

# NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

Official Journal of the Hungarian Society of Gynecologic Oncologists  
and the Hungarian Society of Cervical Pathology and Colposcopy

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

## CONTENTS

REVIEW ARTICLES	<b>The connective tissue of the tumor stroma</b> <i>V. Lilla Lukács</i>	55
	<b>Targeted biological treatment in the adjuvant therapy of breast cancer</b> <i>István Láng MD., Erika Hitre MD.</i>	91
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	<b>Diagnosis and therapy of urinary dysfunction (10)</b> <b>Urinary injuries in gynecologic surgery</b> <i>Péter Bősze MD., László Pálfalvi MD.</i>	107

# ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

## A daganatok kötőszöveti felépítése

LUKÁCS LILLA VANDA, NEGYEDIK ÉVFOLYAMOS ORVOSTANHALLGATÓ

*Krompecher-pályázat 2006, Semmelweis Egyetem Budapest*

### ELŐSZÓ

*Kulka Janina dr.*

A Magyar Patológus Társaság és a Magyar Onkológus Társaság évtizedek óta minden évben meghirdeti a Krompecher Ödön emlékére alapított Krompecher-pályázatot orvostanhallgatók számára. A két tudományos társaság évről évre igyekszik olyan témát kiírni, amely az onkopatológia legújabb kutatási eredményeinek tanulmányozását teszi szükségessé a pályázaton induló hallgatók számára. A pályamunka egy legfeljebb 80 oldalas, jelíges dolgozat, amelyet a két társaság kijelölt tagjai értékelnek. A díjakat minden évben az első Országos Metszetkonzultáción, februárban a két társaság elnökségének képviselői adják át.

A pályázók száma évről évre változik, a téma nehézségétől, a hallgatók lelkesedésétől függően. A 2006-ra meghirdetett pályázat nagyon nehéz és ugyanakkor a daganatkutatók számára egyre inkább érdekessé váló terület tanulmányozását tűzte ki célul: A daganatos stroma volt a pályamunka témája. A megadott határidőre egyetlen pályamunka érkezett. A „Cseresznye” jelígjű dolgozat a bírálóbizottság véleménye szerint magas színvonalú, körültekintően és gondosan megírt, részben saját vizsgálatok kezdeti eredményeit is tartalmazó munka, éppen ezért első díjra, sőt, közlésre is érdemes.

A pályamunka szerzője IV. éves orvostanhallgató, a II. sz. Patológiai Intézet tudományos diákköröse. A pályamunka elkészítésében segítettek: Dr. Farkas Andrea, Dr. Kulka Janina, Dr. Szász A. Marcell, Dr. Tökés Anna-Mária. A részletes bírálatot Dr. Kovalszky Ilona készítette.

*Levelezési cím:*

**Lukács Lilla Vanda**  
Semmelweis Egyetem  
II. sz. Patológiai Intézet  
1091 Budapest, Üllői út 93.  
E-posta: lilla.lukacs@gmail.com

### TARTALOMJEGYZÉK

- I. Bevezetés
- II. Mesenchymalis sejtek a daganat kötőszövetes alapállományában
  1. Fibroblastok és myofibroblastok
  2. A daganat endothelsejtjei
  3. A daganathoz társuló makrofágok
  4. Egyéb gyulladásozó sejtek
- III. A sejt közötti állomány (extracelluláris matrix)
- IV. Sejtes elemek a kötőszövetes alapállományban és a daganatsejtek közötti kölcsönhatás
  - A daganat által gerjesztett érújdonképződés
  - A daganat által gerjesztett nyirokér-újdonképződés
- V. Matrixfehérjék és a daganatsejtek közötti kölcsönhatás
- VI. Daganatnövekedés, invázió, áttétképzés
- VII. Újfajta megközelítés a daganat gyógyításában: „nemcsak a daganatsejteket, a stromát is kell kezelni!”
- VIII. Emlődaganatok kötőszövetes alapállományának jellegzetességei
- IX. Összefoglalás

Utószó

Irodalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke

„A kutatás azt jelenti, hogy kimerészkedünk az ismeretlenbe abban a reményben, hogy találunk valami új hazavihetőt. Ha tudjuk, hogy mit szándékozunk tenni, sőt azt is, hogy mit fogunk találni, akkor az egyáltalán nem kutatás, csak egy tiszteletreméltó foglalkozás.”

*Szent-Györgyi Albert*

**BEVEZETÉS** Míg száz évvel ezelőtt a járványok jelentették a legjelentősebb népbetegséget, addig ma egyre több tumoros beteg szorult ellátásra, így az orvostudomány egyik fontos területe az onkológia. A szív- és érrendszeri megbetegedések után a daganatok foglalják el a második helyet a halálokok listáján a fejlett országokban. A kórisme szempontjából fontos a daganatok minél jobb megismerése és elemzése klinikai, patológiai és molekuláris biológiai szempontok alapján.

A daganatkutatás évtizedek óta a tudományos érdeklődés középpontjában áll. Sokáig a tumorokat főleg genetikai szempontból vizsgálták és a fenotípus-változással magyarázták a betegséget. Manapság viszont már elfogadott az a tény, hogy a daganat kötőszövetes alapállománya nagymértékben hozzájárul a tumorok kialakulásához, így a klinikai és patológiai kutatások célpontja lett.

A különböző rosszindulatú daganatok kialakulásának folyamata, kórszövettani jellemzőik már egyre jobban ismertek, azonban a tumorsejtek és azok környezete, az ún. neostroma (újdonképzett kötőszövetes alapállomány) közötti kölcsönhatások mind a mai napig kiterjedt kutatás tárgyát képezik.

Az alapállományba jutva a daganatsejtek úgy alakítják a mesenchymalis sejtek működését, hogy azok olyan extracelluláris matrixot (ECM, sejt közötti állomány) állítsanak elő, mely összességében elősegíti a daganatsejtek invázióját.

Kísérletek folynak olyan specifikus gyógyszerek kifejlesztésére, melyek a neostromára hatva lehetővé tehetik a daganat további terjedésének megakadályozását és a betegek gyógyulását.

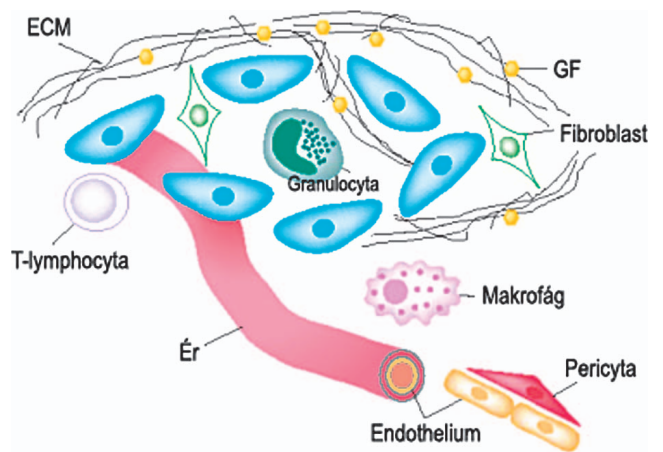
Általánosan elfogadott, hogy a tumoroknak éppúgy, mint az összes élő szövetnek, szüksége van oxigénre és tápanyagellátásra. A daganat érújdonképződése (neoangiogenezis) az angiogenezis-aktivátorok és -inhibitorok egyensúlyának felborulásával kezdődik még az invazív daganat kialakulása előtt, dysplasiában vagy in situ rákban.

A daganat érújdonképződésének szabályozásában számos tényező meghatározó (növekedési faktorok, ECM-molekulák, sejtadhéziós molekulák és egyéb mediátorok). Érzékeny pontja a tumorszövetnek a megfelelő érellátottság, ezért az érújdonképződésre és a már meglévő erekre célzott kezelés is hatékony lehet.

**MESENCHYMÁLIS SEJTEK A DAGANAT KÖTŐSZÖVETES ALAPÁLLOMÁNYÁBAN** A daganatszövet olyan összetett szövet, melyet a daganatsejtek és azok mikrokörnyezete közötti folyamatosan változó kölcsönhatások tartanak fenn. A tumorsejtek mikrokörnyezete (stroma) mesenchymalis eredetű sejtekből (fibroblastok, myofibroblastok, hízósejtek, endothel és gyulladásosejtek), a felsorolt sejtek által termelt fehérjékből szerveződő ECM-ből és erekből áll. (1. ábra)

A stroma mennyisége és minősége adott daganattípusra jellemző lehet. A stroma már a rákelelő állapot rákká válásában is fontos, és elemei az alaphártya (membrana basalis) elpusztítása előtt kapcsolatot hoznak létre a daganatsejtekkel (1).

Az irodalomban egyre jobban előtérbe kerül az a megállapítás, hogy az ép stroma már a rák megelőző elváltozások sejtjeit is befolyásolja: a mikrokörnyezet változása (pl. gyulladás) indítja el a szövetátépítést és a daganatok kialakulását. Erre példa az



1. ábra. A szolid daganatok sejt felépítése sematikusán: daganatsejtek (kék), a stromában fibroblastok, endothelsejtek, pericyták és gyulladásosejtek (T-lymphocyták, granulocyták és makrofágok). A stromasejtek változatos funkciókat töltenek be. A fibroblastok olyan extracelluláris mátrix-fehérjéket termelnek, melyek mechanikai támaszt nyújtanak (kollagén). A daganatszövetet ellátó ereket szabályoz endothel béleli. A haemopoetikus stomasejtek növekedési faktorokat termelnek (growth factor/GF), a makrofágok eltakarítják a sejt-törmelékét. (17)

a megfigyelés, miszerint a TGF $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ) fibroblastokra gyakorolt hatásának kiesése gyomor- és prosztatákhoz vezet, tehát gyomorban és prosztatában a TGF $\beta$  megtartott szöveti szintje kivédi a daganatkeltő hatást a szomszédos hámban (2). Másrészt a tumor módosítja a környezetét, a stromasejteket számára kedvező, aktivált állapotban tartja.

**A FIBROBLASTOK ÉS MYOFIBROBLASTOK** A legtöbb daganat stromájában a sejtek nagy része fibroblast és myofibroblast, azonban még nem teljesen tisztázott, hogy hogyan járulnak hozzá a daganat növekedéséhez.

A tumorhoz társuló fibroblastok (TAF, tumor associated fibroblast) formájukban egységes, ám működésükben meglehetősen eltérő mesenchymalis sejtcsoportot alkotnak. Vannak közöttük helyhez kötött matrixot képzők és/vagy matrixbontók, míg mások progenitorsejtek (fibrocyták), kontraktilis sejtek (myofibroblastok) vagy az érpályához kötődő pericyták. A fibroblastok számos növekedési faktort, citokint, kemokint és matrixbontó enzimet termelnek, és képesek a helyi immunválaszt befolyásolni. A legtöbb vizsgálat szerint a TAF-oknak a daganat számára kedvező hatásai vannak. In vitro kísérlet szerint a kevésbé rosszindulatú daganatsejtek és fibroblastok együttes beadása megnövelte a daganat aktivitását (3).

A VEGF (vascular endothelial growth factor, vaszkuláris endotheliális növekedési faktor) és a bFGF (basic fibroblast growth factor, bázikus fibroblast növekedési faktor) gyakran kimutatott, endothelsejteket serkentő növekedési faktorok. A daganatsejtek, a makrofágok és a fibroblastok termelik a VEGF-t, és szerepük van a daganat által kiváltott érújdonképződésben (angiogenezis, lásd később). Az érképződés gátlása, mint kezelési

lehetőség, már felmerült, és számos gátlót ki is fejlesztettek: ilyenek többek között az anti-VEGF ellenanyagok is. Mostanában vált nyilvánvalóvá, hogy a hatásos immunterápia elsőként a daganat stromájára hat, és emellett megakadályozza a daganatos angiogenezist is.

Újabb in vitro megfigyelések arra mutatnak rá, hogy az egyik fibroblast-frakció, a (pl. emlőrákból izolált) TAF-ok, jobban elősegítik az emlőrákos sejtek növekedését és az angiogenezis fokozódását, mint a daganat környezetéből vett hasonló sejtek (4). A TAF-ok jellegzetes elrendeződést mutatnak a daganat neostromájában: gyakran és nagy számban a daganatok invazív frontjában jelennek meg.

A TAF-ok egy nagy csoportját a myofibroblastok alkotják. A myofibroblastok a simaizomsejtek- és a fibroblastok tulajdonságait ötvözik, éppen ezért „aktivált fibroblastok”-nak is nevezik őket. A myofibroblastok nagy mennyiségű  $\alpha$ SMA-t ( $\alpha$ -simaizom-aktin) termelnek, tehát kontraktilitási képességgel jellemezhetők (5). A myofibroblastokat tartják a legjelentősebb stromasejteknek a szövetkontrakcióval és -átépüléssel (sejtszaporodás és differenciáció) járó reaktív léziók esetében. Ilyenek például a sebgyógyulás, embriogenezis, cirrhoticus májkárosodások, hypertrophiás heg, idiopathiás tüdőfibrosis, pulmonális hypertonia, scleroderma, cataracta, a méhnyak-, a petefészek-, a vastagbél- és a bőr hámdaganatai, valamint a sugárkezelést követő fibrosis (1, 6).

A daganatstroma, valamint a fent említett, nagy mennyiségű myofibroblastot tartalmazó, szövetösszehúzóással és -átépüléssel járó folyamatok közötti feltűnő szövettani hasonlóság további kérdéseket vet fel:

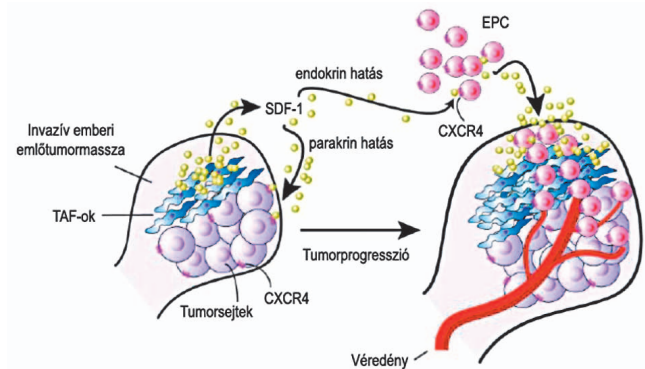
- Milyen szerepük van a myofibroblastoknak a daganat angiogenezisében, illetve ezen sejtek tudják-e közvetlenül serkenteni a daganatsejtek növekedését?
- A daganatstromában jelen lévő myofibroblastok azonosak-e sebgyógyulásban találtakkal?
- A daganatstroma myofibroblastjai rendelkeznek-e valamilyen „tumorspecifikus markerrel”, melyek alapján megkülönböztethetők lennének? (5).

1999-ben *Tlsty és Cunha* (7) kísérletben prosztatárákból és egészséges prosztatából izolált fibroblastokat hasonlítottak össze. A kutatócsoporttól származik a korábban tárgyalt „tumor associated fibroblast” elnevezés is (TAF vagy CAF). Mindkét, a prosztatárákból illetve egészséges prosztata szövetből származó fibroblastokat egészséges prosztata-epithelsejtekkel keverték össze és immundeficiens egérbe oltották. A TAF-ok, a normál fibroblastokkal ellentétben, hatékonyan ingerelték az egyébként egészséges hámsejteket, daganatot képeztek. Ezen vizsgálati eredmény kapcsán további kérdések merülnek fel:

- Hogyan sikerült a TAF-oknak a megfigyelt tumornövekedést elérni?
- A TAF-ok mutatnak-e myofibroblast-jellegzetességeket?
- Vajon a TAF-ok a daganatfejlődés folyamán a prosztata normál fibroblastjaiból alakultak át?

A további kutatások azt az eredményt hozták, hogy az emlőrák fibroblastjai számtalan fontos funkcionális vonatkozásban különböznek a nem daganatosaktól és az eltávolított emlőszövetekből nyert fibroblastoktól:

- a TAF-ok között több az olyan myofibroblast, mely magas  $\alpha$ SMA expressziót mutat és erősebb kontraktilitási képességgel rendelkezik.
- a TAF-ok humán emlőrákos sejtekkel történő vegyítése során erekkel sűrűn átszőtt daganatszövet jelent meg, míg normál fibroblastok esetében szegényebben erezett daganat jött létre.
- a daganatstromában jelenlévő myofibroblastok nagy mennyiségben termelnek SDF1-et (stromal cell-derived factor-1, stromasejt eredetű faktor-1 vagy más néven CXCL12). Az SDF1-nek központi szerepe van a tumor növekedésében és az érújdonképződésben: hatását nemcsak a daganatsejten levő receptorán (CXCR4) keresztül éri el, hanem a keringő endothelsejt-előalakok (endothelial progenitor cell, EPC) tumorhoz vonzásával újabb angiogenezist is előidéző. (2. ábra)

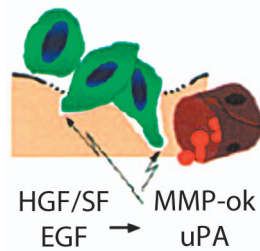


2. ábra. A tumorstroma myofibroblastjainak angiogenezist és daganatnövekedést kiváltó hatása stromasejt-eredetű faktor-1-en (SDF1) keresztül (5)

Ezen felül nem daganatos állapotokban, pl. oxigénhiányos sérüléseknél az endothelsejtek és a fibroblastok helyileg magas SDF1-koncentrációt hoznak létre, ami odavonzza a CXCR4-receptort kifejező, keringő progenitorsejteket (EPC, HPC [hematopoietic progenitor cell / haemopoietikus őssejt]), ezzel elintéve a sebgyógyulást (8).

Ez a folyamat szembevetően meggyezik a daganatstromában észlelt, myofibroblastok által SDF1-közvetített reakcióval, azonban a daganatok esetében a CXCR4-receptor fokozott kifejeződése rossz kórjósáttal és fokozott növekedéssel jár együtt: egérkísérletben felgyorsította az elsődleges daganat növekedését, a ráksejtekből történő kiiktatása pedig megállítja az emlőrák növekedését (9). (3. ábra)

A myofibroblastok a rák megelőző elváltozás kötőszövetes állapotában röviddel az alaphártya áttörése előtt jelennek meg. A daganatszövetben talált myofibroblastok jeleltősen



3. ábra. Az alaphártya áttörésében szerepet játszó faktorok: A HGF/SF (hepatocita növekedési faktor/szóródási faktor) és EGF (epidermális növekedési faktor) hatására a tumorasszociált fibroblastok és az endothelsejtek szerin-proteázokat, matrix-metallo-proteinázokat (MMP2, -9) és urokináz plazminogén aktivátort (uPA) szecernálnak. Ezek az enzimek lebontják a bazálmembránt, a tumorsejtek (zöld) be tudnak jutni a subepithelialis ECM-ba, amit ugyancsak lebontanak, így a sejtek a mélyebb szövetek felé migrálhatnak. Az érbetörésben is ezeknek a faktoroknak van szerepük (10)

képesek összehúzódní, és elősegítik az új erek képződését, aminek háttérében az ECM felszaporítása, növekedési faktorok és citokinek termelődése, az epithelsejtek stimulációja áll (10).

A myofibroblastok a sejt túlélését és vándorlását szolgáló IGF-et (insuline-like growth factor, inzulin-szerű növekedési faktor) és HGF/SF-t (hepatocyte growth factor/scatter factor, hepatocita növekedési faktor/szóródási faktor) is képeznek. Az elsődleges gyomor-bél rákokban, gastrinomákban és pajzsmirigyrákban az IGF1-receptor nagymértékű keletkezése összefügg az áttétképzéssel (11).

A HGF/SF a MET-protoonkogén által kódolt cMet transzmembrán receptora. A cMet felszaporodását sokféle emberi daganatban leírták. Figyelemre méltó, hogy a kóros (mutáns) fibroblastok nagy mennyiségű HGF/SF-t állítanak elő, amivel parakrin úton az endothelsejtekre hatva, elősegítik a daganatfejlődést (10).

A myofibroblastok az érképző hatású FGF2 (fibroblast growth factor / fibroblast növekedési faktor) és VEGF, valamint a proinflammatorikus hatású IL1,6,8 (interleukin), TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  / daganatelhálási faktor- $\alpha$ ) molekulák, növekedést elősegítő faktorok (TGF $\beta$ ) segítségével jutnak a daganatba, hozzájárulnak a szomszédos daganatsejtek túléléséhez, gyarapodásához és inváziójához, összességében tehát az áttétképzéshez (4). Amikor az egér-fibroblastok TGF $\beta$  II-es receptorát önállóan bénítjuk, a megfelelő epithelsejtek átalakulása nélkül is prosztata- és gyomorrák alakul ki (2).

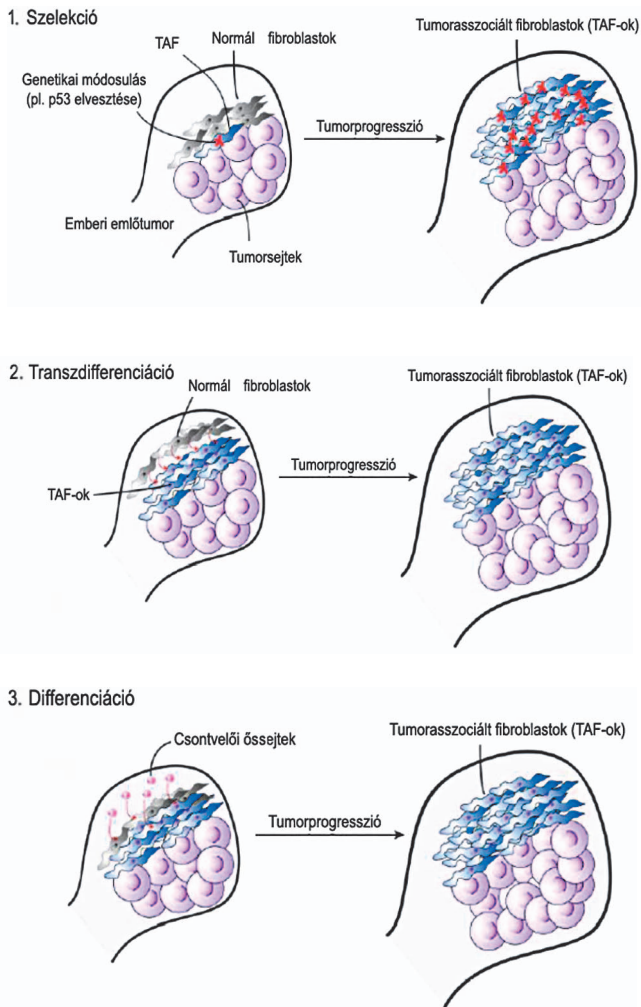
A TAF-ok a makrofágokat a daganathoz vonzó kemotaktikus faktorokat bocsátanak ki: monocita kemotaktikus fehérje-1 (MCP1, monocite chemotactic protein-1), kolóniastimuláló faktor-1 (CSF1, colony stimulating factor-1), granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF, granulocita-colony stimulating factor). Több vizsgálat szerint a ráksejtek normál fibroblastokat vonzanak a daganathoz, arra készítetik őket, hogy myofibroblasttá alakuljanak, ami a daganat további fejlődését szolgálja. A ráksejtek használják az odavonzott immunsejteket, főleg a

makrofágokat, és a B-lymphocytákat: ezek ahelyett, hogy elpusztítanák őket, még elő is segítik a növekedésüket (5, 12). Igaz ugyan, hogy a TAF-ok kezdetben a daganatsejtek hatására tettek szert myofibroblast-szerű- és a daganat számára kedvező tulajdonságokra, később már nincs szükségük további hatásra ahhoz, hogy megtartsák ezen jellegzetességeiket. Hogy ezt hogyan érik el, nem tudjuk biztosan. Azt sem, hogy a daganatfejlődés folyamán történik-e olyan genetikai és/vagy epigenetikai módosulás, amely ezeket a fenotípusokat kölcsönzi nekik.

