekszövet önátültetésének (autotranszplantáció) lehetősége olyan régi elképzelés (74), amely újból az érdeklődés középpontjába került (1-3, 65, 75-79). Ezzel kapcsolatban azonban a rosszindulatú sejtek újrabevitelének lehetősége is felmerült (1, 3, 65, 79). Ennek elkerülése miatt jobbnak látszik, ha a sejtmergező gyógyszerkezelés előtt kivett és mélyhűtött, majd felengedett petefészeket elsődleges, illetve östüszőiből vesszük ki a petesejtek, azokat táptalajban érleljük és megtermékenyítjük. Jóllehet, jelenleg ez a módszer még nem alkalmazható, az ART utóbbi két évtizedben bekövetkezett rendkívül gyors fej-

lődése reményt ad arra, hogy a következő néhány évben ezt az eljárást a gyakorlatban is alkalmazni lehessen (78). A Fertility and Sterility egyik közelmúltban megjelent szerkesztőségi cikkében Oehninger (80) megkérdőjelezte a petefészek-működés megőrzése vonatkozásában, hogy a következő kérdés még feltehető-e: „Lesz-e a petefészek önátültetésének szerepe a meddőségi és a nőgyógyászati orvoslásban?”. Ezt ugyanis patkányoknál, juhoknál és más állatoknál már sikeresen megvalósították (74-79, 81-82). A petefészek önátültetéssel a beteg petefészekszöve megmenthető. A visszaültetett petefészek képes olyan mennyiségű ösztrogén termelésére, amely védelmet nyújt a szívbetegség és a csontritkulás ellen. Fontos, hogy a petefészek-átültetésre csak azok a petefészek kerüljenek, melyekben nincsenek daganatsejtek, mivel a petefészekszövevel a rák átvihető az átültetés során (79).

Ennek a kezelésnek a másik célja egy „petesejt bank” létrehozása, amely lehetővé teszi a rákkezelés előtt álló fiatalabb nők és lányok termékenysége megőrzését (65, 76-79, 81-84). Lehetőségek: 1. a petefészek szövetének a daganatgyógyászati kezelés megkezdése előtti mélyhűtése, majd a gyógyulás után történő visszaültetése (78, 80, 85), 2. a petesejt kinyerése, táptalajban történő megtermékenyítése és az embrió mélyhűtése (78, 80). Jelenleg a petesejt kinyerése leginkább gonadotropin serkentéssel érhető el, a jövőben azonban, ha az éretlen petesejt táptalajban történő érlelésének módszerei megfelelőek lesznek, erre nem lesz szükség, a természetesen működő petefészekből kinyert petesejtek is megfelelőek lesznek. A „petesejt bank” az olyan idősebb nőknek is hasznos lehet, akik későbbi életkorban – amikor a petefészek-működés már hanyatlak – tervezik a gyermekvállalást (80, 82). Erre vonatkozóan a patkánykísérletek során biztató eredményeket kaptak (86).

A petefészek önátültetés, mint kezelési lehetőség, arra kell sarkallja a kutatókat, hogy a petefészekszövet mélyhűtésének (pl. az érettség különböző állapotaiban lévő, kiválasztott petesejtek fagyasztása vagy a cumulusban lévő petesejtek, tüszők, illetve szövetmetszetek mélyhűtése) és a petesejtek táptalajban történő érlelési eljárásainak jobb módszereit dolgozzák ki. A petefészekszövet a hasműtét során vagy hastükrözéssel nyerhető. Amennyiben a petefészeket sikerül megfelelő helyre visszaültetni, és a szabályos, tüszőrepedéssel járó (ovulációs) petefészek-működés visszaáll, a hormonpótló kezelés, valamint a megtermékenyítést segítő orvosi beavatkozások nem feltétlenül szükségesek (76, 78, 80). Beszámoltak arról, hogy juhban a mélyhűtött petefészek visszaültetése után a termékenység helyreállt (75). Az is lehetséges, hogy a petesejteket a mélyhűtött petefészekből veszik ki és táptalajban érlelik, illetve a táptalajba helyezett petefészeket serkentik gonadotropin adásával, ami után éretlen petesejteket lehet nyerni az ART (assisted reproductive technologies) számára (78, 80).

A petefészekszövet mélyhűtésének mind a petesejt-, mind az embriófagyasztással szemben vannak előnyei. Az éretlen pete-

sejtek százait lehet ilyen módon fagyasztani anélkül, hogy szükség lenne a petefészek-működés gonadotrop hormonokkal történő serkentésére és a rák kezelésének késleltetésére (87). A petefészek mélyhűtésének nagy előnye továbbá, hogy benne az éretlen petesejtek viszonylagos nyugalomban vannak és kisebbek, és hogy sem a zona pellucida sem a corticalis granulák nem alakulnak ki (87). Ezek miatt ez a módszer az éretlen petesejtek fagyasztásának módszeréhez viszonyítva, a fagyasztás és a felengedés károsító hatásaival szemben sokkal ellenállóbb. Azt is feltételezik, hogy az östüszöknél a hosszú növekedési szakasz alatt fokozottabb képességük van a sejtstruktúrák és más sejten belüli képletek nem-végzetes (szubletális) károsodásainak kijavítására (87). A módszer hátránya, hogy a fagyasztás, a felolvasztás és a visszaültetés során jelentős tüszővesztés fordul elő. Még nem ismert, hogy hogyan és mennyi ideig fog működni a visszaültetett fagyasztott és felengedett petefészekszövet (87).

A fagyasztott petefészekszövet felhasználására három módszer kínálkozik: az önátültetés, az idegen szervezetbe való átültetés és a táptalajban történő érlelés:

1. Petefészek önátültetés (autotranszplantáció). A mélyhűtött petefészekszövetet az eredeti vagy más helyre is visszaültethetjük. Még nem ismert, hogy melyik megoldás lesz jobb, és a gyakorlatban könnyebben alkalmazható. Várható, hogy a fagyasztott és felengedett átültetett petefészek működése viszonylag rövidebb ideig fog tartani, ami hátrányos (87). Amikor csak kevés tüsző marad a petefészekben, és az átültetett szövet korai kimerülésétől kell tartani, más módszer látszik célszerűnek (87). Figyelembe kell venni annak a lehetőségét is, hogy a visszaültetés során mikroszkopikus méretű áttetek kerülhetnek újra a szervezetbe. A mikroszkopos nagyságú áttetek felfedezésére a fénymikroszkopos vizsgálat nem tűnik megbízhatónak (87-88). A legújabb megfigyelések szerint lehetetlen kizárni a ráksejtek átvitelének lehetőségét a véresejtek rosszindulatú betegségeiben (pl. fehérvérűség), illetve az áttetes daganatok esetén (88).

2. A petefészek idegen szervezetbe történő átültetése (xeno-transzplantáció). Ezzel a módszerrel a daganatsejtek átvitele és a betegség kiújulása kizárt, mivel a daganatsejtek nem hatolnak át a zona pellucidán. A módszer másik előnye, hogy olyan betegeknek is lehet alkalmazni, akiknél a hormonkezelés ellenjavallt (pl. mellrákos betegek). Újabban kimutatták, hogy az emberi petefészekkéregnek az egér bőre alá történő beültetése utáni gonadotropin serkentés az esetek 51%-ában a tüszők növekedését idézte elő (88-89). *Revelnek és munkatársainak* (90) sikerült ilyen körülmények között tüszőérést és sárgatest képződést is létrehozniuk. A bőr alá történő beültetésnek nagy előnyei vannak, nevezetesen az, hogy egyszerű, a tüszők érése jól megfigyelhető, és a petesejtek könnyen kinyerhetők (87). Az eljárás komoly veszélye az állati eredetű kórokozók és anyagok átvitelének lehetősége.

3. A táptalajban történő érlelés (in vitro maturation). A megfelelő táptalaj készítésénél számos olyan tényezőt kell figyelembe venni, amelyek befolyásolhatják a petesejt épségét, mivel az östüszők fejlődése a peteérés előtti nagyságig több mint 6 hónapig tart (91). Az emberi östüszők táptalajos érlelése és az IVF jó megoldásnak tűnik, azonban nehezen kivitelezhető a hosszú növekedési időszak miatt. Azt sem tudjuk pontosan, hogy a petesejtek éréséhez melyek a legmegfelelőbb körülmények. Bár néhány biztató előzetes állatkísérletről beszámoltak (87), az östüszők táptalajban történő érlelése nem lesz megvalósítható egészen addig, amíg nem ismerjük a legmegfelelőbb tenyésztési feltételeket és a tüszőnövekedés jelátvivő és szabályozó folyamatait (87).

Összefoglalva: a petefészek-átültetés és/vagy a sikeres petesejtérlelés klinikai alkalmazásához nehézségeit mielőbb meg kell oldani. Egyértelműen tisztában kell lenni a legmegfelelőbb folyadékfelvonási (dehidrációs) idővel, a hűtési és felengedési jellemzőkkel, illetve a mélyhűtással járó károsodások elleni hatékonyabb védelemmel (87). A petefészekszövet életben maradásának esélyét a fagyasztási sérülés mellett, az átültetés utáni kialakuló vérátáramlási zavar mértéke határozza meg (87). Kimutatták, hogy több östüsző pusztul el a vérátáramlási zavar, mint a fagyasztás miatt. A juhban végzett petefészek-visszaültetési vizsgálatok azt mutatták, hogy az östüszőknek csak 5%-a élte túl az átültetést (92). A visszaültetés legmegfelelőbb helye sem tisztázott még (87). A petefészek-átültetés legnagyobb akadálya az érképződés ideje alatti rossz vérkeringés. (87). Alapvetően szükséges megtalálni annak módját, hogy miként lehet csökkenteni az oxigénhiány miatti sérülést, amely komolyan veszélyezteti a petefészek-átültetés jövőbeni sikerét. A petefészekszövet mélyhűtésének használhatóságát az emberi termékenység vonatkozásában még bizonyítani kell (93). Ennek megfelelően a klinikai vizsgálatok során a világon számos központ elkezdte a petefészekszövet gyűjtését azért, hogy az rendelkezésre álljon, mire a megfelelő eljárásokat kifejlesztik (93). Jelenleg úgy tűnik, hogy óvatossá kell lennünk, és csak azoknak a betegeknek a petefészkét szabad fagyasztva tárolni, akiknek nincs veszíteni valójuk, pl. amikor a rák elleni erélyes kezelés miatt csontvelő-átültetésre is szükség van (93).

Corlea és mtsai (82) tanulmánya azt mutatta, hogy a felvágott, apró petefészekszövetekben kisebb mértékű a vérkeringési zavar, mint az egészben átültetett petefészekben. Különböző állatkísérletekben (patkány, nyúl, majom) kimutatták, hogy a petefészek visszaültetésekor azonnal megindul az érújráképződés, a petefészek vérellátásának kialakulása. Az átültetett petefészek (vagy az átültetett szövetrész) olyan anyagot termel, amely érképződést idéz elő (86). Az utóbbi időben azt is megállapították, hogy a patkányban a petefészek-átültetés után a gonadotropin termelés növekedése fokozza az érképződést, azáltal, hogy a két fő érképző tényező (vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β_1 – TGF- β_1) génjeinek kifejeződését fokozza (86). Még további kísérletek szükségesek annak megismerésére, hogy az átültetett pete-

fészekben lévő petesejtek képesek-e elérni a teljes érettséget, valamint alkalmasak lesznek-e a megtermékenyülésre, és, hogy az embrió is kifejlődik-e belőlük.

Érdekes, bonyolult és kirívó kérdések adódnak: 1. Lehetséges-e az érképző és más növekedési tényezők (mint például a VEGF, TGF- β stb.) átültetett petefészekhez való adásával növelni a működőképes sejtek számát és a petefészek megtapadását? 2. Mi a túlélési aránya az átültetett szöveteknek? 3. A működőképes idejét lehet-e növelni a túlélő tényezők hozzáadásával? 4. A petesejt megőrzi-e fejlődő képességét az átültetés után (mélyhűtással vagy anélkül)? 5. Lehet-e a génkifejeződést (növekedési, szteroidképződési vagy petesejtérést szabályozó gének) befolyásolni az átültetés előtt (vagy után) azért, hogy jobb eredményeket érjünk el, vagy a csírasejtek génkárosodásait kiküszöböljük (80)?

Ezeket, az emberi petefészek-átültetésekkel kapcsolatos kérdéseket még az eljárás klinikai bevezetése előtt állatkísérletekben kell tisztázni. Az emberi petefészekszövet és a petesejtek jobb mélyhűtési eljárásain is kell gondolkodni. Csakis ezután szabad a klinikai tanulmányokat elkezdni! Nemcsak tudományos, hanem erkölcsi szinten is meg kell vitatni, hogy vajon ezek az eljárások javítani fogják-e a betegek termékenységi és nőgyógyászati kezelését (78, 80).

A SEJTMÉRGEZŐ GYÓGYSZERKEZÉLÉS KIEGÉSZÍTÉSE GRH-ANALÓGOK/ANTAGONISTÁK ADÁSÁVAL Mivel az osztódó sejtek a nyugalmi állapotban lévőknél jóval érzékenyebbek az alkilező szerek sejtmergező hatására, feltételezhető, hogy az agyalapimigri-gy-ivarmirigy tengely gátlásával visszafoghatjuk a him- és női ivarsejtek érését (spermiogenesis, oogenesis), és így csökkenthetjük ezeknek a sejteknek a sejtmergező gyógyszerekkel szembeni érzékenységét (1-2, 6, 59-60). Glode és mtsai (95) állatkísérletekkel ellenőrizték ezt a feltételezést, és arra a következtetésre jutottak, hogy a GRH-analógok/agonisták megvédik a him egér olyan ivarsejt károsodását, amelyet a ciklofoszfamid okoz. Ennek alapján feltételezték, hogy az agyalapimigri-gy által termelt gonadotropin visszaszorítása az ivarmirigy-működésének csökkentésével védelmet nyújthat a sejtmergező gyógyszerkezelés meddőséget okozó hatása ellen. Bár régebben már felvetették (96-97), hogy az őcsírasejtek ellenállóbbak az érett csírasejtekkel, ezt a feltételezést egészen az utóbbi időkig komolyabb klinikai kísérletekkel nem igazolták (1, 98-100). Többen is megfigyelték, hogy a GRH-agonisták gátolják a gyógyszerkezelés által okozott petefészektüsző-pusztulást a patkányban (95-98), viszont kételyek maradtak az emberi alkalmazást illetően (1, 98-100). Az emberi petefészekben valószínűleg nincsenek GRH-kötőhelyek (receptorok), és ezért egyáltalán nem biztos, hogy a GRH-agonisták adása embernél is ugyanolyan hatásos, mint a patkánynál (1, 98-99). Ataya és mtsai (98) kimutatták, hogy a Rhesus majomban a ciklofoszfamid okozta károsodások ellen a GRH-agonisták adása védelmet nyújtott, mert jelentősen csökkent a kezelés alatti teljes tüszőpusztulás és kevesebb volt a tüszővesz-

teség napi aránya is. Chapman és mtsai (10) megállapították, hogy a Hodgkin-kór miatt kezelt betegek közül a 30 évnél fiatalabbaknál 69%-ban, 30 évnél idősebbeknél 96%-ban alakult ki korai petefészek-elégtelenség. A Hodgkin és nem-Hodgkin nyiroksejtdaganatos betegek hatékonyabb gyógyszer- és sugárkezelésével a hosszú távú életben maradás 90%-ra, sőt egyes csoportokban ennél is magasabbra nőtt (1, 15-16, 100-102). A nyiroksejtdaganat miatt kezelt fiatal betegek javuló túlélési aránya az együttes gyógyszer- és sugárkezelés ivarmirigyet károsító hatására irányította a figyelmet. A férfiak 86%-ánál alakult ki spermahiány a COPP/ABVD kezelést követően (101), a nők 48-77%-ában jön létre korai petefészek-elégtelenség (101-103). Egy másik tanulmányban 240, tizenöt év alatti gyermek hosszú idejű megfigyelése azt mutatta, hogy amíg a Hodgkin-kór miatt MOPP kezelésben részesült fiúk 83%-ában alakult ki spermahiány, addig a lányoknál a petefészek-elégtelenség aránya csak 13% volt (99, 104). Együtt alkalmazott különböző kezelési módok esetén az ivarmirigy-működés megmaradásának esélyei a lányoknál sokkal jobbak, mint a fiúknál (99, 104).

A felnőtteknél közöltektől eltérően a Hodgkin-kór miatt MOPP kezelésben részesült lányoknál nem írtak le petefészek-elégtelenséget (105). Mivel a serdülőkor előtt keletkezett nyiroksejtdaganat miatt kezelt hosszú távú túlélők petefészek-működése általában megmarad, célszerűnek látszott ű, hogy a termékeny korban lévő nőknél a gyógyszerkezelés előtt és alatt a serdülőkorban megfelelő petefészek-működési állapotot hozzunk létre (1, 99-100, 102). Ezt támasztják alá a Rhesus majmokban végzett vizsgálatok és saját tapasztalataink is. Eseteinkben 50 gyógyult GRH-analógokkal kiegészített sejtmergező gyógyszerkezelésben részesülő nő közül csak háromnál alakultak ki a változás kor tünetei (6%), szemben a petefészek-elégtelenség 56%-os előfordulási arányával (28/50) azok között, akik csak sejtmergező gyógyszerkezelést kaptak (1, 99, 102) (1. táblázat). Az előzetes tapasztalatok tehát biztatóak. A túlélők közül azoknál, akik sejtmergező gyógyszer- (sugárral vagy anélkül) és GRH-analóg együttes kezelésben részesültek, a peteéréssel és kilökődéssel járó havi vérzés az esetek 94%-ában (47/50 beteg) tért vissza. Azoknál, akik csak sejtpusztító gyógyszerkezelésben részesültek – sugárterápiával vagy anélkül – ez az arány

44% volt (22/50 beteg), és a betegek felénél (28/50) korai petefészek-elégtelenség alakult ki (1, 99). A két csoportban a betegek életkora és az adott sejtmergező gyógyszerek mennyisége is egyforma volt (99, 102). Az egyetlen jelentős különbség a két csoport között a korai petefészek-elégtelenség, a hypergonadotrop havivérzés hiány gyakoriságában mutatkozott meg (56% szemben 6%-kal, $p < 0,01$, 1. táblázat) (1-2, 99, 102).

Ezekből az ígéretes, de még kezdeti eredményekből még nem lehet messzemenő következtetéseket levonni, mivel a vizsgálatunk nem véletlenszerűen beválasztott betegeknek történtek, és nem voltak kettős vak vizsgálatok. A nyomon követés hossza a GRH-analógokat is kapók csoportjában 10 év, a másikban 14 év volt (1, 99, 102). Ez a különbség a csak gyógyszerkezelésben részesülők csoportjának természetéből adódott (az adatok visszatekintő ellenőrzése), míg a vizsgált csoportban mindezek előretekintő módon történtek (1, 99, 102). Bár a nyomon követés az egyik csoportban hosszabb volt, az első öt évben végzett megfigyelések alapján megállapítható, hogy a hosszabb ideig tartó nyomon követés nem befolyásolja lényegesen az eredményeket (99, 102). Ennek ellenére további előretekintő, kettős vak tanulmányokra van szükség ahhoz, hogy tisztán lássunk. Az ilyen vizsgálatokkal kapcsolatban azonban erkölcsi kérdések is felmerülhetnek. Ezért is figyelemre méltó a New England Journal of Medicine-ben mostanában megjelent két közlemény (111-112). Ezekben a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a megfigyeléssel végzett tanulmányok hasonló eredményre vezetnek, mint a véletlenszerűen beválasztott betegeknek történt, ellenőrzött vizsgálatok. Nem találtak számottevő bizonyítékot arra, hogy az 1984 után végzett kezelések hatékonyságára vonatkozó megfigyelések eredményei eltértek volna a véletlenszerűen beválasztott betegek kiértékelése során kapott eredményektől (111). Azt is megállapították, hogy a jól megtervezett megfigyeléses tanulmányok – összehasonlítva a véletlenszerűen beválasztott betegek előretekintő tanulmányaival – nem értékelik túl a kezelés hatásának mértékét (112).

A fiatal betegeink közül néhányánál – a GRH-agonistákkal is kezelt csoportból kettőnél, a másik csoportból többenél –, akik a betegség kiújulása miatt nagy mennyiségű gyógyszerkezelésben és saját csontvelő-átültetésben részesültek, korai változás kor következett be. Ez összhangban van az újabb megfigyelésekkel, miszerint ilyen erőteljes kezelése után nagy az esélye annak, hogy meddőség és korai petefészek-elégtelenség alakuljon ki (58, 61-66, 99, 113). Jól ismert, hogy együttes sejtmergező gyógyszerkezelés és egésztest besugárzás, amely mindig csak idegen vagy saját csontvelő-átültetésével együtt végezhető, a nők 92-100%-ában idéz elő gonadotrop szint emelkedést, ösztrogénhiányos állapotot és havivérzés hiányt (1, 58, 61, 63, 99).

1. táblázat A GRH-agonistával kezelt, illetve nem kezelt, sejtmergező gyógyszerkezelésben részesült fiatal nők klinikai adatainak és a korai petefészek-elégtelenség arányának összehasonlítása

	GRH* / gyógyszerkezelés	Gyógyszerkezelés	P-érték
Összes beteg	55	55	NS
Értékelhető beteg	50	50	NS
Hodgkin-kór	33/55 (60%)	33/55 (60%)	NS
Életkor	15-40	14-40	NS
Sugárkezelés	33/55 (60%)	32/55 (58%)	NS
Sugármennyiség (cGy)	2320±1521	1882±1993	NS
Terhességek	18, tizenkét nőnél	13, nyolc nőnél	NS
A terhes nők életkora (év)	18-33	16-24	NS
a gyógyszerkezelés idején			
Ciklikus petefészekműködés	47/50 (94%)	22/50 (44%)	<0,01
Korai petefészek-elégtelenség	3/50 (6%)	28/50 (56%)	<0,01

* GRH-antagonista NS nem szignifikáns

Patkányokon végzett kísérletek szerint a GRH-analógok a sejtmérgező gyógyszerkezeléstől eltérően nem nyújtanak védelmet a sugárkezelés petefészek károsító hatásával szemben (110).

A nőkkel ellentétben, a férfiaknál végzett vizsgálatok nem voltak biztatók. Egy tanulmányban a Buserelint – amely egy másik GRH-agonista – alkalmazták kiegészítésként olyan fiatal férfi betegek kisebb csoportjánál, akik a besugárzással együttesen vagy anélkül, sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesültek, de a spermahiányt nem sikerült megátolni. Tekintettel arra, hogy a fiatal lányokkal ellentétben a legtöbb gyógyszer- és sugárkezelésben részesülő serdülő fiú spermahiányos lesz, úgy tűnik, hogy a GRH-analóg kezelés a férfiaknál nem véd a herekárosodással szemben (99, 104-106, 109). Ezzel összhangban Johnson és mtsai (59) sem tudták megakadályozni a spermaszám csökkenését hat olyan előrehaladt nyiroksejtdaganatban szenvedő fiúnál, akiknek a sejtmérgező gyógyszerkezeléssel együtt GRH-analógot is adtak.

A jövőben még számos nehézséget meg kell oldani ahhoz, hogy a fiatal, sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő nők termékenysége hosszabb távon megőrizhető legyen. A jövő feladata lesz az is, hogy GRH-antagonistákat alkalmazzunk az agonisták helyett vagy azokkal együtt azért, hogy az agyalapimirigy-petefészek működés visszaszorítása gyorsabban következzen be. A GRH-analógok egyedüli adásakor ehhez 7-14 napra van szükség (1, 99, 100, 114). Jóllehet ez a módszer a fiatal nők számára ígéretes (1), nem az egyetlen termékenységet megőrző lehetőség. Ez a kiegészítő kezelés egyébként nem is alkalmazható azoknál a fiatal nőknél, akiknél a nagy mennyiségű gyógyszer- és sugárkezelés miatt csontvelő-átültetésre is szükség van, mivel a korai petefészek-elégtelenség a csontvelő-átültetésen átesett nőknél gyakorlatilag mindig kialakul (61-66).

Mi az oka a különböző tanulmányok közötti eltéréseknek? A rágszálókon végzett vizsgálatok eredményei csak fenntartással vonatkoztathatók az emberre, mert a patkány a főemlősöktől és az embertől is eltérő módon válaszolhat a GRH-agonistákkal együtt adott sejtmérgező gyógyszerkezelésre (1, 6). A patkány petefészekének működése 4 napos szakaszokban történik, míg a Rhesus majomé és az emberé 28. Ezenkívül a patkánynál a méhnyálkahártya nem lökődik le, az embernél és a majomnál viszont igen (1, 6). Legvégül, a patkány petefészkeiben vannak GRH-kötőhelyek, ezek jelenléte az emberi petefészekben kétséges (1, 6), néhányan leírtak ilyen kötőhelyeket (125), a legtöbb közlemény szerint azonban az emberi petefészekben nem mutathatók ki (6, 116-117). Az emberhez hasonlóan és a rágszálóktól eltérően, a Rhesus majom petefészkeiben is hiányzik a GRH-kötőhelyek (1, 6, 98).

Egy másik figyelembe vehető tényező a GRH-agonista kezelés kezdete és az ivarmirigyet károsító sejtmérgező gyógyszerkezelés adása közötti különböző hosszúságú várakozási idő. Kli-

nikai szempontból az agyalapimirigy-petefészek gátlásához szükséges várakozási idő kritikus, mivel daganatgyógyászati szempontból fontos a sejtmérgező gyógyszerkezelésnek a kórisme felállítását követő azonnali megkezdése. Ez azért is jelentős, mert az agyalapimirigy-petefészek gátlás előtt egy-két hetes ún. „fellángolási” időszak van, amely alatt a serkentett petefészek sérülékenyebb a sejtmérgező gyógyszerekkel szemben, feltehetően a fokozott gonadotropin kiáramlás és következményes fokozott tüszőérés miatt (1, 6, 98, 102). Azért, hogy csökkentjük a GRH-agonisták által kiváltott „fellángolást”, a jövőben, legalábbis a kezelés kezdetekor, törekedni kell arra, hogy inkább GRH-antagonistát az agonistával együtt vagy anélkül, adjunk. A fentiek szerint tehát valószínű, hogy a klinikai tanulmányok közötti különböző eredmények abból adódnak, hogy a GRH-agonisták adása és a gyógyszerkezelés elkezdése közötti idő nem megfelelően megválasztott; a túl rövid időszak minden bizonnyal a petefészek sejtmérgező hatással szembeni túlérzékenységeivel jár (1, 98-99, 102).

A közleményekben szereplő különböző eredmények további oka lehet a használt GRH-agonisták nem megfelelő mennyisége, és a fajok közötti különbségek is (1, 6, 98, 102).

AZ INHIBIN SZÉRUMBAN MÉRT MENNYISÉGE Azt tapasztaltuk, hogy azoknak a fiatal nőknek az egynegyedénél, akiknél végül is a petefészek szakaszos működése visszaállt – jelezve, hogy a petefészek károsodása csak átmeneti volt – az FSH szérumszintje ideiglenesen megemelkedett, hasonlóan azokhoz, akiknél elsődleges petefészek-elégtelenség alakult ki (1, 100, 102).

Az inhibin egy α és egy β alegységből álló dimer, amelyekből az utóbbinak különböző formái vannak: βA és βB , (újabbban βC -t és βD -t, más fajokban a βE -t is leírták) (100, 118-120). A dimereket így inhibin A-nak és B-nek nevezik (118-119). Az α - β dimerek, szemben a szabad α vagy β - β alegységekkel, biológiailag hatásosak, és jelentősen gátolják az FSH termelést (118).

A 30-32 kd inhibin A biológiai hatása és hatásmódja még sok vonatkozásban tisztázatlan, annak ellenére hogy nagyon sok központban vizsgálják. Sajátságos immunológiai vizsgálati módszereket is kifejlesztettek, pl. a „két helyes módszert”, amelyekkel pontosan mérhető az inhibin A dimer mennyisége különböző biológiai folyadékokban (118-120). A dimer inhibin A-ra fajlagos vizsgálatokkal bioaktív inhibin formákat találtak az emberi tüszőfolyadékban és a szérumban (118).

Vizsgálatainkban a sejtmérgező gyógyszerkezelés előtt, alatt és után mértük a betegek szérumszintjén az inhibin A mennyiségét (100) egy, a kereskedelembe kapható ELISA-kit (Serotec) segítségével, Groome és O'Brien (121) módszere szerint. Az inhibin A szintje a vizsgált betegeknél a sejtmérgező gyógyszer- és a GRH-agonista kezelés alatt csökkent, de a kezelés után 1-2 hónapon belül – azokat az idősebb betegeket kivéve, akiknél korai petefészek-elégtelenség alakult ki –, az élettani szintre

emelkedett. Az átlag $\pm$ SE inhibin A mennyiség $40,73 \pm 10$ pg/ml volt a kezelés előtt, mely $4,77 \pm 1,4$ és $1,83 \pm 0,5$ pg/ml értékre csökkent a kezelés első-harmadik, illetve negyedik-hatodik hónapjában (100). A kezelés befejezése után 2 hónappal $26,5 \pm 20$ pg/ml-re, 6 hónappal $96,4 \pm 47,6$, egy évvel $69,4 \pm 17$ és 2 évvel $177 \pm 134,7$ pg/ml-re emelkedett (100). Az utóbbi csoportban két várandós nő is volt, és valószínűleg a náluk mért magas értékek eredményezték az életkori értékeket meghaladó mennyiséget (100). A korai petefészek-elégtelenségben szenvedő nők gyógyszerkezelése utáni inhibin A mennyisége 4 pg/ml alatt volt. A hMG/hCG kezeléssel átesett nőknél 300 ± 200 pg/ml, és a GRH-agonista/gyógyszerkezelés után természetes úton teherbeesett nőknél pedig $170 \pm 0,5$ pg/ml értéket mértünk (100).

Az inhibint a nőknél a petefészek granulosa sejtjei, míg a férfiaknál a here Sertoli sejtjei termelik. Az inhibin végső formájának molekuláris súlya 32 kd körüli. Magasabb molekulású formák és az α alegység előalakjai szintén előfordultak a tüszőfolyadékban és a szérumban (121-127). Ezenkívül az olyan szabad α alegységek, amelyek nem kapcsolódtak a β alegységhez, és amelyeknek nincs inhibin bioaktivitásuk, szintén jelen voltak (125). A Nigel Groome (124-128) által nemrég kifejlesztett Serotec Inhibin-A vizsgálati módszer előtt nem volt mód pontosan megkülönböztetni a működő dimer inhibint és a szabad α alegységet a szabályos petefészek-működés egyes szakaszaiban. A korábban széles körben használt Monash RIA módszer (128-132) nem volt alkalmas erre a célra (118-128).

Az immunválaszt adó inhibin nem volt kimutatható azoknak a változás kor körüli nőknek szérumban, akiknek a szérumban FSH szintje emelkedett volt, szemben azokkal, akiknél a szérumban FSH értékek szabályosak voltak. Ez utóbbi esetben a szérumban inhibin szintek is az életkori tartományban voltak (132). A változás kor elérése után végzett sorozatvizsgálat azt mutatta, hogy az immunválaszt adó (immunreaktív, ir) inhibin mind a szérumban, mind a tüszőfolyadékban folyamatosan csökken (131-133). Ennek alapján úgy véljük, hogy az immunbiológiai hatékony inhibin A és B mennyiségek mérése a petefészek granulosa sejtjeinek megőrzését és működését tükrözi, valamint feltehetőleg segítséget nyújt annak előrejelzésében, hogy a sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő fiatal nőknek milyen esélyük van arra, hogy a petefészek szabályos működése visszatérjen. Nem meglepő módon az inhibin A és B a változókori szinthez hasonlóan alacsony volt azoknál a nőknél, akiknél hypergonadotrop hányóvárást állapítottunk meg. Ezzel ellentétben az inhibin A és B szintje normális volt azoknál, akiknél a szabályos petefészek-működés visszaállt (1, 100).