Egyes beszámolók arról szólnak, hogy emlőrákból mikrodisszekcióval nyert stromarészletek jelentős genetikai módosuláson mentek keresztül, szomatikus mutációkat és LOH- (loss of heterozygosity) kromoszómaregiókat tartalmaznak (13). A közelmúltban megjelent egyik cikk szerint a p53-allévesztett stromafibroblastoknak kiválasztódási előnyük van a daganatfejlődés alatt, ami egy erősen proliferáló kötőszövetes alapállományt eredményezett (14). Ezzel ellentétben egy másik vizsgálat szerint nincs kimutatható genetikai módosulás a emlőrákból izolált myofibroblastokban (15).

MILYEN SEJTEK LEHETNEK A TAF-OK PREKURZORAI? A tudományos érdeklődés középpontjában áll a TAF-ok eredete, s a sejtek előalakjainak tanulmányozása is (4. ábra). Egyes szerzők szerint a TAF-ok főleg az ép, daganatmentes szövetekben már meglévő fibroblastok myofibroblastokká történő átalakulásával jönnek létre (10). További szerzők más sejtekből eredeztetik őket: az erek simaizomsejtjei, pericyták, preadipocyták, csontvelői őssejtek és még maguk a daganatsejtek is mint lehetséges elősejtek szerepelhetnek kialakulásukban (6). Mivel a TAF-ok nem gyakran mutatnak kariotípus-módosulásokat, és ők maguk nem rosszindulatúak, egyes szerzők szerint kizárható, hogy a ráksejtekből jönnének létre epithelialis-mesenchymalis átalakulással (EMT, epithelial-to-mesenchymal transition) (5).

*Orimo és Weinberg* (5) vizsgálataik során választ kerestek arra, hogy a TAF-ok vajon már meglévő normál fibroblastokból – valószínűleg a rákos mikrokörnyezet hatására – alakultak-e át. Az általuk elvégzett kísérletben emberi emlőből vett normál fibroblastokat vegyítettek ugyancsak emberi emlőrákos sejtekkel. Az így nyert sejtelegyet beadták immundeficiens egér bőre alá. Mikor az egérben kifejlődött emberi emlőtumorból kivonták a fibroblastokat, azt találták, hogy azok rosszindulatúvá váltak (TAF), nagy mennyiségű SDF1-et termelnek, s az  $\alpha$ SMA-kifejeződés mérése szerint többségük myofibroblast. A malignus TAF-okat később kevésbé rosszindulatú, jól differenciált daganatsejtekkel vegyítették, és megfigyelték azok rosszindulatú átalakulását. Az eredményeket a munkacsoport korábbi kísérleteinek (4) eredményeivel összevetve arra a következtetésre jutottak, hogy a kísérletesen, in vitro előállított TAF-ok nagy hasonlatosságot mutatnak az emlőrákból nyert TAF-okkal. Tehát a normál szövetben jelenlévő fibroblastok a daganat kialakulása és a növekedése során olyan fenotípusra tehetnek szert, mely speciális funkciókkal rendelkező, daganathoz társuló fibroblastok kialakulásához vezet.



4. ábra. Három lehetséges modell a fibroblast-TAF kialakulására (5): **4/1.** Genetikai módosulás (pl.: a p53 elvesztése) egy kisebb fibroblast- vagy progenitorsejt-populációban szelektációs előnyt jelenthet számukra. **4/2.** Olyan normál szövetből származó fibroblastok, melyeket a tumorhoz vonzott a SDF-1, transzifferenciációval TAF-tá alakulhatnak, a genetikai állomány megváltozása nélkül. Mivel a sebgyógyulásban hasonló folyamatok játszódnak le, feltételezhető, hogy a TAF-ok esetleg azonosak a sarjszövetben és az idült gyulladásban megjelenő myofibroblastokkal. Ezen az alapon a TAF-ok poliklonálisak lennének, így a DNS klonális vizsgálattal könnyen különbséget lehetne tenni ezen alternatív mechanizmusok között. **4/3.** A harmadik elképzelés szerint a tumorstroma myofibroblastjai keringő csontvélői progenitorsejtekből differenciálódnak. (15). Az irodalomban beszámolnak olyan tervezett vizsgálatokról is, melyeknek tárgya a különféle epigenetikus, illetve genetikai módosulások kimutatása a TAF-populációkban, hiszen ezek más tumorokban is megjelenhetnek. További vizsgálatok tárgyát képezheti azoknak a géneknek és a jelátviteli útvonalaknak a felderítése, melyek felelősek lehetnek TAF-fenotípusért, illetve ezen génmódosulások vizsgálata más szervek tumoraiban lévő fibroblastokban is (pl.: prosztata, colon, tüdő).

A fibroblast-myofibroblast TAF-okat létrehozó átalakulási folyamatának molekuláris hátteréről egyelőre keveset tudunk: A daganatsejtek a fibroblastburjánzást és a fibroblast-myofibroblast átalakulást úgy fokozzák, hogy TGF $\beta$ -t termelnek és a PDGF-fel (platelet derived growth factor, vérlemezske eredetű növekedési faktor) ugyanerre ösztönzik a makrofágokat is. A TGF $\beta$  kis koncentrációban kemotaktikus hatású, nagy töménységben elindítja a fibroblast-myofibroblast átalakulást (6, 16).

**A DAGANAT ENDOTHELSEJTJEI (TEC)** A normál véredényeket bélelő endothelialis sejtek feladata a következő: szabályozzák a gáz- cserét, a folyadékok-, tápanyagok- a sejtek szabad mozgását az érpálya és a szövetek között. Az endothelium sejtjeivel rokon sejtcsoportot alkotnak a pericyták (Rouget-sejtek vagy adventitiasejtek), melyek finom nyúlványú, összehúzódásra képes, mesenchymalis sejtek a kiserek körül (17).

Az epithelialis és az endothelialis sejteket az alaphártya választja el a stromától. Az endothelsejtek létfontosságúak a daganat fejlődéséhez, hiszen nélkülük nincs érújdonképződés. A daganat endothelialis sejtjei (TEC, tumor-endothelial cell) olyan sejt felszíni receptorokat és faktorokat képeznek, amelyek autokrin módon serkentik a saját növekedésüket. Ráadásul, a daganatsejtek is hatnak az endothelsejtekre, megfelelő parakrin növekedési faktorok elválasztásával, és ugyanígy működik ez visszafelé is.

A daganat egy olyan környezetet biztosít az ereknek, mely gazdag proangiogenetikus faktorokban és gyulladáscsökkentő citokinekben. Ezek arra készítik a TEC-eket, hogy hypoxiás stresszjelzőket, növekedési faktor-receptorokat és ez idáig ismeretlen endothel-sejt-antigéneket képeznek, vagy felülszabályozzák azok aktivációját és proliferációját.

A VEGF és a bFGF gyakran kimutatott, endothelsejteket serkentő növekedési faktorok. A daganatsejtek, a makrofágok és a fibroblastok termelik őket, és nagy szerepük van a daganat által gerjesztett érújdonképződésben (18).

- VEGF: érképződési növekedési faktor, amely a legtöbb daganatban túlermelődik. A daganatsejtek genetikai változások és oxigénhiányos körülmények között termelik, és kódolják receptorait (VEGFR1, VEGFR2). A VEGFR1 kizárólag TEC-en felülszabályozott, a VEGFR2 nemcsak az endothel-sejteken, hanem hypoxiában a T-sejteken is jelen van (19).
- A TGF $\beta$ <sub>1</sub>,  $\beta$ <sub>3</sub> járulékos receptoraként működő CD105 (endoglin): ellensúlyozza a TGF $\beta$ <sub>1</sub> gátló hatását (20), képződése csak a TEC-eken éri el az immunrendszer szempontjából meghatározó mennyiséget.

Emlő-, prosztata-, gyomor-, vastagbél- végbél-, vese-, méhnyak-, méhnyálkahártyarakokban, melanómában és glioblastomában TEC-hez kötött CD105 fokozott expresszióját lehet megfigyelni. Mennyisége meghatározza, hogy mennyi ér szöveti át a daganatot, emelkedett szintje rossz kórjelzés (21).

**A DAGANATHOZ TÁRSULÓ MAKROFÁGOK** A makrofágok fontos szereplői a gyulladásnak, a sebgyógyulásnak és a szövetátépülésnek. Antigénbemutató képességük meghatározó a sejt immunválaszban, cytotoxikus módon pusztítják el a sejteket.

A kötőszövetes alapállomány sejtjei közé tartoznak az immunrendszer sejtjei is: a daganathoz társuló makrofágok (TAM) és a daganatot beszűrő lymphocyták (TIL, tumor infil-

trating lymphocyte). Ezek a sejtek a venulákon keresztül lépnek ki a kötőszövetes alapállományba a különböző adhéziós molekulák (L-szelektin, integrinek ICAM, intercellular cell adhesion molecule / sejt közötti sejtadhéziós molekula) segítségével, melyeket azonban a daganatsejtek gátolni tudnak, pl. bFGF-fel és TGF $\beta$ -val.

A tumorsejtek sérülése és a szöveti hypoxia odavonzza a keringő monocytákat. A daganatsejtek, a TAF-ok és a simaizomsejtek kemotaktikus hatású anyagokkal is segítik ezt a folyamatot: MCP1, CSF1, G-CSF, VEGFA és VEGFC, PIGF (placental growth factor, méhlepény növekedési faktor) (22-23).

Egyes daganatokat annyira beszűrik a fehérvérsejtek, hogy tömegüknek akár felét is kitehetik. A folyamat közben a monocyták makrofággá változik, és az ott levő citokinek függvényében fajtágosan aktiválódik vagy inaktíválódik (8).

A többi daganatsejttel ellentétben, a daganat belsejében vagy a szélein megtalálható TAM-ok – megfelelő aktivációra – képesek lennének a transzformált sejtek pusztítására reaktív oxigén- és nitrogénradikálok segítségével, de egyesek továbbra is a daganat növekedése és proliferációja ellen hatnak (24). Ennek ellenére a legtöbb klinikai és kísérleti adat szerint a magas TAM-infiltráció rövidebb túlélési időt jelent. Erre az ellentmondásra az a magyarázat adható, hogy a daganatsejtek olyan citokineket termelnek, melyek elősegítik a makrofágok antigénbemutató- és cytotoxikus működését: granulocytá-monocytá kolóniastimuláló faktor (granulocyte-monocyte colony stimulating factor GM-CSF), IFN $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) és IL12 (18).

A legtöbb daganatsejt által előállított VEGFA, TGF $\beta$ , IL6, CSF1 és kis mennyiségben a TNF $\alpha$  azonban mind elnyomják a makrofágok normális működését, és azok így az immunszuppresszió, angiogenezis, daganatsejt-proliferáció és invázió irányába hatnak:

- A TAM-ok válaszként tumorpromoter faktorokat termelnek: nitrogén-monoxid (NO), FGF, HGF/SF, IGF, TGF $\beta$ , VEGFC, PIGF PDGF és EGF (epidermal growth factor / epidermális növekedési faktor).
- Maguk is elválasztanak érújdonképződést és nyirokér-újdonképződést (lymphangiogenesis) serkentő növekedési faktorokat, citokineket, kemokineket (7. ábra) (22).
- Immunmoduláló molekulákat állítanak elő:IDO (indolamin-2,-3 dioxigenáz), IL10 (25). Egérszövetben a transzferált daganatsejteket úgy változtatták, hogy nagy mennyiségű IL10-t termeljenek. Az IL10 TAM-okon kifejtett hatása időzített daganatcsökkenést eredményezett (26). A daganatsejtek és a TAM-ok által kiválasztott IL10 parakrin és autokrin úton a makrofágok hibás IL12 és NF $\kappa$ B (nekrózis faktor- $\kappa$ B) aktivációját okozta (27), gátolta a daganat fejlődéséhez nélkülözhetetlen TAM-okat. A tumor erős IL10 termelése megakadályozta, hogy további makrofágok beszűrjék a szövetet, és a TAM-ok nem megfelelő működése következtében a VEGF alulszabályozódott, csökkent az

érújdonképződés, aminek következtében a daganat eltűnt (28). A TAM-ok az ECM-ban olyan feltételeket teremtenek, melyek kedveznek a daganatsejtek túlélésének, és a daganat szóródásának (29).

Az uPA (urokináz plazminogén aktivátor) egy szerin-proteáz (plazminogénből plazmint állít elő), mely sok ECM-fehérjét (pl. kollagén-IV, laminin, fibronectin) képes bontani vagy az ezt eredményező kaskádát elindítani. Az uPA, inhibitora (PAI-1) és receptora (uPAR) a sejt-vándorlásban és a szövet pusztulásában is részt vesznek mind életlani, mind kóros folyamatokban, mint pl. a daganatinvázió és áttétképzés (18). Nagy mennyiségben képződnek emlő-, vastagbél-, végbél-, vese- és prosztatarákokban (30). Míg az uPA-t főleg a TAM-ok, de TAF-ok, endothelsejtek, daganatsejtek is szintetizálják, addig a receptora a daganatsejtben található (31).

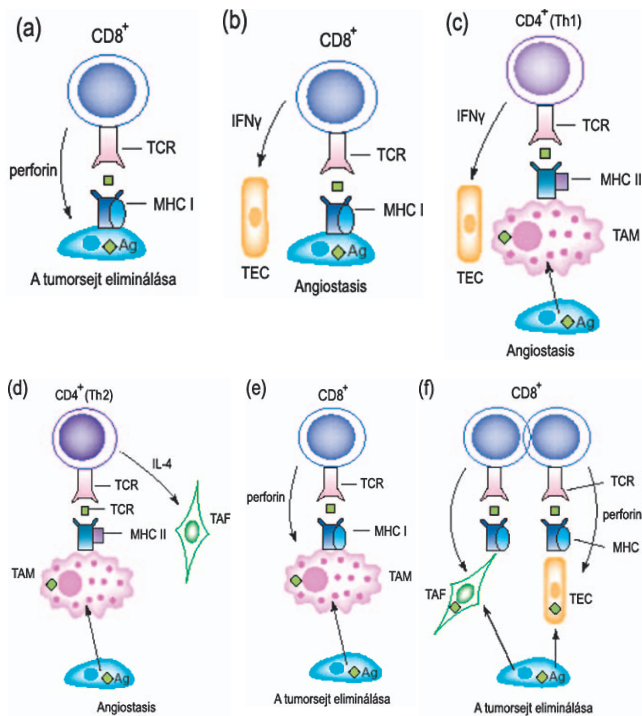
Matrix metalloproteinázok (MMP), plazminogén aktivátorok, hyaluronidáz és egyéb matrixbontó enzimek segítségével a makrofágok olyan matrixhoz kötött érképző molekulákat szabadítanak fel (VEGFA, IL1 $\beta$ ), amelyekkel további érújdonképződést, daganatsejt-vándorlást és inváziót idéznek elő. Mivel a makrofágok aktivitása reaktív oxigénradikálok és egyéb mutagén anyagok képződésével jár, ezek olyan genetikai módosulásokat okozhatnak, melyek a daganat további progressziójához vezetnek (32).

**EGYÉB GYULLADÁSOS SEJTEK** A TIL-ák részt vesznek a szervezet daganat elleni védekezésében, képesek a daganatsejtek felszínén a daganatspecifikus epitópok felismerésére is. Évtizedekig úgy gondoltuk, hogy a T-sejtek elsősorban a daganatsejtek közvetlen elpusztításával irtják ki a daganatot. Ma már az is ismert, hogy a kötőszövetes alapállomány szintén egy fontos célpont a T-sejtek számára. A T-sejtek által termelt sejtkárosító molekulák és citokinek megbénítják, illetve elpusztítják a kötőszövetes alapállomány „infrastruktúráját”, a daganatstromában „infarktust” okoznak, és a T-sejtek csak ezt követően pusztítják el az infarktust túlélő daganatsejteket (17).

A daganat kilökődéséhez általában CD8+ és CD4+ T-sejtek szükségesek, melyek felismerik az MHC1 és -2-vel bemutatott daganatantigéneket (ebben a sorrendben). Ugyan a CD8+ cytotoxikus T-lymphocyták (CTL, killer T-sejtek,) működnek fő végrehajtóként a legtöbb tumorban, a CD4+ T-sejtekre is szükség van (T-helper sejtek, Th), pl. a CD8+-ak aktiválásához és túléléséhez, de CD8+-ak hiányában akár át is vehetik szerepüket (33).

A CD8+ sejtek citokinek (IFN $\gamma$  és TNF $\alpha$ ) és cytotoxikus molekulák (pl. perforin, granzim-B) segítségével pusztítanak. Az IFN $\gamma$  a legtöbb esetben elengedhetetlen ehhez a folyamathoz (34). A CD4+ T-sejtek, aszerint, hogy IFN $\gamma$ -t vagy IL4-et, IL5-öt kódolnak, lehetnek Th1- vagy Th2-sejtek. Bár ezeket főleg, mint immunsejteket tartják számon (Th1-sejtes, Th2-humorális), mindkettőt részt vehet a daganat elleni harcban.

A daganatsejtek mellett a kötőszövetes alapállomány is nagyon fontos célpontja a T-sejteknek. Megjegyzendő azonban, hogy azok a folyamatok, amelyekkel a T-sejtek elpusztítják a rákot, lényegesen az indukált- vagy transzferált T-sejtekkel történő kezelés szempontjából, de valószínűleg nem magyarázható velük a szervezet daganatok elleni összetett immunválasza (5. ábra) (17). Azt feltételezték, hogy a Th-sejtek, mint a makrofágok és az NK-sejtek, késleltetett, hiperszenzitívás-szerű reakcióval természetes effektor sejteket vonzanak a daganathoz, aktiválják őket, és végül daganatkiilökődést okoznak (33).



5. ábra. T-sejtek működése. **a** CD8+ T-sejtek felismerik az MHC I – antigén komplexet a daganatsejten, és megölik azt perforinnal. Gyakran használt mechanizmus, de nem túl hatásos a daganat ellen. **b** CD8+ T-sejtek felismerik az MHC I – antigén komplexet a daganatsejten, és IFN- $\gamma$ -t termelnek, ami az endothelsejteken hatva meggátolja az angiogenezist. **c** CD4+ T-sejtek (Th1) felismerik az antigénprezentáló stromasejteket, és IFN- $\gamma$  segítségével megakadályozzák az angiogenezist. **d** CD4+ T-sejtek (Th2) felismerik a stromasejteket és IL-4-gyel a daganatasszociált fibroblastokat célozva angiostasis indukálnak. **e** CD8+ T-sejtek felismerik az antigénprezentáló csontvelői stromasejteket (daganatasszociált makrofág, TAM) és elpusztítják őket perforinnal. **f** CD8+ T-sejtek felismerik az antigént a nem csontvelői stromasejteken (daganat- endothelsejtek /TEC és fibroblastok /TAF) és perforinnal elpusztítják őket. (17)

A daganatok elleni hatékonyabb immunválasz egyik lehetősége az immunrendszer serkentése, a másik a daganatsejtek immunogenitásának fokozása. A citokinek szisztémás alkalmazása helyett jobb megoldásnak tűnik a citokinek helyi hatásának növelése, elsősorban az IFN-ok, IL-ok, TNF-ok bevitelével (35). A klinikai tapasztalatok szerint, a gyógyszeresen serkentett T-sejtek csak kevés daganatsejtet pusztítottak el. A T-sejtek átvitelével végzett kezelési kísérletek sem vezettek eredményre. Az adoptív immunterápia lényege, hogy a TIL-eket izolálták, in vitro aktiválták, majd a betegbe visszaadták. Ez a módszer

a daganatoknál nem volt elég hatékony, de a vérképzőszervi daganatoknál hasznos lehet (36).

**A SEJTKÖZÖTTI ÁLLOMÁNY (EXTRACELLULÁRIS MATRIX)** Az ECM támasztó szövetet alkotva elválasztja a különböző szöveti rétegeket (pl. az alaphártya is az ECM egyik rétege), biztosítja a sejtek kapcsolódását és meghatározza a szöveti felépítést. Az ECM makromolekuláris szűrőként is szolgál, befolyásolja a sejtek differenciálódását, a sejtosztódást és a sejtek kialakulását is.

Az ECM fehérjékből és poliszacharidokból felépülő hálózat, amelynek összetevőit a sejtek termelik (ezek közül a fibroblasztok, az endothelsejtek, a simaizomsejtek és az osteoblastok a legfontosabbak) és szoros kapcsolatban van az őt előállító sejtekkel. Az ECM alapállományát a proteoglikánok adják. A proteoglikánok azok a fehérjék, melyek kovalensen kötött glükózaminoglikánokat (GAG) tartalmaznak. A legismertebb GAG-ok: heparin, heparán-szulfát, kondroitin-6- és -4-szulfát, keratán-szulfát, dermatán-szulfát, hialuronsav. Ebbe a hidratált, gélszerű alapállományba ágyazódnak be a matrix fibrilláris fehérje-összetevői, amelyek működésük szerint két csoportba tartoznak: szerkezeti elemek, illetve az adhézióban fontos elemek.

A normál szövetek ECM-fehérjéi közül gyakorlatilag mindegyik megtalálható a daganat-ECM-ben is. Így a szerkezeti fehérjék: kollagének (I, II, III, IV, V, VI) és az elasztin, valamint adhezív és antiadhezív molekulák (általában glikoproteinek), mint a laminin, fibronectin, entactin, vitronectin, tenascin és a proteoglikánok (decorin, perlecan, versican, syndecan stb.) (1).

Az ECM szinte minden fehérjéje képes a sejtek biológiai viselkedésének a befolyásolására. Főleg a proteoglikánok alkalmasak számos szabályozó- illetve növekedési faktor kötésére, tárolására, képesek azokat serkenteni vagy gátolni, bemutatni, esetleg koreceptoroként felkínálni a tumorsejtek felszíni receptorai számára. Más matrixfehérjék a legfontosabb matrix-receptorokon, az integrineken keresztül fejtik ki hatásukat.

A legtöbb ECM-fehérjére a multidomén szerkezet jellemző. Többek között a laminin, tenascin, perlecan, trombospondin rendelkezik olyan doménnal, mely szerkezetileg hasonló a növekedési faktorokhoz (EGF-, TGF $\alpha$ -szerű domének). A kísérleti adatok alapján ezek a részek képesek kötődni a növekedési faktor receptorához, és azon keresztül serkentő hatást kiváltani. A laminin egyes szekvenciái kifejezetten sejtosztódást fokozók.

A daganat kötőszövetes alapállományában jelen lévő ECM mind minőségében, mind az őt alkotó elemek mennyiségében eltér a normál szövetben találtaktól.

Mennyiségi változások:

Azon túl, hogy a daganatok sejtösszetétele eltér az eredeti szövetétől, a desmoplasticus daganatok kötőszövetes alapállománya kifejezett változásokat mutat az ECM-összetevők



tekintetében. Azoknál a daganatoknál is, ahol a stroma nem szaporodik fel nagymértékben, megfigyelhető bizonyos ECM-fehérjék felhalmozódása. A daganatstromában több kollagén, proteoglikán és glükózaminoglikán lehet jelen, mint az egészséges szövetekben. Egyes vizsgálatok kimutatták, hogy a daganat matrixában a kondroitin-szulfát normális mennyiségének akár hússzorosa is megjelenhet. A heparán-szulfát magasabb szintű felszaporodását melanómában, májrákokban, veserákokban figyelték meg. Főleg az invazív daganatokban lehet a tenascin túlképződését megfigyelni. A hialuronsav fokozott termelése jellemző lehet a mesotheliómákban vagy a Wilms-tumorban. A laminin- $\alpha_2$ -alegységének nagymértékű felszaporodását erősen áttétképző melanómákban és fibrosarcomákban igazolták. (37-39)

#### Minőségi változások:

A daganatok ECM-ának fehérjei nemcsak mennyiségükben, hanem esetleg szerkezetükben is eltérhetnek az egészséges sejtközötti állománytól. A nagy mennyiségben lerakódott proteoglikánok általában módosultak. A cukorláncok száma, hossza, típusa és minősége is megváltozhat, így végtelen a változatok száma. Ezen speciális, a daganatok ECM-ában megjelenő proteoglikánok általában alulszulfatáltak. Leggyakrabban az mRNS alternatív hasítása következtében alakulnak ki ezek a termékek. A fibronectin, tenascin, CD44 és versican különböző formáit tudták daganatokban kimutatni. (40)

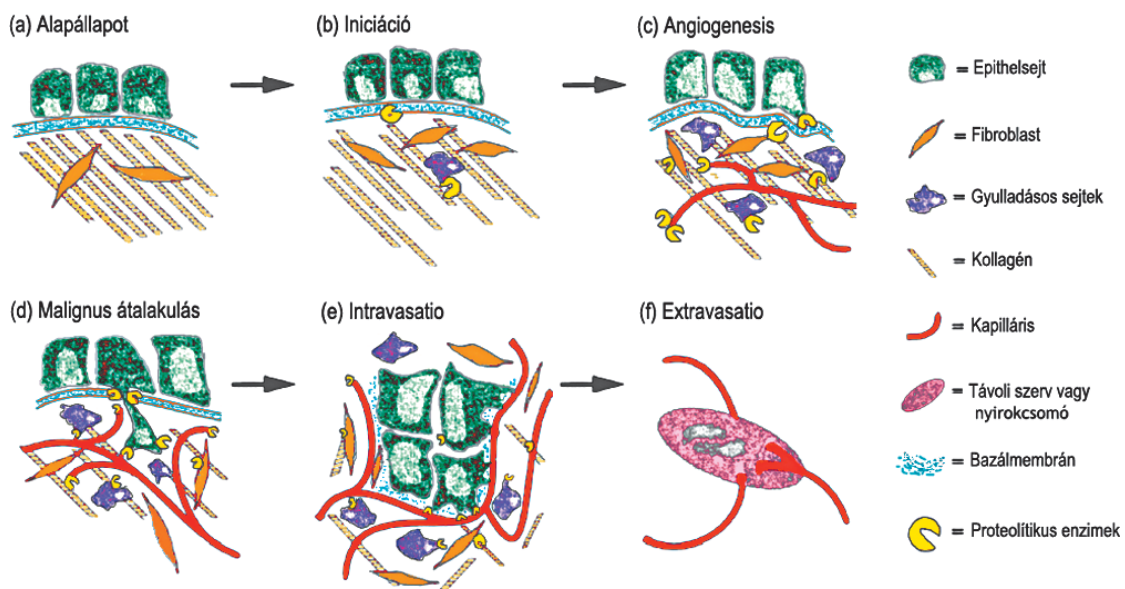
A matrix megújulása szövetenként változhat, kötőszövetekben viszonylag gyors, csontban lassú. A matrixképződés fő serkentője a TGF $\beta$ 1, mely számos matrixfehérje (fibronectin, kollagén-

I, -III, -IV, elastin) fokozott termelését váltja ki (1). Emellett más növekedési faktorok (TGF $\alpha$ , TNF $\alpha$ , EGF, bFGF, PDGF) valamint az interleukinok is részt vesznek a szintézis szabályozásában, részben a matrixfehérjék termelésének serkentésével, részben az ezeket képző sejtek számának növelésével.

**MATRIXBONTÁS** A matrixot bontó proteínázok aktív centrumuk szerint csoportosíthatók: szerin-, cisztein-, aszpartil- és metallo-proteinázok. Mivel az ECM és az alaphártya sokféle makromolekulát tartalmaz (kollagének, glikoproteinek, proteoglikánok és glükózaminoglikánok) és ezek aránya a szövet anatómiai helyzetétől is függ, különböző fehérjebontó enzimekből álló kaskádok szükségesek a penetrációhoz és a matrixbontáshoz. Vannak olyan MMP-k, melyek elméletileg az ECM és az alaphártya valamennyi összetevőjét képesek lebontani. A kollagénrostok lebontására alkalmas enzimek kizárólag a MMP-k családjából kerülnek ki.

Az MMP-k a közös Zn<sup>2+</sup>-tartalmú aktív centrum és Ca<sup>2+</sup>-függő aktiválódáson kívül kiterjedt szekvenciahomológiát mutatnak. A MMP-eket a közös fehérjedoménjeik alapján lehet csoportosítani. A matrilysin kivételével az összes MMP-nek hemopexin/vitronectinszerű C-terminálisa van. A különböző MMP-k esetén ennek a doménnek eltérő a működése (1. táblázat).

Az MMP-k nemcsak az ECM különböző összetevőit emésztik fel, hanem a növekedési faktorokat, sejt felszíni receptorokat, sejtadhéziós molekulákat is. Az embrionális fejlődés, a szervképződés és -átalakulás és a sebgyógyulás folyamán is szükség van az ECM lebontására, átépülésére, ezért jelentőségük óriási (42).



6. ábra. A MMP-ok közreműködése a rosszindulatú progresszió számos lépése során (41). **a** Normál körülmények között a proteinázok és inhibitoraik aránya, így az ECM-átépülés egyensúlyban van. **b** Az iniciáció után a tumorsejtek vagy a stromasejtek által expresszált MMP-ok az ECM összetételének apró változásait indukálják. Ezzel megindul az ECM átépülése, felszabadulnak az addig kötött állapotban lévő növekedési- illetve angiogenetikai faktorok, gyulladásos sejtek infiltrálják a szövetet. **c** Az angiogenezishez során a MMP-ok elősegítik a kapillárisok benyomulását, a kötőszövet átépülését és a rejtett ECM-rezervoárokból még több angiogenetikai faktort szabadítanak fel. **d** A sejtek rosszindulatú átalakulása után a MMP-ok elősegítik a bazálmembránon való átjutást és az inváziót. **e** Intravasatio. **f** Extravasatio: ahhoz, hogy a tumorsejtek át tudják lépni az erek falát, további MMP-ok szükségesek.

1. táblázat. A MMP-ok multigén családjának jelenleg 15 tagját ismerjük (41)

Matrix-metalloproteináz	Szubsztrátok	Neoplázia régiója	Lokalizáció	
<b>MINIMÁLIS DOMÉNŰ MMP</b>				
matrilysin (pumpa-1)	MMP7	proteoglikánok, laminin, entactin, tenascin, elastin, fibronectin, zselatinok, kollagén-IV	basalioma emlő, colorectális gyomor, prosztata	tumorepithelium (emlőben emellett stromafibroblastok [gócosan])
<b>HEMOPEXIN/VITRONECTIN DOMÉNŰ MMP-K</b>				
<b>Egyszerű típus</b>				
kollagenáz-1 (szöveti)	MMP1	kollagén-I, -II, -III, -VII, -X, zselatinok	emlő, colorectális gyomor, fej-nyak	tumorepithelium (gócosan) és TAF stroma, stromafibroblastok, TAF
kollagenáz-2 (neutrophil)	MMP8	kollagén-I, -II, -III	emlő	nem megállapított
kollagenáz-3	MMP13	aggrecan, kollagén-I, -II, -III, zselatinok	emlő	tumorepithelium (gócosan)
kollagenáz-4	MMP18	kollagén-I	nincs adat	
metalloelasztáz	MMP12	elasztin, fibrinogén, fibronectin	emlő	makrofágok és nekrotikus területek
stromelysin-1 (tranzin)	MMP3	proteoglikánok, laminin, SPARC, zselatinok, kollagén-III, -IV, -V, -IX, entactin, fibronectin, kollagenáz-1	basalioma emlő, colorectális fej-nyak	stromafibroblastok, TAF, stromasejtek, TAF
stromelysin-2	MMP10	proteoglikánok, laminin, zselatinok, kollagén-III, -IV, -V, -IX, fibronectin	emlő	nem megállapított
<b>Furin-aktivált típus</b>				
stromelysin-3	MMP11	laminin, $\alpha$ 1-proteináz inhibitor, fibronectin	basalioma emlő, colorectális fej-nyak	TAF, TAF, stromasejtek, TAF
MT-MMP1 (membrán típusú)	MMP14	kollagén-I, -II, -III, fibronectin, vitronectin, proteoglikánok, pro-zselatináz A, prokollagenáz-3	emlő, colorectális gyomor, fej-nyak	stromafibroblastok (diffúzan), stromasejtek, tumorepithelium, stromasejtek
MT-MMP2	MMP15	pro-zselatináz-A	nincs adat	
MT-MMP3	MMP16	ismeretlen	nincs adat	
MT-MMP4	MMP17	ismeretlen	emlő	northern blot pozitív expresszió
<b>Fibronectin-típus</b>				
zselatináz-A	MMP2	zselatinok, kollagén-I, -IV, -V, -VII, -X, elastin, fibronectin, prokollagenáz-3	emlő, colorectális fej-nyak	stromafibroblastok (gócosan), TAF, stromasejtek
zselatináz-B	MMP9	zselatinok, kollagén-IV, -V, elastin	emlő, colorectális	makrofágok, gyulladáso- és endothelsejtek, makrofágok és gyulladáso sejtek

Az MMP-k a rosszindulatú burjánzás számos lépésében is fontosak (6. ábra). A fokozott MMP-képződés az emberi rákos szövetek széles körében megfigyelhető, többek között tüdő-, prosztata-, gyomor-, vastagbél-, emlő-, laphámrákokban, a fej-nyak régió daganataiban, melanómában és osteosarcomában. A klinikai tapasztalatok szerint két MMP jelenléte egyértelműen rossz kórjóslatra utal: ilyen a kollagenáz-1 (MMP1) vastagbélrákokban és a stromelysin (MMP3) emlőrákban (41, 43).

Már egyre több a bizonyíték arra, hogy az ECM az integrinen keresztül erősen befolyásolja az MMP-k képződését és annak

helyét a daganatokban. Melanomából vett szövetmintákon elvégzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a daganatfészkek szélső területein, ahol a kötőszövetes alapállománnyal még kapcsolatban állnak a tumorsejtek, ott a MMP2- és -9-nek fehérjebontó hatása kifejezett, míg a belső, centrális állományban ez nem figyelhető meg (44).

Szerin-proteázok (plazmin, plazminogénaktivátor, katepszin-G és elasztázok) a matrix lebontásában vesznek részt. A daganat körüli MMP-aktiválásban a plazminogén-aktiváló rendszereknek, tehát részben a szerin-proteázoknak tulajdonítanak nagy

szerepet. A plazmin az inaktív plazminogén formájában szintetizálódik. A plazminogént az uPA (urokináz típusú-) vagy tPA (szöveti plazminogén aktivátor) alakítja át, mely során zselatin, fibronectin bomlik le, és egy sor MMP-előmolekula aktiválódik. Az uPA a tumorsejt felszínéhez az uPAR nevű receptor segítségével kötődik, hasonlóan ahhoz, ahogy az MMP-k az integrinokon keresztül teszik ezt. Egy másik egyezés, hogy ezeknek is van fajlagos gátlója: PAI1, PAI2. Egyes kutatások szerint az uPA-gén kiütése egérben megakadályozta, hogy a kék naevus melanomává alakuljon. Ezen túlmenően emelkedett uPA, tPA és PAI1 képződést mértek laphámrákban, ami e kaszkád jelentőségét szintén alátámasztja (45).

A matrixbontó cisztein-proteinázoknak (katepszin-B, -H és -L) kevésbé tisztázott a szerepe a rosszindulatú daganatok viselkedésében. Ezek az enzimek az ECM két összetevőjének (kolagén és proteoglikán) a lebontását végzik. Bár a katepszinok többnyire intralizoszomális enzimek, mégis megtalálták őket a melanomasejt felszínén in vitro, s azt is felvetették, hogy felelősek lehetnek a bőr kötőszövetének rosszindulatú átalakulásáért (46). Az emberek vastag- végbélrákjának makrofágaiban és a daganat körül lévő stromájában is jelentős katepszin-B képződést figyeltek meg (47). Ulmer (48) szerint a melanomából izolált fibroblastok sokkal több katepszin-B-t termelnek, mint az egészséges bőr fibroblastjai. Adenomák és carcinomák stromája mérsékelt vagy magas katepszin-B szinteket mutat, és az érújdonképződés, gyulladás és szövetelhalás területén nagy a fehérjebontó aktivitásuk. A melanomasejtek katepszin-L-tútermelődése fokozza rosszindulatúságukat.

Aszpartil-proteináz aktivitású katepszin-D-t találtak a daganatsejtekben és a kötőszövetes alapállományban is emlő-, gyomorrák és melanoma esetében (49).

**SEJTES ELEMEK A KÖTŐSZÖVETES ALAPÁLLOMÁNYBAN ÉS A DAGANATSEJTEK KÖZÖTTI KÖLCSÖNHATÁS** A daganatsejtek és a stroma közötti kölcsönhatásnak óriási szerepe van a daganat fejlődésében. A ráksejtek legfontosabb tulajdonsága, hogy képesek kivédeni a szervezet védekező rendszerét, beszűrnek a szövetet, és távoli áttéteket hoznak létre. A daganatsejtek a stromába ágya-

zódva befolyásolják az őket körülvevő kötőszövetet, úgy szabályozzák a sejtek anyagcseréjét, hogy az, a fiziológiás összetétel helyett a daganatsejtek számára legyen kedvező (7. ábra).

A daganatok terjedése nemcsak a tumorsejtek és a környező sejtek (fibroblastok és gyulladásos sejtek) tevékenységének a következménye, hanem a gazdaszervezet és a daganat kölcsönhatása is nagyon fontos tényező az invázióban és az áttétképződésben. Utóbbit in vitro és in vivo modellekkel vizsgálták, és arra az eredményre jutottak, hogy a daganat fejlődését több tényező befolyásolja:

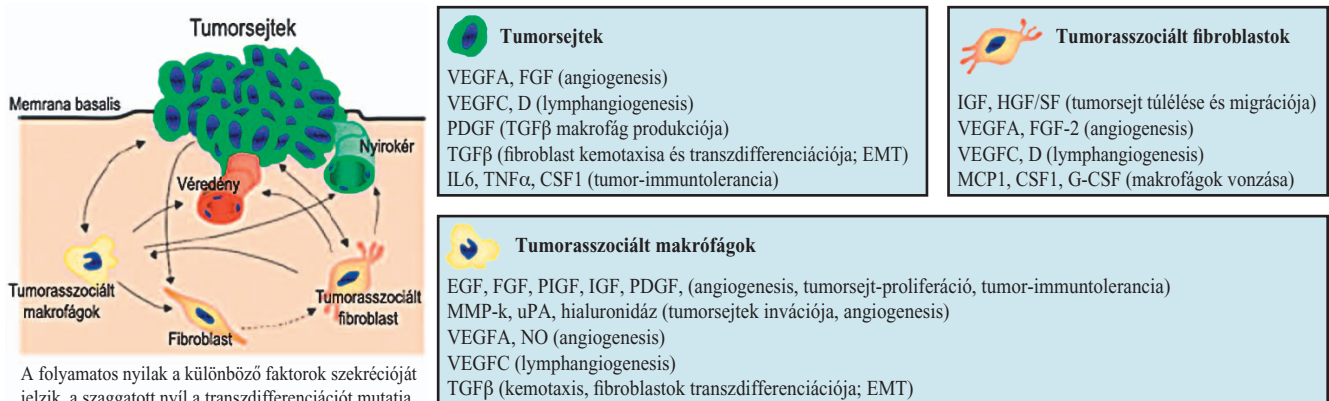
- a daganat körüli ECM összetételének módosulása,
- a daganatsejtek receptorainak változtatása,
- a növekedési faktorok, citokinek és proteázok képződése.

A stroma sejtjei és a daganatsejtek növekedési faktorok, citokinek, kemokinek segítségével érintkeznek. Kölcsönösen úgy alakítják egymás viselkedését, hogy az az áttétképzés szempontjából kedvező legyen. Erre a közreműködésre példa, hogy a daganatsejt maga is előállít TGF $\beta$ -t, de a PDGF-fel ugyanezre serkenti a makrofágokat. A TGF $\beta$  kis töménységben kemotaktikus hatású, nagyban a fibroblast-proliferációt és a fibroblast-myofibroblast átalakulást indukálja. A TAF-ok válaszul kemotaktikus hatású anyagok (MCP1, CSF1, G-CSF) segítségével arra készítetik a makrofágokat, hogy beszűrjék a daganatot (6, 16). Mind a TAM-ok, mind a TAF-ok termelnek a daganatsejt túlélését, vándorlását és invázióját segítő növekedési faktorokat, citokineket és proteinázokat. Bő a választék a daganat- és stromasejtek által termelt faktorokból, melyek az érújdonképződést és a nyirokér-újdonképződést gerjesztik, ráadásul úgy alakítják a szervezet immunrendszerét, hogy elviselje a tumort (50).

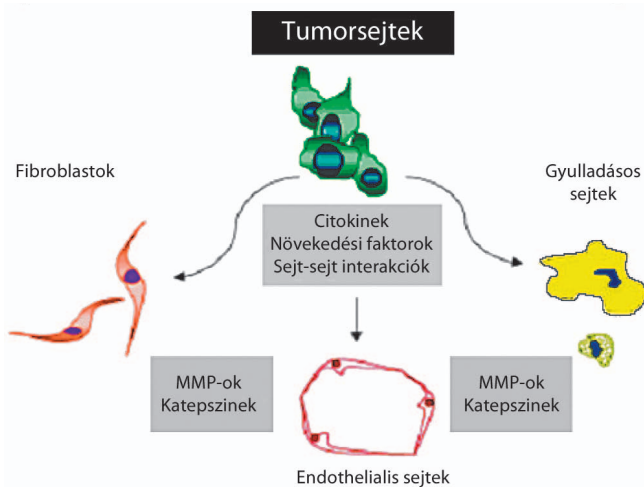
A daganatsejtek és a mikrokozonyzetük kölcsönhatása létrejöhethet:

- a daganatsejtek által kibocsátott faktorok által (8. ábra),
- sejt-sejt érintkezéssel,
- sejt-matrix kapcsolat révén.

Ezen faktorok révén a stromasejtek az ECM-összetevőket bontó proteázokat termelnek. A folyamat eredményeként egyrészt



7. ábra. A tumorsejtek és a stromasejtek közötti interakció, illetve ezek mediátorai (10)



8. ábra. A daganatsejtek által kibocsátott szolubilizált faktorok parakrin úton hatnak a környező sejtekre és autokrin módon visszahatnak önmagukra. Direkt hathatnak a stromasejtekre a sejtfelszíni fehérjéken keresztül (cadherineken, integrineken), így befolyásolva azok anyagcseréjét. A daganatsejtek kemotaktikus faktorokkal odavonzák a gyulladásos sejteket (makrofágok, monocyták), amelyek ezen mikroközvetlen belül növelik a citokinek és növekedési faktorok szintjét. (51)

aktivált enzimfehérjék jönnek létre, másrészt hozzáférhetővé válnak a matrix addig rejtett részei.

Sejt-sejt kölcsönhatások az invázió és az áttétképzés folyamán: A soksejtű szervezet sejtszáma számára alapvető az a mechanizmus, amely segítségével a sejtek képesek egymást felismerni, egymással és környezetükkel kapcsolatot teremteni. Úgy tűnik, hogy ugyanazon családokba tartozó molekuláknak van szerepük a sejtek közötti időleges és az állandósult kapcsolódások (sejtkapcsoló struktúrák) megteremtésében. Az egyedfejlődés különböző stádiumaiban lévő, és a már differenciálódott sejtek felszínén más és más membrán átérő kapcsoló molekulák jelennek meg (sejtdhéziós „molekulakészlet”), lehetővé téve a sejtek számára egymás szelektív felismerését és összekapcsolódását, csakúgy, mint a szűkebb környezetüket jelentő ECM-hez és a sejtváz elemeihez való kapcsolódásukat. (52)

Az epithelialis és endothelialis sejtréteg integritását és polaritását a sejtek közötti kapcsoló komplexek tartják fenn.