Az immunreaktív inhibin A és B a változás korban mért szintre csökkent a GRH-antagonista/gyógyszerkezelés alatt, és a petefészek szakaszos működésének visszatérésevel együtt fokozatosan növekedett. A természetes úton teherbe esőknél az ir-inhibin A és B szint magasabb volt, mint azoknál, akik nem estek teherbe. A terhességek kis száma (tizennyolc) miatt azon-

ban – hiszen azok közül, akik nem lettek terhesek, a legtöbben fiatal hajadonok voltak és így még nem gondoltak a gyermekvállalásra – korai levonni bármilyen következtetést arra vonatkozóan, hogy az ir-inhibin A és B szintje a gyógyszerkezelés után ad-e tájékoztatást a későbbi fogamzóképeségre vonatkozóan. Nyilvánvalóan több adatra van szükség ahhoz, hogy ezt a klinikai szempontból fontos kérdést megválaszolhassuk.

Tizennyolc, természetes úton fogant terhesség fordult elő 12 betegnél a kezelt csoportban (a sejtmérgező gyógyszerkezelés és GRH-analóg), és 8 beteg között 13 természetes terhesség szintén bekövetkezett az a másik csoportban (gyógyszerkezelés GRH-analóg nélkül). Az utóbbiban a terhességek csak a 24 évesnél fiatalabbnál következtek be (a gyógyszerkezelés idején 16-24 évesek voltak), míg a kezelt csoportban a természetes úton megtermékenyültek 18-23 év közöttiek voltak a GRH-agonista/gyógyszerkezelés idején. Ezért úgy véljük, hogy a GRH-agonista kiegészítő kezelés a petefészek működését és így a termékeny kort legalább 10 évvel meghosszabbítja.

Az újonnan kifejlesztett ELISA immunmódszerrel mérhető inhibin A és esetleg inhibin B szérumban szintjének meghatározása az ösztrogén, a progeszteron és a gonadotropinok mellett hasznos kiegészítő adattal szolgálhat a petefészek működőképességére vonatkozóan. Még korai eldönteni azt, hogy az inhibin (A és B) a petefészek-működés szokásos jelzőinél (FSH, LH és a nemi hormonok) fontosabb-e. Az inhibinek szérumban szintjének csökkenése a kezelés alatt lehet a GRH-agonista kezelés, de lehet a sejtmérgező gyógyszerkezelés okozta petefészek-károsodás vagy mindkettőnek következménye. A GRH-agonista/gyógyszerkezelés hatására kialakuló inhibin szintcsökkenés pontos folyamata még tisztázásra szorul (1, 102, 129-133).

A különböző betegségek miatt (nyiroksejtdaganat, fehérvérűség, mellrák, SLE, szervátültetés stb.) adott petefészek-károsító sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő fiatal nőknél tisztázni kell ezeknek a petefészek által termelt fehérjéknek (inhibinek és aktivinek) pozitív és negatív előrejelző értékét.

A JÖVŐ FELADATAI Amennyiben a GRH-agonisták adása a sejtmérgező gyógyszerkezelés petefészek károsító hatását kedvezően befolyásolja, és ezt a jövőben nagyobb esetszámú, előretekintő tanulmányok is megerősítik, ezt az együttes kezelési módszert kell alkalmazni minden petefészek-működést is károsító daganatpusztító gyógyszerkezelésben részesülő nőnél. Így a petefészek védelme a túlélők számára lehetővé teszi a termékenység megőrzését, valamint segít megakadályozni a csontásványianyag-tartamának csökkenését, illetve az ösztrogénhiányos állapottal – petefészek-elégtelenséggel – társuló csontritkulás kialakulását (1-2, 6, 99, 101, 114, 116).

A GRH-agonista kiegészítő kezelést olyan sejtmérgező gyógyszerkezelésben részesülő fiatal nőknél is lehet alkalmazni, akiknek nem daganatos megbetegedésük van. Mivel a ciklo-

foszfamidval kezelt, termékeny korban lévő nők majdnem egy-negyedénél korai petefészek-elégtelenség alakul ki (6, 134-135), a GRH-agonista kiegészítő kezelés ezeknek a betegeknek mindig javasolt, csakúgy, mint bármelyik nőnek, aki autoimmun betegség miatt ivarmirigy-károsító gyógyszerkezelésben (főleg alkilező szerek) részesül (1-2, 135).

Mostanáig azok a nők, akik például csontvelő-átültetéssel támogatott erőteljes sejtmergező kezelést kaptak, a termékenységet csak petesejt-kinyeréssel és IVF-el érhették el (1, 81, 83). Ez a módszer azonban csak azok számára hasznos, akiknek már van férjük vagy élettársuk, ugyanakkor a nyiroksejtdaganatokban és a fehérvérűségben szenvedő fiatalok között sokan egyedülállóak. A fiúknál kedvezőbb a helyzet, mert a himivarsejt mélyhűtése sikeres és széles körben elterjedt. A petesejtről ugyanez már nem mondható el. Lehetséges mélyhűteni a megtermékenyítetlen petesejteket, de a felengedés után a megtermékenyítés aránya nagyon alacsony, ezért ez az eljárás a gyakorlatban nem terjedt el. Bár ebben a témában több központban beható kutatások folynak, a klinikai bevezetésre még legalább néhány évet várni kell (1, 77-78, 81, 83, 87, 93). Nehezíti a petesejt kinyerést az is, hogy, amennyiben a tüszők érését gonadotropin adásával nem serkentjük, a petefészekből havonta csak egy-két, metafázis II-ben lévő petesejt nyerhető. A leszívott petesejtek számának növeléséhez „ellenőrzött petefészek túlszerkentés” (controlled ovarian hyperstimulation, COH) szükséges, amely az IVF során adott hMG/hCG kezeléssel (GRH-agonisták adásával vagy anélkül) lehet elérni (136). Emiatt szükségessé válhat a sejtmergező gyógyszerkezelés elkezdésének legalább két héttel történő elhalasztása, ami a mellrák vagy más nemihormon-függő daganat esetében nem mindig elfogadható. Ennek köszönhetően az ART (az embrió mélyhűtése és a jövőben történő visszaültetése), nem minden olyan fiatal nőnél alkalmazható, aki rosszindulatú betegségben szenved, és szeretné megőrizni a termékenységet. Ezeknél a fiatal betegeknek a GRH-agonista kiegészítő kezelés, amelyet a jövőben valószínűleg a GRH-antagonisták adásával is ki kell egészíteni, jelenthet védelmet a sejtmergező gyógyszerkezelés petefészek károsító hatásával szemben. Erre a lehetőségre ma már minden esetben gondolni kell, és alkalmazni, amíg az éretlen, a sejtosztódás I előfázisában (profázis I) vagy a megtermékenyítetlen metafázis II-ben lévő petesejtek mélyhűtése nem lesz megoldva (77-78, 81, 83). A GRH-antagonisták használata a GRH-agonisták helyett vagy azokkal együtt, még vizsgálatok tárgyát képezi.

Az utóbbi időben Morita és mtsai (137) néhány olyan molekulát azonosítottak, amelyek a gyógyszerkezelés következtében kialakuló petesejt programozott sejthalálban (apoptosis) játszanak szerepet. Munkájuk nagy része az „öngyilkos” egereken végzett kísérleteken alapult. A szerzők a tervezett sejthalál előtti második hívó ceramidnak (pro-apoptotic second messenger ceramide) kis lipid antagonistáját azonosították. Ezt a vegyületet sphingosine-1-phosphat-nak (S-1-P) nevezték el, amely a laboratóriumi vizsgálatok szerint egy lehetséges védő-

molekula. Azt is megállapították, hogy az egerben az S-1-P előkezelés a sugárkezelés alatt jelentős, mennyiség-függő mértékben védi a petesejteket (138). Felvetődik a kérdés, hogy a GRH-agonistával történő kiegészítő kezelés közvetlenül fejti-e ki a hatását, vagy pedig úgy, hogy a petefészekben növeli az S-1-P termelését. Ez az új molekula rendkívül fontos a klinikai gyakorlat számára, de nyilvánvalóan még további vizsgálatokra van szükség.

Mivel a legtöbb módszer, beleértve a petefészek vagy a petesejt mélyhűtését is, még nem megfelelően kidolgozott és nem is túlzottan sikeres a klinikai gyakorlatban, a fiatal betegeknek rendkívül körültekintően kell eljárni. A beteget fel kell világosítani arról, hogy milyen lehetőségek vannak a petefészek károsodás csökkentésére és a termékenység megőrzésére. A különböző kezelési lehetőségek egyéni elbírálás alapján történő együttes alkalmazásával fokozhatjuk a termékenység megőrzésének lehetőségét. A mélyhűtés céljából, a GRH kezelés mellett végzett petefészekszövet kimetszés, valamint a petesejtek leszívása IVF céljából és az embrió mélyhűtése olyan esetekben végezhető, amikor a betegeknek férje vagy állandó társa van. Azokban az esetekben, amikor a gyógyszerkezelés korai petefészek-elégtelenséget okoz, amely gyakran bekövetkezik, ha csontvelő-átültetésre is sor kerül, az őstüszőket és/vagy az embriókat lehet mélyhűteni. Azokban az esetekben viszont, amikor a szokásos gyógyszerkezelést adjuk pl. fiatal betegek nyiroksejtdaganata miatt, a GRH-agonista kiegészítő kezeléssel védhetjük a petefészeket, ilyenkor a petesejtek vagy az embriók mélyhűtésére nincs szükség.

Természetesen azt reméljük, hogy a jövőben számos megválaszolatlan kérdésre tudományos választ kapunk. Addig is rendkívül fontos az, hogy a betegeknek minden szükséges felvilágosítást megadjunk. A teljes tájékoztatás visszatartása sértheti az ősi mondást „primum non nocere”.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS Köszönöm fejezem ki Prof. J.M. Rowenak, Dr. E. Dann-nak, Dr. I. Avivinak és az intézet vérbetegségekkel foglalkozó és daganatgyógyászati munkatársainak, valamint Mrs. Ruth Blumenfeldnek, Batia Navamnak és Dr. M. Ritternek a segítségükért.

A szerkesztőség köszönetét fejezi ki Dr. Tóth Andrásnak (Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Genetikai Laboratórium, Szabolcs u. Kórház, Budapest) a közlemény lefordításáért.

IRODALOM

1. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe J. M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6:229-239.
2. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997; 29:1232-1206.
3. Gosden RG, Rutherford AJ, Norfolk DR. Debate: Ovarian banking for cancer patients – Transmission of malignant cells in ovarian grafts. *Hum Reprod* 1997; 12:403.

4. Shaw J, Trounson A. Oncological implications in the replacement of ovarian tissue. *Hum Reprod* 1997; 12:403-405.
5. Glaser SL. Reproductive factors in Hodgkin disease in women: a review. *Am J Epidemiol* 1994; 139:237-246.
6. Oktay K, Kan MT, Rosenwaks Z. Recent progress in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Curr Op Obstet Gynecol* 2001; 13:263-268.
7. Magrath I. Limiting therapy for limited childhood non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337:1374-1376.
8. DeVita Jr VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. *Ann Intern Med* 1998; 134:5136-5137.
9. Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982; 9:84-135.
10. Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease. I. Hormonal function. *JAMA* 1979; 242:13257-13281.
11. Kreuser ED, Xirus N, Hetzel WD, Himpe A. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy of Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 114:260-266.
12. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal damage. *JAMA* 1988; 259:2137-2135.
13. Shafet SM, Beardwell CG, Morris PH, Pearson D, Orrell DH. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *Br J Cancer* 1976; 33:655-658.
14. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. Prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985; 45:3651-3656.
15. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:1718-1729.
16. Parker SL, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:5-27.
17. Hankey BF, Miller B, Curtis R, et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:7-14.
18. Higgins S, Haffty BG. Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer* 1994; 73:2175-2180.
19. Theriault RL, Sellin RV. Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:149-152.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 occurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339:1-15, 71-85.
21. Rose DP, Davis TE. Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Lancet* 1977; 1:1174-1176.
22. Rose DP, Davis TE. Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40:4043-4047.
23. Samaan NA, deAsis Jr DN, Buzdar AU, et al. Pituitary-ovarian function in breast cancer patients on adjuvant chemoimmunotherapy. *Cancer* 1978; 41:2048-2136.
24. Mehta RR, Beattie CW, Das Gupta TK. Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 20:132.
25. Dnistrian AM, Schwartz MK, Fracchia A, et al. Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Cancer* 1983; 51:803-807.
26. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5th edn. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1994: 583-636.
27. Food and Drug Administration: Labeling guidance for estrogen drug products. Patient package insert. Rockville, MD, FDA, 1992.
28. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: Results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168:337-356.
29. Collichio F, Pandya K. Amenorrhea following chemotherapy for breast cancer. Effect on disease-free survival. *Oncol* 1994; 8:45-52.
30. Sobrinho LG, Levine RA, DeConti RC. Amenorrhea in patients with Hodgkin's disease treated with antineoplastic agents. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109:135-139.
31. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973; 289:1159-1162.
32. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, et al. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:109-114.
33. Chapman RM. Effect of cytotoxic therapy on sexuality and gonadal function. *Semin Oncol* 1982; 9:84-94.
34. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989; 16:425-436.
35. Morgenfeld MC, Goldberg V, Parisier H, et al. Ovarian lesions due to cytostatic agents during the treatment of Hodgkin's disease. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134:826-828.
36. Sherins RJ. Gonadal dysfunction. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. 4th edn. Philadelphia, PA, JP Lippincott, 1993: 2295-2406.
37. Kay HH, Mattison DR. How radiation and chemotherapy affect gonadal function. *Contemp Obstet Gynecol* 1985; 26:109-127.
38. Averette HE, Boyce GM, Gail MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA* 1990; 40:199-209.
39. Plowchalk DR, Mattison DR. Phosphoramide mustard is responsible for the ovarian toxicity of cyclophosphamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 107:472-481.
40. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:27-37.
41. Cobleigh MA, Bines J, Harris D, et al. Amenorrhea following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:A158.
42. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Possible mitoxantrone-induced amenorrhea. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:659-661.
43. Shamberger RC, Rosenberg SA, Seipp CA, et al. Effects of high-dose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1981; 65:739-746.
44. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39:1403-1409.
45. Fisher B, Sherman B, Rockette H, et al. L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer: lack of association of disease-free survival with depression of ovarian function. *Cancer* 1979; 44:847-857.

46. Cobleigh MA, Bines J, Lincoln ST, et al. Amenorrhea following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:A55.
47. Miller III JJ, Williams GF, Leissring JC. Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. *Am J Med* 1971; 50:530-535.
48. Damewood MD, Grochow LB. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertil Steril* 1986; 45:443-459.
49. Padmanabhan N, Wang DY, Moore JW, et al. Ovarian function and adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1987; 23:745-748.
50. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 1990; 1:183-188.
51. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991; 9:1124-1130.
52. Tancini G, Valagussa P, Bajetta E, et al. Preliminary 3-year results of 12 versus 6 cycles of surgical adjuvant CMF in premenopausal breast cancer. *Cancer Clin Trials* 1979; 2:285-134.
53. Bianco AR, Del Mastro L, Gallo C, et al. Prognostic role of amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with early breast cancer. *Br J Cancer* 1991; 63:799-803.
54. Reyno LM, Levine MN, Skingley P, et al. Chemotherapy induced amenorrhea in a randomized trial of adjuvant chemotherapy duration in breast cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A:21-23.
55. Levine MN, Gent M, Hryniuk WM. A randomized trial comparing 12 weeks versus 36 weeks of adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8:1217-1225.
56. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1253-1259.
57. Brincker H, Rose C, Rank F, et al. Evidence of castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5:1771-1778.
58. Muller U, Stahel RA. Gonadal function after MACOP-B or VACOP-B with or without dose intensification and ABMT in young patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 1993; 4:399-402.
59. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, et al. Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on post-therapy fertility in male patients with lymphoma: preliminary observations. *Blood* 1985; 65:832-836.
60. Sutcliffe SB. Cytotoxic chemotherapy and gonadal function in patients with Hodgkin's disease. *JAMA* 1979; 242:1898, 1901.
61. Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, et al. High dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as a consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: A pilot study. *Blood* 1992; 80:1130-1134.
62. Carey PJ, Proctor SJ, Hamilton PJ. Autologous bone marrow transplantation for high grade lymphoid malignancy using melphalan/irradiation conditioning without bone marrow purging or cryopreservation. *Blood* 1991; 77:1593-1599.
63. Sanders J, Buckner CD, Leonard JM, et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation* 1983; 36:252-255.
64. Keilholtz U, Korbiling M, Fehrentz D, et al. Long-term endocrine toxicity of myeloablative treatment followed by autologous bone marrow/blood derived stem cell transplantation in patients with malignant lymphohematopoietic disorders. *Cancer* 1989; 64:641-645.
65. Meirou D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Human Reproduction* 2001; 16:632-637.
66. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anaemia or leukaemia. *J Clin Oncol* 1988; 6:813-817.
67. Carroll J, Wood MJ, Whittingham DG. Normal fertilization and development of frozen thawed mouse oocytes: protective action of certain macromolecules. *Biol Reprod* 1993; 48:606-612.
68. Bos-Mikich A, Wood MJ, Candy CJ, Whittingham DG. Cytogenetic analysis and developmental potential of vitrified mouse oocytes. *Biol Reprod* 1995; 53:780-785.
69. Parks JE, Ruffing NA. Factors affecting low temperature survival of mammalian oocytes. *Technology* 1992; 37:59-72.
70. Trounson AO, Bongso A. Fertilization and development in humans. *Curr Topics Dev Biol* 1996; 32:59-101.
71. Vincent C, Johnson MH. Cooling, cryoprotectants and the cytoskeleton of the mammalian oocyte. *Oxford Rev Reprod Biol* 1992; 14:72-100.
72. Barnes FL, Kausche A, Tiglias J, et al. Production of embryos from in-vitro matured primary human oocytes. *Fertil Steril* 1996; 65:1151-1156.
73. Apperly JF, Reddy N. Mechanism and management of gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Rev* 1995; 9:93-116.
74. Biskind GR, Kordan B, Biskind MS. Ovary transplanted to spleen in rats: the effect of unilateral castration, pregnancy and subsequent castration. *Cancer Res* 1950; 10:309-318.
75. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196°C. *Hum Reprod* 1994; 9:597-603.
76. Newton H, Aubard Y, Sharma V, et al. The low temperature storage and grafting of human ovarian tissue into SCID mice. *Hum Reprod* 1996; 11:1487-1491.
77. Wade JC, Gosden RG. Assessment of oocyte survival in ovarian cortical grafts after frozen storage and xenografting. In: Schatz R, Schoemaker J, eds. *Ovarian endocrinopathies (The 8th Reinier de Graaf Symposium)*. New York, Parthenon Press, 1994: 67-70.
78. Posada MN, Kolp L, Garcia JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril* 2001; 75:647-653.
79. Shaw JM, Bowels J, Koopman P. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to the graft recipient. *Hum Reprod* 1996; 11:1668-1673.
80. Oehninger S. Will ovarian autotransplantation have a role in reproductive and gynecological medicine? *Fertil Steril* 1998; 70:20-21.
81. Posada MN, Kolp L, Garcia JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril* 2001; 75:647-653.
82. von Eye Corleta H, Corleta O, Capp E, Edelweiss MI. Subcutaneous autologous ovarian transplantation in Wistar rats maintains hormone secretion. *Fertil Steril* 1998; 70:16-19.
83. Moomjy M, Rosenwaks Z. Ovarian tissue cryopreservation: the time is now. Transplantation or in vitro maturation: the time awaits. *Fertil Steril* 1998; 69:999-1000.

84. Hovatta O, Silve R, Krausz T, Abir R, Margara R, Trew G, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum Reprod* 1996; 11:1268-1272.
85. Gunasena KR, Villines PM, Critser ES, Critser JK. Live births after autologous transplant of cryopreserved mouse ovaries. *Hum Reprod* 1997; 12:101-106.
86. Dissen GA, Lara HE, Fahenbach WH, Costa ME, Ojeda SR. Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression. *Endocrinology* 1994; 134:1146-1154.
87. Kim SS, Battaglia DE, Soules MR. The future of ovarian cryopreservation and transplantation: fertility and beyond. *Fertil Steril* 2001; 75:1049-1056.
88. Kim SS, Gosden RG, Radford JA, Harris M, Jox A, Rutherford AJ. A model to test the safety of human ovarian tissue transplantation after cryopreservation: xenografts of ovarian tissues from cancer patients into NOD/LtSz-Scid mice (abstract #O-003). In: Program and abstracts of the ASRM/CFAS Conjoint Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 25-30 September, 1999. *Fertil Steril* 1999; 72(Suppl):S1.
89. Weissman A, Gotlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Grenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod* 1999; 60:1462-1467.
90. Revel A, Raanani H, Leyland N, Casper R. Human oocytes retrieval from nude mice transplanted with human ovarian cortex. *Human Reprod* 2000; 15:13.
91. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1:81-87.
92. Aubard Y, Piver P, Cogni Y, Fermeaux V, Poulin N, Driancourt MA. Orthotopic and heterotopic autografts of frozen thawed ovarian cortex in sheep. *Hum Reprod* 1999; 14:2149-2154.
93. Aubard Y, Poirot C, Piver P, Galinat S, Teissier MP. Are there indications for ovarian tissue cryopreservation? *Fertil Steril* 2001; 76:414-415.
94. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19:159-162.
95. Glode LM, Robinson J, Gould SF. Protection from cyclophosphamide induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. *Lancet* 1981; 1:1132-1134.
96. Chapman RM, Sutcliffe S. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility and their prevention. *Recent Adv Clin Oncol* 1986; 2:239-251.
97. Krepart GV, Lotocki RJ. Chemotherapy during pregnancy. In: Allen HH, Nisker JA, eds. *Cancer in pregnancy, therapeutic guidelines*. Mount Kisco, NY, Futura Publishing, 1986: 69-88.
98. Ataya K, Rao LV, Laurence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in Rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 86-92.
99. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Human Reprod* 1996; 11:1620-1626.
100. Blumenfeld Z, Ritter M, Shariki K, Haim N. Inhibin-A concentrations in sera of young women during and following chemotherapy for lymphoma - correlation with ovarian toxicity. Presented at the 44th annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San-Diego, CA, March 20-22, 1997. *J Soc Gyn Investig (Suppl)*. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39:33-40.
101. Kreuser ED, Felsenberg D, Behles C, et al. Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1992; 3(Suppl 4):S105-110.
102. Blumenfeld Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8:S60-S64.
103. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reld DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol* 1992; 10:181-187.
104. Ortin TT, Shoshlak CA, Donaldson SS. Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood: the Stanford experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:873-880.
105. Backshin H, Brauner R, Thibaud E, et al. Chemotherapy and ovarian function. Retrospective analysis in 17 girls treated for malignant tumor of hematologic disease. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43:611-616.
106. Wallace WH, Shalet SM, Tellow LJ, Morris-Jones PH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:333-339.
107. Kreuser ED, Hetzel WD, Billia DO, Thiel E. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: Significance, diagnosis, prevention and treatment. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:169-175.
108. Krause W, Pfluger KH. Treatment with the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin to protect spermatogenesis against cytotoxic treatment in young men. *Andrologia* 1989; 21:265-270.
109. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987; 317:1315-1321.
110. Jarrell JF, McMahon A, Barr RD, Young Lai EV. The agonist (d-leu-6, des-gly-10) - LHRH - ethylamide does not protect the fecundity of rats exposed to high dose unilateral ovarian irradiation. *Reprod Toxicol* 1991; 5:385-388.
111. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:878-886.
112. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887-1892.
113. Hinterberger-Fischer M, Kier P, Kalhs P, et al. Fertility, pregnancies and offspring complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1991; 7:5-9.
114. Linde R, Doelle GC, Alexander N, Kirchner F, Vale W, Rivier J, Rabin D. Reversible inhibition of testicular steroidogenesis and spermatogenesis by a potent gonadotropin-releasing hormone agonist in normal men. *N Engl J Med* 1981; 305:663-668.
115. Bramley T, Menzies G, Baird D. Specific binding of gonadotropin-releasing hormone and an agonist to human corpus luteum homogenate: Characterization properties and luteal phase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:834-840.
116. McLachlan R, Healy D, Burger H. Clinical aspects of LHRH analogues in gynecology: A review. *Brit J Obstet Gynecol* 1986; 93:431-454.
117. Clayton R, Huhtaniemi I. Absence of gonadotropin releasing hormone receptors in human gonadal tissue. *Nature* 1982; 299:56-59.
118. Robertson D, Burger HG, Sullivan J, Cahir N, Groome N, Poncelet E, et al. Biological and immunological characterisation of inhibin forms in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:601-676.
119. Burger HG. Inhibin. *Reprod Med Rev* 1992; 1:1-20.

120. Porcelet E, Franchimont P. Two site enzyme-immunoassays of inhibin. Ares-Serono Symposia Series – Frontiers in Endocrinology 1994; 3:45-54.
121. Groome NP, O'Brien M. Two-site immunoassays for inhibin and its subunits. Further applications of synthetic peptide approach. *J Immunol Methods* 1993; 165:167-176.
122. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DR, McNeilly A. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassays. *Clin Endocrinol* 1994; 40:717-723.
123. Lambert-Messer Ian G, Hall JE, Sluss P, Taylor AL, Martin KA, Groome NP, et al. Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:45-50.
124. Muttukrishna S, Fowler PA, Groome NP, Mitchell GC, Robertson WR, Knight PG. Serum concentrations of dimeric inhibin during the spontaneous human menstrual cycle and after treatment with exogenous gonadotropin. *Human Reprod* 1994; 9:1634-1642.
125. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Priddle J, Weaver K, McNeilly AS. Quantification of Inhibin Pro- α C-containing forms in human serum by a new ultra sensitive two-site enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2926-2932.
126. Groome NP, Lawrence M. Preparation of monoclonal antibodies reactive with the beta-A subunit human ovarian inhibin. *Hybridoma* 1991; 10:309-316.
127. Groome NP, et al. Monoclonal and polyclonal antibodies reactive with the 1-32 amino terminal peptide of 32kD human ovarian inhibin. *Hybridoma* 1990; 9:31-42.
128. Knight PG, Muttukrishna S, Groome NP. Development and application of a two-site enzyme immunoassay for the determination of 'total' activin-A concentrations in serum and follicular fluid. *J Endocrinol* 1996; 148:267-279.
129. McLachlan RI, Robertson DM, de Kretser DM, Burger HG. Advances in the physiology of inhibin and inhibin-related peptides. *Clin Endocrinol* 1988; 29:77-112.
130. McLachlan RI, Robertson DM, Healy DL, Burger HG, de Kretser DM. Circulating immunoreactive inhibin level during the normal menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:954-961.
131. Woodruff TK, Krummen L, Baly D, Wong WL, Garg S, Sadik M, et al. Inhibin and activin- α measured in human serum. In: *Inhibin and inhibin-related proteins – frontiers in endocrinology*, Vol. 3. Burger HG, ed. Rome, Ares-Serono Symposia, 1994: 55-68.
132. Hee J, McNaughton J, Bangah M, Burger HG. Premenopausal pattern of gonadotropins, immunoreactive inhibin, estradiol, and progesterone. *Maturitas* 1993; 18:9-20.
133. Woodruff TK, Mather JP. Inhibin, activin, and the female reproductive axis. *Ann Rev Physiol* 1995; 57:219-244.
134. Langevitz P, Klein L, Pras M, Many A. The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28:157-158.
135. Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000; 9:1-5.
136. Blumenfeld Z, Barkey RJ, Youdim MBH, Brandes JM, Amit T. Growth hormone – binding protein regulation by estrogen, progesterone, and gonadotropins in human: The effect of ovulation induction with menopausal gonadotropins, GH and gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1242-1249.
137. Morita Y, Paris F, Perez GI, Kolesnick RN, Tilly JL. Protection of the ovary from radiation-induced damage by small molecule therapy in-vivo *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7(Suppl):A429, p164A.
138. Morita Y, Perez GI, Paris F, et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000; 6:1109-1114.



Diflucan® 150-mg
(flukonazol)

Hogy ne legyen takargatnivalója



A CDC állásfoglalása szerint
a szövődménymentes VVC szisztémás kezelésére
a szisztémás szerek közül csak az egyszeri
150 mg flukonazol (Diflucan 150 mg)
kapszula javasolt.



Alkalmazási előírat

Hatóanyag: 150 mg fluconazolium kapszulaként. **Javallatok:** Bőrgy. Dermatomycosisok: tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, pityriasis versicolor, tinea unguium (onychomycosis), valamint a bőr candida fertőzései. **Adagolás és alkalmazás:** Bőrfertőzések, mint tinea pedis, corporis, cruris és a bőr Candida fertőzéseinek kezelésére az ajánlott adag hetente egyszer 150 mg, vagy napi 50 mg. A kezelés tartama, általában 2-4 hét, de a mycosis pedis 6 hetes kezelést is igényelhet. A tinea versicolor kezelésére az ajánlott adag 300 mg hetente egyszer 2 héten át alkalmazva; némely betegnek a 3. héten szükséges lehet még egy 300 mg-os adag. Azonban egyes betegeknek egy 300-400 mg-os egyszeri dózis is elegendő lehet. Egy alternatív adagolási mód a napi 50 mg-os adag, 2-4 héten át alkalmazva. A köröm gombás fertőzésének kezelésére javasolt adag heti egyszeri 150 mg. A kezelést addig kell folytatni, amíg a fertőzött köröm teljesen kicserélődik, azaz az ép köröm kinő. Az üregű körömének újránövéséhez általában 6-12 hónapra, a többi köröm esetében 3-6 hónapra van szükség, azonban a növekedés sebessége egyéni eltéréseket mutathat, s a kortól is függ. **Ellenjavallatok:** Flukonazol vagy egyéb szol származékok iránti túlérzékenység. Terhesség, szoptatás. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** Hányinger, hasi fájdalom, hasmenés, flatulencia, bőrkötés, fejfájás. Néhány, elsősorban súlyos alapbetegségben (pl. daganatos megbetegedés, AIDS) szenvedő beteg flukonazol kezelés során vérképzőrendszeri, vese- és májkárosodást észleltek, de ezek klinikai jelentősége és összefüggése a kezeléssel nem bizonyított. Exfoliatív bőrreakciók, görcsök, leukopenia, thrombocytopenia és alopecia előfordult alkalmazása során, okozati összefüggés azonban nem volt bizonyítható. Ritkán anafilaxiás reakciót válthat ki. **Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók:** A kombinált orális fogamzásgátlók hatását fellelhetően nem befolyásolja. Óvatosan adandó kumarinnal, szulfanilurea származékokkal, hidrokortizonnal, fenitoinnal, rifampicinnel, ciklosporinnal, teophyllinnel, terfenadinnal és zidovudinnal.

Alkalmazás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előíratot is!

Alkalmazási előírat OGYI-eng. száma: 7591141/2000

STD betegségek kezelési ajánlása

CDC, 2002. május 10.

Diflucan[®]
(fluconazol)

Vulvovaginalis candidiasis

A vulvovaginalis candidiasis (VVC) kialakulásáért az esetek túlnyomó többségében a *Candida albicans* felelős, de fertőzést más *Candida* fajok is képesek létrehozni. A fertőzés legjellemzőbb klinikai tünete a viszketés és a fokozott hüvelyi váladékozás. Egyes esetekben a szeméremtesti égő érzés, a fájdalmas közösülés és a külső típusú dysuria a vezető tünet. E tünetek egyikére sem igaz azonban, hogy kizárólag VVC esetén fordul elő.

Felmérések szerint a nők legalább 75%-ában az élet folyamán legalább egyszer jelentkezik VVC, és kb. 40-45%-ra becsülhető azok aránya, akikben a fertőzés még legalább 2-3-szor ismétlődik.

A klinikai kép, a mikrobiológiai lelet, a gazdaszervezet általános állapota és a kezelés eredményessége alapján a gombás hüvelyfertőzéseket – a ma általánosan elfogadott álláspont szerint – két nagyobb csoportra: a szövődménymentes és a szövődményes fertőzések csoportjára oszthatjuk (1. ábra). A fertőzettek mintegy 10-20%-ában számolhatunk szövődményes fertőzésre, ami minden esetben személyre szabott diagnosztikus és terápiás megközelítést igényel.

1. ábra Gombás hüvelyfertőzések felosztása

Szövődménymentes fertőzés	Szövődményes fertőzés
Sporadikus vagy ritkán jelentkező fertőzés	Rendszeresen ismétlődő fertőzés (RVVC)
Enyhe vagy közepes súlyos klinikai tünetek	Súlyos klinikai tünetek
A kórokozó <i>C. albicans</i>	A kórokozó non- <i>albicans</i> <i>Candida</i>
Egészséges gazdaszervezet	Csökkent védekezőképességű beteg (nem megfelelően beállított diabetes mellitus, súlyos alapbetegség, immunszuppresszió, terhesség)

Szövődménymentes VVC

Diagnosztikus szempontok szövődménymentes VVC esetén: Klinikai tünetek alapján akkor merülhet fel *Candida* vaginitis lehetősége, ha a beteg viszketésre panaszkodik és a szeméremtesten vörhenyes bőrelváltozás (erythema) alakul ki, amihez fokozott, fehér váladékozás is társulhat. A VVC kórismét az ilyen klinikai tünetekkel jelentkező nőkben akkor igazolhatjuk, ha (1) a Gram szerint festett, vagy a natív mikroszkópos kenetben (fiziológiás sóoldatot vagy 10%-os kálium-hidroxidot használva) gombaelemek mutathatók ki, (2) ha tenyésztés *Candida* species mutatható ki, (3) ha a gomba antigének kimutatására használt latex-teszt pozitív eredményű. *Candida* vaginitis esetén a hüvelyváladék pH-ja a normális tartományban (4,5 alatt) van. Ha a natív mikroszkópos kenet értékeléséhez a hüvelyváladékot 10%-os kálium-hidroxiddal keverjük el, eredményesebb lehet a gombaelemek (myceliumok, pseudohyphae, stb.) kimutatása, mert a kálium a hámsejteket feloldja. Ha klinikailag panaszmentes nőkben végzett gombatenyésztés pozitív eredményt igazol, nem szükséges antifungális kezelést végezni, mert a panaszmentes nők legalább 20%-ának hüvelyváladékában kimutatható *Candida* species vagy más sarjadzó gomba. A VVC nemcsak önmagában, egyetlen fertőzésként lehet jelen a hüvelyben, hanem társfertőzésként is. Ilyen esetben minden felismert kórokozó kezelése szükséges. Az egyébként egészséges, de aktuálisan szövődménymentes gombás hüvelyfertőzésben szenvedő nők túlnyomó többségében nem mutathatók ki a VVC kockázati tényezői. A nők egy kisebb csoportjában azonban, akik a *Candida* speciest panaszmentesen hordozzák (kolonizáció), antibiotikum kezelés után VVC alakulhat ki.

A szövődménymentes VVC kezelése: A rövid ideig alkalmazott helyi kezelés (egyszeri adagolás, vagy 1-3 napos adagolás) alkalmas a szövődménymentes VVC eredményes kezelésére. Lokális kezelés esetén az azol vegyületek hatékonyabbak, mint a nystatin. A klinikai és a mikrobiológiai hatékonyság 80-90% örüli.

2. ábra Ajánlott készítmények

Lokálisan	Szisztémásan
Butoconazol, Clotrimazol, Miconazol Nystatin, Tioconazol, Terconazol	Fluconazol

Megjegyzés: A felsorolt hatóanyagokból készített kúpok és krémek olajat tartalmaznak, ezért kedvezőtlenül befolyásolhatják a kondomok és a méhszájsapkák áteresztőképességét.

Nyomonkövetés szövődménymentes VVC esetén: A kezelés befejezése után csak akkor érdemes ellenőrző vizsgálatot végezni, ha a klinikai tünetek nem szűnnek meg, vagy az első jelentkezéskor képest számított 2 hónapon belül kiújulnak.

A szexuális partner kezelésének kérdése szövődménymentes VVC esetén: A VVC általában nem szexuális érintkezéssel terjed, ezért a szexuális partner rutinszerű kezelése nem javasolt. Megfontolandó az együttes kezelés azonban akkor, ha állandóan visszatérő fertőzésről (RVVC) van szó. A gombás balanitis ritkán fordul elő, jellemzője a glans penis viszketéssel és irritációval járó erythemás elváltozása.

Különleges szempontok szövődménymentes VVC esetén: Allergia vagy intolerancia a felsorolt hatóanyagokkal szemben. Lokálisan alkalmazott készítményekkel szemben általános allergia nem szokott kialakulni, de helyi érzékenység, égés és irritáció igen. A szájon keresztül alkalmazott készítmény esetén jelentkezhet hányinger, hasi fájdalom vagy fejfájás. Per os alkalmazott azol készítmények esetén ritka jelenség a májenzimek szintjének emelkedése. Interakció előfordulhat más gyógyszerekkel, pl. asztemizol, kalcium csatorna-blokkolók, ciszaprid, kumarin, orális antidiabetikumok, fenitoin, proteáz inhibitorok, tacrolimus, terfenadin, teofilin, trimetrexat és rifampicin.

Szövődményes vulvovaginalis candidiasis

Gyakran visszatérő VVC (rekurráló VVC, RVVC): A rekurráló VVC (RVVC) – amit az egy év alatt legalább négy alkalommal visszatérő VVC megjelölésére tart fenn a szakirodalom – a fertőzöttek viszonylag kis hányadát, kb. 5%-át érinti. Oka egyelőre tisztázatlan, de a fertőzésben szenvedő nők többségében egyértelmű hajlamosító tényező vagy kísérő betegség nem igazolható. RVVC esetén ajánlatos gombatenyésztést végezni, részben a kórisme igazolása, részben a kórokozó azonosítása érdekében. A non-albicans Candida fajok kimutatása – különösen a *C. glabrata* – gyakori jelenség, részarányuk ebben a betegcsoportban 10-20% körüli. A hagyományos kezelés eredményessége ilyenkor kisebb, mint *C. albicans* esetén.

Kezelés: A *C. albicans* által okozott RVVC minden epizódja jól reagál a rövid, 1-3 napos orális vagy lokális azol kezelésre. Megfelelő klinikai és mikológiai eredmény a szokásosnál hosszabb kezdeti kezeléssel (lokális kezelés esetén 7-14 nap, ill. per os flukonazol esetén az első és a harmadik napon 150 mg) érhető el. A fenntartó kezelés az akut fellobbanás szanálása után kezdődik.

Fenntartó kezelés RVVC esetén: A fenntartó kezelésre alkalmas hatóanyag kiválasztásának alapja az egyes antifungális készítmények farma-kológiai tulajdonsága, valamint az adagolás módjának mérlegelése. A szöbajövő készítmények közé az alábbi hatóanyagok tartoznak: (1) clotrimazol (hetente 1x500 mg hüvelytablettá), (2) ketokonazol (napi 1x100 mg), (3) flukonazol (hetente 1x100-150 mg), és (4) itraconazol (havonta 1x400 mg vagy napi 1x100 mg). A fenntartó kezelés időtartama legalább 6 hónap. Ketokonazol kezelés esetén a májkárosodás kialakulásának kockázata 1:10.000 – 1:15.000 közé tehető. Tartós ketokonazol kezelés alatt álló betegek rendszeres májfunkciós ellenőrzésre szorulnak.

RVVC-ben a fenntartó kezelés hatékonyan csökkenti a recidívák számát, de a kezelés abbahagyása után a nők mintegy 30-40%-ában lehet a recidívák újbóli jelentkezésével számolni. Bár a *C. albicans* törzsekben ritka jelenség az azol rezisztencia előfordulása, tartós kezelés alatt indokolt lehet a rezisztencia kialakulásának ellenőrzése.

Súlyos klinikai tünetekkel járó VVC: Súlyos klinikai tünetekkel (pl. jelentős szeméremtesti erythema, oedema, excoriatiók, fissura, stb.) járó VVC esetén a rövid ideig alkalmazott lokális kezelés, illetve az egyszeri per os kezelés klinikai eredményessége általában gyengébb, mint enyhébb fertőzések esetén. Ilyen esetekben a szokásosnál hosszabb (7-14 napos) lokális kezelés, vagy az első adag után 72 órával ismételt per os kezelés (flukonazol) javasolt.

Non-albicans Candida által okozott VVC: A non-albicans Candida által okozott VVC kezelése egyelőre nem megoldott kérdés. Első lépésként valamelyik azol készítmény (a flukonazol kivételével) hosszabb, 7-14 napos adagolása javasolt. Amennyiben a kezelés után recidíva jelentkezik, két hétig naponta 1 x 600 mg lokális borsav-kezelés javasolt. A borsav kúpot lehetőség gelatin kapszulában kell elkészíteni. A lokális borsav-kezelés klinikai és mikológiai hatékonysága 70% körüli. Alternatív megoldásként szóba jöhet még 4%-os flucytosinnal végzett lokális kezelés is. Az említett hatóanyagokkal végzett hosszabb kezelés biztonságos adagolásával kapcsolatban egyelőre nem állnak rendelkezésre adatok. Ha a fent említett hatóanyagok esetén is állandóan kiújuló VVC-ről van szó, napi 100.000 NE nystatin tartalmazó hüvelykúpval végzett tartós lokális kezeléstől várható eredmény.

Csökkent védekezőképességű gazdaszervezetben jelentkező VVC: Egyes súlyosabb alapbetegségben (pl. nem megfelelően beállított diabetes mellitus) szenvedő betegek, vagy azok, akik tartós kortikoszteroid kezelésre szorulnak, gyengébben reagálnak az akut VVC rövid ideig alkalmazott kezelésére. Ilyen esetekben a szokásosnál hosszabb ideig (7-14 nap) tartó kezelés, valamint az alapbetegség kezelése javasolt.

Terhesség és VVC: Terhesség alatt gyakran jelentkezik VVC. Terhesek kezelésére kizárólag lokálisan adagolt azol készítmény alkalmazható. A kezelés időtartama legalább 7 nap.

HIV fertőzés és VVC: HIV fertőzött személyekben a hüvely Candida kolonizáció gyakorisága lényegesen magasabb, mint a hasonló demográfiai ismérvekkel és viselkedési szokásokkal rendelkező egészségeseké. A kolonizáció gyakorisága egyenes arányban áll a fertőzés súlyossági fokával. Hasonlóképpen, a tünetekkel járó fertőzés (VVC) gyakorisága is magasabb a szerológiai pozitív nőkben, mint az egészségesekben. A gyakoriság az immunhiány súlyosságával egyenes arányban nő. Szisztémásan azol vegyülettel kezelt HIV fertőzött személyek hüvelyváladékában magas a non-albicans Candida fajok előfordulási gyakorisága.

Az eddigi ismeretek szerint HIV fertőzött nőkben a VVC kezelése megegyezik az egészségesek kezelésével. Bár tartós heti 1x200 mg per os flukonazol adagolással a hüvelyben sikeresen csökkenthető mind a *C. albicans* kolonizáció, mind a tünetekkel járó fertőzés gyakorisága, a HIV fertőzött nők tartós profilaxisa csak krónikusan visszatérő VVC (RVVC) esetén javasolt.

RVVC kórismézése esetén – a mai ismeretek alapján – nem javasolt a rutinszerű szerológiai vizsgálat HIV kiszűrésére.

A CDC (Centers for Disease Control and Prevention) az Amerikai Egyesült Államok egészségügyi ellátásának egyik alapintézménye. Nemzetközi súlyát érzékelteti, hogy az általa közreadott betegségstatisztikákat és kezelési irányelveket a világ minden országában felhasználják a döntéshozatalban. Szervezetileg az USA Egészségügyi és Humán Ellátási Minisztériumának (Department of Health and Human Services) egyik fontos részlege. A CDC egyik kiemelt feladata a fertőző betegségek folyamatos nyomonkövetése, évente friss statisztikák közreadása. A fertőző betegségeken belül külön figyelmet fordítanak a szexuális úton terjedő betegségekre, a kezelés kérdéseivel foglalkozó irányelveket pedig az általában 4-5 évente készített, illetve revideált TREATMENT GUIDELINES sorozatban teszik közzé. Az STD Treatment Guideline legfrissebb kiadása 2002. május 10-én jelent meg.

A BETEGSÉG NEM VÁR. MI SEM.

Másodpercenként több mint 30 adag oltóanyagot hozunk forgalomba.

Percenként több mint 1100 receptre írják fel gyógyszereinket.

Óránként több mint 450 ezer dollárt költünk gyógyszerkutatásra.

Naponta több mint 200 millió ember használja fogkefénket vagy fogkrémünket a világon.

Évente több mint 90 millió dollár értékű termék- és pénzadományt osztunk szét a rászorulóknak.

A tudomány csoda.
Mi naponta használjuk.



Az immunitás korszerű szemlélete (1)

SZILÁGYI IBOLYA DR., SZEMERE PÁL DR.

II. számú Tudógondozó, Szent Imre Kórház, Budapest

Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Budapest

ÖSSZEFOGLALÓ E cikk egy tervezett sorozat első része. Célja tömören és érthetően ismertetni a bonyolult felépítésű és működésű immunrendszert. Ezt ma már egyetlen orvosi szakma sem nélkülözheti. E legelső rész foglalkozik az immunrendszer elvi felépítésével, és elkezdje összetevőinek leírását, működésének ismertetését.

Kulcsszavak immunológia, az immunrendszer elemei, az immunrendszer működése

ABSTRACT This is the first part of a series of papers. The aim is to describe briefly and clearly the immune system and its complicated structure and complex function. It is something no medical profession can do without today. This first chapter explains the theoretical construction and the activity of the immune system and starts to characterise its components and how they work.

Key words immunology, components of immune system, immune function

BEVEZETÉS Az immunológia az utóbbi évtizedekben hatalmas fejlődésnek indult. Nagyon sok orvosi felfedezés ehhez a tudományághoz kötődik. A diagnosztikától a terápiáig óriási haladásnak lehetünk szemtanúi. Pl. transzplantációs immunológia, HLA rendszerek. A Nobel-díj 100 éve alatt immunológiai témakörben 19 alkalommal osztottak ki díjat. Korunk betegségeire, mint pl. az allergia, daganat, nagy valószínűséggel innen remélhetünk megoldást. Joggal mondhatjuk, hogy az immunológia a XXI. század tudománya. Ennek a szerteágazó, interdiszciplináris tudománynak a bemutatását kíséreljük meg, lehetőleg közérthető módon, az új felfedezésekkel kiegészítve. Ezért az alapfogalmak bemutatásával kezdjük.

Levelezési cím:

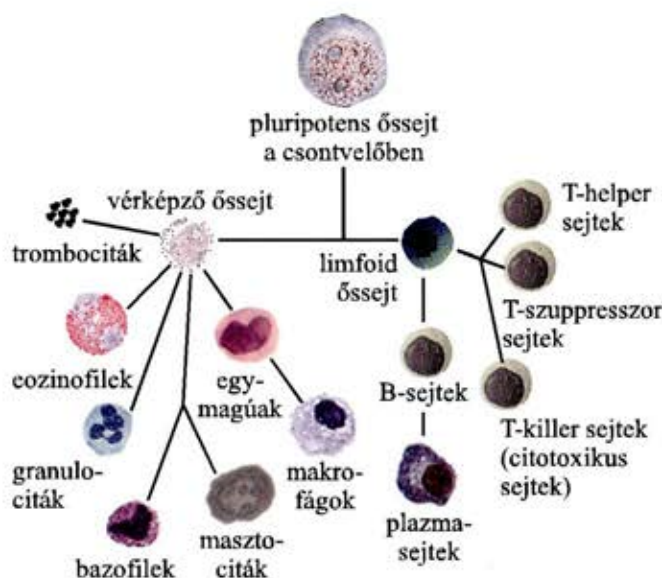
Prof. Dr. Szemere Pál
Semmelweis Egyetem,
Egészségtudományi Kar
Budapest 1135, Szabolcs utca 33-35.
Távfeszélő (36 1) 350 4774 Távmásoló 350-4774

AZ IMMUNRENDSZER (IR) FELADATA Az IR az élő szervezet integritásáért felelős védekező mechanizmus. Az IR olyan sejtek és molekulák szerveződése, melyek infekciók és egyéb idegen, nem saját anyagok elleni védekező szerepre specializálódtak. A szervezet épségét, működési egységét kell megvédenie a külvilág káros hatásaitól. Fel kell ismernie a sajátot az idegentől és az idegen ellen hatékonyan kell védekeznie. Az IR legfontosabb feladata a fertőzések és daganatsejtek elleni sikeres védekezés. A külső fenyegető behatások, kórokozók (vírusok, baktériumok, gombák, paraziták), fizikai és kémiai ágensek felismerése, feldolgozása és eltávolítása illetve a belsőleg mutációk által keletkező daganatsejtek, vírusokkal fertőzött sejtek kiiktatása az ép szervezetből anélkül, hogy a szervezet károsodna közben.

A VÉDEKEZÉS HÁROM SZINTJE A szervezet védő rétegekkel határolódik el a környezettől. Ilyen barrier funkciót töltenek be a száraz réteggel fedett bőr és a nyákt, enzimeket termelő nyálkahártyák. A bőr 1,6-2 m², a légző felület 70 m², az emésztőrendszer és egyéb nyálkahártyák együttesen 400 m² felületen keresztül tartanak kapcsolatot a külvilággal. Ezen keresztül engedi át a szervezet számára nélkülözhetetlen tápanyagokat, itt szűri ki a számára káros, nemkívánatos elemeket. Ez a szervezet első védelmi vonala. Itt zajlanak a szervezet számára sorsdöntő immunológiai folyamatok is. Nem véletlen, hogy ezekhez a felületekhez kapcsolódik a szervezet egyik legnagyobb immunhálózata, az úgynevezett MALT (nyálkahártya asszociált limfoid szövet), melynek része a gasztrointesztinális (GALT) és bronchiális (BALT) limfoid szövet, melyek határőr funkciókat töltenek be. Az immunrendszer második védő vonala a veleszületett, a harmadik védő vonala a szerzett, más néven adaptív immunszisztéma. (L. később).

AZ IMMUNRENDSZER SZERVEI Központi immunszerv a csontvelő és a thymus, melyek immunsejtek termeléséért felelősek, perifériás szervek a lép, a nyirokcsomók, nyirokhálózat, a mandulák (tonsillák), MALT, BALT, GALT és a bőrhez kapcsolódó immunszisztéma az ún. SIS, ahol az immunfolyamatok zajlanak.

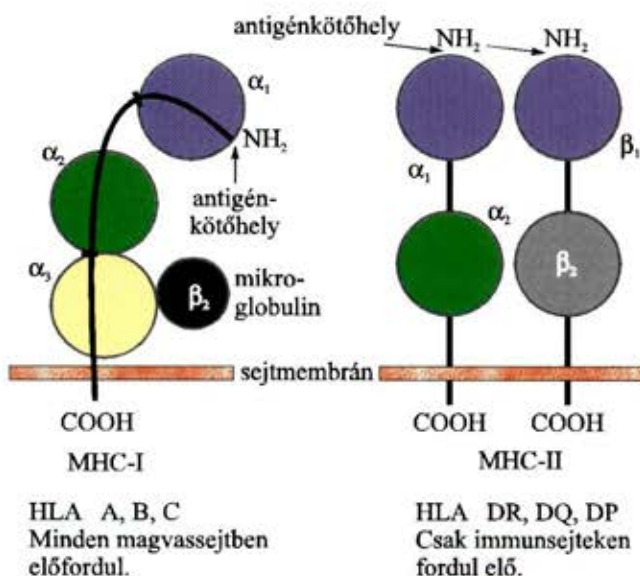
AZ IMMUNRENDSZER SEJTES ELEMEI A limfociták, T- és B-sejtek, természetes ölősejtek (NK), fagocitáló sejtek, mint a makrofá-



1. ábra. Az immunrendszer sejtjeinek sematikus ábrázolása

gok, antigénprezentáló sejtek (APC), dendritikus sejtek, gennysejtek (granulocyták), hízósejtek (1. ábra). Részletes bemutatásukat lásd később. Ezen sejtek együttműködése felelős a szervezet épségéért. Az immunitás egyik legfontosabb fogalma az antigén, amelyet az immunrendszer felismer, a másik az antitest, amelyet a felismert idegen ellen termel. Lássuk részletesen:

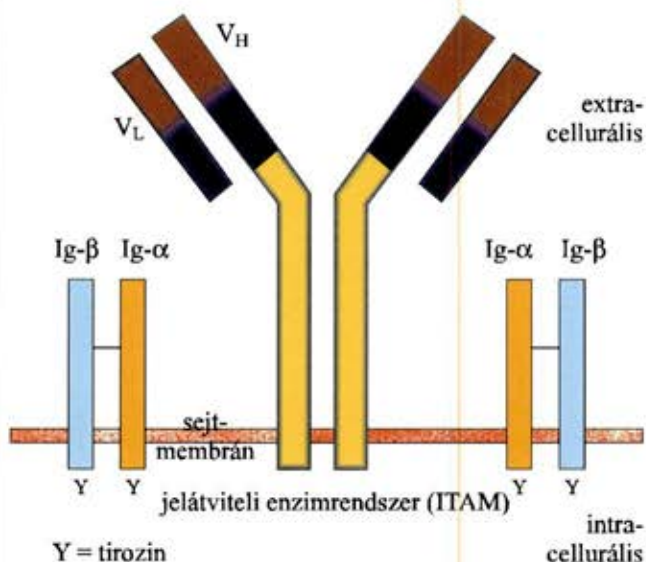
AZ ANTIGÉN (AG) FOGALMA Az antigén Detre László magyar kutatónak az 1800-as évek végén antiszomatogén szóból képzett elnevezése. Az Ag minden olyan idegenként illetve nem sajátként felismert anyag, melyre az immunrendszer reagál. Általában nagy molekulák, baktériumok, vírusok fehérje vagy cukor molekulái. Az Ag legfontosabb része az epitóp, az ún. antigén determináns. Ezek képezik az immunogén anyagok aktív ré-



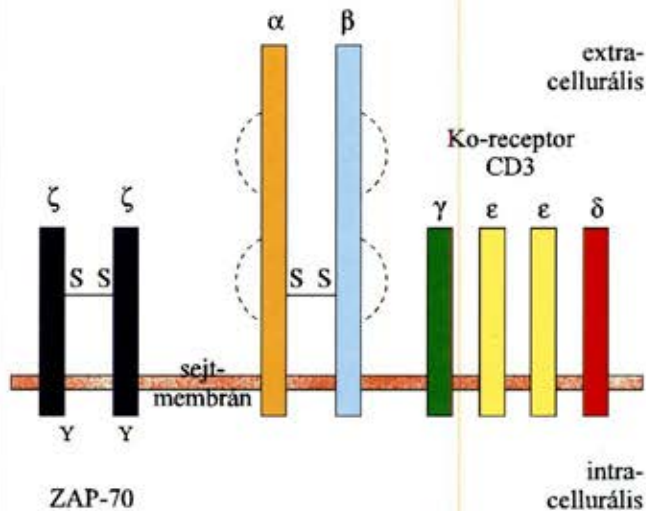
2. ábra. A sejtfelszíni antigén-receptorok szerkezete

szét. Az antigén a körülményektől függően immunválaszt, illetve toleranciát provokál. A tolerancia kialakulása is aktív immunológiai folyamat. A saját Ag ellen is termelődnek gyenge, védő jellegű Ig-M típusú antitestek. Ezt nevezzük természetes autoimmunitásnak. (L. később a B1-sejtekkel.) Az Ag bármi lehet! Régebben csak a fehérjéket tartották Ag-nek. Az igaz, hogy a fehérjék a legerősebb Ag-ek, de lehet Ag szervesetlen anyag (haptén), lipid, szénhidrát, kromoszóma töredék, ami ellen ellenanyag termelhető. Ezt használják ki a diagnosztikában is (Pl. RAST, PRIST, HLA tesztek).

Az Ag-ek általában az APC (antigén prezentáló, bemutató), fagocita sejtek által történő feldolgozás után fejtik ki biológiai hatásukat. A szervezet reakciókészsége is meghatározza egy anyag antigén voltát. Egy bizonyos antigén allergénként is sze-



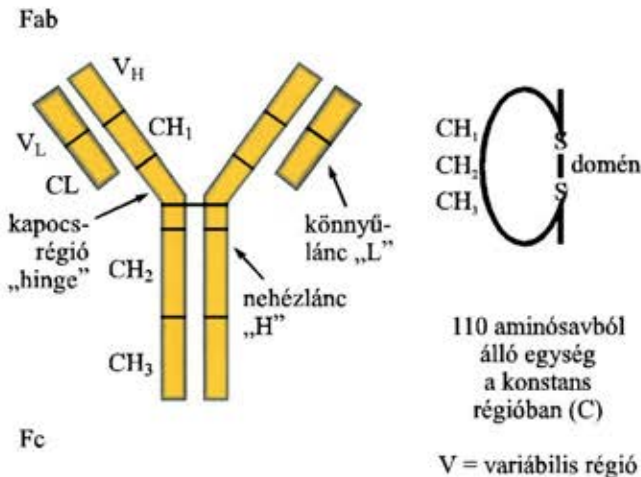
3/a. ábra. B-Ly antigén-kötőhelye (BCR). Több egységből álló Ig-komplex. A B-Ly Ag-felismerő membránreceptora.



3/b. ábra. A T-Ly Ag-felismerő receptora (TCR, α , β). Az α - β , γ - δ szupergén-család szabja meg alaptípusát. ZAP-70.

repelhet egy szervezet számára, mint pl. a pollenek, másik egyed számára viszont nem jelent veszélyt. (Az allergia: a szervezet kóros reakciója ártalmatlan környezeti anyagokra.) Az Ag felismerésére a T- és B-limfociták (Ly) sejtfelszíni receptoraik segítségével válnak képessé (2. ábra). Ezek a nagy variációt mutató ún. TCR és BCR, MHC-I-II. membrán receptorok (3. ábra). A B Ly-ák számos, speciális ellenanyagot termelnek az Ag-ek ellen, melyek könnyen kimutathatók a vérből. Az allergének Ig-E típusú ellenanyag termelést indítanak be. Haptének, olyan kis molekula súlyú szerves anyagok, melyek csak hordozó fehérjéhez kapcsolódva váltanak ki immunreakciót.

AZ ANTITEST (AT) FOGLALMA Az antitestek immunglobulinok (Ig), melyek a B-limfociták aktiválódása eredményeként keletkező plazmasejtek által termelt gammaglobulinok. Jellegetességük az Ag-nel való specifikus kapcsolódás. E kapcsolódás során többfunkciósá válnak. Az adaptív IR részét képezik, eredményességét növelik.

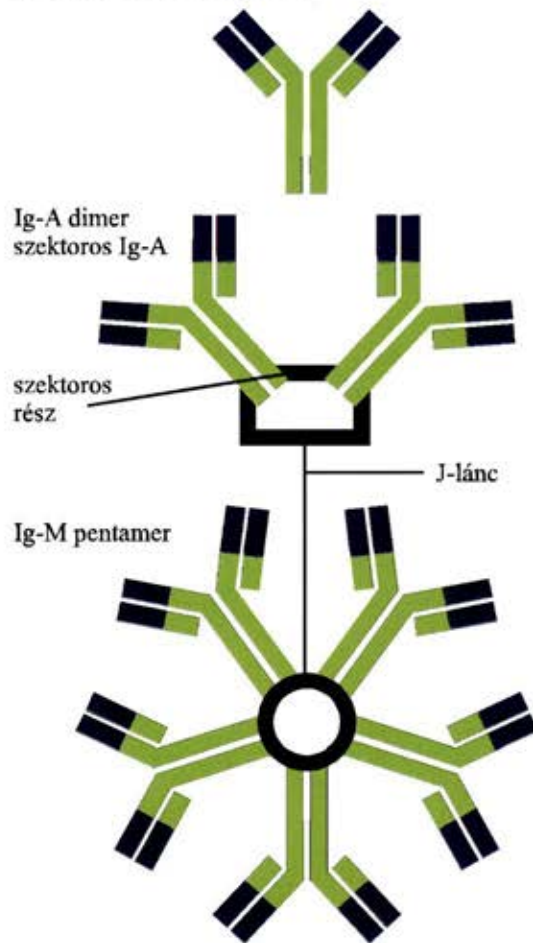


4. ábra. Az immunglobulin szerkezete

AZ IG FELÉPÍTÉSE Két nehéz és két könnyű láncból tevődik össze, melyek diszulfid hidakkal kapcsolódnak egymáshoz (4. ábra). Az Ig ismétlődő, homológ egységekből áll, ezt doméneknek nevezzük. Ezek 110 aminosavból álló, konstans egységek, a nehézlánc részei. A nehézlánc szabja meg az Ig fő típusait. Eszerint lehetnek gamma, mü, epsilon, alfa, delta láncok. Az emberben előforduló ötféle izotípus fordul elő: Ig G, M, E, A és D a fenti nehézláncoknak megfelelően (5. ábra). A nehézláncokhoz kétféle könnyűlánc: kappa vagy lambda kapcsolódik. Az Ig egy konstans (Fc) és egy variábilis (Fab) régióból áll (3-4. ábra). A variábilis régió szabja meg az Ig specificitását, amivel az Ag-hez alkalmazkodni és kapcsolódni képes.

IMMUNRENDŐRSÉG Az IR működése szemléletes hasonlattal olyan, mint a rendőrség. Éber, őrködő, cirkáló sejtek a járőrök (immunsejtek) az egész szervezetben szétoszlalnak, különös tekintettel a határterületekre koncentrálnak (pl. a határterület betöltő MALT-ba), ahonnan azonnal jelentik a köz-

Ig-G-, Ig-E-, Ig-D monomer



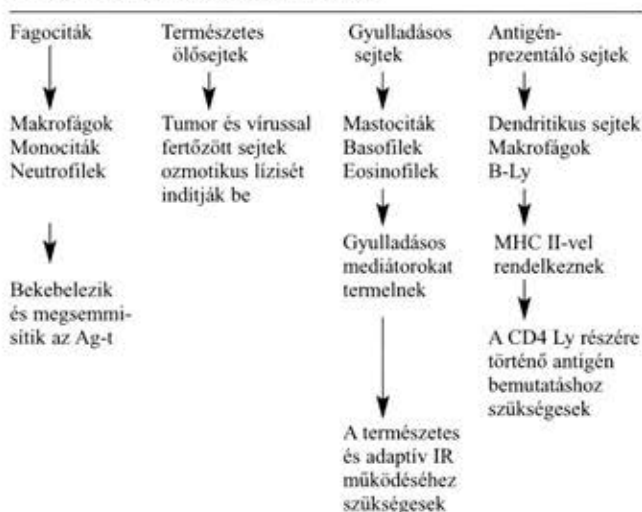
5. ábra. Az öt immunglobulin-osztály szerkezete

pontnak a határsértő kórokozókat, ha helyben nem tudják az incidenst elintézni. A főkapitányságon, mint a csontvelőben és csecsemőmirigyben speciálisan kiképzett kommandósokat képeznek ki (T és B Ly), amelyeket gyorsan a szükséges helyre irányítanak, és ott kifejtik a megfelelő védekező funkciót. A nyirokcsomók helyi fogdának, gyűjtőhelynek felelnek meg, ahol a betolakodóról (antigénről) fotót, ujjlenyomatot vesznek. (Antigénprezentáció helye.) A védekezés sikeréért igen bonyolult, összehangolt szervező munka felelős. Két egymásra épülő immunrendszer a természetes és szerzett immunitás a védekezés egyre kifinomultabb formája.