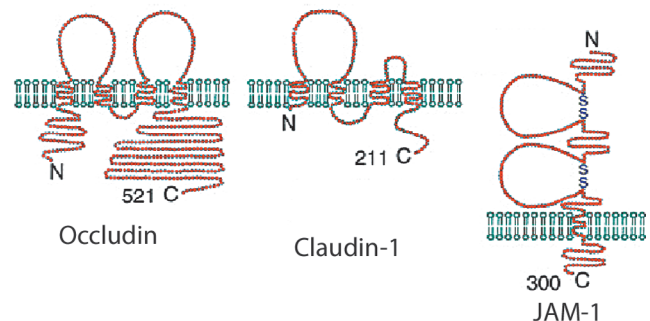
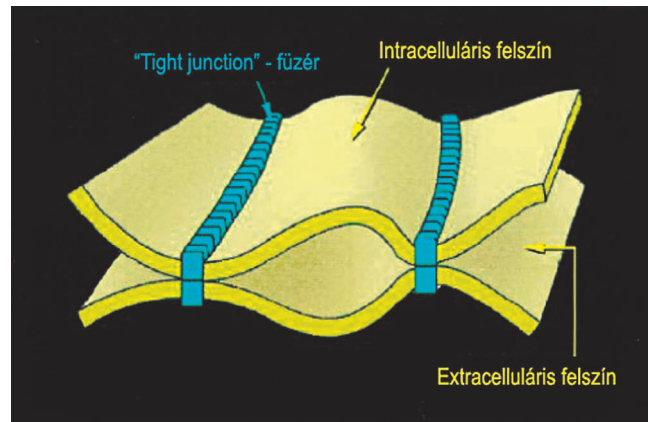
A sejt-sejt kapcsolatok és azok hatásainak tanulmányozása alapvető fontosságú a rosszindulatú daganatos betegségek vizsgálásában. A sejtek között kialakuló adhéziós struktúrák lehetnek:

1. szoros kapcsolatok (zonula occludens vagy tight junction [TJ]) ;
2. „kihorgonyzó” kapcsolatok (zonula adherens és a desmosoma);
3. kommunikáló csatornák (gap junction vagy réskapcsolatok).

### 1. Tight junction (TJ)

A TJ-k állnak egy integráns membránfehérjéből (occludin, claudin, JAM – junkcionális adhéziós molekula) és egy plazmafehérjéből (membrán-asszociált guanilát-kináz/MAGUK) =

(ZO1, -2, -3, cingulin, symplekin, 19B1, AF6). A TJ-k felépítése már nagyrészt ismert, de az egyes elemek működése még nem teljesen tisztázott. Eddig felmerült a jelentőségük az apikális membrán integritásának fenntartásában, a paracelluláris szállítás szabályozásában, a membránösszetevők laterális diffúziójának megakadályozásában, jelátviteli folyamatokban, valamint funkciójuk elvesztése a rákképződésben és az áttétek képződésében (9-10. ábra) (54-55).



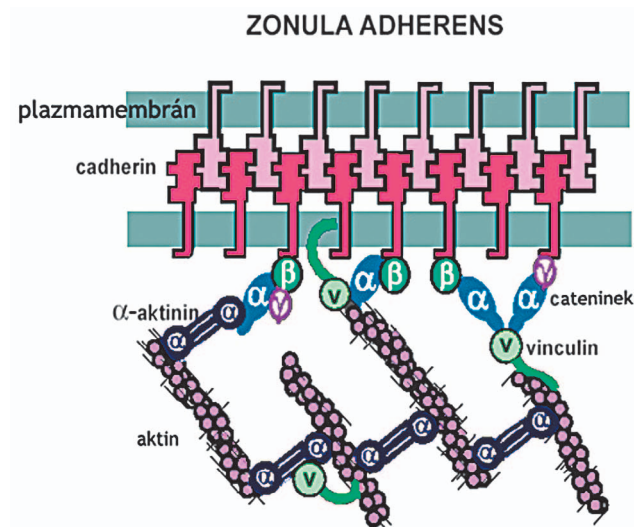
9-10. ábra. A tight junction vagy zonula occludens (szoros kapcsolat): A kapcsolódó sejtek közötti rés igen kicsi (2 nm), a két sejt membránja olyan szorosan kapcsolódik össze az occludin nevű transzmembrán-fehérjemolekulákból álló sorok segítségével, mint ahogy a varrás öltései tartják össze az anyag két rétegét. Az occludin és a claudin négyszer éri át a membránt és a két vége a citoplazmában helyezkedik el, ahol más kapcsoló fehérjék (ZO) segítségével a sejtváz aktin filamentumaihoz kötődik. Az occludin általi kötődés  $Ca^{2+}$ -érzékeny, ha a sejten kívüli  $Ca^{2+}$ -koncentráció lecsökken, a sejtek közötti szoros sejtkapcsolat megszűnik. (51)

A transzmembrán-fehérjéknek (occludin, claudinok, sejt adhéziós molekulák (CAM)) szerepe nemcsak az oldott anyagok és víz paracelluláris szállításában van, hanem különböző bonyolult folyamatokban, mint az átírdási, jelátviteli folyamatok, a sejtproliferáció, a sejt polaritása és annak megtartása, embrionális fejlődés, immunválasz, gyulladás, trombózis, a daganatképződés és áttétképződés, a tumorsuppresszió (52).

### 2. Zonula adherens és desmosoma

A sejt felszínén levő adhéziós molekulák közül az egyik legfontosabb a sejtet övszerűen körbefutó, zonula adherens-t alkotó cadherineknél csoportja: E-: epithelialis, P-: placentális, N-: neuronális cadherin. A cadherineknél transzmembrán glikoproteinek, amelyek sejtplazmái doménjükön a catenineken ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )

és a vinculinon keresztül lépnek kapcsolatba a citoszkeletonnal. A két sejtmembrán között jól látható sejt közötti rés van, melybe a cadherineinek extracelluláris részei nyúlnak (11. ábra).



11. ábra. A zonula adherens területén a cadherineinek intracellulárisan a catenineken és a vinculinon keresztül kapcsolódnak az aktin filamentumokhoz (55)

A cateninek fontosságára utal, hogy hibájuk a cadherineinek működésének elvesztésével jár. Működésük nemcsak abban áll, hogy egymáshoz „horgonyozzák” a sejteket, hanem a sejt differenciáció, a sejtproliferáció és a sejt vándorlás jelátvivő útvonalait is szabályozzák (55).

A hámsejtek közötti kalcium-függő élettani kapcsolatért főleg az E-cadherin a felelős. Csökkent mennyisége a sejt kapcsolatok lazulásához vezet. Számos esetben az invazív jelleg kialakulásával egyidejűleg mutatták ki az E-cadherin-gén és a hozzá kapcsolódó  $\alpha$ -catenin hibáját. Rosszindulatú átalakulásnál az E-cadherineinek alulszabályozódnak, és N-cadherineik jelennek meg nagyobb számban. Így a hámsejtek kikerülnek a szabályozás alól (55). Ezt a cadherin-cserét figyelték meg lobularis emlőrákban, melanómában, laphámrákban és prosztatatarákban, és ez az alapja az EMT-nek is (13. ábra) (56).

A desmosoma vagy macula adherens az epithelialis sejtek kapcsoló komplexének harmadik, mechanikai kapcsoló szerkezete. A kapcsolat nem övszerű, hanem pontszerűen kapcsolja a sejteket egymáshoz, 25 nm-os rést hagyva köztük. A sejtmembránban levő desmosomális cadherineik, mint a desmoglein és desmoplakin létesítenek homofil kötődést a két sejt között, míg a citoplazmatikus oldalon a desmoplakin és a plakoglobin a sejt váz intermedier filamentumaival teremt kapcsolatot (52).

### 3. Gap junction

A réskapcsolat szerkezeti egységeit (konnexon) konnexin fehérjék építik fel. Az általuk létrehozott 1,5 nm átmérőjű csatornán keresztül a sejtek kis molekulaméretű anyagokat adhatnak

át egymásnak, ami egy sajátos kémiai hírközlés és szabályozott válaszadás lehetőségét teremt meg. A normál szövetek legtöbb sejtje – kivéve a vörösvérsejtek, keringő lymphocyták, harántcsíktolt izomsejtek – általában ezen a kapcsolaton keresztül érintkeznek egymással. (55)

Az elválasztott faktorok szerepe a daganat-stroma kölcsönhatásban:

A daganatsejtek által termelt citokinek, növekedési faktorok parakrin úton serkentik vagy gátolják a stromasejteket. Az IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , PDGF, EGF, TGF $\beta$  fehérjéről már bebizonyosodott, hogy fibroblastokon és gyulladásosejtek között sejt vándorlást és sejtproliferációt gerjesztenek, újabb növekedési faktorokat, citokinek, matrixfehérjéket és -proteinázokat létrehozva.

A TGF $\beta$  egy olyan citokin, mely a sejt felszíni receptorokhoz kötődve különböző módon befolyásolja a sejt adhéziót, a sejt vándorlást, differenciációt és a sejt halált. A gyulladásosejtek, a fibroblastok és a daganatsejtek képezik. A TGF $\beta$  daganatstromára gyakorolt hatásai:

- Mostanáig elfogadott tény volt, hogy a daganatsejtek által termelt TGF $\beta$  már kis koncentrációban is erősen hat a fibroblastokra, és túltermelődése összefüggésben áll az emlő- és prosztatatarák növekedésével (57).
- Újabb tanulmányok szerint azonban a fibroblastokon levő TGF $\beta$  II-es receptorának „kiütése” a cardia és a prostata rákelőző elváltozását, majd rákját okozza egérben, és gyakori mutációját találták a vastagbélrákban is (2).

Ezek szerint a TGF $\beta$ -nak kétféle, egymással ellentétes hatása is lehet: A vérpályában keringve vagy az ECM-hoz kötve nagy mennyiségben mutatható ki az inaktív TGF $\beta$ . Mivel a raktárból gyorsan fel lehet szabadítani, a TGF $\beta$  a legjobb jelzőmolekula az olyan multicelluláris folyamatok szabályozására, mint pl. a sérülések, szöveti vérszegénység, gyulladás. Mivel a TGF $\beta$  erőteljesen gátolja a hámsejtek proliferációját, visszas megállapításnak tűnik, hogy az epithelialis eredetű daganatok fejlődésében közreműködik. A ráksejtekben gyakori a hibás TGF $\beta$  receptor és -jelátviteli út, bár bőségesen termelnek aktív TGF $\beta$ -t. Amikor a daganatsejtekben már nem érvényesül a növekedést gátló hatás, a TGF $\beta$  a tumor szolgálatába állva többek között gátolja az immunválaszt (valószínűleg a TAM-ok cytotoxikus molekuláinak elválasztását csökkentve (58)), és serkenti az érújdonképződést (59). Tehát a sejtek differenciáltsági és transzformáltsági állapotától függően a TGF $\beta$  két teljesen ellentétes hatást tud gyakorolni rájuk. A differenciált sejteken antiproliferatív és proapoptotikus hatása van, míg a differenciálatlan vagy transzformált sejtek proliferációját és az EMT-t gerjeszti. Utóbbi hatása a  $\beta_1$ -integrin közvetített jelekkel és a citoszkeleton olyan átrendeződésével függ össze, mely a sejteknek motilitást biztosít (10).

**A DAGANAT ÁLTAL GERJESZTETT ERÚJDONKÉPZŐDÉS** Már a kisebb daganatok számára is lényeges, hogy elindítsák az érújdonképződést,

mely során a meglévő véredényekből újak nőnek a szövetbe (bimbózó angiogenezis). A folyamat összetett sejtes és molekuláris együttműködést igényel az endothelsejtek, fibroblastok és makrofágok részéről. Ez a kapcsolat hasonló a sebgyógyuláshoz, ahol az endothelsejtek szintén aktiváltak, osztódnak és új véredényeket alakítanak ki.

Új véredények keletkezése a szervezetben két fő formában jöhet létre: az egyik formában az erek újonnan alakulnak ki angioblast sejtek felhasználásával („vasculogenesis”). A másik fő mechanizmus az angiogenezis, mely alatt a már meglévő véredényekből kiinduló érképződést értjük. Napjainkban egyre elfogadottabb az elmélet, miszerint az elsőként leírt, bimbózó (sprouting), endothelsejt-proliferációval járó angiogenezis nem az egyetlen folyamat, mely segítségével a tumor új kapillárisokra tehet szert.

1. A növekvő daganatszövet folyamatosan bekebelezheti a környező kötőszövetben elhelyezkedő – részben a daganatsejtek által termelt citokinek hatására újonnan kialakult, részben a már meglévő gazdaszervezeti erekből álló – rendkívül sűrű daganat körüli hajszálérfonatot. Ezzel az elmélettel egybevág a megfigyelés, hogy a növekvő daganatot körülvevő stroma felől a tumor közepe felé haladva egyre csökken az érsűrűség (MVD) (60).

2. Az „intussuszeptív” angiogenezis alatt az ér szemközti falain elhelyezkedő endothelsejtek kapcsolatba lépnek egymással, majd az endothelium reorganizációját követően kötőszöveti pillérek képződnek, ami az erek osztódását eredményezi. A folyamat rendkívül gyorsan, órák alatt zajlik le, és nem igényeli az endothelsejtek szaporodását. Az így létrejött erek újabb, további felületet adnak a bimbózó érképződéshez (61).

3. A glomeruloid angiogenezis a rendkívül kompakt érgomolyagokról kapta a nevét. A vese glomerulusaira hasonlító képletek 100-200 µm átmérőjűek és szorosan egymás mellett elhelyezkedő kapillárishurkokból állnak. Az érgomolyag felépítésében az endothelsejteken kívül a membrana basalisba ágyazott pericyták is részt vesznek. A glomeruloid érképződés leggyakrabban a központi idegrendszeri daganatok vagy áttétek területén jelenik meg, és fontos kutatási eredmény, hogy a daganatok érsűrűségét befolyásoló angiogenetikus faktorok hiányában is működőképes (62).

4. Tumorsinusok, vascularis mimikri, mozaikerek:

- Elsőként *Kellner Béla* 1941-ben írta le a lágyrésztumorokban talált daganatsinusokat. Ezek endothelmentes, daganatsejtek által határolt, a vér alakos elemeit tartalmazó rések, csatornák, melyek eddig még nem teljesen tisztázott módon kapcsolatban állnak a daganatot ellátó erekkel (63).
- A közelmúlt felfedezése a vascularis mimikri jelensége, mely szerint a daganatsejtek képesek a vér szállítására alkalmas csatornákat alkotni. A viszonylag ritka uveális melanómában a daganatfészkeket elválasztó kötőszövetes sővények

réseiben írták le először ezeket az endothelbélés nélküli, a daganatsejtektől csupán az alaphártyával határolt, vörösvértestekkel teli csatornákat (64).

- Szintén daganatsejtek vesznek részt a mozaikerek falának felépítésében, ám itt az endothelsejtek és a daganatsejtek közösen, mozaikszerűen elhelyezkedve határolják az érrést. A vascularis mimikritől abban is különbözik ez az érképzési forma, hogy a daganatsejtek nem vesznek fel az endothelsejtekre jellemző alakot és tulajdonságokat (65).

5. Születés utáni vaszkulogenezis, keringő endothelialis prekursorok. Egészen a közelmúltig úgy tartották, hogy a vaszkulogenezisnek csak az embrionális fejlődés idején van létjogosultsága. Az irodalom beszámol olyan EPC-kről, melyek a magasabb proliferációs index alapján különíthetők el a levált endothelsejtektől. Ilyen angioblastokat figyeltek meg többek között ischt aemiás izomkárosodás revaszkularizációjakor, a granulációs szövetet ellátó véredények falában. Az EPC-k mobilizálását a daganatsejtek által termelt VEGF és a stromasejtek által elválasztott – korábban említett – SDF1 irányítja (66).

Ennyi érképződési lehetőség mellett jogos a kérdés, hogy a ma használt, bimbózó angiogenezisre épülő anti-angiogenetikus kezeléseknek mekkora a létjogosultsága.

A klasszikus bimbózó angiogenezis főbb lépései a következők (67):

- a daganat közelében elhelyezkedő posztkapilláris venula kitágul;
- a venulának az angiogén stimulus felé eső oldalán az alaphártya megbomlik;
- az egymással párhuzamosan vándorló endothelsejtek polarizáltak maradnak;
- az endothelsejtek között azonnal egy résszerű üreg alakul ki, ami az eredeti ér lumenével folytonos;
- az új alaphártya képződése és depozíciója folyamatos;
- az eredeti pericyták az alaphártya mentén vándorolnak és hozzájárulnak az újdonképződött hajszálér pericytaborításához.

Az érújdonképződést a pro- és anti-angiogenetikus faktorok finoman beállított egyensúlya szabályozza (2. táblázat). A daganatnövekedés folyamán a daganatsejteket és a kötőszöveti alapállomány sejtjeit az oxigén- és tápanyaghiány arra ösztökéli, hogy olyan angiogenetikus faktorokat termeljenek, mint a VEGFA és a PIGF. Többek között ezek és a különböző gyulladáshoz kapcsolódó kemokinek és citokinek az érújdonképződés irányába billentik a korábban említett érzékeny egyensúlyt („angiogén switch”) (68-69).

Az érújdonképződést a daganat oxigénhiányán túl a kötőszöveti alapállomány is képes gerjeszteni:

- Az endothelsejtek termelte angiogenetikus faktorok – pl. angiopoetin-2 – hatással vannak az endothelium aktiváltsági állapotára és érett véredénnyé alakulására.

2. táblázat. Az angiogenezisre ható molekulák (35 és 70-71 alapján)

Angiogenezt serkentők	Angiogenezt gátlók
bFGF (bázikus) és aFGF (savas)	trombocytafaktor 4
VEGF	trombospondin-1
TGFβ1	interferon α/β
PDGF	prolaktinfragment
(HGF)/SF	angiostatin (plasminogen-fragment)
PIGF	TIMP1
angopoetin-1	TIMP2
angiogenin	bFGF szolúbilis komplex
angiopoetin-2 (VEGF jelenlétében)	vasostatin (kalretikulínfragment)
IL8	endostatin (kollagén-XVII fragmentje)
TNFα	tumstatin (kollagén-IV fragmentje)
SPARC peptidek	SPARC peptidek
PGE1 és PGE2	laminfragmentek
androgének	entactinfragmentek
proliferin	angiopoetin-2 (VEGF hiányában)
ösztrógenek	

- A makrofágok és hízósejtek inaktív formában termelnek VEGFA-t, FGF2-t, TGFβ-t és IL8-t valamint MMP-ket, melyek aktiválják ezeket az angiogenetikusan növekedési faktorokat.
- A TAF-ok is szecernálnak további növekedési faktorokat, citokineket, kemokineket és modulálják az ECM-ot.
- A veleszületett és a szerzett immunválasz sejtjei, a szöveti homeosztázis sejtjei is hatással vannak a daganat által gerjesztett érújdonképződésre (10).

A daganatsejtek és a stroma által előidézett érújdonképződés nemcsak az elsődleges (és másodlagos) daganatnövekedést segíti elő, hanem a hematogén szóródást és a képződött áttét növekedését is. A daganatos érújdonképződés többféleképpen kedvez a távoli áttétek kialakulásának: A sűrűbb érálózat nagyobb érintkezési felületet biztosít a daganatsejtek és a lehetséges áttétképző útvonalai között. A daganat erei úgy formálódnak, hogy megkönnyítsék a sejtek érbe jutását (intravasatio): nagyok, kanyargósak és lyukacsosak, hiszen az alaphártyán töredezett és a pericytaréteg sem folytonos (72). A daganatsejtek hematogén szóródása a lymphogén áttétéhez kapcsolatos is megjelenhet. Mivel a nyirok a vénás rendszerbe ömlik, a nyirokrendszerben keringő daganatsejtek könnyedén bejuthatnak a vérkeringésbe is (73).

A legtöbb klinikai tanulmány közvetlen összefüggést mutat a daganat érsűrűsége és az áttétképzés valószínűsége között. A tumor érsűrűsége jelentős és független kórhajlati jelző a rákos betegek számára (74).

Hasonlóképp, az angiogenetikusan faktorok (VEGFA, PDGF, bFGF és IL8) emelkedett szérumban vagy daganatban megjelenő

szintje, az angiogenezis-inhibitor thrombospondin-2 és a VEGFA arányának alacsony volta erős áttétképző hajlammal hozható összefüggésbe. A xenotranszplantált és transzgen ege-ekkel végzett kísérletek alapján, ha a daganatban és/vagy a szérumban magas az angiogenezis-inhibitorok szintje (IL10, MMP-ok szöveti inhibitora (TIMP1, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases), thrombospondin-1, endostatin), kisebb az áttétek esélye (75).

Ismert, hogy, pl. a Ras vagy ErbB2 által befolyásolt daganatos átalakulás felülszabályozhatja az angiogenetikusan és elnyomhatja az anti-angiogenetikusan molekulák képződését, azonban az érújdonképződés közvetlen hatását a daganat áttétképzésére nehéz pontosan leírni. Az angiogenezis fajlagos inhibitorokkal végzett gátlása hatással van az elsődleges daganat növekedésére és közvetett módon a daganatsejtek szóródására is gátolja.

Mindezen megállapítások ellenére napjaink kutatói aggasztó kétségekkel és kérdésekkel találják magukat szembe:

- Folkman elmélete szerint a daganatok 1-2 mm-es átmérő eléréséig (az „angiogén switch”-ig) érmentesek maradnak. Ha megakadályozzuk a tumor által gerjesztett érújdonképződést, akkor a daganat tartósan ilyen apró, érmentes állapotban tartható. Mivel azonban nem létezik olyan erekkel, kapillárisokkal szegényesen ellátott emberi szövet, melyben a hajszálerek 1-2 mm-nél nagyobb távolságban helyezkednének el, illetve mivel a rosszindulatú daganatok jellegzetesen infiltratív módon növekednek, a daganatsejteknek nincs szükségük az „angiogén switch”-re ahhoz, hogy hozzájussanak a vérhez. Ebből következik, hogy a Folkman-elmélet nem érvényes az emberi daganatokra.
- További nehézséget jelent, hogy a tumorsejtek a daganat előrehaladása folyamán különböző angiogenetikusan faktorokat képezhetnek – egyszerre akár többet is –, ezzel megghiúsítva a célzott, érújdonképződésre ható kezelést.

A nehézségek ellenére az érújdonképződés kutatása napjainkig töretlen, hiszen kombinációt alkalmazva, bizonyos tumoroknál meg lehet állítani a további növekedést. Az anti-angiogenetikusan kezelés előnye, hogy a daganatsejtekre ható citosztatikumokkal ellentétben a genetikailag stabil endothelsejtekre ható szereknek kevesebb az általános mellékhatása (65).