TERMÉSZETES IMMUNITÁS A védekezés ősi, öröklött formája. A baktériumokban és egysejtűekben is megvan. Döntő szerepe van az immunválasz beindításában és végrehajtásában egyaránt. Válogatás nélkül pusztít minden olyan struktúrát, amely idegen molekuláris mintázatot tartalmaz. E mintázat alapján különbözteti meg az idegent a sajátjától. A patogének szénhidrát, lipid, szíalsav tartalmát ismeri fel. Gyors, pár óra alatt mozgósítható, ahogy a kórokozó a szervezetbe lép. A szervezet számára ártalmatlan, illetve veszélyes, felismerése a döntő. Nem alakul ki immunmemória utána, nem vihető át másik szerve-

zetbe sejtekkel. A válaszadó képesség ismételt fertőzés után sem javul. Nem indul be hatásukra ellenanyag termelés, nem fajlagos, nem specifikus! Sejtes elemei (a celluláris természetes immunitás részei): a fagocita sejtek, mint a makrofágok (MA), monociták, természetes ölősejtek (NK), gyulladásos gennysejtek (neutrofil, basofil, eosinofil, granulociták), masztociták (1. táblázat).

1. táblázat. A veleszületett immunitás sejtjei



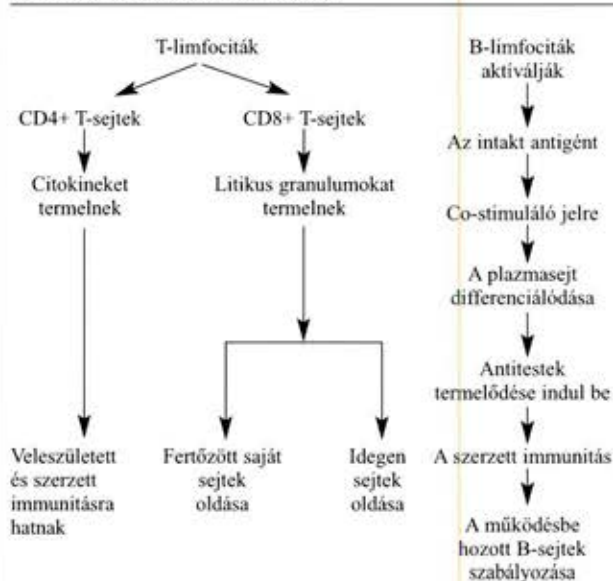
Molekuláris elemei (a humorális természetes immunitás részei): a kaskádszerűen működő komplement enzimrendszer, az akut fázis fehérjék, citokinek, interferonok, illetve a makrofágokban található enzimek, szabad gyökök. A kórokozó mintázatfelismerő receptorok főleg a makrofágokon és dendritikus sejtek felszínén vannak. Ilyenek a mannóz-receptorok (szénhidrát felismerésre), lipopoliszaharid-receptorok (LPS felismerésre), komplement-receptorok (komplement fragmentumok), scavenger-receptorok (baktériumok és gombák sejtfalának felismerésére) szolgálnak.

Ezek a sejtek és molekulák eleve jelen vannak a szervezetben a kórokozótól függetlenül, készen várják, hogy a veleszületett immunitást biztosítsák. Ez a kórokozók elleni védelem fontos, mondhatnánk sorsdöntő mozzanata. Gyakran sajnos nem elég sikeresek ezek a mechanizmusok a paraziták szemben. A behatoló mikroorganizmus képes kijátszani az éber immunrendszert mutáció, mintázat változás, gátló fehérjék kialakítása útján. Ezért fejlődött ki évmilliók alatt az adaptív, specifikusan, sikeresebben működő, de szorosan az előzőre épülő immunvédekező rendszer. Ezt nevezzük szerzett immunitásnak.

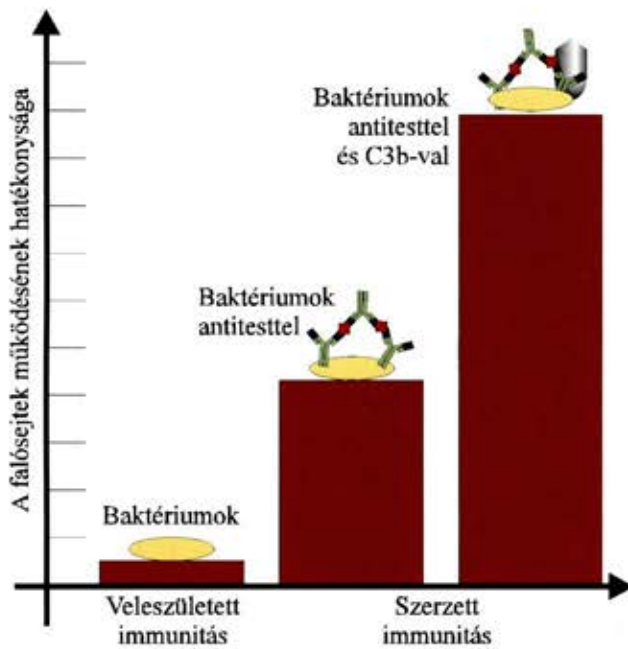
SZERZETT IMMUNITÁS Az egyén egyedi élete során alakul, fejlődik, tanult folyamat. Az ismételt fertőzésekre egyre erősödik reakciója. Csak egy bizonyos Ag indítja be, az antigénekhez folyamatosan alkalmazkodik (Affinitás érés). Fő jellemzője a nagyfokú specificitás! A felismert struktúra főleg fehérje, gliko- és lipoprotein. Antigén felismerő receptorokkal rendelkező, Ag-re specifikus T- és B-limfocitákon alapszik. TCR és

BCR Ly receptorok jelenléte szükséges a sokféle Ag fogadásához. Lehet Ag akár egy saját fehérje is, nem tesz különbséget saját és idegen között, ha egyszer szentizálódott a szervezet. Ennek jelentősége egyes autoimmun kórképekben van. Lassúbb, de tartósabb, sikeresebb immunvédelmet jelent a természetes immunitásnál. Több nap, illetve hét is szükséges a specifikus T- és B-sejtklónok megjelenéséhez (primer válasz). Immunmemória alakul ki utána az ún. memóriasejtekben. Ismételt Ag találkozáskor sokkal erősebb és gyorsabb immunreakció lép fel. Ezt szekunder reakciónak nevezzük, melyért a klonálisan, nagy tömegben azonosan aktiválódó limfociták felelősek. Specifikus sejtekkel, ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe a szenzitizáltság és védettség is (védőoltások kifejlesztése). A szerzett immunitás másik jellemzője a nagy fokú diverzitás, azaz az Ag-t fajlagosan felismerő molekulák (receptorok, ellenanyagok) sokfélesége. A TCR és BCR sokfélesége szomatikus génátrendeződés során alakul ki. 10^{11-16} TCR, BCR receptor mutatható ki az emberi szervezetben. Az Ag-ek számát 10^7 mennyiségűre becsülik, tehát receptor bőség várja a külvilágból érkező betolakodókat. A HLA (humán limfocita antigén) ugyanaz, mint a MHC (major hisztokompatibilitási komplex) egyedre igen jellemző, stabil, de populációs szinten igen nagyszámú variabilitást mutató, Ag felismerésben nagy szerepet játszó membrán fehérjék. A HLA rendszer génjei a saját és idegen felismerésben és a környezethez való alkalmazkodásban játszanak igen fontos szerepet. Míg minden magvassejten megtalálható a MHC I, addig az immunsejtek sajátja a MHC II: receptor mintázat.

2. táblázat. A szerzett immunitás sejtjei



A szerzett immunitás celluláris elemei a T-, a B- és a citotoxikus Ly-ák (2. táblázat). Humorális elemei az ellenanyagok és az interleukinok. A B-Ly-ák közvetlenül, a T-Ly-ák csak bemutatva, (fagocita sejt által feldolgozva) ismerik fel az antigént (1. később antigénprezentáció). A két védelmi rendszer között igen szoros együttműködés, összefüggés van, egymásra épülnek (6. ábra). Egyik sem működik igazán jól a másik nélkül.



6. ábra. A komplement és az opsonizált ellenanyagok fokozzák a makrofágok fagocitáló képességét. Ellenanyagok hiányában (természetes immunitás) a baktériumok sokkal kevésbé és sokkal lassabban fagocitálódnak, mint ellenanyaggal való kötődés után. Akkor a leggyorsabb a fagocitózis, ha mind az antitest, mind a C3b jelen van.

AZ IR SEJTES ELEMEI

LIMFOCITÁK A limfociták 8-10 μ nagyságú, kerek, nagy magvú, kis citoplazmájú sejtek. Közös ősejtből erednek a T- és B-Ly-ák, NK (természetes ölősejtek), de működésükben igen eltérőek. Az adaptív immunrendszer legfontosabb sejtselemei. A Ly-ák képesek a fajlagos felismerésre, fontos effektor funkciójuk van, biztosítják az immunmemóriát ill. toleranciát. Jellegzetességük, hogy képződésük nem fejeződik be a magzati élettel, hanem az egész élet során új előalakok képződnek. A B-Ly-ák a csontvelőben a T-Ly-ák a thymusban indulnak fejlődésnek. Itt nyерik el végleges érett formájukat.

A központi nyirokszervekből csak azok a sejtek kerülhetnek ki a keringésbe, melyek a szervezetet nem támadják meg, nem autoagresszívek, és a szervezetbe jutott antigént felismerik receptoraik által (TCR, BCR receptoroknak nevezzük őket). A specifikus receptorok szerint klonális szaporodásnak indulnak a sejtek. A többi sejt 95%-ban elpusztul apoptózis, programozott sejthalál által.

A B LIMFOCITÁK A madarak Bursa Fabricii által termelt sejtjeihez való hasonlóságuk alapján Bursa aequivalens sejteknek nevezték el őket. A B-sejtek érése a csontvelőben, aktiválódásuk pedig a nyirokcsomókban történik. Felszínükön speciális receptorok, ún. BCR-ek által ismerik fel az Ag-t. Olyan sejtfeleség, mely ellenanyag termelésre képes! Ag behatásra a B-sejtek a nyirokcsomók csíra központjában (centrum germinativumában) plazmasejteké differenciálódnak, melyek nagy bőségben ontják később az ellenanyagokat. Génátrendezés ered-

ményeképpen egy sejt csak egy antigénnek megfelelő speciális ellenanyagot termel.

Kétféle B-sejt populáció ismert a B1 és B2. A B1 az ősi, főleg mukózában előforduló, alacsony affinitású, polispecifikus At-et termelő sejtfeleség. Szerepe a természetes autoimmunitásban van. Hosszú életű, önfenntartó sejtpopulációról van szó. Ig-M típusú, polireaktív autoantitesteket termelnek lipopoliszaharid, endotoxint termelő Grám negatív körök okozó hatására, de ezek igen gyenge hatású Ag-ek, nem okoznak általában kóros reakciókat. A B1-sejtek aktivációja T-helpersejtek nélkül indul be. Specifikus markerük a CD5+. Fehérje típusú Ag ellen az APC és a T-Ly segítő funkciója is szükséges.

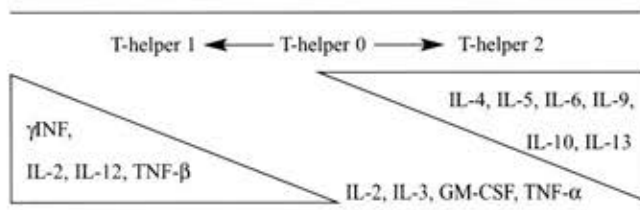
A B2 sejtfeleség a klasszikus értelemben vett B-Ly, mely a külső körkórozók, Ag-ek ellen specifikus, erős hatású ellenanyag termeléssel reagál. Az antigén prezentáló sejt által bemutatott antigén hatására a nyirokcsomókban B2-sejtek blasztos transzformációja jön létre, az Ig gén specifikus átrendeződését eredményezve. Az Ig nehézlánc izotípus váltása után klonális szaporodásnak indulnak a B2-sejtek, és plazmasejteké érnek, melyek lehetővé teszik a specifikus Ig termelését. Ezt nevezzük szomatikus mutációnak. A B2-sejtek nagyfokú szelekció révén nagy affinitású, egy Ag-re ható, egyre specifikusabb ellenanyag termelésére lesznek képesek. Ezt nevezik affinitás érésnek. Először mindig Ig-M, majd később Ig-A illetve Ig-G típusú ellenanyag jelenik meg a keringésben.

A B-limfociták specifikus markere a CD19+, CD20+, CD21+. Memória B-sejtek is kialakulhatnak, azt eredményezve, hogy ha újabb találkozás történik egy bizonyos Ag-nel, nem szükséges a bonyolult Ag prezentáció folyamata, a B-sejt közvetlenül kapcsolódni képes az Ag-nel, gyors plazmasejt érést hozva létre, mely gyors ellenanyag termelést okoz. Ez az ún. másodlagos immunitás lényege. A védőoltások is ezen alapulnak.

A T-LIMFOCITÁK A thymusban érlelődő sejtekről van szó. A magzati élet 7-9. hetében vándorolnak a T-sejt előalakok a thymusba. Felszínükön különféle jellegzetes markereket viselnek (TCR), ennek alapján lehet őket elkülöníteni. Lehet alfa/béta-gamma/delta láncú TCR. Közös markerük a CD3+. Elkülönytünk CD8+ és CD4+ T-limfocitákat, ennek alapján citototoxicus (Tc) és helper (segítő) Th-sejteket különböztetünk meg. A T-limfociták az immunrendszer menedzserei, irányító szerepük az adaptív immunválaszban nélkülözhetetlen. A thymusban elpusztul nagy részük. Csak azok a sejtek kerülhetnek a perifériára, melyek idegen MHC-t ismernek fel. A saját MHC-vel és Ag-nel reagálók apoptózis révén elpusztulnak.

A T-helper sejtek az IR karnagyai, ők szervezik citokinjeik által az immunfunkciókat, szabják egyedire a reakciókat. Kétféle ismert: Th1 és Th2. Funkciójukban és citokin mintázatukban térnek el. CD4+-MHC II. sejtfeleség koreceptorai által az extracelluláris Ag-ek felismerésében vesznek részt. Limfokin

3. táblázat. A különböző Th limfociták által termelt citokinek



4. táblázat. A citokinek működése

Család	Elnevezés	Termelő sejt	Hatás
HEMOPOETINEK INTERLEUKINOK	Eritropoetin	Vese	Vvt előalakok
	IL-1 α, β	MA, epitel	Láz!, T-Ly aktiválás
	IL-2	T-Ly	T sejt proliferáció
	IL-3	T-Ly, Thymus	Hematopoézis
	IL-4	Th1, hízősejt, bazofil	B-Ly aktiváció IgE váltás
	IL-5	Th2, hízősejt	Eos. növekedés, differenciálódás
	IL-6	Th2, MA, Mo	T, B-Ly növekedés, differenciálódás acut fázis reakció
	IL-7	Csontvelő	Korai Ly érés
	IL-8	MA, több sejt	Kemokin
	IL-9	Th2	Hízősejt aktiválás
	IL-10	Th2, MA Epstein-Barr vírus	MA INF, IL-12 gátlása
	IL-12 (NK stimuláló faktor)	B-Ly, MA	NK aktiválás, Th1 irányú differenciálódás
	IL-13	T-Ly	B-sejt növekedés, differenciálódás MA gyulladásos citokin gátlás
	IL-14	T-Ly	B Ly differenciálódás
	IL-18		Th1 Th1 hatás növelés (IL-12, INF) IL-10 gátlás, NK-re hat
INTERFERONOK	GM-CSF	T-Ly, MA	Mielomonocyt növelés, stimulálás
	INF-γ	T-Ly, NK	MA aktiv, MHC expresszió fokozás
	INF-α	Leukociták	Antivirális hatás MHC I. expresszió fokozás
	INF-β	Fibroblaszt	Antivirális hatás MHC I. expresszió fokozás
TUMORNEKRÓZIS- FAKTOROK	TNF-α	MA, NK (kahektin)	Gyulladás, endotel aktiváció
	TNF-β	T- és B-Ly (limfotoxin)	Citotoxicitás, endotel aktiváció
	CD 40 ligand	T-Ly, hízősejt	B-sejt aktiváció, Ig osztályváltás
	FAS ligand	T-Ly, stróma	Apoptózis
KEMOKINEK	IL-8	MA, több sejt	Neutrofil és T-Ly számára kemotaktikus
	MIP-1α	MA, egyéb	Mo, T-Ly, eos. kemoatraktáns
	MIP-1β	T, B-Ly, Mo	Mo, T-Ly kemoatraktáns
	RANTES	T-Ly, Thr.	Mo, T-Ly, eos.
BESOROLATLAN	IL-16	T-Ly	Th-Ly, Mo, eos.
	TGF-β	Kondrociták, T-Ly, Mo	Sejtnövekedés gátlás
IG	MIF	T-Ly, egyéb	MA migráció gátlás
	B-7	APC	T sejt válasz kostimulációs molekula, CD28 kapcsolódás
ADHÉZIÓS MOLEKULÁK	ICAM-1, 2, 3	Számos sejt	LFA-1, rhinovírus, malária receptora
INTEGRINEK	VLA-1-6	Leukocyt	Laminin, kollagén kötődés
	LFA-1	MO, MA, granulocyt	ICAM-1, 2, 3 kötése
SZELEKTINEK	L-szelektin	Leukociták endotél	Nyirokcsomó HEV
	E-szelektin	Endotél	Mo, Ly, mieloid sejtekre hat
	P-szelektin	Endotél	Mo, Ly, neutrofilekre hat
	TH1	TH0	TH2
	g-INF	IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13	
	IL-2, IL-12, TNF-β IL-2, IL-3,	GM-CSF, TNF-α	

termelésben, immunoregulálásban, B-sejt aktiválásban van szerepük.

A Th1-sejtek gyulladásos folyamatokban, sejtközvetített, késői típusú immunreakciókban játszanak döntő szerepet. Ezeket segítő citokinek: IL-2, IL-3, IL-12, gamma-INF, TNF-béta.

A Th2-sejtek szerepe Ig termelésben, allergiás folyamatokban, terhességben nő meg. Jellemző citokinjeik: IL-4, IL-5, IL-6, IL-3, IL-10, IL-13 (3-4. táblázat). Mindkét sejtfeleség által termelt citokinek: IL-2, IL-3, TNF-α, GM-CSF.

A citotoxikus T-sejtek az intracelluláris idegen Ag-ek (vírus, tumor) felismerésében, prezen-tálásában vesznek részt CD8+-MHC I. sejtfelszíni koreceptorai segítségével. Végrehajtó funkciójuk sejtoldó hatású molekulák (perforin, granzym) illetve Fas ligand révén valósul meg, mely az ún. programozott sejthalálban szerepel.

A gamma/delta típusú T-limfociták a B1-Ly-hoz hasonlóan egy ősből sejtípust képviselnek, ezek alakulnak ki először. A bőrben, nemi szervek tájékán, placentában fordulnak elő. A T-sejtek 1-3%-át teszik ki. CD3+ markerük van. Parazita, hőssokkfehérje felismerésben játszanak szerepet.

Az NK (természetes ölő) sejtek nem a thymusban érlelődő limfociták. CD3 negatívak. A saját MHC jelenléte gátolja aktivitásukat. A természetes immunválasz részei. Az At függő citotoxicitásban is szerepük van. Az Ig-ok Fc receptorához tudnak kapcsolódni. A vírus fertőzött, illetve tumoros sejtek feloldásában van szerepük. CD2+, CD16+, CD57+ markerek jellemzik. Nincs memóriájuk.

MAKROFÁGOK (MA) Monocita eredetű, egészséges szövetekben mindenütt megtalálható

fagocita funkciójú sejtek. Legfontosabb szöveti falósejtek. Az antigén prezentálásban is részt vesznek. A veseszületett immunitás részét képezik, de az adaptív immunitásban is szerepet játszanak. Májban Kupfer-sejteknek, hörgőkben alveoláris makrofágnak, csontvelőben osteoklasztoknak nevezzük.

MONOCITÁK (MO) A vérben előforduló, 15-20 µm nagyságú, bab alakú maggal rendelkező fehérvérsejtek. Fagocitálnak, Ag prezentálásban, citokinek termelésében vesznek részt.

GRANULOCITÁK Csontvelői eredetű, vérben, gyulladásos szövetekben előforduló falósejtek. Ép szövetben általában nem for-

dulnak elő. Szöveti sérülés, gyulladás helyére adhéziós molekulák segítségével vándorolnak. A bekebelezett kórokozókat sejten belül enzimeik segítségével a fagolizoszómákban emésztik fel. A természetes immunitás sejtjei. Ag prezentálásban, citokin termelésben is van szerepük, de legfontosabb funkciójuk a romeltakarítás. Gennysejteknek is nevezik őket.

Háromféle granulocita különböztethető meg granulumaik festődése szerint: neutrofil, basofil, eosinofil granulociták. A granulomokban tárolódnak az emésztő funkciójukhoz szükséges préformált enzimek, biológiai aktív anyagok.

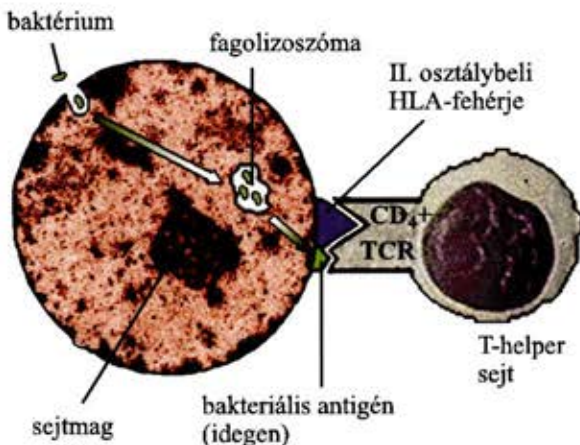
A bazofil granulociták hisztamin tartalmú fehérvérsejtek. A hízósejtekkel együtt az allergiás, azonnali típusú, anafilaktikus reakciók effektorsejtjei. Nagy affinitású Fc epsilon receptorral, Ig-E receptorral rendelkeznek. Az allergiás szervezetben a felszínükön megkötött Ig-E két allergénhez tudnak kapcsolódni (hidképződés), mely hatására degranulálódnak.

Az eosinofil granulocitáknak fontos szerepük van a paraziták elleni harcban. Az eozinofileknek az I. típusú krónikus, allergiás gyulladásos reakciókban tulajdonítanak szerepet. Asztmások, szénanáthások légúti szöveteiben szaporodnak el, és a késői reakciókért felelős mediátorok termeléséért felelősek. Aktiválásukhoz Th2 típusú citokin hatásokra is szükség van.

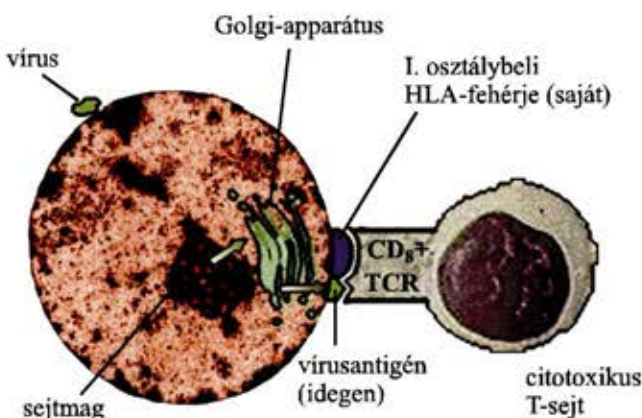
HÍZÓSEJTEK Csontvelői eredetű, a bazofil granulocitákhoz hasonló, de eltérő fejlődésű sejtvonalat képviselő sejtek. Az azonnali típusú allergia, hisztamin mediált reakcióiért felelős legfontosabb sejtfeleség. Nagy affinitással köti az Ig-E-t. Két Ig-E közti hidképződés, melyet az allergén köt össze, sejtüzist eredményez (degranuláció), melynek nagyfokú hisztamin liberáció a következménye. (I. típusú allergiás reakció.)

ANTIGÉNPREZENTÁLÓ SEJTEK Az immunfolyamatok egyik legfontosabb sejtjei. Fagocitózisa képes, csontvelői eredetű, makrofág típusú sejtek. Nyúlványaikkal sok sejttel történő kapcsolat-felvételre képesek. A patogén (Ag) lebontása során a fagolizoszómákból (proteoszómákból) 10-20 aminosav egységekből álló mintákat gyártanak, és ezt juttatják a sejtmembrán felszínére bemutatás céljából a T-limfociták számára. Még sejten belül összekapcsolódnak az egyed sejtjeire jellemző major hisztokompatibilitási komplexekkel (MHC), mivel csak ezzel együtt ismeri fel őket a T-Ly. Endogén kórokozót a MHC I. segítségével a CD 8+ T-Ly-nak, az exogén kórokozókat a MHC II. segítségével a CD4+ Ly-nak mutatják be. A sejt felszínére történő kijuttatás aktív folyamat, ún. transzporter molekula (TAP) hajtja végre (8. ábra).

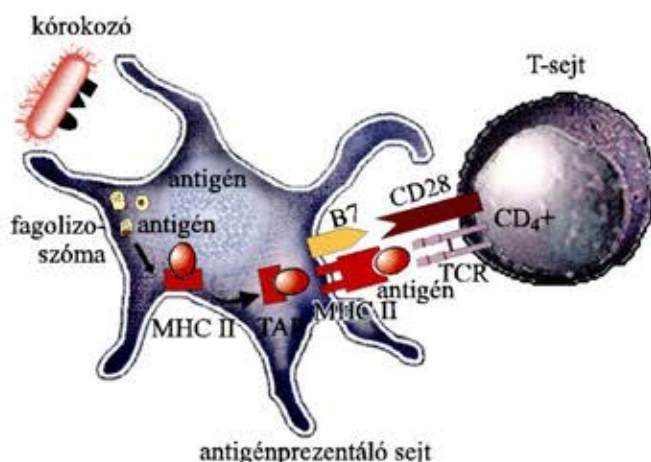
A dendritikus sejtek sok nyúlvánnyal rendelkező, Ag bemutatásra specializálódott fagocita sejtek. Az antigén bemutatás mesterei! A nyirokcsomók T-sejt dependens területein nagy számban fordulnak elő, a T-sejt választ stimulálják. A bőrben Langerhans-sejteknek nevezik őket, a hörgőkben a makrofágok töltik be ezt a funkciót.



7. ábra: T-helper (CD4) limfociták antigénfelismerése baktériumok, gombák és protozoonok elleni védekezés során. Ezek a mikroszervezetek felfalódnak, fehérjebontással megemésztődnek a fagolizoszómákban, majd az antigének a sejtfelszínen bemutatódnak. A T-sejt receptor (TCR) segítségével a helper-sejt felismeri mind az antigént, mind a II. osztálybeli endogén molekulát. Ezen interakció következtében a makrofág IL-2-t szabadít fel, ami a helper-sejtet IL-2 termelésére serkenti. Ez viszont elősegíti az antigén által aktivált T-helper-sejtek proliferációját.



8. ábra: A citotoxikus T-sejt általi antigénfelismerés modellje egy vírussal fertőzött sejttel való kölcsönhatás keretében. A vírus által fertőzött sejt új vírusantigéneket termel, ezeket a sejtthártyán bemutatja, a T-sejt receptorok (TCR) pedig felismerik. Ezzel egyidőben a T-sejt felismeri az endogén I. osztálybeli HLA-fehérjét. Az idegen (vírus) és saját (HLA-I) felismerése után a célsejt elpusztítható.



9. ábra. Külső antigén (a kórokozó egy jellegzetes részének) bemutatása a T-limfocita felé. A bekebelezett és a fagolizoszómákban 10-20 aminosav egy-egyére bontott antigén az MHC II-vel történő kapcsolódás után a sejt felszínére kerül, és a T-sejt ezt ismeri fel a TCR-receptora segítségével.

A nyirokcsomó csíra központjaiban található follikuláris dendritikus sejtek sok nyúlványuk segítségével Ag-At komplex kötő-

sét segítik elő, de fagocita funkciójuk nincs. Fontos B-sejt aktivátorok. Az eddig felsorolt immunsejtek nagyobb egységekben az immunszervekben találhatók, és ott fejtik ki működésüket, kapják meg szervezeti egységüket.

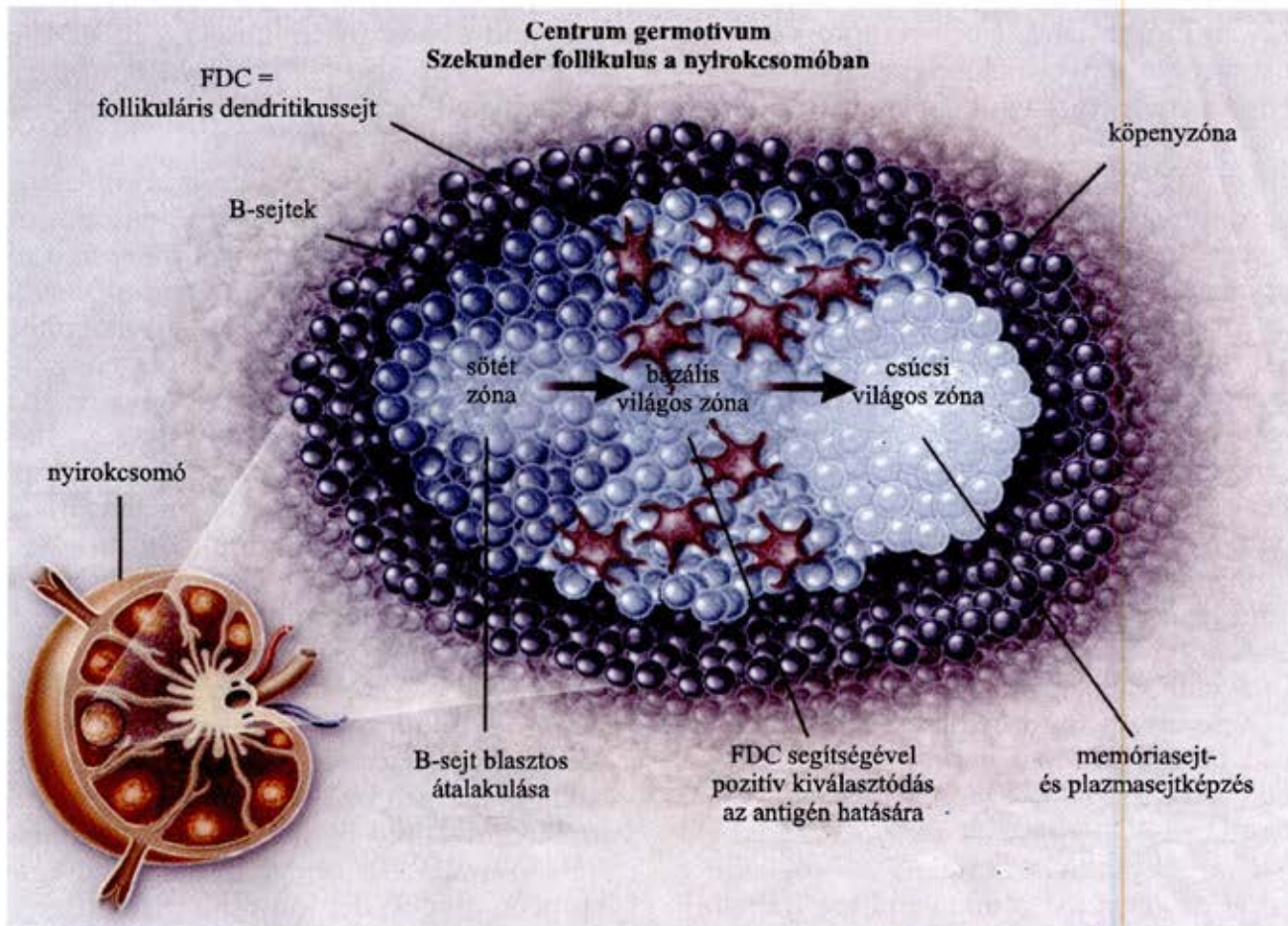
AZ IMMUNSZERVEK

KÖZPONTI IMMUNSZERVEK A központi immunszerv az emberben a csontvelő és a thymus. A csontvelő a hemopoézis központja. A vörösvértestek, a fehérvérsejtek közül a granulociták, makrofágok és a B típusú limfociták itt keletkeznek, érési folyamatokon mennek keresztül. A thymus csak a T típusú limfociták éréséért felelős. Nagy fokú szelekción, ellenőrzésen és egyben differenciálódáson esnek át a sejtek. A keletkezett sejtek kb. 5%-a juthat csak a perifériára.