**A DAGANAT ÁLTAL GERJESZTETT NYIROKÉR-ÚJDONKÉPZŐDÉS** Néhány daganat, mint a melanoma, az emlőrákok, a tüdő- és a gyomorbél daganatok előszeretettel adnak áttétet a nyirokrendszeren keresztül (67). Ezeknél a betegeknél a kórhajlat és a kezelés megállapítására gyakran használják az őrszemnyirokcsomó vizsgálatát, hiszen a szövettani vizsgálatok egyenes összefüggést mutatnak a daganat körüli megnagyobbodott nyirokerek és a környéki nyirokcsomóáttétek előfordulása között (69).

A nyirokkapillárisok nagyobb átmérőjűek, nincs lamina basalisuk és az endothelsejtek úgy rendeződnek, hogy megkönnyítsék

a sejtek bejutását az érbe. A nyiroknedv összetétele nagyban hasonlít az interstitialis folyadékhoz és az áramlási sebessége alacsony, tehát a daganatsejtek könnyebben képesek életben maradni ott, mint a véráramban, ahol meg kell küzdeni a nyíróerőkkel és a szérumtoxicitással (68).

Az állatkísérletekkel is egyértelműen bizonyították, hogy a daganat által gerjesztett nyirokér-újdonképződés elősegíti a lymphogén áttétet (70). A VEGFC és D a legfontosabb lymphangiogenetikai faktorok, képződésük és szerkezetük meghatározza egy adott szövet lymphangiogenetikai és angiogenetikai tevékenységét. Ezek a glikoproteinek eredeti formájukban csak a VEGFR3-receptorhoz kötődnek, amely megtalálható mind a normál, mind a daganatos nyirokerek endothelsejtjein. A plazmin és más ismeretlen proteinázok azonban proteolitikusan átalakítják a fent említett glikoproteineket, így megnő az affinitásuk a VEGFR3-hoz és, ami ennél sokkal fontosabb, ezen molekulák képesek lesznek a VEGFR2-höz is kötődni, mely a vérekek endothelsejtjein is kifejeződik (71). A fokozott VEGFC-képződés megbízhatóan jelzi a folyamatban levő nyirokér-újdonképződést és sok daganatfajta esetében a környéki nyirokcsomóáttét nagy kockázatának is jó mutatója. A VEGFD esetében az adatok kevésbé egybehangzóak, ami azt mutatja, hogy a VEGFD nyirokcsomóáttétet elősegítő képessége függ a szóban forgó rák típusától és/vagy grade-jétől (74).

Még mindig megválaszolatlan a kérdés, vajon a VEGFC és D módosíthatják-e úgy a daganatsejtek és endothelsejtek adhézió tulajdonságait vagy a nyirokerek működését, hogy azzal könnyebb legyen a daganatsejteknek a nyirokerekhez tapadni és abba belépni. Az is elképzelhető, hogy aktiválják a nyirokerek endotheliális sejtjeit, hogy azok kemotaktikus faktorokkal vonzzák magukhoz a tumorsejteket. Ismert tény, hogy a stromasejtek és a daganatsejtek is képesek VEGFC és D képzésére, az azonban még kutatás tárgya, hogy a stromasejtek mekkora és melyik jel hatására működnek közre a daganat nyirokér-újdonképzésében. A beteg genetikai háttere is befolyásolja a VEGF-család keletkezését és proteolitikus átalakulását, ezzel együtt a daganat viselkedését is (75).

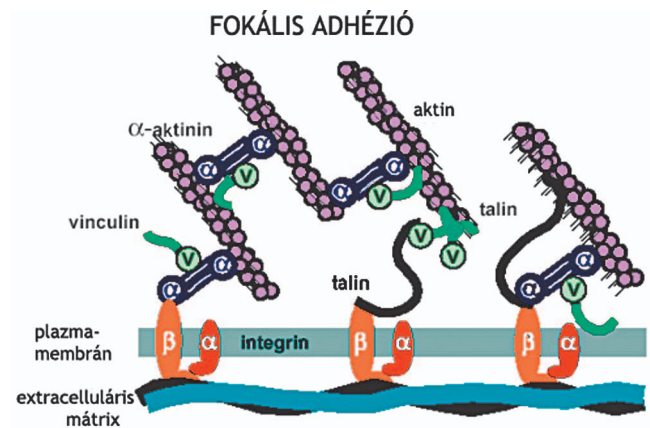
**MATRIXFEHÉRJÉK ÉS A DAGANATSEJTEK KÖLCSÖNHATÁSA** Az ECM daganatfejlődésben betöltött szerepe sokrétű, de érdemes kiemelni a hámsejtek polarizációjára és az érújdonképződésre gyakorolt hatását. A stromasejtek (gyulladásos sejtek és fibroblastok) valamint az epithelialis sejtek közösen irányítják az ECM átépülését és elemeinek kódolását.

**SEJT-MATRIX KÖLCSÖNHATÁSOKBAN RÉSZTVEVŐ, SEJTFELSZÍNI ADHÉZIÓS MOLEKULÁK** A sejtkapcsoló szerkezetek lehetnek intercellularisak vagy sejt-matrix kapcsolatok. Az utóbbi csoportba tartoznak a hemidesmosomák és a fokális adhézió. Mindkét sejt-matrix kapcsolat alapját az integrinek alkotják.

**INTEGRINEK** Az integrinek adhéziós és jelátvivő matrixreceptorok. Sajátságos összeköttetést biztosítanak a sejtthártya és a matrix

összetevői, valamint más adhéziós molekulák között. A sejtől érkező jelek („inside-out”) vagy a sejten kívüli jelek (extracelluláris ligandok) kapcsolódásának hatására („outside-in”) befolyásolják a sejtek mozgását, invázióját, proliferációját és a tervezett sejtthálát. Különböző gének, pl. a matrixbontó enzimek kifejeződését szabályozzák, ezért szerepük van a környező kötőszövet felépítésében. A kötőszöveten való áttöréshez és az érből való kilépéshez (extravasatio) is különböző integrinekre van szükség (76). Fontosak tehát a fejlődés, a morfogenezis, a sebgyógyulás, az érújdonképződés és természetesen a daganatfejlődés során is.

Az integrinek kétféle transzmembrán alegységből ( $\alpha$  és  $\beta$ ) állnak, egyesek számos ligandot képesek kötni, mások sokkal specifikusabbak. Az integrinnel sokféle matrixligand lép kölcsönhatásba: főleg a kollagén, a laminin, a fibronectin, és a vitronectin, de a fibrinogén, a trombospondin, a von Willebrand-faktor, az osteopontin, az osteonektin, a tenascin és az entactin is (35). A ligandkötés hatására a receptor sejten belüli szakasza foszforilálódik, és részben a citoskeleton átrendeződésével számos intracelluláris jelátvitelt vált ki (12. ábra).



12. ábra. A fokális adhézió: intracellulárisan az  $\alpha$ -aktinin, vinculin és a talin köti össze az integrineket és az aktin filamentumokat (50)

Szövettenyésztetben a fibroblastok mozgásuk során fokális adhéziók segítségével kapcsolódnak a matrix molekuláihoz. A hemidesmosomákban található integrinek a különböző szövetfeleségek találkozásánál megfigyelhető basalis lamina lamininjaihoz horgonyozzák a sejt intermedier filamentumait (52).

Az epithelialis és az endothelialis sejteket az alaphártya választja el a kötőszövetes alapállománytól, mely az ECM egy rétege, és körülöleli az érendotheliumot, az izomrostokat, a zsírsejteket és a Schwann-sejteket is. Az alaphártya fő összetevői a kollagén-IV, -VI, laminin, entactin és a heparán-szulfát proteoglikánok, melyeket szövettípusonként eltérő módon a stratum basale sejtjei, a mioepithelsejtek és a fibroblastok termelnek. Az alaphártyának szerepe van a sejtek polaritásán túl a sejtadhézióban, -vándorlásban, -proliferációban, -differenciációban és nem utolsósorban azokban a sejtműködésekben, melyek szabályozatlanul folynak a daganatokban.



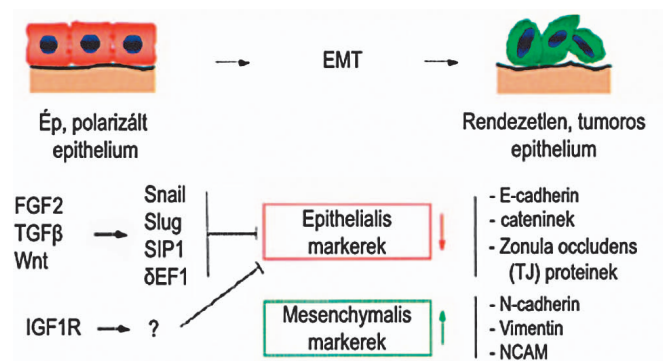
Fontos megállapítás, hogy a daganatok érendothele által képzett integrinek specificitása és a velük kapcsolatban álló matrix összetétele hatással van az epithelialis és endothelialis proliferációra és vándorlásra (57).

A daganat éréjdonképződésében fontos lehet, hogy az endothelsejtek  $\alpha_1\beta_1$ -,  $\alpha_1\beta_2$ -integrineken keresztül kötődnek az ép kollagén-VI-hoz, mert ez a kapcsolat osztódást serkentő hatással lehet az endotheliumra. Amikor a fehérjebontó enzimek felemésztik a matrixot, a  $\beta_1$ -integrinokkal való kapcsolat meggyengül. A  $\beta_1$  helyett a  $\beta_3$ -integrinok kötődnek a denaturált kollagén-VI-hoz, és az ezt követő aktiváció gátló jelként hathat az endothelialis sejtek proliferációjára és vándorlására. A  $\beta_1$ -integrin kiütése génbeavatkozásokkal (knock out) az emlő epithelsejtjein nem befolyásolja az emlőmirigyek fejlődését, de jelentősen megakadályozza az emlődaganat kifejlődését (78).

Az  $\alpha_2\beta_1$ -integrinról megállapították, hogy befolyásolja a melanoma mélybe terjedő növekedését, tehát a rosszindulatúságát. Kísérletesen kollagénbe ágyaztak malignus melanomasejteket, majd TAF-okat. A beágyazott sejteken felülszabályozódott az  $\alpha_2\beta_1$ -integrin, és ezzel együtt megnőtt a kollagén-IV-et bontó MMP2 és 9 /zselatinázok/ működése. Ezzel bizonyították, hogy a daganatsejtek képesek a kollagénrostok átrendezésére (79). Az értékelést nehezíti, hogy az integrinek megjelenése számos emberi daganatban a progresszióval csökken, holott az áttétképzésben az integrinek nyilván szerepet játszanak. Igen sok esetben mutattak ki különbséget a normál és a daganatszövet integrinképzése között, ami lehet alulszabályozás (pl. hám eredetű daganatokban a fibronectinreceptor, az  $\alpha_5\beta_1$  eltűnése) vagy felülszabályozás (pl. melanómában és emlőáttétekben az  $\alpha_v\beta_3$  mennyiségének növekedése) is (77).

**ENDOTELINEK (ET)** Ezeket a faktorokat a keratinocyták és endothelsejtek termelik, és kimutathatók a melanocytá-differenciációban és a melanoma növekedésében. Amikor in vitro vizsgálatban a melanoma sejteket ET1 és 3-mal ingerelték, mérhető volt az emelkedett  $\alpha_1\beta_1$ -,  $\alpha_2\beta_1$ -integrin-képződés és az MMP-termelés, -aktiváció; ezzel ellentétben az E-cadherin alulszabályozottá vált. Hatvan százalékkal csökkent a melanoma növekedése, mikor blokkolták az ET B-receptorát (80).

**DAGANATNÖVEKEDÉS, INVÁZIÓ, ÁTTÉTKÉPZÉS** Egyre több adat bizonyítja, hogy a daganat mikrokozonyete nemcsak a tumor kialakulásához, hanem a progressziójához is hozzájárul. Az ép kötőszövetes alapállomány ellenőrzés alatt tartja a sejtek homeosztázisát, a szövetek élettani működését, és megakadályozza a nem megfelelő növekedést, apoptosist és differenciációt. Az „abnormális” stroma viszont megadja a dedifferenciáció és transzformáció lehetőségét. Tehát a daganat létrejötte függ a tumorsejt genetikai változásaitól és az annak környezetében bekövetkező módosulásoktól (57). Az EMT, vagyis a daganatos elfajulás során a sejtek jelentős morfológiai változásokon mennek keresztül, valamint elveszítik kapcsolatukat a többi „normál” sejtrel (13. ábra).



13. ábra. EMT: Az E-cadherin elvesztése a sejtkapcsolatok széteséséhez vezet. TGFβ, FGF2 és vimentin (Wnt) indukálja vagy stabilizálja az E-cadherin transzkripciójának gátlóit. Az E-cadherin funkciójának kiesésével párhuzamosan vesztik el a sejtek polaritását, valamint kezdődik a mesenchymális markerek kifejeződése. Ez az alapja az epithelialis-mesenchymális átalakulásnak. (10)

**INVÁZIÓ** Az elsődleges epidermalis daganatok inváziójakor az epidermisből a kötőszöveten át vezet az út (34). Ez három fő lépésből áll: adhézió, degradáció és migráció. Ezeket az eseményeket különböző sejt-sejt és sejt-matrix kapcsolatokat létrehozó receptorok képződése és többféle matrixbontó enzim tevékenysége befolyásolja (3. ábra).

A daganatsejtek két módon juthatnak az erekbe. Az egyik út passzív: gyors növekedésük miatt szinte bepréselődnek a környezetükben levő erekbe. Az aktív út során megváltozik a sejtek és sejt-matrix közötti adhézió, mozgáskészségük megnő, így vándorolni tudnak, ha utat nyitnak maguknak a környező matrixban és az erek falán (degradáció).

A daganatsejteknek a különböző kompartmentek határain is át kell jutni a vándorlás, az érbejutás és az érből kijutás, vagyis az áttétképzés alatt (14. ábra). Sok múlik a daganatsejtek előtt álló szöveteken is: a vénák falát könnyebb áttörni, mint az artériákét, és a laza kötőszövetben is könnyebben terjednek, mint pl. a fasciakon át.

**ADHÉZIÓ** Az áttétképzés egyik kulcslépése a sejtkapcsolatok változása. Az integrinek egyaránt részt vesznek a sejt-sejt és a sejt-matrix kapcsolatokban. A homofiliás sejt-sejt kapcsolatért főleg a cadherinelek felelősek, a heterofiliás sejtkapcsolatokért (pl. daganatsejt-endothelsejt) az immunglobulin szupercsalád és/ vagy a szelektinek. A daganatban megjelenhetnek a fiziológiától eltérő ligandaffinitással és jelátvitellel rendelkező adhéziós molekulák.

**Immunglobulin szupercsalád:** Egyes sejtadhéziós molekulák Ig-szerű doméneket tartalmaznak. A gyulladás során citokinek hatására az endothelsejteken ilyen molekulák (ICAM [intercelluláris], VCAM [vaszkuláris] és PECAM [platelet/vérlemezkendothelsejt] – cell adhesion molecule) keletkeznek, és kapcsolatba lépve a leukocyták felszínén levő integrinokkal, segítenek kilépni az érből. Ennek mintájára a daganatsejtek felszínén

levő integrinokkal is kötődhetnek, elősegítve az érfalon való átjutásukat. Különböző daganatokban a VCAM és az  $\alpha_4\beta_1$ , valamint a PECAM és az  $\alpha_v\beta_3$ -integrin között találtak kapcsolatot (35).

Ha egyszer a daganatsejtek bejutottak az érhalózatba, már nagy az esélye, hogy eljutnak a távoli szervekhez, és ott megtelepedve újabb helyszínt biztosítanak a daganatnövekedésnek, tönkretéve az adott szervet.

**ÁTTÉTKÉPZÉS** A rosszindulatú daganatok terjedésében az áttétképzés a fent említett nyirok-, illetve vérér menti szóródás következménye, melynek kialakulásában részt vevő faktorok a tudományos érdeklődés középpontjában állnak, azonban a daganatsejtek más szervekben való „kitapadásának” folyamata még nem teljesen ismert.

A daganatsejtek az áttét helyén többféle mintázat szerint alakítják ki az áttétet. Közismert klinikai tapasztalat, hogy a májástétek három különböző fő növekedési típust mutatnak: „replacement / helyettesítő”, „pushing/nyomó” és „desmoplasticus”. Az első áttéttípusnál a daganat növekedése során a máj sinusoidális szerkezete többé-kevésbé megtartott, de a májsejtek helyét daganatsejtek foglalják el. A másik két formánál az áttét növekedésekor a máj szerkezete torzul, a daganat összenyomja a májszövetet, illetve nagy mennyiségű kötőszövet halmozódik fel az áttétek szélén. (65)

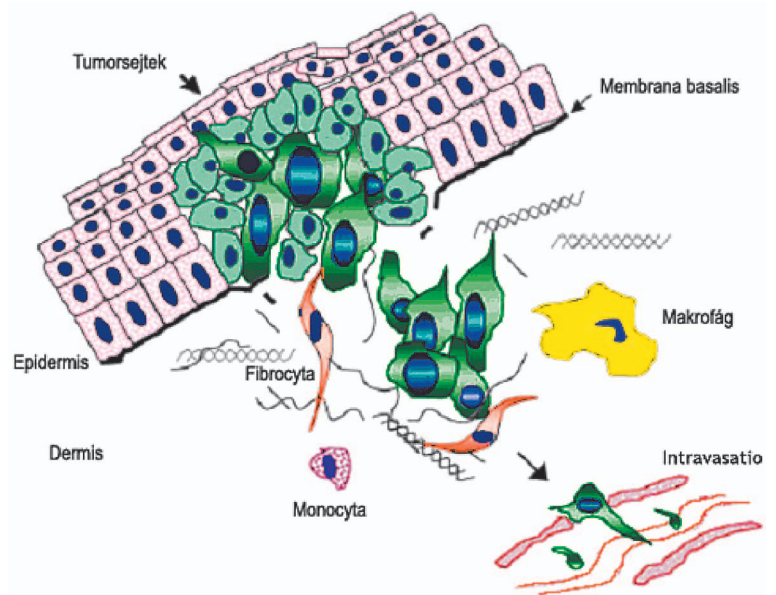
**ÚJFAJTA MEGKÖZELÍTÉS A DAGANAT GYÓGYÍTÁSÁBAN: „NEM-CSAK A TUMORSEJTEKET, A STOMÁT IS KELL KEZELNI!”** Míg a daganatok korai, helyi elváltozásait kiterjesztett sebészi kimetszéssel lehet „kezelni”, addig az áttétek általában szisztémás kezelést igényelnek. Sajnos – a kezeléseik ellenére – a beteg sorsát legtöbbször megpecsételik.

Közismert klinikai megfigyelés, hogy immunhiányos betegekben lényegesen gyakrabban alakul ki daganat, ami arra enged következtetni, hogy a rosszindulatú daganatok kialakulására az immunrendszer nagymértékben hatással van.

**A DAGANAT KÖTŐSZÖVETES ALAPÁLLOMÁNYÁT CÉLZÓ IMMUNKEZELÉS** Napjainkban nagy igény van az új kezelési lehetőségek feltárására, ezért nagy számban folynak vizsgálatok az aktív immunterápia felhasználási lehetőségeinek bővítésére: teljes sejttel végzett immunizálás, fehérjék és peptidek használata, valamint a megfelelő antigéneket kódoló nukleinsavak segítségével történő immunizálás, és a fentiek bármilyen kombinációja (81-83).

A daganatstromát célzó kezelés hatásossága több tényezőben rejlik:

- a stromasejtek folyamatos működése alighanem kritikus hatással bír a közelben szaporodó daganatsejtekre;



14. ábra. Az epithelialis daganat inváziója (51)

- mivel a daganatsejtekhez képest a stromasejtek genetikája stabilabb, nem valószínű, hogy a kezelés folyamán olyan génelteréseket halmoznak fel, melyekkel rezisztensekké válnának a gyógyszere (18).

A daganat előrehaladásához nagyon sok lépés szükséges: proliferáció, invázió, érújdonképződés és áttétképzés. Ezeket a lépéseket a daganat mikro környezetében levő olyan anyagok befolyásolják, mint pl. a növekedési faktorok, az angiogenetikus faktorok, a citokinek és a proteolitikus enzimek. A felsorolt anyagok a stromasejteken sokféle hatást gyakorolnak, ezeknek összessége inkább elősegíti, mint akadályozza a daganat növekedését.

Ilyen hatások:

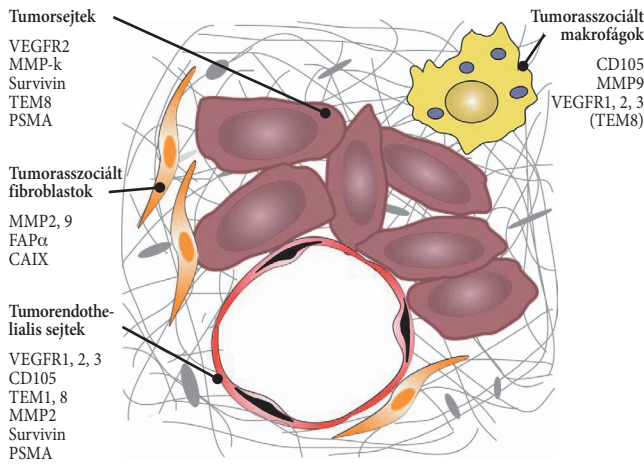
- egy módosult ECM létrehozása,
- érújdonképződés,
- reaktív fibroblastok „toborzása”,
- a lymphocyták és a phagocyták szöveti felszaporodás,
- peptidmediátorok és fehérjebontó enzimek termelése.

Némely, a daganat kötőszövetes alapállományához társuló antigén (TSAA, tumor stroma associated antigen) nagyon specifikus lehet egyes daganatokra, másokat viszont sokféle daganat képezhet.

A legígéretesebb kezelési célpontok a stromában a TAF, TEC és a TAM (15. ábra).

#### 1. TAF

A TAF-ok kizárólagos pusztítása meggátolhatja a daganatsejtek proliferációját, ezért a kezelési lehetőségek között ezeket a fibroblastokat is meg kell említeni. Sokféle antigén lehet jelen a TAF-ok sejtfelületén, melyek alkalmasak lehetnek célzott kezelésre:



15. ábra. A tumor stromájában található, terápiás célpontként szolgáló antigének (18)

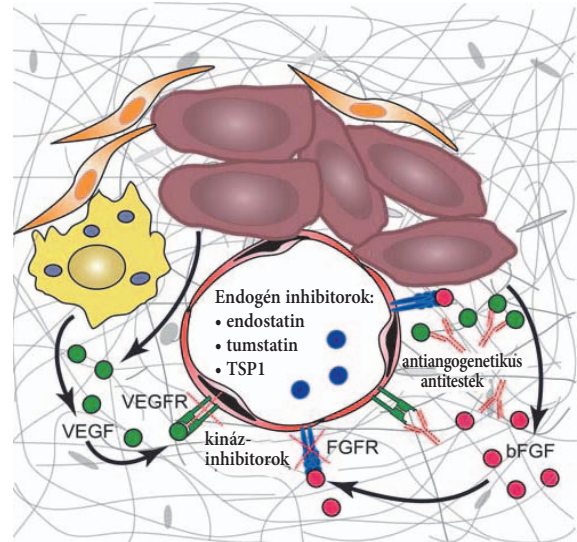
- Ilyen a karboanhidráz-IX (CAIX) is, mely a pH szabályozásban vesz részt, oxigénhiányt okoz, ezen keresztül érújdonképződést gerjeszt. Nagy mennyiségben képződik emlő-, vese-, colorectalis-, méhnyak- és hólyagrákban, s kedvezőtlen kimenetelre utal (84).
- FAPα (fibroblast aktivációs protein-α [seprase]). Ez is egy TAF-on lévő felszíni glikoprotein, mely nemcsak a daganatok majd 90%-án túltermelődött, hanem az embrionális fejlődés és a sebgyógyulás folyamán is. Az FAPα-túlképződés összefüggésben áll a daganat növekedésével, az érújdonképződéssel és az áttétképzéssel (85).
- MMP-k. A daganat inváziója és áttétképzése során az ECM-ban szerkezeti változások mennek végbe, ezekhez szükségesek az MMP-k. A MMP1, 2 és 9-ről mutatták ki, hogy a daganatokban túltermelt. Leginkább a daganat-, és a stromasejtek, főleg a fibroblastoknak, de az endothelsejtek és a makrofágok is választanak el MMP-eket. A fokozott képződés mértéke egyenes arányban áll az invazivitással és fordított arányban a betegség kimenetelével. Ezért az aktív immunterápia fontos célpontjai ezek az enzimek.

## 2. TEC

A daganatszövet egy olyan környezetet biztosít a saját erei számára, mely gazdag proangiogenetikus faktorokban és gyulladáscsökkentő citokinekből. Ezek arra készítik a TEC-eket, hogy hypoxiás stresszmarkereket, növekedésfaktor-receptorokat és idáig még nem teljesen meghatározott endothelsejt-antigéneket képezzenek, vagy szabályozzák azok tevékenységét, és serkentik az endothelsejtek proliferációját.

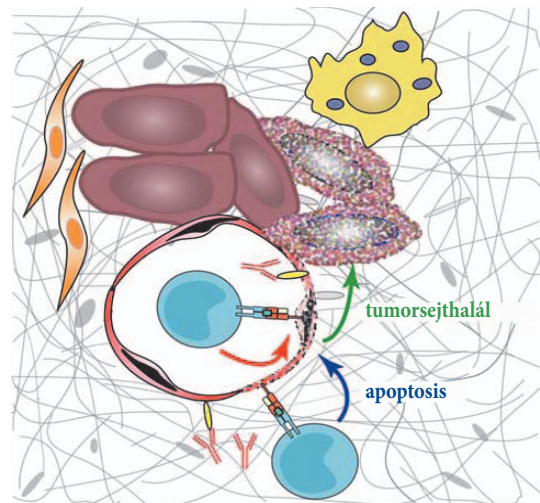
Az angiogenesis egészséges felnőttekben ritka, várandósságban, sebgyógyulás, tüszőrepedés és bizonyos krónikus betegségek esetén fordul elő. Következésképp, ha a daganatellenes kezelés célpontjába ezeket az aktivált ereket állítjuk, az erek elpusztítása kiterjedt elhalásokhoz és a tumorszövet teljes elpusztulásához vezethet (18).

Antiangiogenetikus kezelés (16. ábra) (18): A daganat érújdonképződésében nagy szerep jut a VEGF és bFGF extracelluláris angiogenetikus faktoroknak. Ezeket ellenanyagokkal vagy kináz-inhibitorokkal lehet blokkolni a receptoraikon. Saját (endogén) angiogenesis-gátlók (endostatin, tumstatin vagy trombospondin-1) alkalmazásával is tudjuk a folyamatot gátolni (86).



16. ábra. Antiangiogenetikus kezelés (18)

Érdestruáló kezelés: A vasculogenesis-támadó immunkezelésben olyan aktivált T-lymphocytákat, (kék), illetve különböző specifikus ellenanyagokat alkalmaznak, melyek az TEC-eken levő TSAA-kkal reagálnak, így destruálva az endothelt. Az ér-sérülés következtében trombózis keletkezik, és az ér által ellátott daganatszövet elhal (17. ábra) (18). A kezelés egyik fontos alapja, hogy csak olyan antigénekre szabad hatni, melyek kizárólag aktivált endothelsejteken fordulnak elő; szerencsére a szervezet egészséges, jól differenciált szöveteiben levő ereket bélelő endothel nem aktivált, nyugalmi állapotban van, így azokat a kezelés nem károsítja.



17. ábra. Érdestruáló kezelés

Immunkezelés szempontból a TEC-eken képződő lényeges molekulák:

- növekedési faktorok receptorai
- TEM: tumor endothelial marker, daganatendothel-marker
- PSMA/ prosztata-specifikus membránantigén

a) VEGF: Számos, különbözőképpen ható VEGF- és VEGFR-antagonistát fejlesztettek ki. Egérkísérletben bemutatott anti-VEGFR2-antitest kötődik TEC-ekhez és csökkenti proliferációjukat és a daganatsejtek mozgását. Ezen antagonisták közül párat már a klinikumban is kipróbáltak. Kidolgoztak olyan aktív immunizálást is, amelyben a VEGFR2-vakcina hozzá működésbe a cytotoxikus T-sejteket, ezzel gátolva az érépződést. Melanoma, vastagbélrák, tüdőrák esetében a vakcina jelentősen csökkentette a daganat méretét. Azonban VEGFR2 nemcsak az endotelhsejteken felülszabályozott, hanem hypoxiában a T-sejteken is, ami kissé ronthatja a vakcina hatékonyságát. A VEGFR1 viszont kizárólag a daganatendothelen felülszabályozott (87).

b) TGF $\beta_1$ ,  $\beta_3$  járulékos receptoraként működő CD105 (endoglin): ellensúlyozza a TGF $\beta_1$  gátló hatását (20). CD105 nemcsak a TEC-eken keletkezik, de itt ér el az immunrendszer szempontjából jelentős mennyiséget. Emlő-, prosztata-, gyomor-, vastagbél-, vese-, méhnyak- és méhnyalkahártya-rákokban, melanomában és glioblastomában a CD105 fokozottan termelődik a TEC-eken. Mennyisége meghatározza, hogy mennyi ér szövi át a daganatszövetet, s rossz kórjóslati jel. A kifejlesztett anti-CD105-ellenanyag és a ciszplatin együttes kezelése egymás hatását növeli, s hatékonyabban pusztítja a daganatot (21).

c) TEM1 (endosialin) és TEM8: Annak ellenére, hogy feladatukat még nem ismerjük pontosan, azt biztosan tudjuk, hogy az embriogenesis és a daganatnövekedés folyamán erősen kifejeződnek az érendothelisejteken (88).

d) PSMA: enzimaktivitású sejtfelszíni antigének. Az endothel sejtek sejtfelszíni molekulája egy glutamát-karboxipeptidáz-aktivitású glikoprotein. Az egészséges prosztata-, bél-, vesetubulusok epithelisejtjein is megtalálható, csakúgy, mint rosszindulatú prosztata-sejteken, emlő-, vese-, hólyag-, nem-kissejtes tüdő-, prosztata- és végbélrákok-, glioblastoma multiforme és melanoma TEC-ein is. Klinikailag vizsgált oltásokat készítettek belőle, amelyek humoralis immunválaszt váltottak ki a legtöbb prosztatarákos betegben (83).

e) A survivin az apoptosist gátló fehérjecsald egyik tagja. Kísérletekkel bizonyították, hogy fokozott képződése a daganatok kifejezettebb progressziójára, gyakori kiújulásra, kezeléssel szembeni érzéketlenségre és rövidebb túlélésre utal (89). Érdekesség, hogy nemcsak a daganatsejteken jelenik meg nagyobb mennyiségben, hanem a TEC-eken és az újonnan képződött ereken is. Néhány kivételtől eltekintve, a magas differenciált sejteken nem, viszont a daganatok többségében megtalálható, ezért sok reményt fűznek a terápiás alkalmazásához.

### 3. TAM

A makrofágok előszeretettel vándorolnak olyan hypoxiás körülmények közé, mint amilyen a daganat maga is. Következésképp, sok oxigénhiány által kiváltott molekula található a TAM-okban; ilyenek a már fent említett antigének: VEGFR1, CD105 és MMP9. Ezekon kívül, pl. a TEM8 is fokozottan képződhet lehet. Tehát az ezekre a molekulákra ható immunfolyamatok nemcsak a TEC-eken és TAF-okon keresztül fejtik ki hatásukat, hanem szinergista módon a TAM-okon is. A TAM-ok főleg M2-fenotípusú makrofágokból állnak, amelyek a daganatsejt proliferációját és az áttétképzést szolgálják.

Az utóbbi időben olyan tanulmányok láttak napvilágot, amelyek beszámoltak az anti-TAM hatású gátlómolekulák daganatellenes hatásáról (90). A legumain alapú DNS-vakcina szintén az egyik új kezelési módszer, amely kísérletes körülmények között kiváltotta a CD8+ T-sejtek TAM-ok elleni erős reakcióját: a TAM-ok száma és az általuk termelt proangiogenetikai faktorok (TGF $\beta$ , TNF $\alpha$ , MMP9, VEGF) mennyisége drámaian lecsökkent. Ennek eredményeképp fékeződött a daganat éréjdonképződése, növekedése és az áttétképzés is. Ezeket a kísérleteket emlő-, vastagbél- és nem kissejtes tüdőrákos egerekben végezték. A beoltott egerek 75%-a túlélte a rákot, míg 62%-ukban egyáltalán nem volt áttét. Végeredményben a TAM-ok számának csökkentése hatékonyan megváltoztatta a daganatot, csökkent az éréjdonképződés, a növekedés és az áttétképzés. (28)

Kizárólag a stroma, mint támadáspont, nem elegendő, mivel a daganatsejteket csak nyugalmi állapotba hozza, és azok reaktívalódhatnak a körülmények változásával.

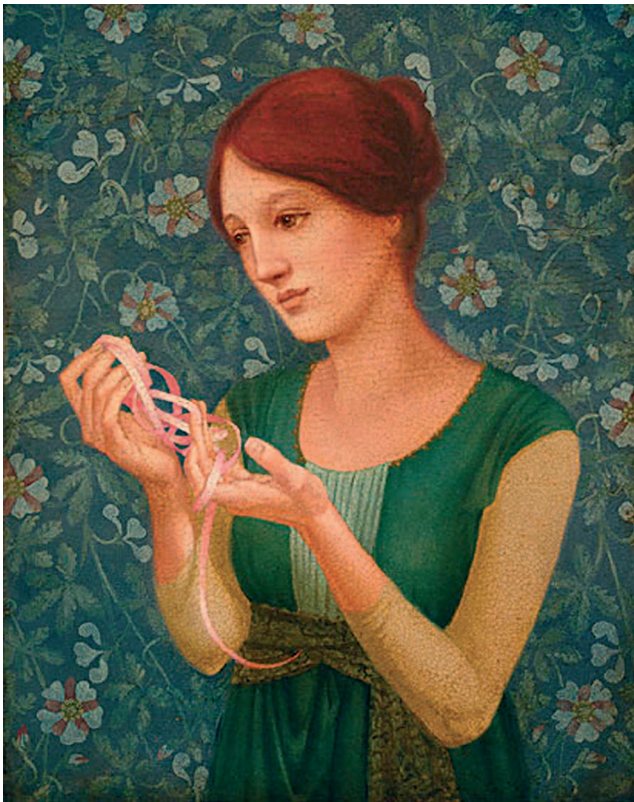
### EMLŐDAGANATOK KÖTŐSZÖVETES ALAPÁLLOMÁNYÁNAK JELLEGZETESSÉGEI

**SZÖVETI SZERKEZET** Az emlő mirigyállományból és stromából áll. Az emlő maga lényegében módosult verejtékmirigy. A stroma akár az emlő 80%-át is kiteheti, nagy mennyiségű zsírszövetből, támasztó és függesztő kötőszövetből valamint erekből áll. A mirigyállomány egymással helyenként kapcsolódó, faagszerűen elágazódó kivezetőcső-rendszer, melynek legtávolabbi és legkisebb egysége az ún. terminális dukális lobuláris egység (TDLU, terminal ductal lobular unit). A nagy kivezetőcsövek éppúgy, mint a TDLU kicsiny acinusai vagy duktusai, kétrétegű hámmal bírnak: belső epithelialis és külső myoepithelialis sejtréteggel. Az emlőbimbóhoz közeli nagy kivezetőcsövek körül emellett simaizomnyalábok is megfigyelhetők. A kivezetőcső-rendszer környezetében elasztikus rostokat is találunk.

A TDLU-ban, az acinusok körül laza, glükózaminoglikánokban gazdag, a hormonális változásokra – az emlő mirigyhámjához hasonlóan – érzékenyen reagáló kötőszövet, az intralobularis kötőszövet van. Ez a laza kötőszövet az ivarérett korban könnyen megkülönböztethető a kollagéndús interlobuláris kötőszövetből, melyre a fibroblastok változó mennyiségű jelenléte jellemző. A fibrózus stroma és a zsírszövet aránya egyéni sajátosság (35, 1).

**AZ EMLŐRÁK EPIDEMIOLÓGIÁJA** Magyarországon a tüdő- és vastagbélrákok mellett vezető halálok az emlőrák. Évente kb. 6500 új eset fordul elő (2003-as adat), melyből kb. 3000-et emlőeltávolítással kezelnek, és évente 2500 nő hal meg emlődaganat miatt. A betegség a 6. életévétizedben a leggyakoribb. Az észak-amerikai és európai nők a legvesélyeztetettebbek, míg Afrikában és Ázsiában alacsony a kockázat (91).

Az emlőrák kockázati tényezői: 40 év feletti életkor, korai menarche, késői menopausa, gyermektelenség, elhízás, dohányzás, alkoholfogyasztás és a hosszú ideig fenntartott ösztrogénpótlás, de a legjelentősebb kockázati tényező a családban előforduló emlődaganat. Az emlőrák elleni harc nemzetközi jelképe a rózsaszínű szalag (18. ábra).



18. ábra. James C. Christensen: The Pink Ribbon (rózsaszínű szalag)

A betegség molekuláris és genetikai alapjai intenzív kutatás tárgyát képezik. A BRCA1 és BRCA2 gének hibái az emlőrák és/vagy petefészekrák 50-90%-os kockázatát jelentik. Minden emlőrák tartalmaz valamilyen szomatikus génmódosulást, pl. a p53, a bcl2 vagy a cmyc területén.

**A ROSSZINDULATÚ EMLŐDAGANATOK SZÖVETANI OSZTÁLYOZÁSA** Biológiai, klinikai és patológiai szempontból is el kell különíteni az in situ és az invazív daganatokat (35). Az in situ rákoknak két fő típusát különböztetjük meg:

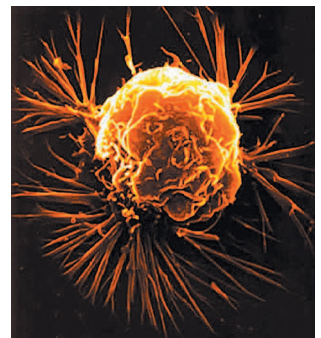
a) In situ lobularis carcinoma (LCIS); a legújabb WHO nevezéktan szerint in situ lobularis neoplasia. Jellemzője a

TDLU-n belüli acinusok átmérőjének jelentős növekedése, üregükben az egynemű, sötét magvú, kis sejtek felszapordása. A sejtproliferáció a végső és a nagyobb tejjáratokban tovaterjedhet. A betegség gyakran tünetmentes, és csak véletlenül fedezik fel.

b) In situ ductalis carcinomák (DCIS). Lényegük a TDLU acinusainak az előzőnél nagyobb mértékű megnagyobbodása, a terminális és nagyobb ductusok járatainak tágulata, és jellemző rájuk a mikrokalcifikáció. Altípusai klasszikusan az atípusos sejtekből álló hámburjánzás szerkezete alapján különíthetők el: cribriform, mikropapillaris, papillaris, szolid (a lument teljesen kitöltő) és a legagresszívebb, a comedo típus, melynek közepén elhalások láthatók. A korszerűbb osztályozás a sejtmagok formája és a társuló szövetelhalások alapján három csoportot különít el: alacsony-, közepes- és magas differenciáltságú in situ ductalis carcinomát.

Invazív emlőrákok (19. ábra):

- Invazív ductalis carcinoma (IDC). Az emlőrákok leggyakoribb formája: az összes emlődaganat 60%-ában tisztán, további 25%-ában keveredve fordul elő. Szöveti differenciáltság alapján osztályozható.
- Invazív lobularis carcinoma (ILC). Klasszikus formájában a egyforma daganatsejtek libasorba rendeződve és/vagy koncentrikusan veszik körül a megtartott ductusokat. Több változata is ismert.
- További formák: mucinózus, tubularis, medullaris, metaplasztikus, apokrin, invazív papillaris, adenoid cisztikus, szekretoros és inflammatorikus emlőrák.



19. ábra. Környezetével összekapcsolódó tumorsejt emlőben (scanning elektronmikroszkópos felvétel) (92)

Az emlőrákok fontos jellemzője az ösztrogén- és progeszteronreceptor-tartalom (ER, PR). A receptor-pozitív daganatok általában jobb kórjóslatúak.

Az emlőtumorok hematogén áttétei testszerte megjelenhetnek, váratlan helyeken is (pl. a szemben), de leggyakrabban az agyba, a csontokba, a májba és a tüdőbe adnak áttéteket. A tüneteket olykor nem is az elsődleges daganat, hanem az áttétek okozzák (35).

**AZ EXTRACELLULÁRIS MÁTRIX ÉS AZ EMLŐRÁK** Az emlőhám szabályos differenciációjához és működéséhez az ECM nélkülözhetetlen. Még mindig nem teljes egészében tisztázottak azok a folyamatok, melyekkel az ECM a szabályos emlőszövet differenciációját és az emlőmirigyek működését befolyásolja (91). Az ismert, hogy a sejtek fenotípusa szorosan összefügg a sejtek körüli ECM összetételével.

Az ECM sajátságos változásai bizonyos daganatoknál is jellegzetesek lehetnek. Az emlőrák fejlődésekor a hámsejtekben sajtós genetikai módosulások figyelhetők meg. Az így átalakult daganatsejtek és a stromasejtek (myofibroblastok, makrofágok, fibroblastok és zsírsejtek) között szoros a kölcsönhatás, amely bizonyítottan nagyon lényeges a daganatok kifejlődésében, növekedésében (93). A daganatsejtek a környező stromát úgy alakítják, hogy az a növekedésüknek kedvezzen.

Az emlőszövet egyik uralkodó sejttípusa a zsírsejt. Az emlőrák progressziójában betöltött szerepét egérben már korábban bizonyították (94), azt azonban még nem sikerült tisztázni, hogy a zsírsejt-eredetű faktorok közül melyik a legfontosabb a tumor fejlődésében. Figyelemreméltó összefüggés, hogy a szervezet egészét nézve a zsírszövet termeli a legnagyobb mennyiségben a kollagén-VI-ot és ezt a tényt támasztja alá az a kísérletes vizsgálat is, mely szerint az egér emlőtumorában a kollagén-VI fokozottan képződik. (93).

Az emlőrákok ECM-át alkotó fehérjék főbb csoportjai közül a proteoglikánok (syndecan-1), bazális fehérjék (kollagén, laminin) és az adhéziós tulajdonságokkal rendelkező fehérjék (tenascin) (95), valamint a myofibroblastokra, a myoepithelsejtekre és a pericytákra jellemző  $\alpha$ -SMA megváltozott kifejeződését lehet megfigyelni.

A rákos átalakulásra – a prosztatára, a vastagbél és a tüdő mellett – az emlőben különösen jellemző a desmoplasiának nevezett stromareakció. A desmoplázia az ECM fehérjéinek képződésében és lebomlásában bekövetkező változások következménye. A desmoplasiára jellegzetes, hogy a daganatsejtek körül megnövekszik a kollagén, a fibronectin, a proteoglikánok és esetenként a fibrinogén mennyisége. Mivel ezek a változások nagyon hasonlítanak a granulációs szövetben levőkre, egyes szerzők szerint akár azt is mondhatnánk, hogy „a tumor egy seb, mely sosem gyógyul meg” (96).

Fibrinlerakódás a daganatok többségében megfigyelhető a stromában, emellett a fibrinogén (FGN) felhalmozódása az emlőrákokra igen jellemző. A fibrinnel ellentétben a fibrinogén módosult formában rakódik le az ECM-ba, mégpedig oly módon, hogy az elősegítse a daganatsejtek növekedését és az áttétképződést (91). A fibronectin-pozitivitást (FN) emlődaganatokban összefüggésbe hozták az alacsony áttétképző-hajlammal. Az emlőrákok széli területén a kevés vagy hiányzó fibronectin a daganatsejtek invazívabb fenotípusával együtt jelentkezik. A fibrinogén abban hasonlít a fibronectinre, hogy sok, működése szempontjából fontos kötőhelyet tartalmaz (heparin, vérlemezke, ICAM1 számára), ezen kívül az ECM-ban ez a két anyag együttesen fordul elő (97).

Ezek a matrixfehérjék a „szivárgó véredények” (leaking capillaries), és a daganatsejtek nem megfelelően irányított képződési folyamatai miatt szaporodhatnak fel a daganatstromában (98).

A megváltozott összetételű ECM teljesen más jelek eljutását teszi lehetővé a tumorsejtek felé. Számos daganat esetén leírták a matrixreceptorok eltűnését a sejtekről, pl. hámeredetű daganatokban a fibronectinreceptor, a  $\alpha_5\beta_1$ -integrin eltűnését figyelték meg.

Az endothelsejteken levő, angiogenezisben legfontosabb sejt-felsőzíni receptor az  $\alpha_v\beta_3$ -integrin, amely fajlagosan köti a vitronektint és a fibrin(ogén)t. Az  $\alpha_v\beta_3$ -integrin képződésének növekedése az emlődaganatok fontos prognosztikai jelzője, mert az angiogenezisen keresztül elősegíti a daganat növekedését (99).