PERIFÉRIÁS IMMUNSZERVEK A periférián szolgálatot teljesítő immunszervek a nyirokcsomók, a lép és a nyálkahártyákkal, illetve a bőrrel asszociált immunrendszerek.

NYIROKCSOMÓK A nyirokcsomó a nyirokrendszer szűrője. Ly-ák, MA-ok, dendritikus sejtek találhatók benne. Az antigén bemutatás fő helye. Részei: cortex, paracortex, és medulla. A cor-

10. ábra. A nyirokcsomó follikuluszai Ag hatására másodlagos follikulusokká alakulnak, ahol a B-limfociták blasztos átalakuláson esnek át, és immunglobulint termelő plazmasejtek képződnek belőlük.



texben a primer follikulusok foglalnak helyet, ahol nagy számban B Ly-ák találhatók. A paracortex terület T-Ly, MA-ok, dendritikus sejtek, antigén prezentáló sejtek helye. Antigén hatására a primer follikulusok szekunder follikulussá alakulnak át, vagyis az érett B-sejtek blasztos transzformációja következik be. Centroblasztból centrocita, majd plazmasejt alakul ki (9. ábra).

Sötét zóna–világos zóna–külső zóna (sapka) a sejtek haladási iránya. A medullába Ig termelő plazmasejtek kerülnek. Innen az érpályába ürülnek az ellenanyagok.

LÉP A lép 150 gramm súlyú szervünk, a vér szűrője. A keringésbe jutott kórokozó kiszűrésére szolgál. Másik feladata a vörösvértestek lebontása a vörös pulpában. A fehér pulpa a follikulusaiban B Ly-ák, az érfalakat újszerűen körül vevő parietális hüvelyben főleg T-Ly-ák találhatók. A lép felépítésének jellegzetessége, hogy nincs nyirokérellátása. Lép eltávolítás után megnő a tokos baktérium által okozott szepszis veszélye. Védőoltás kötelező splenectomizált betegben (pl: H. influenza B, Pneumovax) (23).

MALT Mukózával, nyálkahártyával asszociált limfoid szövet a rövidítés jelentése. Ide tartoznak az emésztőszervekhez csatlakozó tonsilla, appendix, a vékonybélben található Peyer-plakkok. Együttesük elnevezése a GALT (gasztrointesztinummal asszociált limfoid szövet). A hörgőrendszerben BALT az elnevezése. A bevezetőben leírt elsődleges barrier funkciót betöltő, a környezettel igen nagy felületen találkozó nyálkahár-

tyák védelmének igen fontos szerepe van. Sok Ly található e nagy felszínek mukózájában, submukózájában. A bélnek kiemelt szerepe van a táplálékkal bejutó nagy mennyiségű Ag feldolgozásában, a nélkülözhetetlen tolerancia kialakításában. A bejutó táplálék kb. 1%-a jelent immunológiai értelemben Ag-t.

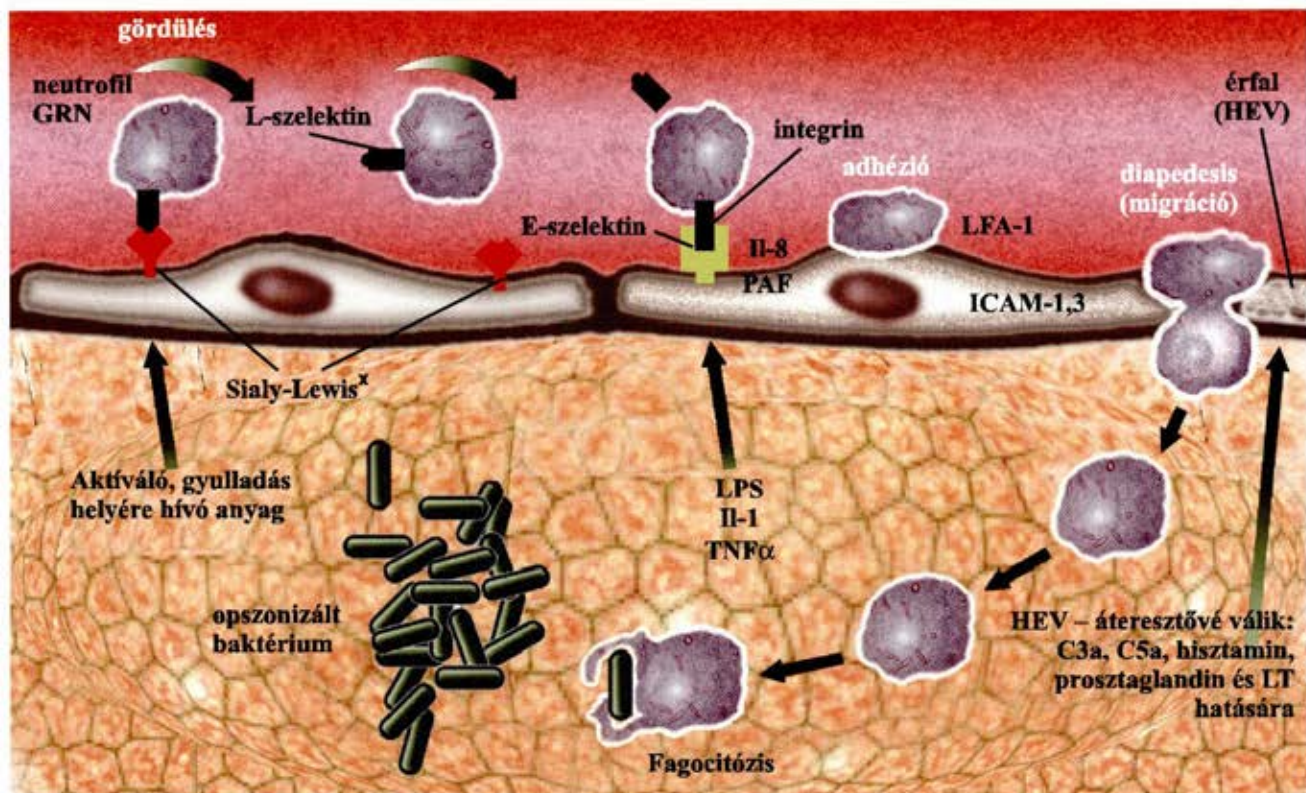
A bőrrel kapcsolódó immunszövet neve. A keratocitáknak, illetve az Ag prezentálásban szerepet játszó Langhans-típusú sejteknek, gamma/delta T-Ly-nak van kiemelt szerepe. Az UV sugarak elleni védelemben, különböző paraziták, bőrre kerülő vegyi anyagok hatástalanításában játszanak döntő szerepet.

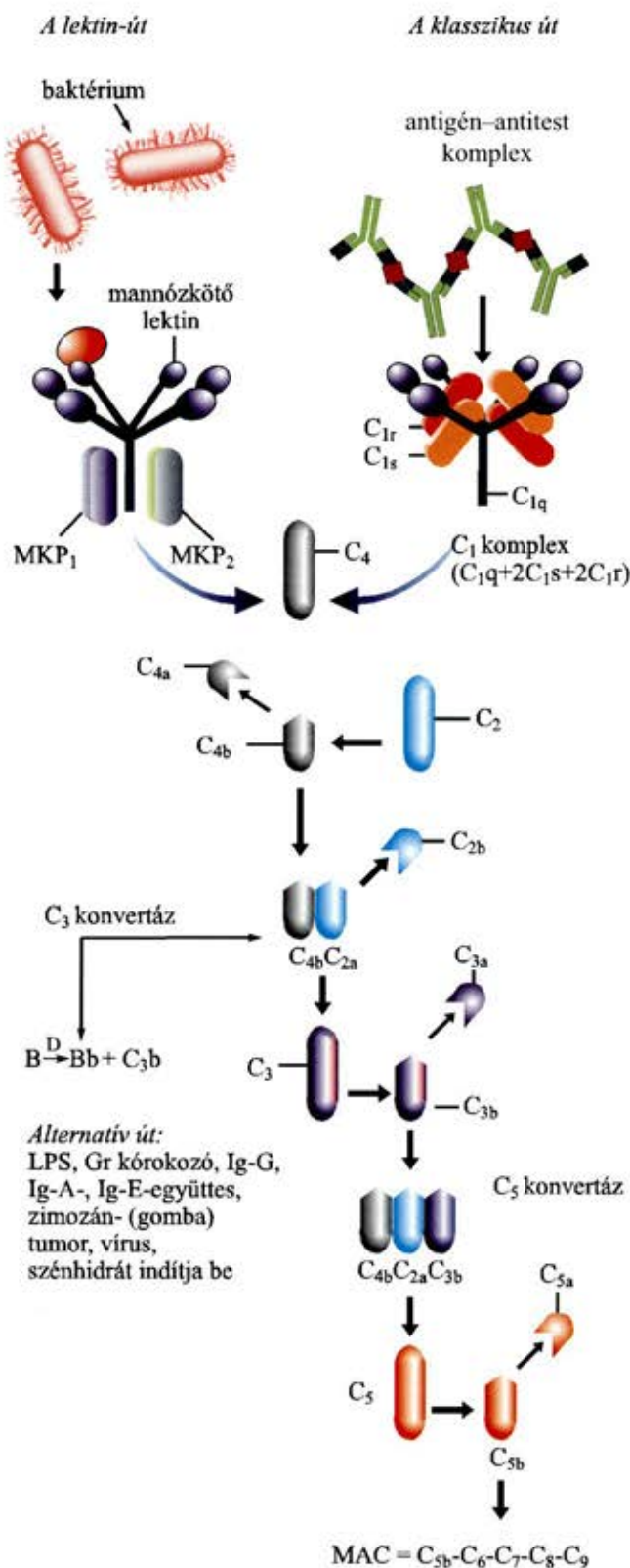
AZ IMMUNITÁS HUMORÁLIS ELEMEI

CITOKINEK A citokinek kis tömegű glikoproteinek. Főleg a helper típusú T-sejtek termelik. Kommunikációs molekulák. A sejtek közötti kapcsolatokban jelentős szabályozó szerepük van. Antigéntől független, solubilis, speciális fehérjék. Sejt felszíni receptorokhoz nagy affinitással kötődnek, kis számban is hatékonyak, és sejten belüli jelátviteli rendszereket indítanak be a szomszédos sejteken. Intracelluláris jelek, másodlagos messengerek jönnek létre. Hatásuk gyors, átmeneti, többféle sejt termelheti, több funkciósak (pleiotróp hatás), helyettesíthetők (funkcionális redundancia), antagonista, additív, szinergista hatások is lehet.

Ide tartoznak az interleukinok (IL), interferonok (INF), növekedési faktorok (TGF) (4. táblázat). Az interferon termelést főleg vírusinfekció indítja be. Limfociták által termelt citoki-

11. ábra. A leukocitákat az adhéziónak közti kölcsönhatás a fertőzés helyére irányítja. Az érfalon történő átjutás aktív folyamat. (2).





12. ábra. A komplement-aktiválás három útja. Kaszkádszerűen egymást aktiváló enzimreakciók láncolata. Végeredmény: a sejtoldó hatású MAC (membránoldó-komplex).

C komplement, MKP mannózkötő lektinhez asszociált proteáz, MAC membrán attack komplex („sejtmembrán-fúró”)

neket limfokineknek is nevezik. Autokrin (saját sejtfejlésre ható), parakrin (szomszédos sejtekre ható), endokrin (távoli sejtekre ható) funkciójuk ismert. Az immunsejtek citokin mintázata, vagyis az egyes citokin receptorok jelenléte szabja meg hatásuk irányát.

ADHÉZIÓS MOLEKULÁK A fehérvérsejtek vándorlása az érpályából a gyulladásos szövetekbe irányított folyamat, ún. migráció (10. ábra). Az érfalon történő átjutás aktív, szabályozott folyamat (adhéziós kaszkád). Ezeket irányító fehérjéket intercelluláris adhéziós molekuláknak nevezzük. /ICAM/. E folyamatban résztvevő anyagok az integrinek, szelektinek, kadherineik (4. táblázat).

KOMPLEMENT RENDSZER Fehérje bontó konvertáz, szerin-észteráz enzimek rendszeréből álló, kaszkádszerűen aktiválódó, önmagát erősítő, antigéntől független sejtoldó enzimrendszer. A mikrobák elleni immunitásban és a gyulladásos folyamatokban van jelentősége. Mind a veleszületett, mind az adaptív IR végrehajtó, szolubilis funkcionális molekulái.

Aktiválódásának klasszikus, lektinfüggő és alternatív útja ismeretes (11. ábra). Klasszikus módon az Ag-At komplex kapcsolódása indítja be. Az Ig-M és IG3 a legerősebb komplement aktiváló immunglobulinok, melyek C1q-t kötve elindítják a további enzimek hasítását, egyben aktiválódását. Az inaktív enzim az előző konvertáz hatására egy aktív „b” és egy „a” melléktermékké bomlik. Legaktívabb konvertáz a C3b, mely a legerősebb opszonin (sejtet bevonó anyag, melytől a fagociták még vonzóbbnak találják a sejtet.) A kaszkád végterméke a membrán attack komplex (MAC), több enzim összekapcsolódásából keletkezik (C5b-C6-C7-C8-C9), mely sejttel oldó hatású enzim komplex, melynek hatására a megtámadott sejt szétesik! Melléktermékként fontos biológiailag igen hatékony, érpermeabilitást fokozó, anafilaktoid reakciót kiváltó anyagok keletkeznek. pl: a C4a, C3a, C5a.

A lektinfüggő út (mannózt, cukrot kötő membrán fehérjék) esetén a C2-C4 komplement szintnél kapcsolódik be a rendszerbe, kihagyva a C1-t.

Az alternatív út nem immunológiai úton aktiválódó faktorok segítségével lép működésbe. B-, D-faktorok által C3b szintjén kapcsolódik be, innen közös a klasszikus úttal.

A komplementet gátló faktorok tartják egyensúlyban szervezetünkben. Legismertebb a C1 inhibitor faktor (C1 INH), a plazma fehérjék 20%-át teszi ki, melynek veleszületett vagy szerzett hiánya angioneurotikus oedémát okoz. A komplement faktorok hiánya autoimmun kórképekhez vezet (SLE). C5-9 hiánya a Neisseria kórokozó iránti érzékenységet, a meningitis hajlamot fokozza.

ZÁRÓ GONDOLATOK Első, bevezető cikkünkben az immunfolyamatokban résztvevő legfontosabb elemeket mutattuk be.

Nagyon nehéz egységben szemlélni az egész bonyolult, szövevényes, mégis sikeresen működő folyamatot. Az igen egyszerű enzimatisz folyamatok kapcsolódnak hyperspecializálódott membrán struktúrákhoz kötött reakciókhoz, melyek a sejten belüli jelátvitel útján fontos sejten belüli változásokat idéznek elő, és a kívánt fehérje termelését indítják be. Az ép szervezetben észrevétlenül, gördülékenyen zajlanak e reakciók, csak már akkor figyelünk fel, ha az IR kisiklása, túl- vagy alulműködése bekövetkezett. Az IR működésének helyreállítása nehéz művelet, ezt a gyógyító munkánkban nap mint nap tapasztaljuk, ezért van szükség a részletek minél pontosabb, sejt és molekuláris szintű megismerésére, hogy a megfelelő helyen, a legkisebb kárt okozva tudjunk működésébe beavatkozni, és a szervezet integritását helyreállítani.

IRODALOM

1. Pertrányi Gy. Az immunológia alapjai. Klin immunol. Medicina Kiadó, 2000.
2. Rosen FA, Geha RS. Immunológiai esettanulmányok. Klinikai kézikönyv. Medicina kiadó.
3. Falus A. Az immunológia élettani és molekuláris alapjai. Semmelweis Kiadó, 1998.
4. Falus A. Adj király katonát! Az immunrendszer mesés világa. Tudomány-Egyetem, 1999, Vince.
5. Gergely J, Erdei A. Immunológia. Medicina Kiadó, 1998.
6. Nékám K, Szemere P. Az immunológia alapjai. Springer.
7. Delves PJ, Roitt IM. Advances in immunology: The immune system. New Engl J Med 2000; 343(1):1-76 és 2000; 343(2):77-160.
8. Medzhitov R, Janeway C. Advances in immunology: innate immunity. 2000; 343(5):309-376.

SZERKESZTŐI MEGJEGYZÉS Mint erre már többször utaltunk, a Nőgyógyászati Onkológia című folyóirat egyik törekvése a magyar orvosi kifejezések használata, magyarítás. Amennyire lehet, a folyóiratban az idegen kifejezéseket kerüljük. Előfordulhat, hogy ez néha erőltetettnek tűnik. A fenti közlemény szerzői is úgy gondolták, hogy a szerkesztőség által ajánlott magyarítások lényegileg megváltoztatják a dolgot, és elfedik a szerzők stílusát. Emiatt a közleményt a szerzők által megadott formában, az idegen kifejezések és rövidítések megőrzésével, változtatás nélkül közöljük.

FELHÍVÁS

Kérjük azokat a kollegákat, akiknek jár a Nőgyógyászati Onkológia, hogy a folyóirat zavartalan postázása érdekében, címváltozás esetén a Szerkesztőséget értesíteni szíveskedjenek. A szükséges adatok: név, kézbesítési cím, távbeszélő, távmásoló és villanyposta cím.

Az értesítést kérjük Primed-X Kiadó, 1201 Budapest, Postafiók 46. Távmásoló: 4290318, Villanyposta: mail@primed-x.hu küldeni.

Kérjük azokat az orvosokat, akik szeretnék a Nőgyógyászati Onkológia című folyóiratot megkapni, a Szerkesztőséget a fentiek szerint szíveskedjenek értesíteni. A folyóiratot az orvosoknak térítésmentesen küldjük.

Szerkesztőség



HHMT

Helene Harris Memorial Trust

dedicated to defeating Ovarian Cancer

*Available to anyone with a research
interest in Ovarian Cancer
- Applications are welcomed*

TRAVELLING FELLOWSHIPS
HELENE HARRIS MEMORIAL TRUST (HHMT)
OVARIAN CANCER FORUM
Stratford-Upon-Avon, UK
March 2003

The **HHMT** has organised biennial international scientific meetings to advance research into ovarian cancer since 1987. These meetings are now established as a key forum for both clinical and basic science research aspects of ovarian cancer.

HHMT meetings bring together international researchers and clinicians who are invited on the basis of their reputation and research contribution in the field on ovarian cancer. The intention is to broaden the scope of participants and provide the opportunity to present recent and novel advances. The fellowships will include travel and accommodation for the duration of the forum.

Applications are invited for **6 travelling fellowships, which will be selected by peer review and can involve any aspect of basic science or clinical research related to ovarian cancer.** Applicants should submit an abstract describing the background, methodology and results of their original research of no more than 1,000 words. The closing date for applications is **September 30th, 2002** and applicants will be notified of the outcome in November 2002. The successful applicants will be expected to attend and participate in the entire **HHMT** meeting where a prize will be awarded for the best contribution.

Applications should be sent to:

Professor Fran Balkwill, Cancer Research UK,
Translational Oncology Laboratory,
St. Bartholomew's & The Royal London Queen Mary's
School of Medicine & Dentistry
3rd Floor, John Vane Science Centre,
Charterhouse Square, London EC1M 6BQ

email: balkwill@cancer.org.uk

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



Vérzésmentes ciklus

Jobb tolerálhatóság

Jobb beteggyüttműködés

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

EstragestTTS®
17β-estradiol + NETA



HORMONPÓTLÓ
KEZELÉS



VÁLTOZÓ KÖRŰ
NŐKNEK

Estragest TTS tapasz

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

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

vérzés, peccetelő vérzés; endometrium-hyperplasia. Esetenként: szédülés, palpítatio, oedema és/vagy testsúly változások, lábfájdalom, puffadás. **Ritkán:** thromboembolias megbetegedések, vénás varicositas kiújulása, vérnyomás emelkedés. **Rendkívül ritkán:** panaszokat és klinikai tüneteket nem okozó májfunkció-zavarok, cholestaticus sárgaság. Egyes esetekben: allergias contact dermatitis, reaverzibilis post-inflammatorikus pigmentáció, generalizált viszketés és bőrkötés, anaphylactoid reakciók. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A máj microsomalis enzimrendszerét indukáló gyógyszerek (pl. barbiturátok, hydantoinok, carbamazepin, meprobamat,

phenylbutazon, és rifampicin) csökkenthetik az ösztrogenek és a progestogének terápiás aktivitását. **Figyelmeztetés:** Lásd a részletes alkalmazási előírást! További információval a részletes alkalmazási előírás illetve a Novartis Hungaria Kft. szolgál. (1027 Budapest, Horvát u. 14-24. Tel: 457 6500 Fax: 457 6600)

Csomagolás: 6 db, ill. 24 db (Novartis) OGYI-eng. szám: 6026/40/99

NOVARTIS

NYUGALOM

24 ÓRÁN KERESZTÜL



ConTramal 100 mg
Retard filmtabletta
30X



AZ ÚJ CSALÁDTAG. NAPI 2X.

BIOGALTEVA

**1134 Budapest, Róbert Károly krt. 66.
Telefon: 06-1 350-5300**

A genetika alapjai

KOZINSZKY ZOLTÁN DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvosi és Gyógyszertudományi Centrum,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS A genetikai ismeretek az elmúlt évtizedben rohamosan növekedtek. Ez a növekedés a molekuláris vizsgálati módszereknek köszönhetően soha nem látott méreteket öltött, és a laboratóriumból a betegágyhoz jutott. Ma már a gyakorló orvos sem nélkülözheti azokat, ezért szükséges a klinikus számára összefoglalni az alapfogalmakat. Ezeknek a fogalmaknak ismerete elengedhetetlen ahhoz, hogy az irodalomban közölt tudományos munkákat megértsük, de bátran mondhatjuk, hogy a megfelelő betegellátáshoz is lassan nélkülözhetlenné válnak. Különösen vonatkozik ez a daganatgyógyászatra. Fontos hangsúlyozni, hogy a genetikai ismeretek, még alapszinten is, legalább egy vastag könyvet tesznek ki, melynek tanulmányozására a gyakorló orvosok többségének nincs ideje és talán késztetése sem. Minden bizonnyal ez vezette a szerkesztőket arra, hogy felkérjen ennek a továbbképző közleménynek megírására.

Kulcsszavak genetika, öröklődés, klinikai vonatkozások, alapfogalmak

MÉRFÖLDKÖVEK A GENETIKA TÖRTÉNETÉBEN A tudományos alapokon nyugvó genetika megalapítója Gregor Mendel (1822-1884) brünni szerzetes (1. ábra). Statisztikai módszerek segítségével megállapította, hogy az egyes tulajdonságok öröklődése, sajátos szóhasználatával élve, „faktorokhoz” (mai fogalmainkkal: génekhez) kötött, és megalkotta az öröklődés egyetemes szabályait. Francis Galton a humán örökléstan megteremtője és az ikerkutatások megalkotója. Ő tanulmányozta elsőként az ún. mennyiségi jellegek (testmagasság, értelmi képesség) öröklődését matematikai-statisztikai módszerekkel. 1869-ben, Tübingenben, Friedrich Miescher sejtmagokat különített el használt sebészeti kötöző anyagokon lévő genny fehérsejtjeiből. Egy foszfortartalmú anyagot fedezett fel, melyet „nukleinnak” nevezett el. A kromoszómák szerepét az öröklődésben Sutton írta le, és Morgan igazolta muslica kísérletei során. Griffith 1928-ban a bakteriális átalakulás (transz-

formáció) jelenségét vizsgálva azonosította a dezoxiribonukleinsavat (DNS-t), mint az örökítő anyagot, melyet Avery, MacLeod és McCarty 1944-ben megerősített. McClintock és Creighton az átrendeződés „rekombináció” (a kromoszóma jellegzetes részei közötti átkereszteződés) jelenségét írták le. 1952-ben Hershey és Chase igazolta a dezoxiribonukleinsav szemikonzervatív megkettőződését (replikációját). Franklin és Wilkins röntgendiffrakciós vizsgálatok segítségével igazolták a molekula szakaszosságát (periodicitását), majd 1953-ban Watson és Crick írták le a DNS szerkezetére vonatkozó kettőshélix-modellt. Nirenberg és Khorana az 1960-as évek elején fejtették meg a genetikai kódot. Az utóbbi évtizedekben a gének sokszorosításának, illetve genetikai módosításának forradalma zajlott le, és ez ma is a vizsgálatok középpontjában van. Ez az orvostudományban szemléletváltást eredményezett.



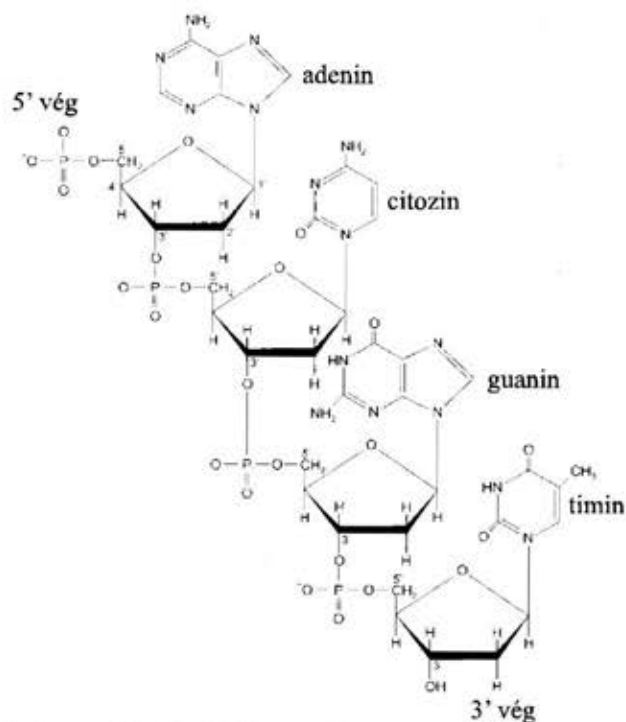
1. ábra. Gregor Mendel (1822-1884)

AZ ÖRÖKÍTŐANYAG BIOKÉMIÁJA: A GENETIKAI ÜZENET (INFORMÁCIÓ) TÁROLÁSA A DNS kettősszálú, egyenes makromolekula. Egységei (monomerjei) a dezoxiribonukleotidok, melyek foszforsav, dezoxiribóz és négyféle bázis (adenin, timin, guanin, citozin) egyikéből állnak (2. ábra). A nukleotidok egymással foszfodiészter (2 szomszédos molekula közötti foszfát-csoportok között vízkilépéssel keletkező) kötéssel kapcsolódnak, az egyik dezoxiribóz 5' C-atomjának, illetve a szomszédos nukleotidegység 3' C-atomja közötti kapcsolódás révén.

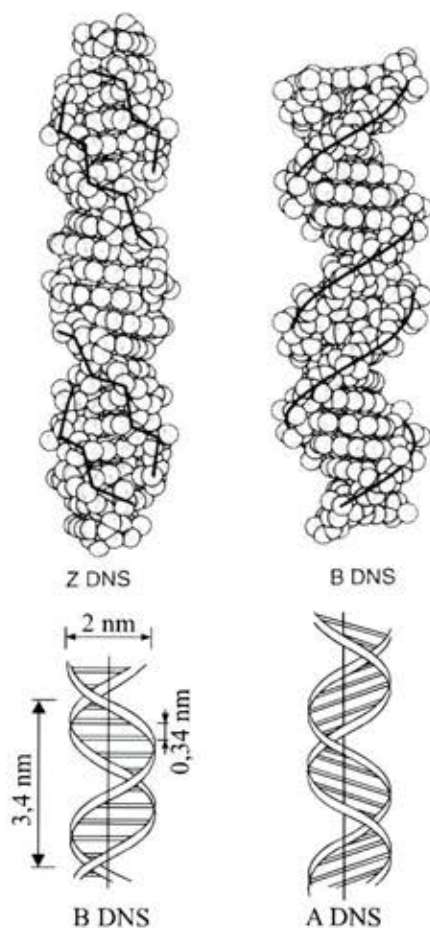
Két, egymással szemben álló polinukleotid (sok nukleotid egység összekapcsolódása által keletkezett) fonal csigavonalszerűen egymás köré tekeredése eredményezi a kettős-hélix szerkezetet. Ez a felépítés fellazulhat, és helyenként egyfonalas szerkezet jellemzi. Az emberi DNS vastagsága csupán 2 nm, hosszúsága viszont mintegy 2 m. A szemben lévő polinukleotid lánc antiparalel lefutású: az egyik láncan 5'→3', míg a másikon 3'→5' irányú a nukleotidok kapcsolódása. A nukleotidok egymással történő kapcsolódásából adódik, hogy a lánc egyik végén a 3' C-atom szabad, míg a lánc másik végén az 5' C-atom (2. ábra).

Levelezési cím:

Dr. Kozinszky Zoltán
Szegedi Tudományegyetem,
Szent-Györgyi Albert Orvosi és Gyógyszertudományi Centrum,
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged
6725 Szeged, Semmelweis u. 1.
Távbeszélő: (36 62) 544000 Távmasoló (36 62) 545711



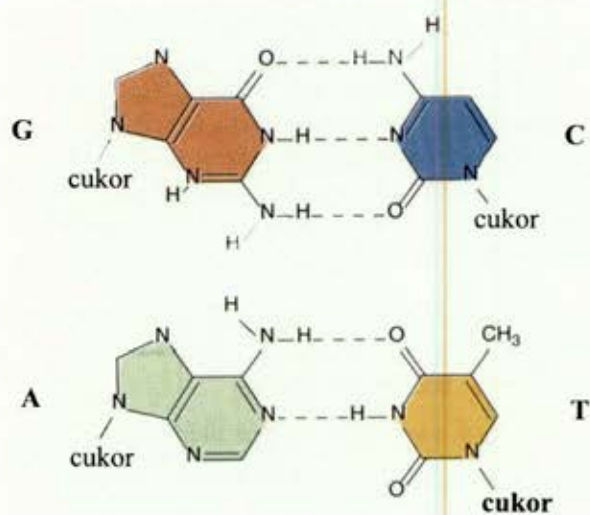
2. ábra. A nukleotidegységek kapcsolódása



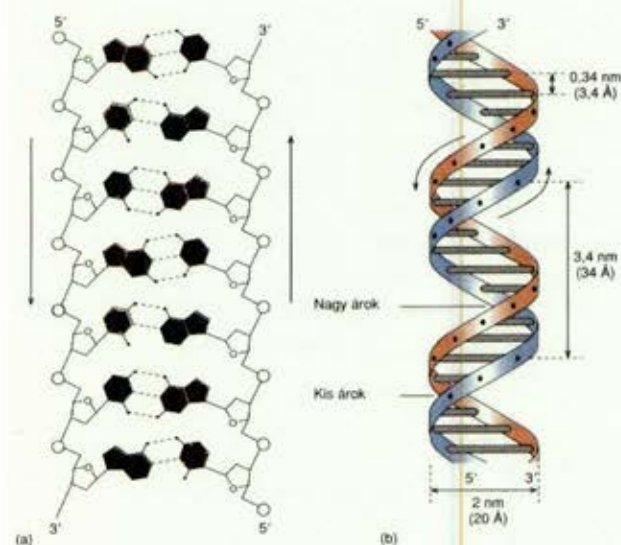
3. ábra. A nukleinsav konformációjának modellezése

A négyféle bázis sorrendje (szekvenciája) tárolja a genetika üzenetét. A hélix külső felszínén fut a cukor (deoxiribóz)-foszfát gerinc, a bázisok pedig a hélix belseje felé fordulnak, a tengelyre merőlegesen. Az egymással szemben álló bázisok párokat (bázispárok, bp) alkotnak, egy purinbázis mindig pirimidinbázissal kapcsolódik. Adeninnel (A) szemben csak timin (T) 2 hidrogénhid kötessel, míg a guanin (G) csak citozinnal (C) kapcsolódhat 3 hidrogénkötéssel. Ezzel a DNS csavarmenetének egyik oldalán egy nagy árok, míg a másik oldalán egy kis árok alakul ki (3., 4., 5. ábra).

Az előbbiekből adódik, hogy a purinbázisok mennyisége megegyezik a pirimidinbázisok mennyiségével (Chargaff-szabály), amelyből következik, hogy a DNS egyik szálának sorrendje meghatározza a másik lánc nukleotid sorrendjét (kiegészítés „komplementaritás” elve). A DNS bizonyos szakaszának bá-



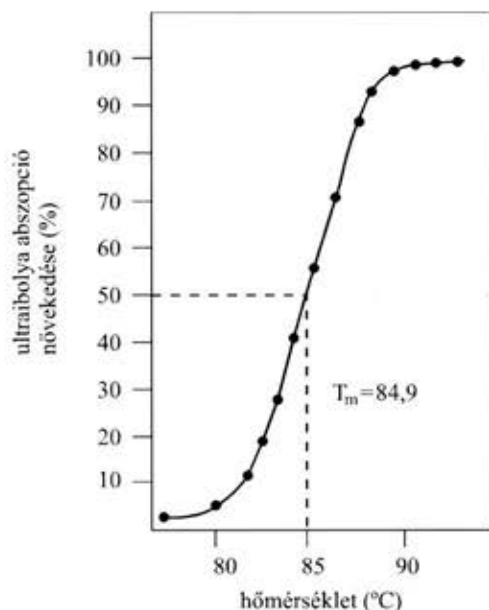
4. ábra. A nukleotidok szerkezete és a közöttük kialakuló H-híd kötés



5. ábra. A molekula vázlatos szerkezete

zissorrendje esetében, mindig azon szál bázissorrendje kerül feltűntetésre, amely szárlól a hírvívő-RNS (mRNS) átíródik. Kísérletes körülmények között a hőmérséklet emelésével a két szál közötti hidrogénhid kötések felszakadnak, és a DNS egyfonalassá válik (denaturálás). A hőmérséklet emelésével szigmoid görbét követve emelkedik a molekula – 260 nm-es hullámhosszon mért – UV-elnyelődése (abszorpciója – „hiperkrom” hatás). A DNS készítmény olvadáspontja (T_m) az a hőmérséklet, amelyen a kettős hélix már 50%-ban egyfonalassá válik. Az olvadáspont értéke függ a GC és az AT párok arányától, mivel ez szabja meg a két szál között a hidrogénkötések számát. A két szálát egymással összekötő hidrogénkötések száma pedig a szétválasztáshoz befektetendő energia mennyiségét határozza meg. Lassú hűtéssel a kettős hélixszerkezet visszaállítható (renaturálás). Ezen az alapon lehetséges egy eredetileg össze nem tartozó, de egymást kiegészítő polinukleotid fonalakból álló „hibrid” kettős hélixet létrehozni. Ezzel a módszerrel azonosítani lehet a génhibákat, mivel az adott géneltérés (mutáció) területén a két szál nem illeszkedik (6. ábra).

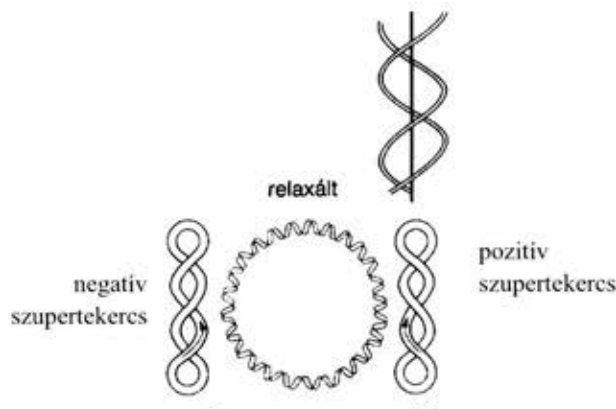
A hélix egy csavarmenetének átlagos hossza: 3,4 nm, melyre a DNS természetes ún. B-térformája (konformációjára) jellemző. Egy csavarmenet hosszúsága 10 bázispárral.



6. Ábra. Hiperkromicitási görbe

A DNS Na-sója alacsonyabb relatív páratartalom (75%) esetében az A-térformát (A-konformációt) vesz fel. Az A-hélixben 11 bázispár esik egy csavarmenetre, melyek távolsága 28Å, és a bázisok 20%-ban eltérnek a vízszintestől. Olyan felmás polinukleotidok, melyeknek egyik szála RNS, a másik DNS, oldatban A-térformát vesznek fel, hasonlóan a kétszálú RNS-hez. Mind az A-, mind a B-DNS jobbmenetes, azaz a hélix az óramutató járásával egyező irányban fut. A Z-DNS azonban balmenetes változat, amelyben purin és pirimidin-bázisok váltakozva foglalnak helyet, amely cikcakkos, zegzu-

gos felépítést kölcsönöz a molekulának. Ez a térszerkezet szerepet játszik a genom szerveződésében és átrendeződésében, illetve a génműködés szabályozásában.

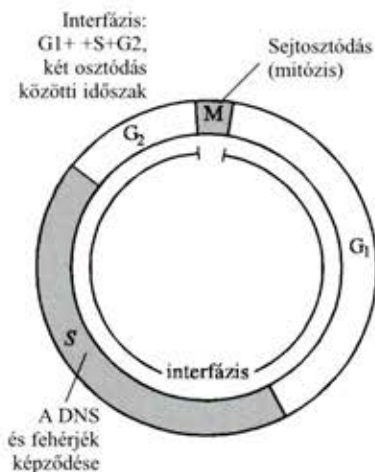


7. Ábra. A DNS szupertekercselődése

A DNS az élő szervezetekben 200 bázispárral szakaszonként egy nagyobb csavarmenetre alkotva felcsavarodik (szupertekercselődik) a hélix csavarmenetével ellentétes irányban. A genom így kisebb helyet igényel, másrészt a feszített, negatívan szuperspiralizált szerkezeti állapot energetikailag kedvez a mintafüggő (templátfüggő) folyamatoknak (kettőződés, átíródás), hiszen a láncnyitás energiacsökkenéssel jár (7. ábra).

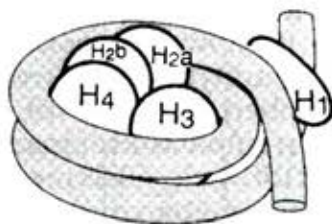
AZ EMBERI GENOM SZERKEZETI SZERVEZŐDÉSE A genetikai üzenet összességét az egyedben genomnak nevezzük. A sejtműködés nyugalmi szakaszában (interfázis – két sejtosztódás közötti nyugalmi állapot) a sejt magjában a kromatin az átíródás szempontjából az aktív és lazább szerkezetű eukromatinra, illetve az inaktív és tömör heterokromatinra tagolódik. Néhány sejtíjában a nyugalmi szakaszban is jól látható egy sötét festődő rész a sejtmagvacska (nucleolus), amely a rRNS (riboszóma RNS) géneket tartalmazza, illetve benne folyik a rRNS érése, és a riboszóma alegységek összeszerelése (8. ábra).

A DNS nem egy molekula, hanem annyi, ahány kromoszóma van egy sejtben (emberben 46). A DNS-hez kapcsolódó fehérjék egyrészt bázikus hisztonok, másrészt sokkal változatosabb, nem hiszton típusú fehérjék. Az utóbbi csoportba tartoznak a DNS és RNS képződésében részt vevő fehérjék. A hiszton fehérjék a DNS-hez kapcsolódva annak rögzítésében vesznek részt. A hisztonok az ősi (konzervatív) bázissorrenddel rendelkeznek, azaz a különböző fajokban közel megegyező felépítésűek. Négyféle hiszton (H2a, H2b, H3, H4) tartozik az alapvető (ún. „core-hisztonok”) közé, melyek a nukleoszóma magi részének felépítésében vesznek részt. A H2a és a H2b lizinben gazdag, míg a H3 és a H4 argininben, amelyek bázikus aminosavak. A hisztonok aminosav sorrendje lehetőséget nyújt mind a DNS-hez, mind egymáshoz és más fehérjéhez való kapcsolódásra, és ez magyarázza a DNS be- és kicsomagolásában betöltött rögzítő és állandóságot biztosító szerepüket. Részt vesznek továbbá a gének átírásának szabályozásában is.



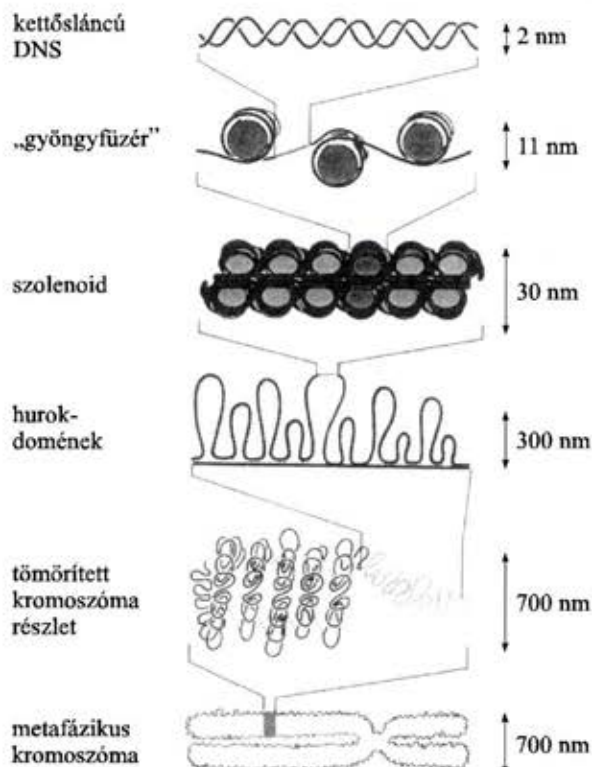
8. ábra. A sejtműködés szakaszai

A 4 alapvető hiszton két-két molekulája alkot egy-egy korongszerű képződményt, amelyre a DNS rátekeredik kb. 146 bp hosszúságban, és ezt az együttest nevezik nukleosómának. A kromoszóma szerkezetének az alapja a nukleosóma, amely a DNS-en kb. 200 bázispáronként ismétlődik, és ez egy gyöngyfűszerkezet létrejöttét eredményezi. Két nukleosóma között kb. 50 bázispárnyi hosszúságú



9. ábra. A nukleosóma szerkezete

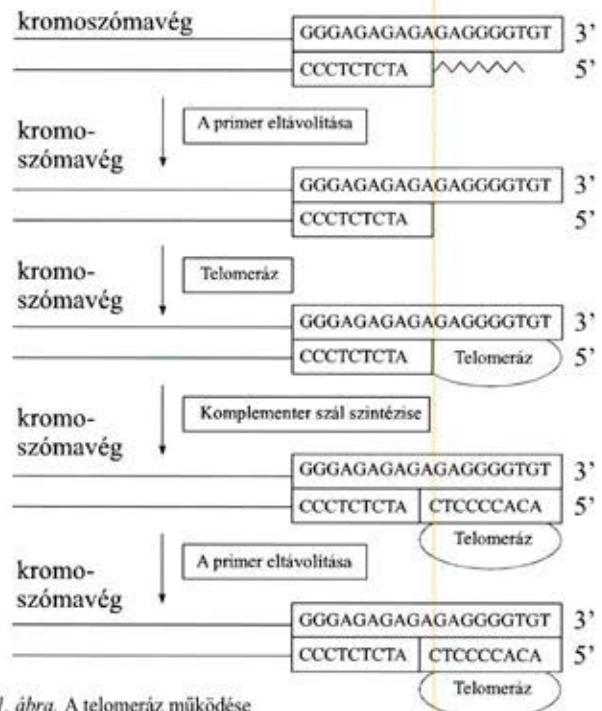
10. ábra. A kromoszóma szerveződése



különböző protein-kinázok (foszforiláló enzimek) hatására, melynek szabályozó szerepe van a H1 hiszton által rögzített szerkezet tömöríttségében (kompaktságában) (9. ábra).

A nukleosómák lapos felületükkel egymáshoz tapadva spirálisra szerveződnek, és tovább tekercselődve szolenoid szerkezetet hoznak létre, melyben a H1 hiszton rögzíti a szomszédos nukleosómákat. A szolenoid hurkokba vagy doménekbe szerveződik, melynek töve kapcsolódik a nukleáris mátrixhoz (10. ábra).

A kromoszómák a sejtosztódás során a DNS összetömörödéséből jönnek létre. A hosszú, kiegyenesedett DNS-t tartalmazó kromoszómák végeit teloméréknek nevezzük. A 3'-végének megfelelő egyik szál túlnyúlik a DNS-szál megkettőződése során, mert a megkettőződés a kromoszómavégeken nem pontos. Ezek a túlnyúló kromoszómavégek rövidek, és guaninban gazdag, kétszer ismétlődő sorrendeket tartalmaznak. A megkettőződés idején a késlekedő lánc 5'-végén a láncvégi RNS-primer kimetsződik, és nincs lehetőség a 3' lánc teljes hosszának képződésére, mert a kettőződésben szerepet játszó enzimeknek nincs helyük a működéshez. A hiányzó részt a telomeráz pótolja, mivel rendelkezik egy saját, rövid RNS-szakasszal, mely fajra jellemző bázissorrendű, és ez szolgál mintául (templátként) a képződéshez (11. ábra). Ezért a kromoszómavég (telomér) ilyen sajátos bázissorrenddel bír, melyhez a telomeráz kö-



11. ábra. A telomeráz működése

tődik a DNS megkettőződés közötti időszakban, és védi a telomér bázissorrendjének állandóságát. A telomeráz működése ellenére a kromoszómavégeken a DNS-állomány minden sejtosztódást követően rövidül, mely a sejtek öregedésének az alapja. Ezzel ellentétben a rákosan elfajult sejtek kromoszómái nem rövidülnek, és nem veszítenek bázissorrendjükből.

A DNS KÁROSODÁSA A DNS szerkezetének és üzenettartamának megőrzése az öröklődés és a fajfenntartás alapja. A DNS sérülését genetikai károsodást előidéző („mutagén”, mutációt keltő), illetve rákkeltő hatások okozhatják, mint pl. ionizáló sugárzások, UV-sugárzás és egyéb kémiai anyagok. Ha a hiba csak az egyik szálát érinti, akkor a megkettőződés előtt a kijavító folyamatok (repair mechanisms) segítségével az kijavítható a kiegészítő (komplementer, a mutációt ért nukleotid láncsal szemközti) szál kódja alapján. Ha azonban a javítás a DNS megkettőződéséig nem következik be, a hiba a megkettőződés során rögzül, és az érintett szál tartalmazó utód DNS bázissorrendje eltér az eredeti kópiától, és ilyenkor a génhiba tartóssá válik. A génkárosodások érinthetik az ivarsejteket (ivarsejt mutációk vagy csíravonal-mutációk), amelyek az utódoknak átadhatók, illetve kialakulhatnak a testi sejtekben, amikor a genetikai hatásnak csak fenotípusos jelei lehetnek.

KIJAVÍTÓ FOLYAMATOK UV fény hatására a szomszédos, azonos láncon lévő timinbázisok között kovalens kötések alakulnak ki (timin dimerizáció). Ezt a komplexumot egy fajlagos endonukleáz ismeri fel, és a nagy kiterjedése miatt kivágja a bázispárt. Az ennek következtében kialakuló hiányt (gap) a B-DNS-polimeráz és a DNS-ligáz befolytozza.

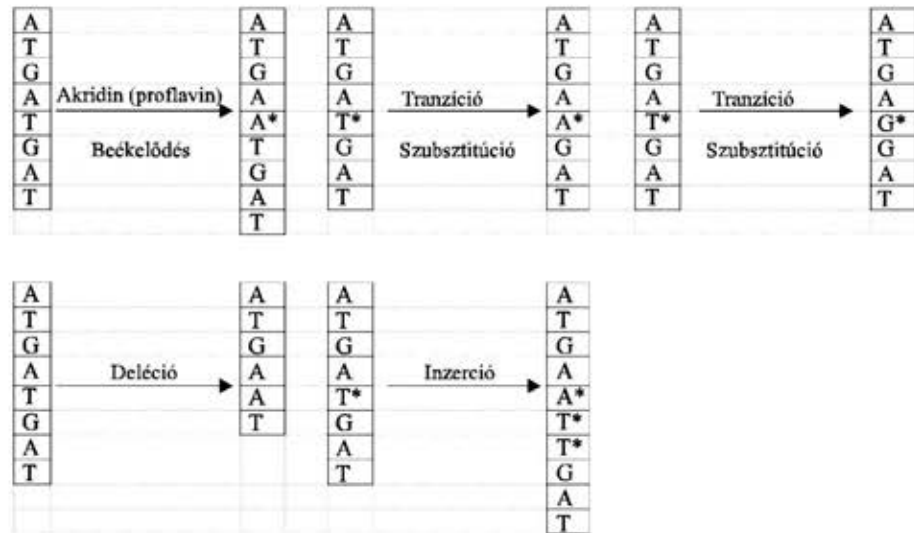
Savak vagy hő hatására depurinizáció következhet be, melynek során adenin- vagy guanin tartalmú bázisok glikozidos kötése hasad fel. Dezaminálás a DNS-ben idegen (más szerkezetű) bázisok megjelenését eredményezi. Fajlagos glikozidázok hasítják ki, majd ismét a DNS-polimeráz és a ligáz foltozza be a rést.

A DNS megkettőződését követően a DNS-polimeráz esetleges tévedését az ún. „mismatch repair” mechanizmus ellenőrzi.

GENETIKAI KÁROSODÁSOK (MUTÁCIÓK) A DNS mindkét lánca a nukleotidsorrend megváltozása a mutáció. Egyetlen bázispár változása a pontmutáció. Bizonyos anyagok (akridinfestékek) molekulái egyszerűen beékelődnek a polinukleotid láncba. Ha egy bázispár helyére egy másik bázispár kerül, akkor felcserélésről (szubsztitúcióról) beszélünk. Tranzíciós jellegű szubsztitúció során az egyik pirimidinbázis helyét egy másik pirimidinbázis, vagy az egyik purinbázis helyét egy másik purinbázis váltja fel, melynek oka a bázisok oxo-enol tautomer térszerkezeti változása*. Transzverzió esetében egy pirimidin helyét egy purin (illetve fordítva) foglalja el a DNS-ben, mely a DNS-polimeráz hibás működéséből származik.

* oxo-enol tautomeria: a bázisok egyik molekuláris csoportja képes oxo-csoport (C=O) vagy enol (C-OH) csoport formájában is stabilan létezni.

Letörés (deléció) következtében hosszabb-rövidebb bázissorrend kiesik, míg bizonyos szakaszok beépülése (inzerció) többletet idéz elő. Ha a nukleotidok többlete vagy hiánya a DNS-



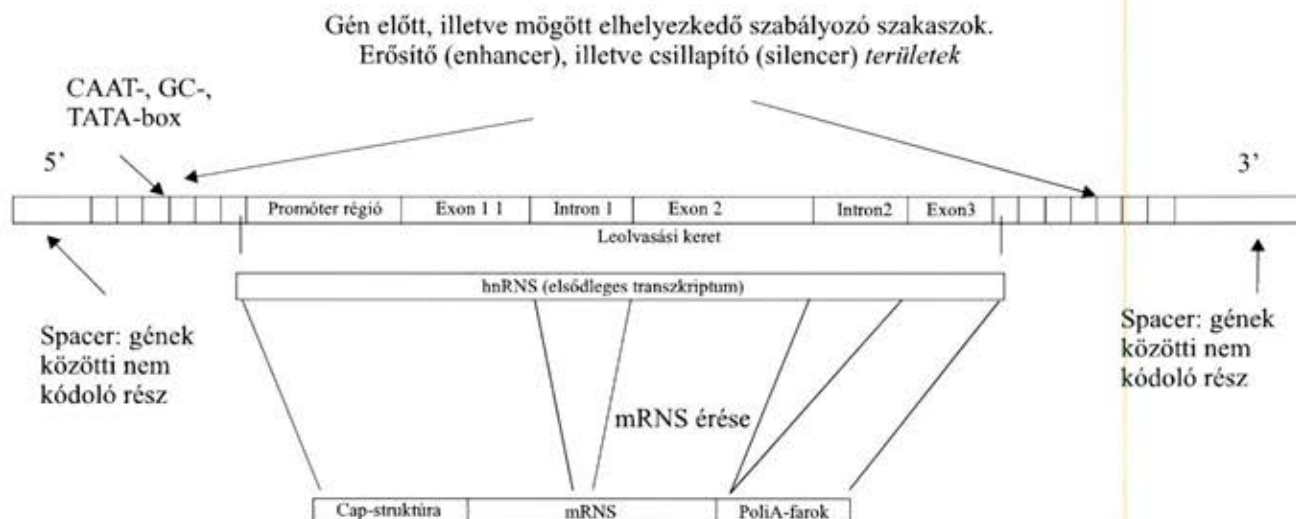
12. ábra. A génhibák fajtái

nek a fehérjét kódoló szakaszain történik, kereteltolódással járó (frameshift) mutációkról beszélünk (12. ábra).

A GENOM MŰKÖDÉSÉNEK SZERVEZŐDÉSE: A GENETIKAI ÜZENET KIFEJEZŐDÉSE A kromoszómán vonalmenti sorrendben található a gének (az öröklődés kromoszómaelmélete alapján), számuk kb. 30-40000. A gének helyét a kromoszómán „lokusz-nak” nevezzük. A gének közé ékeltek nem kódoló szakaszokat „spacereknek” nevezzük, melyek a DNS állományának 90%-át teszik ki. A gének szerkezetében a polipeptidláncot kódoló részeket (exonok) megszakítják olyan DNS-szakaszok, melyek az érintett polipeptidlánc kódolásában nem vesznek részt (intron), illetve a mRNS érése során kivágódnak (13. ábra).

ÁTÍRÓDÁS (TRANZKRIPCIÓ) A génről átírás (transzkripció) során hírvivő (messenger) RNS molekula keletkezik, melyben timin helyett uracil foglal helyet. A gének első szakasza a promóter, melyhez az RNS-polimeráz II kötődik. A polimeráz bekötődéséhez segédfehérjékre (transzkripciós faktorokra) van szükség. Az általános transzkripciós faktorok a promóteren lévő sajátos DNS-szakaszokhoz (ún. cisz-elemekhez) kötődnek, de lassú, alapszintű átírást tesznek lehetővé. A génfajlagos transzkriptorok kötődésére szolgál pl. a start nukleotidtól kb. 25 nukleotidra felfelé lévő TATA-box, illetve az ettől felfelé elhelyezkedő GC-box és CAAT-box. A gén 5'- vagy 3'-végének irányában az átírást elősegítő (enhancer) elemek találhatóak, illetve megfigyeltek már átírást gátló szabályozó elemeket (silencer) is.

Az átírás során keletkező elsődleges átírat „transzkriptum” (heteronukleáris RNS, hnRNS) az exonoknak és az intronoknak megfelelő nukleotidsorrendeket is tartalmazza, és egyben kiraj-



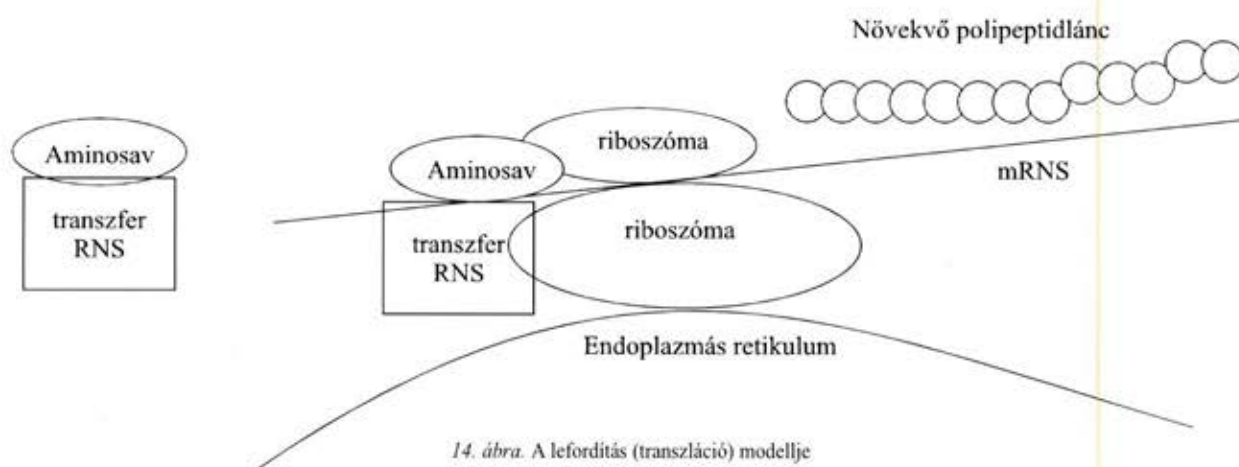
13. ábra. Az átíródás (transzkripció) modellje

zolja a leolvasási keretet. Az érési folyamat következtében a hnRNS-ből kialakul a mRNS. Az 5'-végre egy módosult nukleotid épül be (Cap-képződés), míg a 3'-vég módosulása egy AAUAAA bázissorrend beépülését jelenti (poliA farok). Az intronoknak megfelelő bázissorrend kivágódik, és az exonoknak megfelelő RNS-darabok pontosan összekapcsolódnak (splicing), melyben a kisméretű nukleáris RNS-ek (snRNS) játszanak szerepet. Egy adott DNS-szakasz kódolhat többféle polipeptidláncot (alternatív splicing), úgy, hogy az egyik polipeptidlánc számára intronként viselkedő DNS a másik polipeptidlánc számára kódoló bázissorrendként viselkedik.

LEFORDÍTÁS (TRANSLÁCIÓ) A kialakult (egyszálú) mRNS 5'-vége felől a 3'-vég irányában egymást folyamatosan követő

szörmentes módon) következnek egymás után kódolva egy-egy aminosavat. Ha akár egy helyen is génhiba keletkezik, az a leolvasás módosult eredményét vonja maga után, illetve, ha bázistöbblet vagy hiány alakul ki, akkor az kereteltolódásos mutációt eredményez. Az AUG kodon (mely metionint kódol) a mRNS-en a polipeptidlánc kezdési pontját jelzi. Az egyes aminosavakat több kodon is meghatározza (a genetikai kód „degenerált”). A genetikai kódszótár majdnem minden élőlényre érvényes („univerzális”).

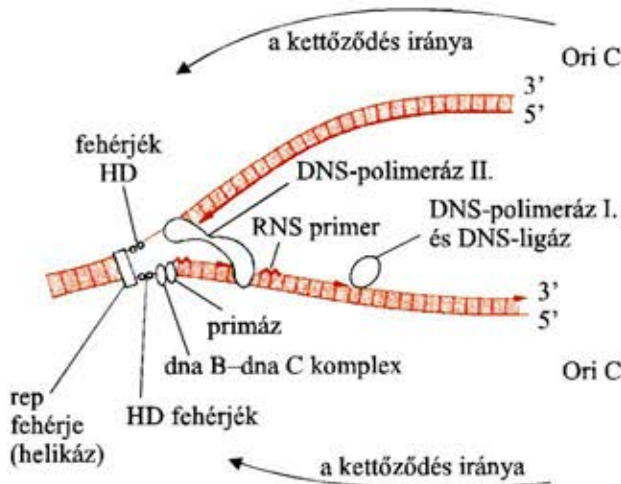
A tRNS (aktivált aminosavakat szállító adapter molekula) felismeri az adott kodont a megfelelő antikodon bázissorrendjével, és a megfelelő aminosavat beilleszti a növekvő polipeptidláncba. A polipeptidlánc képzése a sejtplazmában, illetve a durva ergasztoplazmák felületén elhelyezkedő riboszómák felszínén zajlik.



14. ábra. A lefordítás (transzláció) modellje

nukleotidhármasok (kodonok) határozzák meg az egyes aminosavak kapcsolódását. 64 különböző kodon (bázis triplet) közül 3 nem jelent aminosavat (stop kodon) és a polipeptidlánc képződésének végét jelzik. A genetikai kód átfedésmentes, azaz az egyes tripletok között éles a határ és folyamatosan (ves-

AZ ÖRÖKÍTŐANYAG MEGKETTŐZŐDÉSE: REPLIKÁCIÓ A DNS két láncra szétválik egymástól és külön-külön mindkettőtől, mint mintáról (templát) képződik (szintetizálódik) egy kiegészítő (komplementer) és antiparallel lefutású új lánc (szemikonzeratív replikáció). Eukariótákban a DNS megkettőződése sok



15. ábra. A megkettőződés (replikáció) folyamata

ponton kezdődik, és az egy origóhoz tartozó DNS egységet nevezzük replikonnak. A kettőződés kiinduló helyénél (origó), meghatározott sorrendhez (szekvenciához) több fehérjéből álló együttes (ún. repliszóma) kapcsolódik, amely a DNS „helyi olvadását” idézi elő, és a két láncot rövid időre széttekeri. Az így létrejött iniciációs buborékba a széttekeredett DNS-t egyszálú formában rögzítő molekulák épülnek be.