Sokat tanulmányozott téma a különböző emlőrákokban keletkező integrintípusok:

- az  $\alpha_2\beta_1$  (kollagén-/laminin-receptor) erősen kifejeződik az ép emlőszövet ductushámjában és a jóindulatú fibroadenomákban;
- az emlőtumorokban mérsékelten csökken az  $\alpha_5\beta_1$ - (fibronectin-receptor) és az  $\alpha_v\beta_3$ -integrinek képződése;
- a  $\beta_1$ -integrinek fokozott képződése összefüggésbe hozható az emlődaganatok agresszivitásával, invazivitásával és áttétképző hajlamával, tehát a betegség kedvezőtlenebb kimenetelével;
- $\alpha_v\beta_3$ -integrin mennyiségének növekedése a sejten megkönynyíti annak adhézióját és mozgását, s így az áttétek kialakulásának gyakoriságát (77);
- A  $\beta_1$ - és  $\beta_4$ -integrinek in vivo gátlásával a ráksejtek ép sejtekké alakult normál fenotípust eredményezett az addig malignus epithelsejteknek.

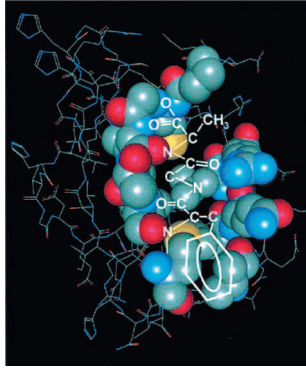
Összességében elmondható, hogy az integrineknek fontos szerep jut az emlőrákok biológiai viselkedésében (91, 100).

**A NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIA EMLŐRÁKBAN** A nagy emlőrákok kezelésében az 1980-as évek óta lehetőség van a neoadjuváns kemoterápiára. A primer szisztémás terápiának (PST) is nevezett módszer előnye, hogy kisebbíti a daganatot, annyira, hogy az emlőeltávolítás elkerülhető, sőt meghosszabbítható a betegségmentes túlélés is. A leghatékonyabb az áttétet még nem adó emlőrákokban. Hozzávetőlegesen 5%-ban hatástalan (51).

A neoadjuváns kezelés hatására megfigyelhető a daganatstroma változása, ennek részletei azonban még nem ismertek. Ezért is vizsgáljuk az olyan ECM-fehérjéket, amelyek fontosak lehetnek a sejt-sejt és sejt-ECM kölcsönhatásban, és amelyeknek a jelenléte vagy éppen hiánya összefüggésbe hozható a rosszindulatúság kialakulásával. Mivel a tumorprogresszió számos eseménye megköveteli a daganatsejtek és a környező matrix kapcsolatát, feltételezhető, hogy az ECM minősége hatással van a daganatsejtek biológiai viselkedésére, és ezzel együtt összefüggésbe hozható a neoadjuváns kezelésre adott válasz mértékével.

Az ECM-ot alkotó fehérjék közül syndecan-1, kollagén, laminin és a tenascin, valamint az  $\alpha$ SMA képződését vizsgáljuk neoadjuváns kezelésben részesülő és nem részesülő emlőrákos betegekben.

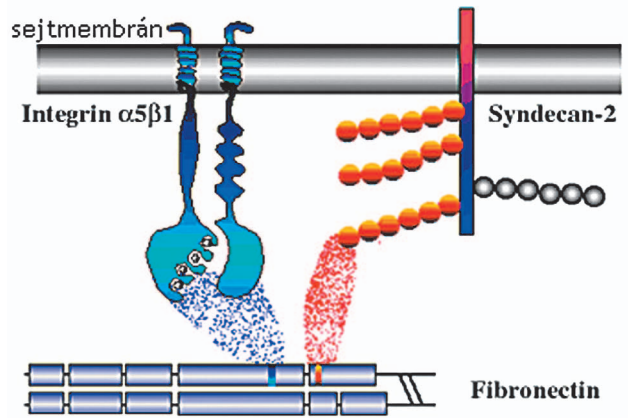
**SYNDECAN** A syndecanok az emlős szervezet összes adherens sejtjében előforduló sejt felszíni heparán-szulfát proteoglikánok (HSPG). A HSPG-ok szerkezetére jellemző, hogy egy fehérjevázból – core protein – állnak, melyhez kovalensen kötődnek szénhidrát-polimerek, a glükózaminoglikánok (GAG). A syndecanok és a glypicanok alkotják két fő csoportját. A syndecanok transzmembrán fehérjék, az oldalláncok extracelluláris helyzetűek. Jelenleg négy típusát ismerjük: Sdc1, 2, 3, 4. (20. ábra) (101). A syndecanok a heparán-szulfát láncokon kö-



20. ábra. Sdc4 (101)

tik a növekedési faktorokat (FGF, VEGF, HGF) vagy a különböző ECM-molekulákat; ezeken keresztül fejtik ki adhézióra, migrációra, növekedési jelátvitelre gyakorolt hatásait. A Sdc működhet az említett növekedési faktorok társreceptoraként is. A coreprotein-mediálta integrin-kapcsolódás és annak hatása még napjainkban is kutatás tárgya (21. ábra) (102-103).

A syndecan-1 (22. ábra) a legtöbbet tanulmányozott tagja a HSPG-családnak, főleg az ép hám- és plasmasejtek képezik, de az embriogenesisben is van szerepe. Az Sdc1 elvesztését (pl. vastagbélrákban) és túlképződése is (pl. hasnyálmirigy- és emlőrákban) összefüggésbe hozták egyes kutatók a rosszindulatú átalakulással. A Sdc hatásának kiesése E-cadherin alulszabályozást és így EMT-t okoz. Szájüregi laphámrákok, méhnyakrákok és májrákok közös jellemzője a syndecan-1 extracelluláris doménjének transzportzavara, a molekula citoplazmatikus felhalmozódása. Számos esetben a sejtmagban is megjelenik

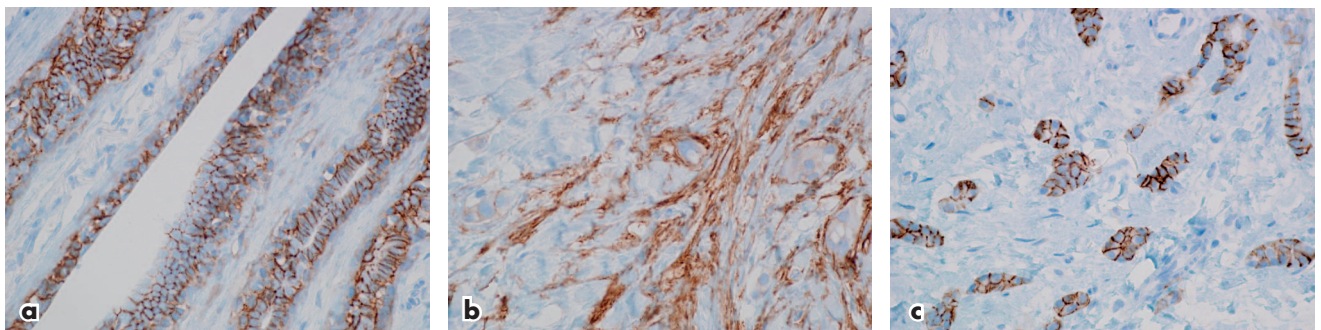


21. ábra. Transzmembrán fehérjék és az ECM (104)

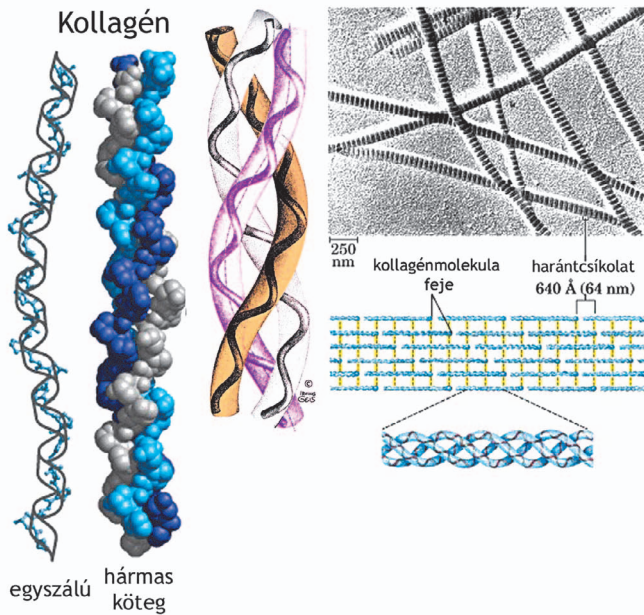
a fehérje, illetve a heparán-szulfát. Látható tehát, hogy a syndecan-1 szerepe a szolid daganatok kialakulásában és növekedésében nem egyértelmű (105). A legújabb kutatások szerint TAF-ok kóros syndecan-1 képződése összefügg a emlőrákok fejlődésével és a daganat érújdonképződésével (106).

A syndecan-4-re jellegzetes, hogy minden sejtben előfordul, ezért is nehéz meghatározni a rosszindulatú daganatokban betöltött szerepét. Emlődaganatokat vizsgálva a közelmúltban az a megállapítás született, hogy az ER-negatív tumorok gyakrabban mutatnak emelkedett Sdc1 és Sdc4 expressziót. Ez alapján feltehetően a kutatók egyfelől, hogy a Sdc-képződés hormonszabályozás alatt áll, másfelől, hogy leginkább a hormonfüggetlen, agresszív daganatokban keletkezik (107).

**KOLLAGÉN** Az ECM legfőbb alkotói a különböző típusú kollagének, melyek kollagénrostokat hoznak létre. A teljesség igénye nélkül néhány példa, hogy hol fordulnak elő:



22. ábra. Syndecan-1 megjelenése a tumoros és tumormentes emlőben. **a.** x 60 obj.: erős Sdc1-pozitivitás ép, nagy tejkivezető ductusokban (DAB). **b.** x 60 obj.: erős kötőszöveti Sdc1-pozitivitás az emlő tumorsejtjei körül a stromában (DAB) **c.** x 60 obj.: erős Sdc1-pozitivitás a tumorsejtek membránjában (DAB) **d.** x 60 obj.: Sdc1-expresszió a DCIS sejtjeinek membránján is (DAB) **e.** x 20 obj.: komplett remisszió, a tumorsejt fészkek helyét jelző makrofágok körül nincs Sdc1-pozitivitás (DAB).

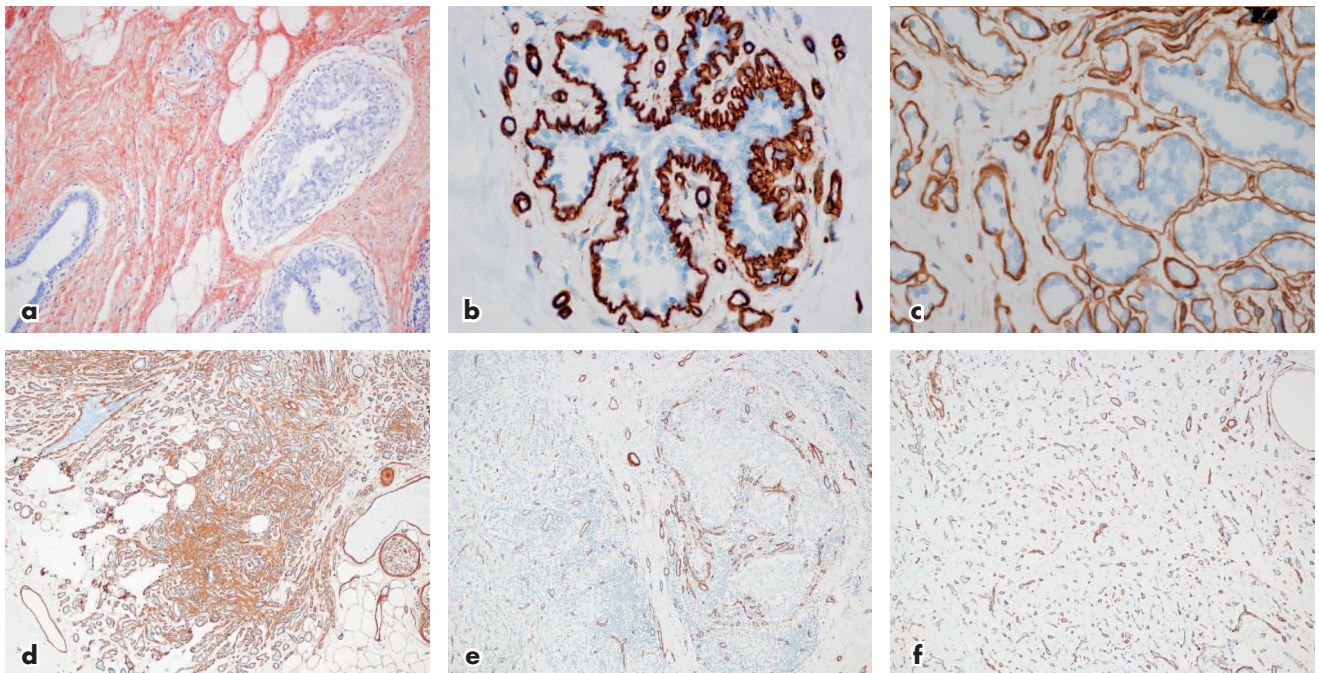


- kollagén-I: ízületek, bőr, fül, inak, fogak, csont, cornea
- kollagén-II: ízületek, üvegtest
- kollagén-III: érfal, bőr, nyirokcsomók
- kollagén-IV: alaphártyák, méhlepény
- kollagén-V: bőr, inak, cornea
- kollagén-VI: aorta, izomszövet, illetve majdnem az összes kötőszövet

A kollagének főként fibroblastokban képződnek, de előanyag formában, mint prokollagének (23. ábra). Az extracelluláris matrixban a prokollagén-peptidázok lehasítják az extenziós peptideket a két végükről. A kollagének rendkívül stabil fehérjék, nem csak mechanikai értelemben, hanem proteolitikus emésztéssel szemben is. Neutrális pH-tartományban gyakorlatilag csak a kollagenázok (MMP1, MMP8, MMP13, MMP18) képesek bontásukra. A szöveti kollagenáz (MMP1) inaktív, prokollagenáz formában keletkezik a fibroblastokban, makrofágokban, endothelsejtekben és a granulocytákban, aktiválására a plazmin, kallikrein, tripszin és stromelysin (MMP3) képes. A prokollagenáz szintézise bonyolult szabályozás alatt áll, melyben a környező mononukleáris sejtek citokintermelése meghatározó (109).

23. ábra. A kollagének szerkezete (108). A kollagének tropokollagén alegységekből épülnek fel, amelyben három, egyenként kb. 1000 aminosavat tartalmazó balmenetes helikális polipeptidlánc található. A tropokollagén rúd alakú (300 nm x 1,5 nm) jobbmenetes szuperhélix, melyben a három lánc a centrálisan elhelyezkedő glicin és a prolinok közötti hidrogénhidakkal kapcsolódik egymáshoz. A láncokat alkotó aminosavak összetételétől függően közel 14 féle kollagént lehet megkülönböztetni. Jellemző még, hogy a tropokollagénláncokon belül és a láncok között is kovalens keresztkötések jöhetnek létre. Szénhidrátartalmuk (glukózagalaktóz diszacharid-egységek) változatos; a fibrilláris szerkezetekben (pl. ízületi szalagok) általában kevés, míg a lapszerű kollagénszerkezetekben (pl. cornea) bőseges. Több tropokollagén egység egymás mellett kb. 1/4-rész eltolódással mikrofibrillumokat képez. (109)

A kollagéneknek nagy szerepe van a sejtek alaphártyához, illetve extracelluláris matrixhoz való kötődésében (110), mechanikai támaszt nyújt a sejteknek, a sejtfelületre vonzza a növekedési faktorokat, citokineket és egyéb ligandokat, valamint önmagában is fontos jelzéseket adhat a sejteknek (93). A desmoplásticosnak nevezett daganatok alapállományának nagy részét a kollagének adják, mely nagyon jellemző az emlő- és



24. ábra. Kollagén-IV és kollagén-III megjelenése az emlőtumorokban és tumormentes emlőben. a. x 20 obj.: tumormentes emlőszövet erős kollagén-III-pozitivitást mutat (AEC). b. x 60 obj.: ductus körül kollagén-IV-pozitivitás (DAB) x 20 obj.: emlő IDC-ben kollagén-IV-pozitivitás az erek falában (DAB) c. x 60 obj.: kis ductulusok körül a bazalmembrán kollagén-IV-pozitív (DAB) d. x 20 obj.: sclerotizáló adenózis gazdag kollagén-IV-ben (DAB) e. x 20 obj.: emlő IDC-ben kollagén-IV-pozitivitás az erek falában (DAB) f. x 10 obj.: a teljesen visszafejlődött daganat helyén kapillárisokban gazdag kötőszövet, az erek falában kollagén-IV mutatható ki (DAB).



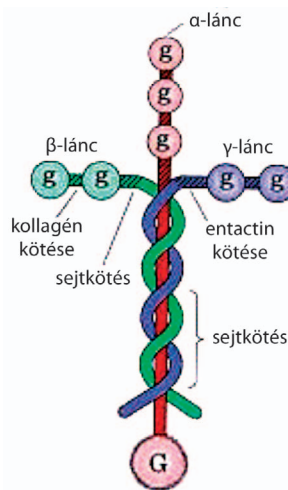
vastagbélrákokra. Kísérletes körülmények között kimutatták, hogy a kollagén-IV közrejátszik a szabályos emlőhám proliferációjának, sejtkapcsolódásainak és a tumorsejtek migrációjának szabályozásában (24. ábra) (110).

A mellhártya rosszindulatú mesotheliomájának kollagéndús stromáját vizsgálva a kutatók erős pozitívást találtak kollagén-I és -III esetében, de a daganatok alaphártyáján kívül nem volt a kollagén-IV kimutatható (111).

Egy kutatócsoport szerint az emlőrákos esetek 90%-ában képződik MMP1. Az MMP1 nagyobb valószínűséggel jelenik meg a desmoplasicus daganatokban, amelyeknek a legrosszabb a kórjóslata. Ez arra utal, hogy a MMP1, mely bontja a kollagén-I-et, -II-t, -III-at, -VII-et és -X-et, nagyon fontos lehet egyes rákok kialakulásában és szóródásában (112).

A kollagén-VI legnagyobb forrása a szervezetben a zsírszövet. A kollagén-VI jelentős mennyiségben képződik az egér rosszindulatú emlőrákjában, és bizonyos emberi daganatoknak (pl. vastagbélrák) előrehaladásával is összefüggésbe hozták. A kísérleti eredmények szerint a kollagén-VI elősegíti a sejtvándorlást, az inváziót és megátolja az apoptosist (93).

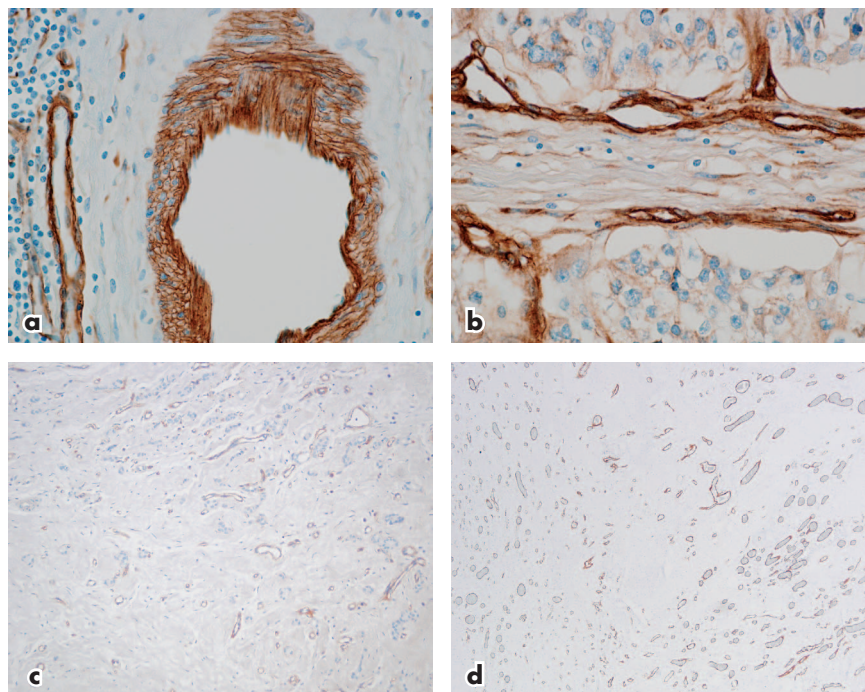
**LAMININ** A lamininok főként, de nem kizárólag a membrana basalisban található meg, ahol a kollagén-IV-gyel (melyhez különösen nagy az affinitásuk), entactinnal, perlecannal együtt a fő alkotóelemek. Lényeges szerepe van a sejtek po-



laminin-1:	$\alpha 1\beta 1\gamma 1$
laminin-2:	$\alpha 2\beta 1\gamma 1$
laminin-3:	$\alpha 1\beta 2\gamma 1$
laminin-4:	$\alpha 2\beta 2\gamma 1$
laminin-5:	$\alpha 3\beta 3\gamma 2$
laminin-6:	$\alpha 3\beta 1\gamma 1$
laminin-7:	$\alpha 3\beta 2\gamma 1$
laminin-8:	$\alpha 4\beta 1\gamma 1$
laminin-9:	$\alpha 4\beta 2\gamma 1$
laminin-10:	$\alpha 5\beta 1\gamma 1$
laminin-11:	$\alpha 5\beta 2\gamma 1$
laminin-12:	$\alpha 2\beta 1\gamma 3$

25. ábra. A laminin szerkezete. Az  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -lánc egy kereszt alakú triplahélixet alkot. Minden egyes lánc közös szerkezeti elemei a következők: kis globuláris domének (g), az N-terminális végen levők felelősek a laminin polimerizációjáért; EGF-szerű ismétlődések (sraófolt láncrészek);  $\alpha$ -hélix tekerces. Az  $\alpha$ -lánc C-terminális végén ül a nagy globuláris domén (G), mely a proteoglikánok (heparin) és a sejt felszíni receptorok (pl. integrinek,  $\alpha$ -dystroglycan) kapcsolódásának a helye. Így a molekula alkalmas a sejtek és a mátrix összekapcsolására. Az  $\alpha 1$ -,  $\alpha 3$ -,  $\beta 3$ -,  $\gamma 2$ -láncokat az jellemzően az epithelisejtek, az  $\alpha 2$ -,  $\alpha 4$  láncokat a mesenchymális sejtek expresszálják, az  $\alpha 5$ -,  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ -,  $\gamma 1$ -láncok széles körben megjelennek a szövetekben.