Második lépésben néhány nukleotidot tartalmazó indító lánc (primer) képződik. A primer 4-10 nukleotid hosszúságú, a mintával komplementer RNS-lánc, amelyet egy primáznak nevezett RNS-polimeráz képez. Majd a replikációs villa halad előre, és folyamatos a szintézis mindkét szálon. A DNS-képződés a lánc folytatásaként deoxiribonukleotid-trifoszfát (dNTP) formájában, foszfodiészter-kötéssel kapcsolódik a láncvégi nukleotidhoz, és a kapcsolódás során egy pirofoszfát-csoport (PP) lehasad, melynek során nagy mennyiségű energia szabadul fel. A DNS szintézise csak 5'→3' irányú lehet. Az egyik szülői láncról a folyamatosan képződő lánc a vezető lánc, míg a szemközti szülői láncról a képződés visszafelé folyik, megszakításokkal (szemidiszkontinuus replikáció). A darabokban szintetizálódó DNS-lánc templátját késlekedő láncnak nevezzük. A vezető lánc szintéziséhez elég egyetlen indító a kezdőpontnál, míg a késlekedő lánc minden darabjának (Okazaki-fragmentumok) képzése külön-külön indító RNS-lánc képzésével kezdődik. Utolsó lépésben történik az RNS-primerek eltávolítása és a fragmentumok összekapcsolása DNS-ligáz segítségével (15. ábra).

IRODALOM

1. Weaver RF, Philip W. Hedrick. G. Genetika, Panem. 2000.
2. Molnár J. Orvosi Biológia I. Genom, gének, sejtfunkciók. (Egyetemi Jegyzet orvostanhallgatók számára) Szeged. 1991.
3. Ádám V. Orvosi Biokémia. Semmelweis Kiadó. Budapest. 1996.
4. Vida G. Általános genetika. Nemzeti Tankönyvkiadó. (Egyetemi Jegyzet Tanárképző Főiskolák számára) Budapest. 1997.
5. Szeberényi J. Molekuláris sejtbiológia, Dialóg Campus Kiadó. Budapest-Pécs. 1999.

A DOLGOZATBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK

DNS	deoxiribonukleinsav
A-DNS	a deoxiribonukleinsav konformáció
B-DNS	(térbeli felépítésére vonatkozó)
Z-DNS	modelljei
RNS	ribonukleinsav
mRNS	messenger RNS
rRNS	riboszomális RNS (a riboszóma felépítésében részt vevő RNS-molekula)
tRNS	transzfer RNS
hn RNS	heterogén nukleáris RNS
snRNS	small nukleáris RNS
bp	bázispár
C-atom	szénatom
A	adenin (purinbázis)
G	guanin (purinbázis)
C	citozin (pirimidinbázis)
T	timin (pirimidinbázis)
U	uracil (RNS-ek felépítésében részt vevő, timinnek megfelelő pirimidinbázis)
H-hidkötés	hidrogénkötés, hidrogén hidkötés
GC	guanin-citozin bázispárok egymással szemben lévő DNS-szálon
AT	adenin-timin bázispárok egymással szemben lévő DNS-szálon
UV-sugárzás	ultraviola sugárzás
H ₁ , H _{2a} , H _{2b} , H ₃ , H ₄	hiszton fehérjék
PP-csoport	pirofoszfát (2 foszfát) csoport kapcsolódása
DNP	deoxiribonukleoprotein (a deoxiribonukleinsav és a kapcsolódó rögzítő fehérjék együttese)
AUG kodon	metionint kódolja és ezzel a kezdőpont helye az mRNS-en
Å	Angström (10 ⁻¹⁰ m)
T _m	olvadáspont

GC-, CAAT-, TATA-boxok

a gének promóter régiójában (gének átírás előtti, szabályozásban részt vevő szakasza) elhelyezkedő specifikus (GC-, CAAT- illetve TATA-motivumokban gazdag sorrendű) helyek, melyeket a transzkriptorok (gének átírását segítő fehérjék) felismernek, és hozzákötődve a gének kifejeződését váltják ki, illetve irányítják.



ACICLOVIR
Telviran®
800 mg, 400 mg, 200 mg filmtabletta; 5% krém

herpes simplex

herpes genitalis

5% krém

200 mg

400 mg

800 mg

**AZ ELSŐ VÁLASZTÁS
A HERPES SIMPLEX
SZISZTÉMÁS KEZELÉSBEN**

Betadine®



*Bőr és nyálkahártya
-fertőtlenítőszer*



Oldat
30 és 120 ml

- sokoldalú,
- hatékony,
- jól tolerálható



**Folyékony
szappan**
120 ml



Kenőcs



Hüvelykúp

Licencadó: Mundipharma

Kapható a patikákban!

További információ:

EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály Felelős kiadó: Varga E.

1146 Budapest, Hungária krt. 179-187., Telefon: 469-2222 Fax: 383-9257, E-mail: marketing.opr@egis.hu

Javaslat az immunológiával és határterületeivel kapcsolatos angol és latin kifejezések magyar megfelelőinek kialakítására, megalkotására

BŐSZE PÉTER DR., GRÉTSY ZSOMBOR DR.

Hangsúlyozzuk, hogy az alábbi javaslatok megvitátást igényel, és csak a szakma támogatásának, egyetértésének megszületése után tekinthetjük általános használatra ajánlottaknak az alábbi magyarításokat. Az összeállítás a teljesség igénye nélkül történt. Az „immunológia” kifejezésre nem találtunk alkalmas magyar szót, ez egyébként teljesen átment a köztudatba.

Antigen presenting cells (antigénprezentáló sejtek (APC))	antigénbemutató sejtek	Phagocyte (fagocita, phagocyt)	falósejt
Antigénprezentáció	antigénbemutató	Microphage (mikrofág)	kisfalósejt
Antigén	?	Macrophage (makrofág)	nagyfalósejt
Antitest	ellenanyag	Phagocytosis (fagocitózis)	sejtfalás, sejtszűrés
Antibody dependent (antitestfüggő)	ellenanyagfüggő	Fagolizoszóma	emésztő/oldó testecske/szervecske/hólyagcsa
Antigén-antibody complex	antigén-ellenanyag-együttes		
Apoptózis	tervezett sejthalál/sejtpusztulás (programozott sejthalál)	Receptor	kötőhely
Epitóp (antigéndetermináns)	antigén-meghatározó	B cell receptor (BCR)	B-sejt-kötőhely, BCR-kötőhely
		T cell receptor (TRC)	T-sejt-kötőhely, TRC-kötőhely
Granulocyte (granulocita, granulocyt)	szemeses fehérvérsejt	Membrane receptor (membrán receptor)	sejtfelszíni kötőhely, sejtfelszín kötőhely, sejthártyai kötőhely, sejthártya kötőhely
Bazofil granulocita	bazofilszemeses-fehérvérsejt	Antigen receptor	antigénkötőhely
Eozinofil granulocita	eozinofilszemeses-fehérvérsejt	Complement receptor	komplementkötőhely
Neutrofil granulocita	neutrofilszemeses-fehérvérsejt	Mannóz receptor	mannózkötőhely
Granulum	szemese	Lipopoliszaharid receptor	lipopoliszaharid-kötőhelyek
B cell, B lymphocyte	B-sejt, B-nyiroksejt	Co-receptorok	társ kötőhely
T cell, T lymphocyte	T-sejt, T-nyiroksejt	Fc receptor	Fc-kötőhely
T-helper lymphocyte/cell	segítő T-nyiroksejt, segítő T-sejt	Ig-E receptor	Ig-E-kötőhely
Cytotoxic T cell/lymphocyte	sejtmérgező T-sejt/nyiroksejt		
T inhibitor cell	gátló T-sejt	Ligand	?
T cell clones	T-sejt klónok, T-utódsejt halmazok, T-utódsejtek	Mediátorok, mediátor anyagok	közvetítő, közvetítő anyagok, átvivők
T cell dependent	T-sejt-függő	Transport protein/molekula	szállító/át szállító fehérje/mole- kula
Dendritikus sejtek	nyúlványos sejtek	Messenger	hírvivő
Keratocita, keratocyt	szarusejt	Acute phase proteins (akut fázis fehérjék)	hevenyszakfehérjék
Mast cell (mastocyt, masztocita)	hízósejt	Heatschock protein	hő sokkfehérje
Monocyte (monocita, monocyt)	egymagúsejt, egymagvúsejt	Adhesion molecules (adhéziós molekulák)	tapadómolekulák, tapadásimolekulák, ragasztómolekulák
Natural killer cells (NK cells)	természetes ölősejtek (NK-sejtek?)		

Intercellular adhesion molecules (ICAM)	sejtek közötti, sejtközi tapadó molekulák
Allergia	túlérzékenység
Anafilaktikus	?
Autoimmunitás	saját szembeni, öntámadás, öntámadási folyamat/immunfolyamat
Immunmemória	immunemlékezet
Immunreakció	immunválasz, immunfolyamat
Reakció	válasz/folyamat
Reakciókészség	válaszkészség
Immunogén	immunválaszt kiváltó, immunválasz-kiváltó
Immuntolerancia	immuntűr/elfogadás
Cellularis immunitás	sejtimmunitás, sejt immunitás/védekezés
Humorális immunitás	testnedvi immunitás
Adaptív immunitás	szerzett/alkalmazkodó immunitás
Szenzibilizálódás	érzékenyítés, érzékenyülés
Bronchus associate lymphoid tissue (BAL)	hőrgőrendszeri nyirokszövet (BAL?)
Gastrointestinal tract associated lymphoid tissue (GALT)	gyomor-bélrendszeri nyirokszövet (GALT?)
Mucosa associated lymphoid tissue (MALT)	nyálkahártya nyirokszövet (MALT?)
MHC (major histocompatibility complex)	fő szövetmegfelelési molekularendszer
HLA (human)	emberi nyiroksejt antigén
HLA protein	HLA-fehérje
Membrane complex, MAC	sejthártyafüggő-együtt
Antagonista	ellentétes hatású, ellenható
additív	hozzáadódó/összeadódó
szinergista	összeható, együtt ható, veleható
endogén	belső, belsőleg, saját, önmagától
Diverzitás	szerteágazottság, sokféleség
Variabilitás	változatosság
Autocrine	saját sejtre ható, önmagára ható
Paracrine	szomszédos sejtre ható, környezetre ható, környezetható
Endocrine (endokrin)	távolsági sejtre ható, általános(an) ható, távolható
Parazita	élősködő
Pulpa	puhaállomány, masszavállomány, masszavész
Diszulfidhid (diszulfidkötés)	kén-kén hid/kötés
Preformált	előalakított, előformált
Haptén	félantigén
C1 inhibitor	gátló C1
CD (cell surface determinant)	??
Inhibitor factor	gátló tényező

Allergén
 Blasztos transzformáció
 Enzim
 Citokin
 Domén
 Endotoxin
 Immunológia
 Immunglobulin
 Immunglobulin-M,
 Interferon
 Izotípus
 Kemotaktikus
 Kemoatraktikus
 Komplement enzimrendszer
 Lipid
 Plazmasejt

Sok esetben az írásmód összevisszasága miatt is szerencsés a magyarítás. Pl. a T-helper lymphocyte/cell a következő formákban fordul elő a magyar irodalomban: T-helper sejt, T-helper-sejt, T-helper nyiroksejt, T-helper-nyiroksejt, T-helper limfocita, T-helper-limfocita, T-helper lymphocita, T-helper lymphocita stb.

RÖVIDÍTÉSEK ÉS HELYESÍRÁS

Elgondolkodtató, hogy egy-egy magyarított fogalomnak milyen rövidítését használjuk, a nemzetközileg elfogadott, vagy a magyar kifejezésből adódót, pl. natural killer cell (NK cell), melyet „természetes ölésejt”-nek fordíthatunk, és a javasolt rövidítés „NK-sejt” vagy „TÖ-sejt” legyen.

Kérjük a tisztelt olvasót, hogy írja meg szerkesztőségünknek, hogy melyik formát tartja helyesnek. Az általunk javasolt rövidítést vastagon jelöltük.

Ig-M, IgM, Ig M, **Ig-G**, IgG, Ig G stb. Ig-alfa, **Ig-α**, Igα

Immunglobulin-G, immunglobulin G, immunglobulinG

B-sejt, **B2-sejt**

T-sejt, **T2-sejt**

MHC-II, MHC II, MHCII, MHC-2

CD5+ T-sejt, CD5+T-sejt

CD4+MHC II, CD4+MHC II

CD3-negatív

TNF-béta, **TNF-β**, TNFβ, TNF β, βTNF, β-TNF

Gamma-INF, g-INF, INFg, INF-g

IL-2, **IL-2** stb.

Fc-kötőhely

Fc-epsilon, Fcε, **Fc-ε**,

Fc-kötés

MHC II kötőhely mintázatúak

Bazofil, eozinofil, neutrofil; miért így????

Stb.....

EGY ÚJ ORVOSI FOLYÓIRAT

MAGYAR ORVOSI NYELV

Megjelenik a Magyar Szakírók Szövetsége, a Magyar Tudományos Akadémia Orvostudományok Osztálya, a Magyar Tudományos Akadémia Nyelv- és Irodalomtudományok Osztálya, a Magyar Orvosi Kamara és az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia gondozásában

ALAPÍTÓ-FŐSZERKESZTŐ

Prof. Dr. Bősze Péter

FŐSZERKESZTŐ-HELYETTESEK

Prof. Dr. Bertók Loránd

Dr. Brencsán János

Prof. Dr. Eckhardt Sándor

Prof. Dr. Fábián Pál

Prof. Dr. Gáti István

Prof. Dr. Szabó István Mihály

SZERKESZTŐ

Dr. Grétsy Zsombor

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR

Barabás Terézia

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Elnök:

Prof. Dr. Vizi E. Szilveszter

Tagok:

Prof. Dr. Ádám György

Prof. Dr. Besznyák István

Prof. Dr. Donáth Tibor

Prof. Dr. Egyed Jenő

Prof. Dr. Fehér János

Prof. Dr. Grétsy László

Prof. Dr. Horváth Attila

Prof. Dr. Jászberényi J. Csaba

Prof. Dr. Juhász Nagy Sándor

Prof. Dr. Keszler Borbála

Prof. Dr. Kiefer Ferenc

Prof. Dr. Kupcsulik Péter

Prof. Dr. Lapis Károly

Prof. Dr. Palkovits Miklós

Prof. Dr. Paulin Ferenc

Dr. Prószéky Gábor

Prof. Dr. Sótónyi Péter

Dr. Szilágyi Zoltán

Prof. Dr. Telegdy Gyula

Dr. Ungár László

A Magyar Orvosi Nyelv megjelenik 6 havonta.

Kiadó: Primed-X Kiadó. Címe: 1301 Budapest, Pf. 46. Távfeszélő: (36 1) 429 0316

Távmásoló: (36 1) 429 0318, Villanyposta: mail@primed-x.hu

Előfizetési díj nincs, érdeklődők számára térítésmentesen biztosítjuk.

Hirdetéssel kapcsolatos tájékoztatásért forduljon a kiadóhoz!

ISSN 224 3754

A Magyar Orvosi Nyelv című folyóirat célja a magyar orvosi, és ezen keresztül – közvetve és közvetlenül is – a magyar nyelv ápolása. Egy „nyomtatott nyilvánosság”, melyben kivétel nélkül mindenki elmondhatja a magyar orvosi nyelvvel kapcsolatos véleményét, kifejtheti nézeteit, javaslatot tehet új fogalmak magyar megfelelőire, új szavakra, és bírálhatja, csiszolhatja a javasolt új szavakat és fogalmakat. Állást foglalhat továbbá az orvosi szavak és szószervezetek írásának módjában is. Nyitott mindenre, mely a magyar orvosi nyelv jobbítása érdekében történik, és elősegíti a közös állásfoglalást, a nyelv egységes használatát.

A ma orvosa az orvosi szakma forradalmi változását, a molekuláris biológia korát éli. Az orvosi irodalom elkerülhetetlenül átíródik a betegségek molekuláris-alapú osztályozása szerint. Ez a változás hasonló ahhoz, mint aminek elődeink voltak tanúi, amikor a mikroszkóp az orvosi gyakorlat részévé vált, és az addig kézzel megfogható – szöveti-sejtszintűvé zsugorodott. A betegségek szövettani beosztást nyertek. A változás azonban nagyságrendekkel nagyobb, a sejtek, a sejtelelemek és kromoszómák szintjén keresztül a molekuláris nagyságrendig jutottunk. A kizökkent gének és termékeik megismerésének korát éljük, és nem „kárhozat, hogy mi születünk arra, hogy helyretoljuk azt”. Az ismeretek hatványozódnak. A molekuláris biológia új fogalmak ezreit szüli, új szótár születik, és mind angolul. Az angol kifejezések rátelepsznek más nyelvekre, beléjük épülnek, és előbb-utóbb uralni fogják azokat. Ez a veszély minket is fenyeget, és, ha nem találunk magyar megfelelőket, nem készítjük az új szótárt magyarul is, a magyar orvosi nyelv csenevészé válik, egy kifícamodott zagyva keverékké, melyet az orvosok is csak részleteiben fognak érteni.

Senki nem tagadja, hogy az orvosi irodalom és szakma nemzetközi nyelve az angol. Ez teljesen helyénvaló, mert a közös nyelv és a közös értelmezés a határok nélküli kutatás és orvosi gyakorlat elengedhetetlen része. Téves lenne minden országnak saját meghatározásokat megfogalmazni, áttekinthetetlené tenné a helyzetet, és nagyon sokat ártana. Ez azonban nem jelenti azt, hogy az Európai Közösség egy közös csapat által vezetett, arctalanná vált országok szürke tömege legyen. Önazonosságukat megtartott, ezeréves gyökereiket erősítő, mérhetetlen nemzeti kulturális kincseiket őrző országok színes közösségébe akarunk belépni. Ez pedig nem képzelhető el a nemzeti nyelv megőrzése nélkül. A köznyelv, az irodalmi nyelv és a szaknyelvek – beleértve az orvosi nyelvet is – egységet képeznek, egymástól elválaszthatatlanok. Nekünk, orvosoknak és az egészségügyben, kutatásban tevékenykedőknek tehát kötelességünk és felelősségünk a magyar orvosi nyelv megőrzése és ápolása, amihez a nyelvészekről felbecsülhetetlen segítséget kapunk. A Magyar Orvosi Nyelv ennek a törekvésnek kíván országon belül és határon túl teret adni.

A magyar orvosi nyelv ápolása nem lehet sikeres, ha csak egy maroknyi csapat, a megszállott szerkesztők munkálkodnak rajta. Mindnyájunk összefogása, együttgondolkodása hozhat csak eredményt. Új szavak, fogalmak és írásmódok csak akkor létezhetnek, ha mindnyájunk tudatában testet öltenek, mindnyájunk egységesen használjuk azokat. Ezért nem csak köszönetemet, hálámat fejezem ki, de fejet hajtok mindenki előtt, aki közreműködik, mert hiszem, hogy küldetést teljesít.

Bősze Péter

MAGYAR ORVOSI NYELV



II. ÉVFOLYAM, 1. SZÁM • 2002. AUGUSZTUS

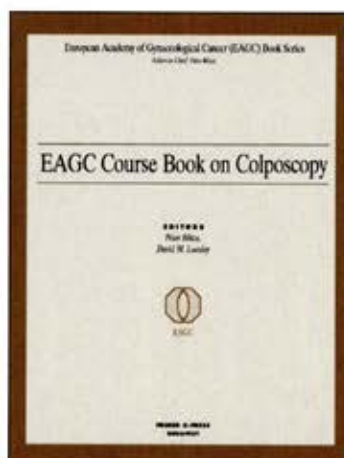
EAGC Course Book on Colposcopy

December 2001

Up-to-date and comprehensive coverage with 145 colour illustrations
and practical guidance

Novel approach for trainees and specialists

Textbook for EAGC Certificate in Colposcopy



European Academy of Gynaecological Cancer

EAGC Course Book on Colposcopy

This book is the first edition of

European Academy of Gynaecological Cancer (EAGC) Book Series

Editor-in-Chief Péter Bősze

Edited by Péter Bősze

Professor of Gynaecology

Saint Stephan Hospital, Budapest, Hungary

Chairman of the European Academy of Gynaecological Cancer

and

David M. Luesley

Professor of Gynaecological Oncology

City Hospital NHS Trust, Birmingham, UK

ISBN 963-00-7356-0

December 2001

192 pages • 145 colour illustrations • 29 contributors

Euro 85.00

Publisher: PRIMED-X-PRESS, BUDAPEST

Editorial Office: 1301 Budapest, P.O. Box 46, Hungary

Phone (36) 1 429 0316, Fax (36) 1 429 0318, E-mail: mail@primed-x.hu

WEBSITE www.cme.hu/eagc/

TARTALOM

Introduction to EAGC Book Series	• Péter Bősze
Preface and History	• Ian D. Duncan
CHAPTER 1. The scope of colposcopy	• David M. Luesley and Péter Bősze
CHAPTER 2. Colposcopy Instrumentation and techniques	• Montse Cararach, Santiago Dexeus and Andrea Sas
CHAPTER 3. Colposcopic findings and nomenclature	• Ellen H. Hopman and Theo J. M. Helmerhorst
CHAPTER 4. Grading system for abnormal colposcopic findings	• Mahmood I. Shafi and Saloney Nazeer
CHAPTER 5. Colposcopic appearances of mature squamous, metaplastic and glandular epithelium	• Carl Chow and Albert Singer
CHAPTER 6. Colposcopic appearances during pregnancy, the menopause and the effects of exogenous hormones	• Margaret Cruickshank
CHAPTER 7. The histology and cytology of atypical colposcopic lesions	• Hellmuth Pickel
CHAPTER 8. Colposcopic appearance of benign cervical diseases	• Giuseppe de Palo
CHAPTER 9. The colposcopy, cytology and histology of genital HPV infections	• Kari J. Syrjänen
CHAPTER 10. Colposcopic appearances of CIN	• Ian Etherington
CHAPTER 11. The colposcopic appearances of invasive lesions of the cervix (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma)	• Santiago Dexeus, Maria Teresa Cusidó and Montse Cararach
CHAPTER 12. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia	• Walter Prendiville
CHAPTER 13. Colposcopy of the vagina	• Brett Winter-Roach, John M. Monaghan and Alberto Lopes
CHAPTER 14. Colposcopy of the vulva, perineum and anal canal	• Vesna Kesic
CHAPTER 15. Psychological aspects of colposcopy	• Theresa Freeman-Wang and Patrick Walker
CHAPTER 16. Colposcopy: information and audit	• Valerie Harper
CHAPTER 17. Colposcopy: establishing and running a service	• Anne Tomlinson and Henry C. Kitchener
CHAPTER 18. Colposcopy: education, training and accreditation	• Charles WE Redman
GLOSSARY	• Kari J. Syrjänen

Érdeklődni lehet:

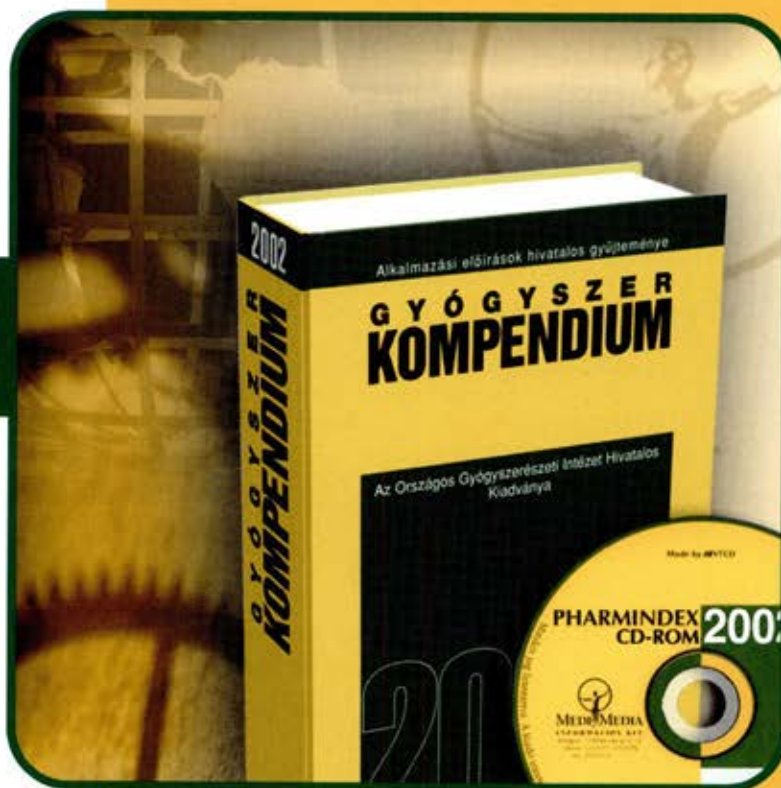
Prof. Dr. Bősze Péter

Primed-X. Kft.

Pf. 46., Budapest 1301

Távmásoló (36 1) 429 0318 Villanyposta mail@primed-x.hu

Gyógyszer-KOMPENDIUM nélkül?



2002

PHARMINDEX gyógyszerinformáció a hiteles forrás

Kérem küldjék a megrendelt kiadványokat

☐ Munkahelyi címemre

☐ Lakcímemre

Név:

Szakképzettség:

Intézménynev: (ha munkahelyi cím)

☐ ☐ ☐ ☐ Helység:

Utca, hsz:

PHARMINDEX RENDSZER.....7980,- Ft pld
(GYÓGYSZER KOMPENDIUM+CD-ROM+2 egymást követő PHARMINDEX Zsebkönyv)

GYÓGYSZER KOMPENDIUM.....7480,- Ft pld
(GYÓGYSZER KOMPENDIUM+CD-ROM)

PHARMINDEX ZSEBKÖNYVEK.....2820,- Ft pld
(2 egymást követő PHARMINDEX Zsebkönyv)

PHARMINDEX CD-ROM.....6480,- Ft pld
(a hivatalos alkalmazási előírások mellett interakció, tápszerek, dopping, egyéb kiegészítő információk)

Dátum:

Aláírás:

Nyugdíjasoknak és diákoknak a fenti árakból 10% kedvezményt adunk. Az árak az ÁFÁ-t és a postaköltséget nem tartalmazzák.

MEGHÍVÓ

Előzetes ismertető

The 1st EAGC Educational World Congress on Gynecological Oncology

Budapest
2002. október 10-12.

Az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia (European Academy of Gynaecological Cancer, EAGC), más nemzetközi szervezetekkel együtt, Budapesten rendezi meg az első Nőgyógyászati Onkológiai Oktató Világkongresszust. Ellentétben a hagyományos kongresszusokkal, ez a tudományos rendezvény csak képzéssel, továbbképzéssel foglalkozik. Ezért eredeti munkákat tartalmazó előadások bejelentésére nincs mód. Képzéssel foglalkozó összefoglalók küldése azonban szívesen látott, melyek közül egy bizottság a legjobbakat előadásra jelöli. A többi poszter formájában kerül bemutatásra.

A tudományos rendezvény célja a nőgyógyászati onkológiai képzés egységesítése annak érdekében, hogy a betegellátás mindenhol magas szintű legyen. Ez a világkongresszus az első ilyen jellegű tudományos rendezvény. A szervező ezért is külön köszönetet fejezi ki a meghívott előadóknak, hogy felkérését elfogadták, és vállalták ezt a kihívást. Az út még járatlan, amiért minden ötletet és javaslatot köszönettel fogadunk.

Bősze Péter

A kongresszus nyelve kizárólagosan angol.

TISZTELETBELI ELNÖKÖK: Dr. Besznayk István (Magyarország), Dr. Eckhardt Sándor (Magyarország),
Dr. Gáti István (Magyarország), Antonio Onnis, M.D. (Olaszország)

A KONGRESSZUS ELNÖKEI:

Hugh H. Allen, M.D. (Kanada)

Pierluigi Benedetti Panici, M.D. (Olaszország)

Dr. Bősze Péter (Magyarország)

Alberto Costa, M.D. (Italy)

Daniel Dargent, M.D. (Franciaország)

Carlos F. de Oliveira, M.D. (Portugália)

Santiago Dexeus, M.D. (Spanyolország)

Neville F. Hacker, M.D. (Ausztrália)

Michael Höckel, M.D. (Németország)

Ben J. Smith, M.D. (Dél-Afrikai Köztársaság)

Claes Tropé, M.D. (Norvégia)

Dr. Ungár László (Magyarország)

Jan B. Vermorken, M.D. (Belgium)

Raimund Winter, M.D. (Austria)

HELYI SZERVEZŐBIZOTTSÁG: Elnöke: Dr. Paulin Ferenc

TAGOK:

Dr. Artner Attila, Dr. Borsos Antal, Dr. Csapó Zsolt, Dr. Ésik Olga, Dr. Kornya László, Dr. Kovács László,

Dr. Krivácsi Gábor, Dr. Kommer Károly, Dr. Oláh Edit, Dr. Pál Attila, Dr. Pálfalvi László, Dr. Rákóczi István,

Dr. Siklós Pál, Dr. Szánthó András, Dr. Póka Róbert, Dr. Török Miklós, Dr. Vass László

FONTOS HATÁRIDŐK

Korai jelentkezés	2002. július 31.
Biztosított szálloda foglalás	2002. szeptember 10.
Abstract (Poster) beküldés	2002. augusztus 31.

CME AWARD: The congress has been awarded 26 CME credit points by the Accreditation Council of Oncology in Europe (ACOE)

RÉSZVÉTELI DÍJ: 450 EUR

JELENTKEZÉS: Primed-X Kft.
1301 Budapest, Pf. 46.
Távmásoló: 429 0318, Villanyposta: mail@primed-x.hu

MEGHÍVOTT ELŐADÓK

HUGH H. ALLEN M.D.

Professor and Chairman Emeritus
London Health Sciences Centre
Westminster Campus
London, Ontario, Canada

ATTILA ARTNER, M.D.

Consultant
Department of Obstetrics and
Gynecology
Saint Stephen Hospital
Budapest, Hungary

IBTISAM LALE ATAHAN, M.D.

Professor, Board member of ESTRO
Department of Radiation Oncology
Hacettepe University of Oncology,
Hastanesi
Ankara, Turkey

ISTVÁN BESZNYÁK, M.D.

Professor and Chairman Emeritus
Department of Clinical Oncology
Semmelweis University
Budapest, Hungary

PÉTER BŐSZE, M.D.

Professor and Chairman
European Academy of Gynaecological
Cancer, EAGC
Clinic of Cancer Genetics and
Prevention
Department of Obstetrics and
Gynecology
Saint Stephen Hospital
Budapest, Hungary

ALBERTO COSTA, M.D.

Director, European School of Oncology
Department of Surgery
European Institute of Oncology
Milan, Italy

DANIEL DARGENT, M.D.

Professor and Head
Department of Gynecologic Oncology
University of Edouard Herriot
Lyon, France

SANTIAGO DEXEUS, M.D.

Professor and Chairman
Department of Obstetrics and
Gynecology
Institut Universitari Dexeus
Barcelona, Spain

CSABA DZSINICH, M.D.

Assistant Professor
Department of Cardiac and Vascular
Surgery
Semmelweis University
Budapest, Hungary

SÁNDOR ECKHARDT, M.D.

Professor and Chairman Emeritus
Department of Medical Oncology
National Institute of Oncology
Budapest, Hungary

ISTVÁN GÁTI, M.D.

Professor and Chairman Emeritus
Department of Obstetrics and
Gynaecology
Semmelweis University
Budapest, Hungary

GUSZTÁV GULYÁS, M.D.

Head, Department of Plastic Surgery
National Institute of Oncology
Budapest, Hungary

NEVILLE F. HACKER, M.D.

Director of Gynecologic Oncology
Royal Hospital for Women
Randwick, Australia

MICHAEL HÖCKEL, M.D.

Professor and Director
Department of Obstetrics and
Gynaecology
University of Leipzig
Leipzig, Germany

HEXTAN YS NGAN, M.D.

Full Professor
Chair of FIGO Oncology Committee
Department of Obstetrics and
Gynaecology
Queen Mary Hospital, Hong Kong

NIALL O'HIGGINS, M.D.

Professor and Director
University Department of Surgery
St. Vincent's Hospital
Dublin, Ireland

CARLOS F. DE OLIVEIRA, M.D.

Professor and Director
University Hospital of Coimbra
Gynaecological Service
Coimbra, Portugal

ANTONIO ONNIS, M.D.

Professor and Chairman Emeritus
Department of Obstetrics and
Gynaecology
University of Padova
Padova, Italy

LÁSZLÓ PÁLFALVI, M.D.

Consultant
Department of Obstetrics and
Gynecology
Saint Stephen Hospital
Budapest, Hungary

PIERLUIGI BENEDETTI PANICI, M.D.

Professor and Director
Department of Gynecology
Free University, Campus Biomedico
Rome, Italy

ISTVÁN RÁKÓCZI, M.D.

Professor and Director
Department of Obstetrics and
Gynaecology
Saint Imre Hospital
Budapest, Hungary

CHARLES W.E. REDMAN, M.D.

Consultant
Department of Obstetrics and
Gynaecology
Birmingham Women's Hospital
Birmingham, United Kingdom

BEN J. SMIT, M.D.

Professor and Chairman emeritus
Department of Radiation Oncology
University of Stellenbosch
Tygerberg Academic Hospital
Tygerberg, Republic of South Africa

EGON SVASTICS, M.D.

Head, Department of Surgery
Budai MAV Hospital
Budapest, Hungary

CLAES TROPÉ, M.D.

Professor and Director
Department of Gynecologic Oncology
The Norwegian Radium Hospital
Oslo, Norway

LÁSZLÓ UNGÁR, M.D.

Head, Department of Obstetrics and
Gynecology
Saint Stephen Hospital
Budapest, Hungary

JAN B. VERMORKEN, M.D.

Professor and Director
Department of Medical Oncology
University Hospital Antwerp
Edegem, Belgium

RAIMUND WINTER, M.D.

Full Professor
Department of Obstetrics and
Gynecology
University of Graz
Graz, Austria

FRANS A.N. ZOETMULDER, M.D.

Professor and Head
Department of Surgery
The Netherlands Cancer Institute
(Antoni van Leeuwenhoek) Hospital
Amsterdam, The Netherlands

KÖZREMŰKÖDŐ SZERVEZETEK

European School of Oncology (ESO)
 European Society for Medical Oncology (ESMO)
 European Society of Surgical Oncology (ESSO)
 European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
 International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)
 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)

Preliminary Program Overview

2002	October 10, Thursday	October 11, Friday	October 12, Saturday
08.30–10.30	Sponsored Symposium	Elements in removing a fixed pelvic mass and abdominal metastases; the way I do it Chairman: <i>Hugh H. Allen</i>	How to perform FIGO staging: practical guidance Chairmen: <i>Hexan Y.S. Ngan</i> and <i>Claes Tropé</i> <i>In collaboration with FIGO</i>
10.30–11.00		Coffee Break	Coffee Break
11.00–12.00	Lectures of the new honorary members of the Hungarian Society of Gynaecological Oncologists <i>Hugh H. Allen, Neville F. Hacker, Ben J. Smit</i>	Colposcopy: practical hints Chairman: <i>Santiago Dexeus</i> <i>In collaboration with IFCPC</i>	Practical guidance of delivering chemotherapy Chairman: <i>Jan B. Vermorken</i> <i>In collaboration with ESMO</i>
12.00–13.00	Opening Ceremony	Lunch Break	Lunch Break
13.00–15.00	Elements of radical hysterectomy; the way I do it Chairman: <i>Pierluigi Benedetti Panici</i>	Elements of breast surgery; the way I do it (the primary tumor) Chairman: <i>Alberto Costa</i> <i>In collaboration with the European School of Oncology (ESO)</i>	How to prevent and manage bleeding during pelvic surgery Chairman: <i>Frans A.N. Zoetmulder</i> <i>In collaboration with the European Society of Surgical Oncology (ESSO)</i>
15.00–15.30	Coffee Break	Coffee Break	Coffee Break
15.30–16.30	What gynaecological oncologists should know about radiation therapy Chairmen: <i>Ibtisam Lale Atahan</i> and <i>Ben J. Smit</i> <i>In collaboration with ESTRO</i>	Elements of breast surgery; the way I do it (the axilla) Chairman: <i>Niall O'Higgins</i>	Techniques of preserving fertility in cervical cancer Chairman: <i>László Pálfalvi</i>
16.30–18.00	Principles and practical hints of making flaps Chairman: <i>Michael Höckel</i>	Elements of groin node dissection: the way I do it. Chairman: <i>Neville F. Hacker</i>	How to perform laparoscopy: little tricks make things better Chairman: <i>Daniel Dargent</i>
18.00–19.00	European Certificate: how to get accreditation (Part 1) Chairman: <i>Cees C. Leibbrandt</i> <i>European meeting</i>	Guidelines for HRT Chairman: <i>Carlos F. de Oliveira</i>	How to perform cone biopsy/LEETZ Chairman: <i>Raimund Winter</i>
19.00–20.00	European Certificate: how to get accreditation (Part 2) Chairman: <i>Cees C. Leibbrandt</i> <i>European meeting</i>	Surgical histology of cervical cancer Chairman: <i>László Ungár</i>	Closing Ceremony
	Welcome Party	Free Evening	

Dr. Telekes András és Dr. Horváth Zsolt: A daganatos fájdalom csillapítása

A könyv kiindulópontja szerint „A fájdalom mindig szubjektív, minden embernek saját, egyedi fájdalma van”. Ennek az alapigazságnak szem előtt tartásával a szerzők arra vállalkoztak, hogy teljes körű tájékoztatást nyújtsanak a fájdalomcsillapítás terén felmerülő kérdésekre, melyekkel munkánk során nap mint nap találkozhatunk. A kötetet éppen ezért haszonnal forgathatják mind a háziorvosok, mind az onkológusok, mind a fájdalommal és a fájdalom csillapításának kérdéseivel szembesülő más szakemberek.

A megfelelő fájdalomcsillapítás alapfeltételeként elengedhetetlen, hogy minden orvos a betegével folytatott megbeszélés, panaszainak kikérdezése, széles körű tájékozódás után helyesen azonosítsa a fájdalom típusát, kiterjedtségét s annak okait is. E tényezők feltérképezésével válhat képessé arra, hogy megfelelő kezelési tervet állítson fel, melyet a kezelés folyamatában ellenőrizve, a beteg igényeinek, szükségleteinek megfelelően módosítani tud. A kötet azokat az eljárásokat térképezi fel, melyek minden orvos számára elérhetők, megtanulhatók, s jól alkalmazhatók. Alapvetően a gyógyszeres fájdalomcsillapítással foglalkozik. A fájdalomcsillapítás ezzel a kezelési móddal a betegek hetven százalékánál vezet teljes sikerre, míg a betegek további húsz százaléka esetében a fájdalomérzetet oly mértékben csökkenti, amely mellett a beteg, ha nem is tökéletesen fájdalommentes, de elviselhető körülmények között élhet. A kötet nagy érdeme, hogy az orvos számára tökéletes segítséget nyújt ahhoz, hogy a fájdalommentesítés módszereivel a beteg számára emberhez méltó életkörülményeket biztosítson.

A szerzők ismertetik az alapvető fájdalomcsillapító szerek, a non-szteroidok, az opioidok farmakokinetikai tulajdonságait, s a lefektetett elméleti alapok mellett nagy gondot fordítanak arra is, hogy az orvos megfelelően tájékozottá válhasson a kezeléssel kapcsolatos gyakorlati ismeretek terén is. Ezt a kettős célt szolgálja az a törekvésük is, hogy az úgynevezett „morfin mítoszok”-at eltöröljék, s erről a területről is a kutatási eredményeknek megfelelő tájékoztatást nyújtsanak. A szerzők figyelme kiterjed a klasszikus fájdalomcsillapítók mellett az úgynevezett kiegészítő fájdalomcsillapítókra is. Bemutatják ezek kettős hatásmódját, ami egyrészt az alapvető fájdalomcsillapítók hatásának módo-

sítására, másrészt ezek hatásának kiegészítésére, erősítésére épül. Ennek következtében alkalmazásukkal az orvos átfogóbb fájdalomcsillapítási lehetőségekhez juthat.

A fájdalomcsillapítás az orvos kötelessége, és, a könyvben felhalmozott tudásanyag elsajátításával, alkalmazásával, orvosi tevékenységének alapjává is válik. A szerzők célja, hogy ehhez az alapvető követelmény eléréséhez minden rendelkezésre álló eszközzel tájékoztatást nyújtsanak az orvosok számára. A szakkönyv ingyenessége is azt segíti elő,

**Dr. Telekes András
Dr. Horváth Zsolt**

**A daganatos fájdalom
csillapítása**

hogyan az orvostársadalom minél szélesebb köreiben válhassanak ismertté e módszerek, eljárások, s így a betegek sokaságának életminőségét látványosan javíthassák.

A kötet felhívja a figyelmet arra, hogy nem létezhet fájdalomcsillapítás megfelelő tüneti kezelés nélkül: „Az analgetikus terápia célja az, hogy a beteg számára a lehetőségekhez képest optimális fájdalomcsillapítást biztosítson, minimalizálva a mellékhatásokat és a kezeléssel kapcsolatos kényelmetlenségeket. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy nem megfelelő az a fájdalomcsillapító szemlélet, mely figyelmen kívül hagyja, s nem kezeli, enyhíti a beteg egyéb tüneteit; ezekben az esetekben aligha képzelhető el hatékony analgézia!”

A fájdalomcsillapítás tehát csupán egyike az alkalmazandó kezeléseknek, azt azonban be kell látnunk, hogy az egyik legszélesebb körben alkalmazható kezelési mód, hiszen a

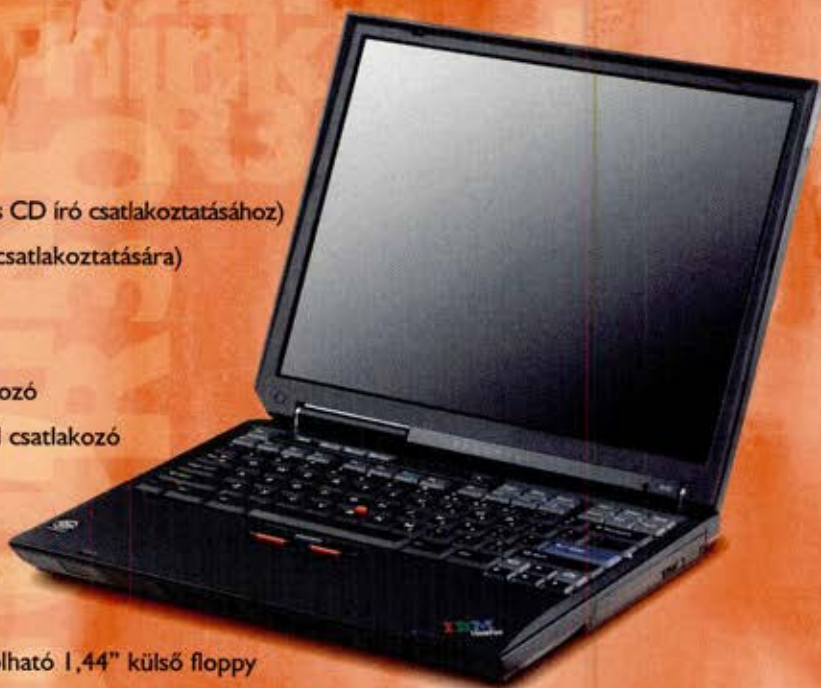
betegségek majd mindegyike együtt jár a fájdalommal, mint kísérő tünettel. A kísérlet ennek legyőzésére az orvos megkerülhetetlen feladata. A betegek és hozzátartozóik számára a daganatgyógyászat területén ez az egyik legrettegettebb tünet, mégis tájékozatlanságuk s a tévhitek birodalmában elveszve elfordulnak a megoldási lehetőséget kínáló gyógyszeres kezeléstől, félnek, tartanak tőle. Az orvostársadalom feladata ezeket a tévhiteket eloszlatni, hogy a betegek életminőségét hatékonyan javíthassuk. Ennek a célnak az eléréséhez Dr. Telekes András és Dr. Horváth Zsolt könyve erős fegyvert ad a kezünkbe. Ne féljünk használni!

Dr. Ruzsa Ágnes
Főorvos
Zalaegerszegi Megyei
Kórház
Onkológiai Osztály
Zalaegerszeg, 2002

IBM házhozszállítási akció!

IBM ThinkPad R30

- Szemkímélő, hatalmas aktív mátrixos kijelző (14,1" TFT)
- Intel Celeron 900 MHz processzor
- 15 GB winchester
- 128 MB RAM
- 24x CD olvasó
- Infravörös port
- USB és párhuzamos port (nyomtató, szkennert és CD író csatlakoztatásához)
- PCMCIA csatlakozó (speciális külső eszközök csatlakoztatására)
- Beépített ethernet hálózati csatlakozó
- Beépített modem (internetezéshez)
- Külső monitor, SVGA televízió és videó csatlakozó
- Beépített hangszóró, mikrofon és külső hangfal csatlakozó
- Trackpoint
- Billentyűzet megvilágító lámpa
- Gyárilag installált jogtiszta Microsoft Windows 98 operációs rendszer
- Ajánlatunk nem tartalmazza a külön megvásárolható 1,44" külső floppy meghajtót



Eredeti IBM Notebook már

299.000 Ft-ért!

• Ön fizethet:

- **Utánvétellel** - a telefonos megrendelés feldolgozását követő 48 órán belül kézbesítjük a megrendelt számítógépet az ország bármely területére
- **Átutalással** - a vételár beérkezését követő 48 órán belül kézhez kapja számítógépét
- **Személyesen, készpénzzel** - budapesti irodánkban

Ajánlatunk a készlet erejéig tart.

Árunk az Áfát és a szállítási költséget nem tartalmazza.



AD-Comp Kereskedelmi és Szolgáltató Kft.
H-1016 Budapest, Zsolt u. 8/A fsz. 4.
Telefon: +36 1 225-3787
Fax: +36 1 201-3841
E-mail: notebook@adcomp.hu
www.adcomp.hu

A kéziratokkal kapcsolatos tudnivalók

A KÉZIRATOK ELKÜLDÉSE A kéziratok teljes anyagát ábrákkal, táblázatokkal együtt két példányban a főszerkesztő címére (Prof. Dr. Bősze Péter, 1301 Budapest, Pf. 46. Tel/fax (36 1) 275-2172, e-posta: bosze@matavnet.hu) kérjük küldeni. Amennyiben erre a szerzőknek lehetőségük van, a kéziratok anyagát a számítógépes szerkesztés megkönnyítése és a szerkesztésből eredő hibaforrások csökkentése céljából egy megfelelően jelzett mágneslemezen (3 1/2 disk, IBM MS-DOS) is küldjék el. Mágneslemez helyett a kéziratok anyaga e-postán is küldhető. Az eredeti kézirat minden esetben szükséges. A kéziratokat kísérőlevéllel együtt kell küldeni.

KÍSÉRŐLEVÉL A kísérőlevél tartalmazza a szerzők nevét, a közlemény címét és a levelező szerző adatait (név, munkahely, postacím, távbeszélő, távmásoló, e-posta). A kísérőlevél 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 megjelentetése csak a szerkesztőség írásbeli beleegyezésével történhet. A levelező szerző a kísérőlevél aláírásával kijelenti továbbá, hogy a kézirat közlését a társszerzők a kéziratban foglaltak szerint jóváhagyták, a „személyes közlésbe” (personal communication) az idézett szerző beleegyezett, és hogy a szerzők a szerzői jogot átruházzák a szerkesztőségre.

A KÉZIRATTAL KAPCSOLATOS FORMAI KÖVETELMÉNYEK A kézirat formája feleljen meg a nemzetközileg elfogadott, Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Ann Intern Med 1988; 108:258-265) előírásoknak.

GÉPELÉS Ha a kézirat szövegszerkesztővel készült, a kívánt jelölések, pl. kiemelés, dőlt betű stb. a szövegszerkesztővel megoldhatók. Magyar ékezetes betűket használjunk. Hagyományos gépelés esetén kérjük a megfelelő részt aláhúzni és a szöveg szélén a kívánalmakat írásban megadni, pl. apró, félkövér vagy dőlt betű, aláhúzni stb. Gépelés vagy nyomtatás mindig csak egy oldalon történjék.

CÍMOLDAL A címlap tartalmazza a közlemény címét, alatta a szerzők teljes nevét, a szerzők munkahelyét (az osztály vagy intézet vezetőjének nevét nem kell külön megadni), egy 50 karakternél nem hosszabb, rövidített címet és a levelező szerző postacímét, telefonszámát.

MÁSODIK OLDAL A második oldal egy magyar nyelvű összefoglalót és 3-4 kulcsszót tartalmaz. A kulcsszavak csak az Index Medicus Medical Subject Headings szavai közül kerülhetnek ki. A harmadik oldalon az összefoglalónak és a kulcsszavaknak az angol nyelvű változatát kell megadni. Az angol nyelvű összefoglalóban szerepeljen a dolgozat angol címe és a szerzők neve is.

SZÖVEG Az eredeti közleményeket hagyományos módon: Bevezetés, Anyag és Módszer (vagy betegek és vizsgálat módszerek/kezelések stb.), Eredmények, Megbeszélés, Irodalom részre kell tagolni. Esetismertetés esetén a közleményt Bevezetés, Esetismertetés, Megbeszélés és Irodalom részre 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 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. Magyar Nőgyógy 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: Duszpod J, szerk. A szülészet és nőgyógyászat aktuális kérdései. Budapest, OTKI, 1982: 87.

Az irodalmi hivatkozások pontosságáért a szerzők felelősek. Ha a szerzők száma hat vagy annál kevesebb, az összes szerző nevét soroljuk fel. Ha hatnál több, csak az első hatét, és utána az „és mtsai” (idegen nyelvű közlemény esetén „et al”) kifejezést írjuk. Egyszavas folyóiratok nevét teljesen ki kell írni, egyébként a folyóiratok nemzetközileg elfogadott rövidítéseit alkalmazzuk, amelyet az Index Medicus tartalmaz. A Nőgyógyászati Onkológia rövidítése: Nőgyógy Onkol.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS A köszönetnyilvánítást az irodalom után írjuk. **TÁBLÁZATOK** A szövegben a táblázatok számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk, pl. (1. táblázat, Table 1). A táblázatokat a táblázat felett megszámozva, külön oldalon kérjük. A számozás után a táblázat címe következik. A táblázat alá rövid magyarázó szöveg kerül. Ide írjuk megfelelő jelöléssel a táblázatban előforduló rövidítések magyarázatát is. Más szerzőktől vett táblázatok csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők.

ÁBRÁK Mindig az eredeti ábrákat, fényképeket kell beküldeni két példányban. A szövegben az ábrák számozását megjelenésük sorrendjében, zárójelbe tett arab számokkal írjuk, pl. (1. ábra, Figure 1). Az ábrák hátoldalán vékony ceruzával vagy ragasztható cédulán tüntessük fel a sorszámtól, a szerző nevét és az ábra irányát kis nyíl segítségével. Kontrasztos, jó minőségű fekete-fehér fényképeket kell küldeni. Szükség esetén színes képet is elfogadjunk. A rajzolt ábrák fekete tintával fehér háttér előtt készüljenek. Az ábraaláírásokat külön lapon kérjük. Ebben az ábrán használt jelzések magyarázatát is adjuk meg. Más szerzőktől vett ábrák csak az eredeti szerzők vagy a szerzői jog tulajdonosának engedélyével idézhetők. A beküldött ábrákat csak a szerzők külön kérésére küldjük vissza.

MÉRTÉKEGYSÉG A mértékegységeket „méter rendszerben”, SI egységekben kell megadni.

RÖVIDÍTÉSEK A rövidítéseket a szövegben először jelentésük teljes kiírása után zárójelben adjuk meg, és csak ezután használjuk önállóan. Az összefoglalóban (Abstract) ne legyen rövidítés.

HELYESÍRÁS Törekedjünk magyar orvosi kifejezések használatára, az idegen kifejezéseket, amikor csak lehet, kerüljük el. Az orvosi kifejezések magyarítása kívánatos. Nem magyar eredetű szavak írása az eredeti írásmód szerint történjen. Magyaros helyesírással csak a köznyelvben meghonosodott (pl. krónikus, akut) szakkifejezéseket írjuk. Egyazon közleményben következetesen, egységesen kell alkalmazni a magyaros vagy a klasszikus írásmódot. Angol nyelvű szövegben az angol és az amerikai helyesírás is alkalmazható.

Instructions to authors

The original manuscript – together with a cover letter – must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bősze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary, Tel/Fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@axelero.hu). Authors are encouraged to e-mail their manuscripts or submit them on a floppy disk with adequate labeling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy printout must be sent (v.c.), as well. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, and is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any person cited as a source of personal communication has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decisions will be based on peer review.

Articles and any other material published in the *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* (Hu J Gynecol Oncol) represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors or the Publisher.

FORM OF A MANUSCRIPT

The *Hungarian Journal of Gynecologic Oncology* guidelines are based on instructions set forth in the **Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals** (Ann Intern Med 1988; 108:258-265).

TITLE PAGE The title page should contain the article title followed by the author's first, middle and last names, residence of the author(s) (the name of the head or director of the department or institution is not required), a short running head of not more than 50 characters, and the complete mailing address including e-mail and telephone numbers of the single author to whom correspondence should be sent. **Page 2** should contain a short abstract followed by 3 to 4 key words for index purposes.

TEXT Original articles should incorporate the following sections: Introduction, Patients and Methods, Results, Discussion and References. The organization of the text of review papers is up to the author(s). However, all articles should contain References. *Acknowledgements* follow the References. Pages should be numbered in succession, the title page being page one.

REFERENCES These should be numbered in the order in which they are cited in the text by Arabic numerals in brackets (1), (2-5). When the name(s) of the author(s) is in the text, the reference number comes right after it, e.g. *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 authors should be abbreviated according to the instructions of Index Medicus.

TABLES Tables are numbered consecutively using Arabic numerals in brackets (*Table 1*), in the order cited in the text. They should be typed double-spaced on separate pages and should be accompanied by a short caption. All abbreviations should be explained in a footnote.

FIGURES The original illustrations and line drawings should be submitted and numbered using Arabic numerals in brackets (*Figure 1*) consecutively as they appear in the text. Line drawings should be in black ink on a white background or clear glossy prints, with lettering of high standard and large enough to be legible when reduced. Color or black-and-white photographic prints must be glossy and provide sharp contrast. Color illustrations are accepted when appropriate. On the back of each illustration or on a label affixed to the back of each figure indicate the author's last name, figure number and the "top" with an arrow. Never use labels on color figures, and never use ink on the front or back of any figures. Captions should be on a separate page and should include the figure number and a brief description of the illustration. Explain all symbols used in the illustration. Scale bars (when appropriate) should be provided on the photographs. Figures that are reproduced from another published source require written permission from the authors and copyright holders. Submitted illustrations are returned on request only.

UNITS All measurements should be in metric, SI units.

ABBREVIATIONS Abbreviations must be written in full when first mentioned in the text.

SPELLING Both American and English spelling are accepted.

EDITORIAL ASSISTANCE This courtesy will be extended to authors who have difficulty with the English language. Corrected manuscripts will be returned to the authors for their approval. The aim of the English Language Editorial Service is to ensure a uniformly high standard of presentation for all published material.

ADVERTISEMENT For information about advertising in the Hungarian Journal of Gynecologic Oncology, please contact the Editor-in-Chief (Péter Bősze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary, Tel/Fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@axelero.hu).

AVON

Ami a szívemen, az a számon

**Szívügyünknek érezzük
az emlőrák elleni küzdelmet!**

Ha most akciós ajakrúzt vásárol,
200 forinttal támogatja
a mellrák ellen folytatott harcot.

Új krémes, selymesen sima
Avon Color hidratáló formulájú
rúzsaink jóízű, ragyogó
mosolyt varázsolnak ajkaira.



Mivel az Avon termékek boltban nem kaphatók,
küldje vissza ezt a kupont, és mi elküldjük Önnek
legújabb katalógusunkat.

46

Vezetéknév _____

Keresztnév _____

Lakcím _____

Telefonszám _____

Ha érdekli a tanácsadónői munka, kérjük, x-elje be a négyzetet! ☐

Avon ügyfélszolgálat: 06 28 530 078

Címünk: Avon 1439 Budapest, Pf. 626

www.avon.hu



Beszéljünk róla!

Kállay Bori



VOLVO
for life



ÉLETERŐ

A VOLVO
S60

VOLVO S60. BÁRHOL VAN, ERŐT SUGÁROZ. BÁRMERRE SZÁGULD, MEGELŐZI VERSENYTÁRSAIT, HA KEDVE TARTJA. TÖKÉLETESEN HANGOLT SPORTFUTÓMŰVE KORLÁTLANUL ÁTVISZI AZ ÚTRA AZ ERŐTŐL DUZZADÓ 250 LE-S TURBÓMOTOR* NYOMATÉKÁT. DINAMIZMUST ADUNK A BIZTONSÁGHOZ. SPORTOS KIHÍVÁS VÁLLALKOZÓ SZELLEMŰ VEZETŐKNEK: **WWW.VOLVOCARS.HU**. TÖVÁBBI INFORMÁCIÓÉRT HÍVJA A VOLVO-INFO VONALAT A 238 8150 SZÁMON, ILLETVE LÁTOGASSON EL MÁRKAKERESKEDÉSEINKBEI

*VOLVO S60 T5

CÉLKITÜZÉS ÉS INFORMÁCIÓ A **Nőgyógyászati Onkológia** a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja. Azaz a céllal jött létre, hogy a nőgyógyászati onkológiának, a szülész-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** megjelentetése az orvostudománynak ezen a területén a haladó világhoz történő felzárkózásunkat jelenti. A szakmai célkitűzések mellett a magyar orvosi nyelv művelése, jobbítása is a lap alapvető feladata.

A **Nőgyógyászati Onkológia** a női nemi szervek, az emlők és a határterületek daganatos megbetegedéseivel, valamint az ezekhez kapcsolódó általános, elméleti és gyakorlati kérdésekkel foglalkozik. Tártyalja továbbá a nőgyógyászati onkológiát, mint szakmát, beleértve a szervezési, a képzési és az anyagi megfontolásokat is. A lap eredeti összefoglaló és szerkesztőségi közleményeket, esetiismertetéseket és beszámolókat közöl. Különös hangsúlyt fektet a képzésre, amelyet nemcsak elméleti, de gyakorlati szinten is meg kíván valósítani. Orvostörténeti ismereteket ad annak tudatában, hogy nincs jelen és jövő

SCOPE AND INFORMATION With the rapid advances of radical surgery, clinical technologies, anesthesia, modern blood banks, antibiotics, medical oncology and radiotherapy, and with the explosion of molecular biology, it has been recognized that the usual training of gynecologists-obstetricians was insufficient to provide optimal care for patients with malignancies of the female genital tract and breast cancer. This recognition has led to the development of the subspecialty of gynecologic oncology with board certification in many countries worldwide.

Since the establishment of our specialty, a plethora of information has been accumulated with the recognition that in the rapidly expanding field of gynecologic oncology it is becoming almost impossible to be up-to-date with issues of concern. The spectrum of gynecologic oncology is broadening each day and includes among others advanced surgery, fundamental understanding and practice of drug and radiation therapy and an in-depth knowledge in pathology and molecular biology. The gynecologic oncologists should keep pace with these exciting basic and clinical advances. The explosion of scientific information brought about by molecular and cellular biology should be reflected in patient's care at bedside. Cancer treatment and molecular biology cannot be separated any longer. These are some of the major reasons of establishing national and international journals devoted to gynecologic oncology.

In Hungary, gynecologic oncology has been officially recognized as a specialty of obstetrics and gynecology. This was followed by the foundation of the Hungarian Society of Gynecologic Oncology in 1991. During the last 5 years, there has been a growing need for a national venue for publications focusing on clinical and basic gynecologic oncology, thus, the foundation of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** with the aim of providing a sole forum for gynecologic oncology in Hungary. The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is the official journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will provide a national archive to high quality papers that deal with tumors of

a gyökerek ismerete nélkül. Társasági hírek, kritikák, megemlékezések, események ismertetése és más hírmondás a folyóirat szerves részét képezik. Határterületi kérdések és beteg tájékoztatók szintén a célkitűzések közé tartoznak. A **Nőgyógyászati Onkológia**, mint a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának hivatalos lapja, a Társaság állásfoglalásait, hírleveleit és más kiadványait is közli.

A felkért közlemények kivételével minden közlést két bíráló véleményez. Ennek alapján a **Nőgyógyászati Onkológia** is az ún. „bírált” (peer-reviewed) folyóiratok közé tartozik. A bírálók javaslatot tesznek módosításokra és a közlemény elfogadására vagy elutasítására, amelyet a szerkesztőség messzemenően figyelembe vesz. A bírálók személyét nem fedjük fel. A **közleményekben megfogalmazott vélemények, javaslatok nem a szerkesztőség, hanem a szerzők véleményét, állásfoglalását jelentik.**

A **Nőgyógyászati Onkológia** alapvetően magyar nyelvű. A kis népek létezésére azonban megköveteli a kétnyelvűséget, ezért a lapban a közlemények összefoglalóját és a fontosabb adatokat angol nyelven is ismertetjük. Elfogadjunk angol nyelvű közleményeket, egy-egy nemzetközi rendezvény előadásait pedig teljes egészében angolul adjuk közre.

female genital tract and related organs, and with the benign and malignant diseases of the breasts. Reports of investigations relating to any aspect of these fields, including etiology, epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, follow-up and basic science will be considered. Such contributions may come from any of the disciplines with interests in gynecologic oncology.

The **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** will publish original articles, invited reviews, brief reports, papers focusing on the history and on the professional aspect of the specialty, news, comments, critique, book reviews and letters. Education with particular emphasis on continuing medical education is one of the major aims of the journal.

The language of the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** is basically Hungarian. However, papers written in English will also be accepted.

The original manuscript together with a cover letter must be submitted to the Editor-in-Chief (Péter Bösze, M.D., 1301 Budapest, P.O.Box 46, Hungary. Tel/fax (36 1) 275-2172, E-mail address bosze@matavnet.hu). The authors are encouraged to e-mail their manuscript or submit the article on a floppy disk with adequate labelling and information (3 1/2 diskette in IBM MS-DOS). In either case, an accurate hard-copy print-out must accompany. The Editor-in-Chief requires the original manuscripts and the cover letters. By signing the cover letter, the authors certify that the same work has not been published, that it is not under consideration for publication elsewhere, that its submission for publication has been approved by all of the authors, and that any person cited as a source of personal communication has approved such citation. By signing the cover letter, the authors transfer the copyright to the Publisher. Manuscript decision will be based on peer review.

Articles and any other material published in the **Hungarian Journal of Gynecologic Oncology** represent the opinions of the author(s) and should not be construed to reflect the opinions of the Editors and the Publisher.