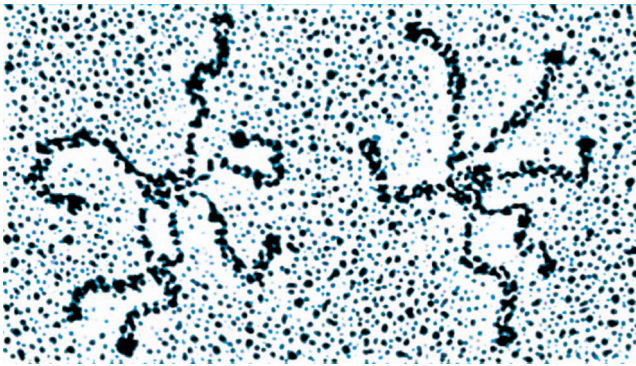
aritásán túl az sejtadhézióban, sejtmozgásban, sejtgyarapodásban, -differenciációban és nem utolsósorban azokban a sejtműködésekben, melyek szabályozatlanul folynak a ráksejtekben.



26. ábra. A tumoros és tumormentes emlőben megjelenő laminin. a. x 60 obj.: ér- és ép ductusfalban erős laminin-pozitivitás (DAB) b. x 60 obj.: emlő DCIS körül laminin-pozitivitás a bazálmembránban (DAB) c. x 20 obj.: invazív emlőrák, melyben az erek falában látható laminin-pozitivitás, a tumorsejtek körül a reakció negatív (DAB) d. x 5 obj.: komplett remisszió után az érűs kötőszövetben az erek falában laminin-pozitivitás látható (DAB)

A lamininok olyan  $\alpha\beta\gamma$ -heterotrimer glikoproteinek, melyeknek adhezív, migrációt elősegítő és jelátvivő szerepe van, és ezeket a hatásokat az integrinek segítségével érvényesítik. Fontos feladatuk az epithelialis sejtek kötőszóval történő kapcsolatának biztosítása. Eddig öt  $\alpha$ -, három  $\beta$ - és három  $\gamma$ -polipeptid láncot azonosítottak. Az izoformák kombinációja alapján a lamininok családjába jelenleg 12, más-más tulajdonságokkal rendelkező izoforma tartozik (25. ábra). A különböző izoformák eltérő módon és mennyiségben jelennek meg az ép szövetekben és a különféle daganatszövetekben is.

Tumorinvázióban betöltött szerepük: a laboratóriumi kísérletek alapján  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ -láncokkal rendelkező laminin-5 az  $\alpha 3\beta 1$ -integrinen keresztül az epithelisejt-aggregátumok szóródását idézi elő. Immunhisztokémiai eredmények szerint a  $\gamma 2$ -lánc expressziója a hámdaganatok invazivitásának jelzője. Az  $\alpha 5$ -lánc majdnem minden epithelialis tumorban kimutatható. (26. ábra)



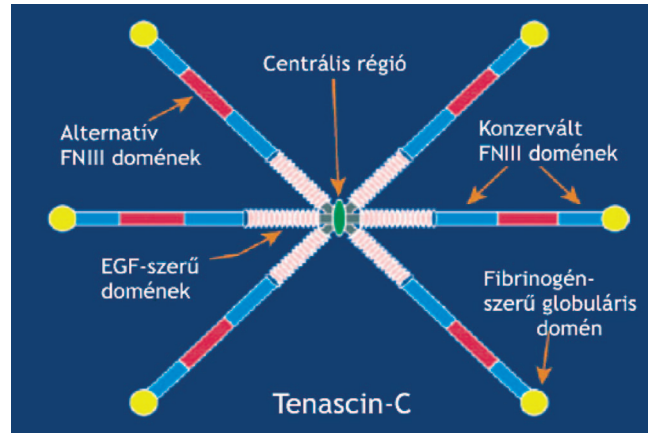
27. ábra. Tenascin egérben (115)

A tumorsejtek inváziójuk során az epithelsejteken levő speciális lamininreceptorok segítségével képesek a matrixhoz kötődni, és proteinázokkal lebontani (110). A laminin és fibronectin a sejtvándorlás irányításával a tumorinváziót segíti (114).

A különböző lamininizoformák angiogenezisben és metasztázisban betöltött szerepe is intenzív kutatások tárgya. A kísérletek alapján a laminin-5, -8 és -10 lényeges ezekben a folyamatokban (113).

**TENASCIN** A tenascin az extracellularis matrix egyik glikoprotein természetű molekulája. A tenascinnak sajátos molekulaszerkezete van. A hexamer hat egyforma „karját” egy ún. centrális csomó fogja össze diszulfid-hidakkal és mivel csapkodni látszik karjaival (27. ábra), a molekula másik elnevezése: hexabrachion (Erickson, Iglesias). A tenascin molekula karjai alapvetően háromféle domént tartalmaznak (28. ábra).

A tenascin biológiai jelentősége még nem maradéktalanul tisztázott. Az embriófejlődés során az embrionalis szövetekben meghatározott időszakokban és elhelyezkedésben, nagy mennyiségben megtalálható. Felnőtt szövetekben ezzel szemben korlátozottan fordul elő (3. táblázat).



28. ábra. A tenascin szerkezete (115). A karok proximális része vékony és rigid; 14 EGF-szerű doménből áll és ez a fragmens felelős az anti-adhezív tulajdonságokért. A hexamer karjainak distális része vastag és flexibilis; fibronectin-III-doménekből (FNIII) áll, melyeknek adhéziós természete van. A FNIII domének száma változó a tenascin szubtypusoknak (Tenascin-C, TNR, TNX, TNY, TNW) megfelelően, valamint ugyanazon szubtypuson belül is (alternatív régiók). A C-terminális végén fibrinogén-szerű globuláris domén található, haemagglutinogén és adhéziós sajátosságokat hordoz.

A tenascin kísérletileg igazolt legfontosabb hatásai látszólag ellentmondásosak, ami részben a molekula sajátos felépítésével magyarázható, részben pedig azzal, hogy az ECM legkülönbözőbb fehérjéivel és sokféle sejtfelszíni receptorral lépnek kapcsolatba (4. táblázat) (116). A tenascinok nagy affinitást mutatnak számos fehérje és szénhidrát iránt, hatásukat a kötött fehérjékkel közösen fejtik ki. A molekula számára receptorként szolgálnak az integrinek, a sejtheadhéziós molekulák (CAM) és az annexin-II. A tenascinok kapcsolatba lépnek más extracelluláris fehérjékkel is, pl. a fibronectinnel, heparinnal, kondroitin-szulfát proteoglikánokkal (aggrecan, versican, brevican, neurocan) valamint szerin- és matrix metalloproteinázokkal is, melyek hasítják a tenascinokat.

A felnőtt emlőszövetben a tenascin képződése a menstruációs ciklus hatása alatt áll, és különböző mennyiségben képződik az

3. táblázat. Tenascin immunhisztokémiai expressziója felnőtt szövetekben (115)

TN	Normál	Reperatív/Hyperplasticus	Daganat
Bőr	± a papilláris dermisben a bőrfüggelékek mellett	↑ granulációs szövetben	↑ basalioma és laphámrák stroma
Emlő	‡ periductálisan, periacinárisan	↑ terhességben, fibrocystás betegségben	↑ carcinomákban
Tüdő	‡ septumok mentén, ↑ bronchusizomban	↑± interstitialis pneumoniában	‡ carcinooidban, ↑ a legtöbb rákban
Máj	‡ sinusoidok mentén	↑ cirrhosisban, focalis nodularis hyperplasiában	‡ hepatomában, ↑ cholangiocarcinomában
Vese	‡ mesangiumban	↑ glomerulopathiák akut szak, interstitiális nephritis	‡ oncocytomákban, ↑ carcinomákban
Lágyrész	‡ perichondriumban, diffúzan inban, simaizomban, perineuriumban, Schwann-sejtekben	↑ aktív arthritisben és fibromatosisban	↑ leiomyoma, -sarcoma, fibrosarcoma, malignus fibrosus histiocytomák, malignus schwannomák esetében; szelektív chondrosarcomában, osteogén sarcomában.

‡ finom pozitivitás; ↑ emelkedett; ± változó; ↑± változóan erős

4. táblázat. A tenascin kísérletileg igazolt hatásai (116)

- hemagglutináció
- neuronglia adhéziós molekula
- chondrogenézis elősegítése
- velőlécsejtek migrációjának vezetése
- axonkinóvés elősegítése
- a sejt-kultúra fibronectin-dús mátrixában a sejt-kitapadás és a szétterülés gátlása
- sejt-kultúrában a sejt-kitapadás elősegítése és a szétterülés gátlása
- növekedés serkentése
- antiadhéziós aktivitás
- epithelialis sejt-sejt kontaktus gátlása
- szükséges a kisagyi szemcsesejtek migrációjához
- T-sejteken hatva immunszuppresszió

ép emlőszövetben, a jó és a rosszindulatú emlődaganatokban. Változó mennyiségben van jelen az ép emlőhám alaphártya közeli részén, intraductális rákban ugyanígy nagy mennyiségben jelenik meg. Az emlőrákokban a tenascin a stromában képződik, és összefüggésbe hozható a daganat kedvezőtlen viselkedésével (110). (29. ábra)

A daganatkutatásban elsősorban az adhézió-moduláló, migrációt elősegítő hatása, valamint a hámeredetű daganatok epithelium-mesenchyma határán – az embrió hámnövekedéséhez hasonlóan – gyakran megfigyelhető kifejeződése keltette fel a figyelmet (115).

A fibronectin in vitro és in vivo kísérletekkel igazolt hatása, hogy a tumorsejtek proliferációját akadályozza és gátolja a tumornövekedést (117). *Chiquet-Ehrismann és munkatársai* (118) voltak az elsők, akik a patkányemlő mirigyrákját vizs-

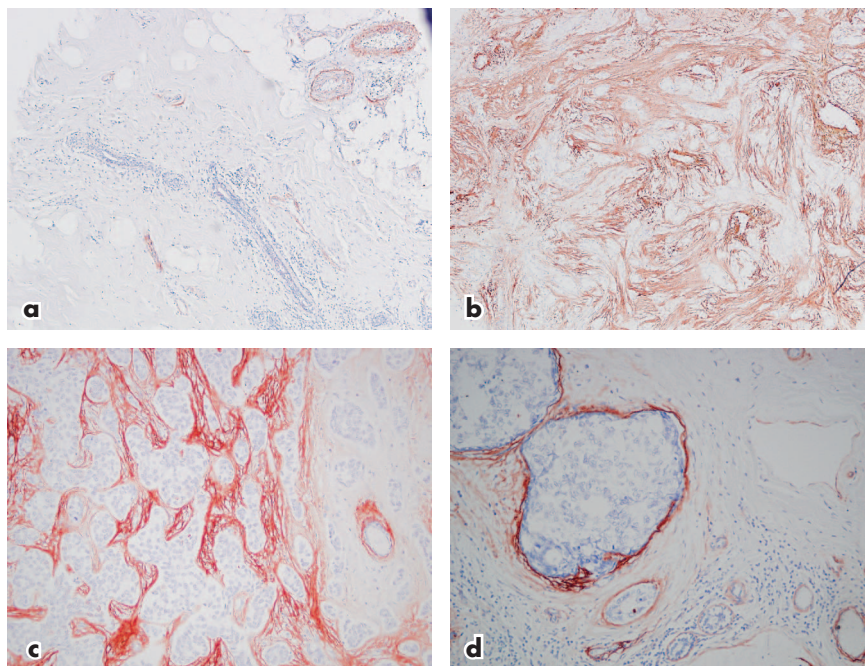
gálva bebizonyították, hogy amikor a tenascin-C fibronectint köt, gátolja a sejt és a fibronectin kapcsolatát, így fokozza a daganatsejtek gyarapodását. A tenascin-C jelenléte a daganatfészkek epithelialis sejtjeiben és a széli részeken, a proliferáló ductusokban, daganatfészkek körül, valamint az ép ductusok apikális sejtrétegében, arra utal, hogy a TNC elősegítheti a sejtek vándorlását, az invazív daganatok kialakulását (96).

**$\alpha$ -SMAIZOM-AKTIN ( $\alpha$ SMA)** A sejtek motilitását adó két fő cito-szkeletális fehérje az aktin és a miozin, melyek részt vesznek a sejtek hely- és helyzetváltoztatásában, a szekrécióban és a fagocitózisban.

Az aktin intracellularis fehérjének több izoformája létezik. A simaizomokra jellemző  $\alpha$ -simaizomaktin ( $\alpha$ SMA) megjelenik:

- a ductusok myoepithelsejtjeiben,
- az erek simaizmaiban,
- az erek körüli pericytáknak (30. ábra)
- és a kötőszöveti myofibroblastokban (31. ábra) (1).

A simaizomsejtekben és a pericytáknak az  $\alpha$ SMA a mikrofilamentum-kötegekre lokalizálódik, ami erősíti a feltevést, hogy ez az aktinizoforma jelzi a sejtek kontraktilitását (121). Az  $\alpha$ SMA kimutatása monoklonális anti- $\alpha$ SMA-val, segíthet a heterogén stromasejtek jellemzésében és a simaizmok fibroblastoktól való elkülönítésében. A kísérleti eredmények szerint a TGF $\beta$  hatása, hogy a fibrocytáknak upregulálódik az  $\alpha$ SMA. A megfigyelt változásnak pedig szerepe lehet a rosszindulatú daganatoknál észlelhető stromaátépülésben (122).

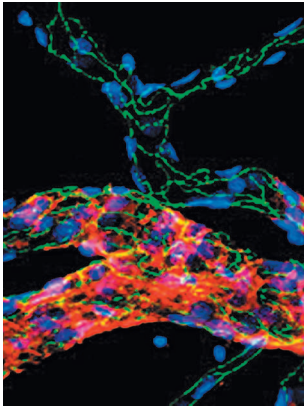


29. ábra. Tenascin megjelenése tumormentes és tumoros emlőben. a. x 20 obj.: tumormentes emlőben az erek falában megjelenő tenascin, a kötőszövet negatív (AEC) b. x 20 obj.: emlő IDC stromája erősen tenascin-pozitív (AEC) c. x 60 obj.: emlő IDC stromája erősen tenascin-pozitív (AEC) d. x 60 obj.: a DCIS és az erek körül tenascin-pozitivitás (AEC)

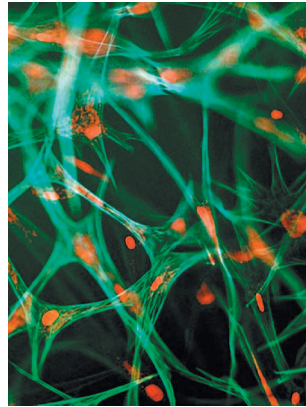
A tumormentes emlőszövetben nincs  $\alpha$ SMA-pozitív myofibroblast. Az emlő invazív ductális rákjában a tumorasszociált stroma tele van kövérkés myofibroblastokkal, melyek főként „sínpárszerűen” festődő citoplazmatikus  $\alpha$ SMA-t tartalmaznak (32. ábra) (122).

**ÖSSZEFOGLALÁS** A daganatszövet stromájában nemcsak a mesenchymalis sejtek, hanem az extracelluláris matrixot alkotó fehérjék és erek is megtalálhatók. Mindezek intenzíven részt vesznek a daganat kialakulásában, növekedésében és az áttétek keletkezésében.

Az elmúlt évtizedben az ép és kóros szöveti működés sejten belüli eseményeinek vizsgálata mellett egyre inkább hangsúlyt kaptak azok a kutatások, amelyek a szöveti kötelék szerves részét képező extracelluláris matrixra és sejtfel-színi molekulákra irányulnak.



30. ábra. A szem kapillárisainak hármas jelölése: sejtmagok (kék), VE-cadherin az endothelsejtek (piros) jelölésére és  $\alpha$ SMA (zöld) a pericyták jelzésére (119)



31. ábra. Háromdimenziós fibrinmatrixban levő,  $\alpha$ SMA-pozitív (zöld) myofibroblastok (120)

A jelenlegi kutatások legalább két lehetőséget írnak le a daganatsejtek növekedésének gátlására a kötőszöveti fehérjéken keresztül: az angiogenezis gátlása, valamint a támasztó és tápláló szerepet is betöltő stroma befolyásolása. Az új kezelési lehetőségek feltárása érdekében fontos a daganatstroma és a sejtek, sejt-matrix kapcsolatok minél részletesebb ismerete. A kutatók behatóan vizsgálják a stroma-daganatsejt kapcsolatát, beleértve a mennyiségi és minőségi változásokat is.

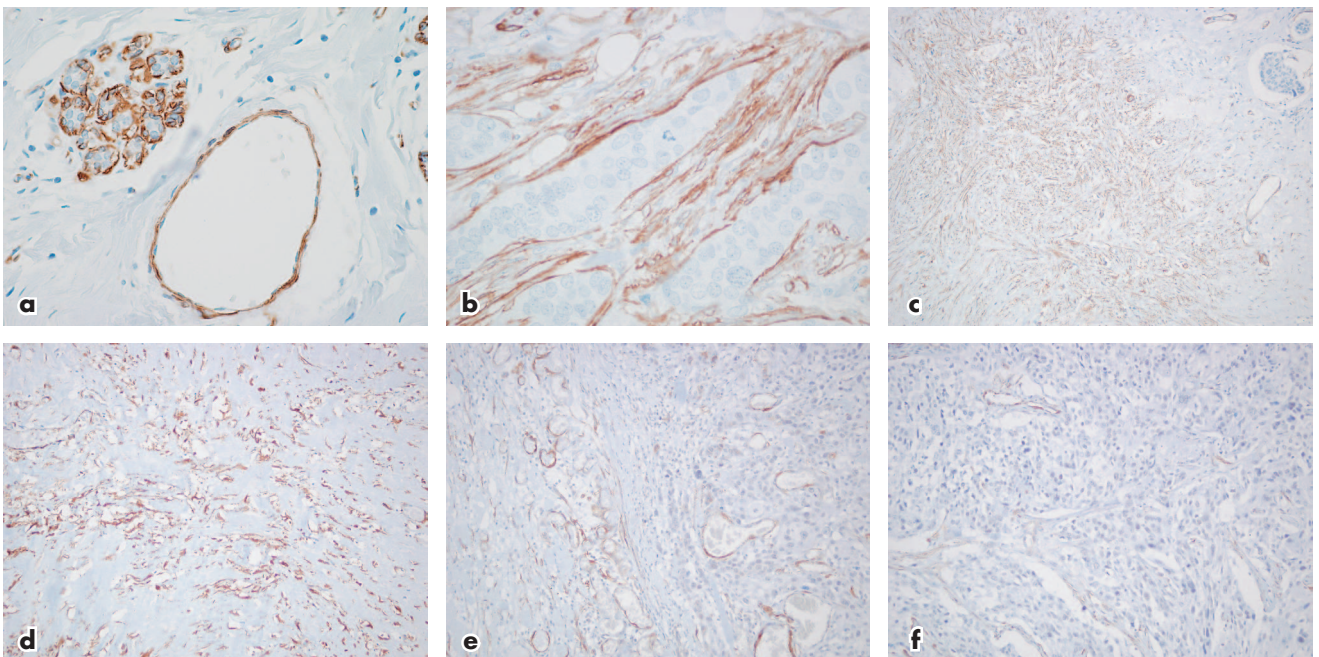
Munkacsoportunk többek között a neoadjuváns kemoterápiával kezelt emlőrákos betegek műtéti anyagainak részletes vizsgálatát

tűzte ki célul. Reményeink szerint vizsgálatainkkal a közeljövőben olyan következtetéseket vonhatunk le, melyekkel hozzájárulhatunk az emlődaganatos betegek hatékonyabb kezeléséhez.

**UTÓSZÓ** A dolgozatban szereplő fényképek a tudományos diákköri munkámból származnak. A nemrég indult kutatásban szereplő, neoadjuváns kemoterápián átesett emlődaganatos betegek műtéti anyagai és a hozzájuk kontrollként felhasznált esetek láthatók a képeken.

**IRODALOM**

1. Ronnov-Jessen L, Petersen OW, Bissel MJ. Cellular changes involved in normal to malignant breast: importance of stromal reaction. *Physiological Reviews* 1996;76:69-125.
2. Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, et al. TGF- $\beta$  signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004;303:848-851.
3. Camps JL, Chang SM, Hsu TC, et al. Fibroblast-mediated acceleration of human epithelial tumor growth in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U. S. A.* 1990;87:75-79.
4. Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumorgrowth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell* 2005;121:335-348.
5. Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. *Cell cycle* 2006;15:1597-1601.
6. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *American Journal of Physiology* 1999;277: C1-C9.
7. Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Research* 1999;59:5002-5011.



32. ábra.  $\alpha$ SMA megjelenése daganatos és daganatmentes emlőben. a. x 60 obj.:  $\alpha$ SMA-pozitivitás kísér falában és a TDLU ductulusaiban a mioepithel sejtekben daganatmentes emlőben (DAB) b. x 60 obj.: invazív emlődaganat stromájában az  $\alpha$ SMA-pozitív myofibroblastok párhuzamos elrendeződése (DAB) c. x 10 obj.: invazív emlődaganatban  $\alpha$ SMA-pozitív myofibroblastok (DAB) d. x 20 obj.: erősen vaszkularizált daganatstroma  $\alpha$ SMA-pozitív myofibroblastokkal (DAB) e. x 20 obj.: invazív emlődaganat periferiája és a környező szövet határán erős vaszkularizáció (DAB) f. x 20 obj.: az e) ábrán bemutatott daganat más területein  $\alpha$ SMA-negativitás mutatja a daganatszövet heterogenitását (DAB)

8. De Falco E, Porcelli D, Torella AR. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells. *Blood* 2004;104:3472-3482.
9. Darash-Yahana M, Pikarsky E, Abramovitch R. Role of high expression levels of CXCR4 in tumor growth, vascularization, and metastasis. *Faseb Journal* 2004;18:1240-1242.
10. Kopfstein L, Christofori G: Metastasis. cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2006;63:449-468.
11. Furukawa M, Raffeld M, Mateo C. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth and development of metastases. *Clinical Cancer Research* 2005;11:3233-3242.
12. Condeelis J, Pollard JW: Macrophages. Obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006;124:263-266.
13. Moinfar F, Man YG, Arnould L, et al. Concurrent and independent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: Implications for tumorigenesis. *Cancer Research* 2000;60:2562-2566.
14. Hill R, Song Y, Cardiff RD, et al. Selective evolution of stromal mesenchyme with p53 loss in response to epithelial tumorigenesis. *Cell* 2005;123:1001-1011.
15. Allinen M, Beroukhi R, Cai L, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell* 2004;6:17-32.
16. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:807-821.
17. Kammertoens T, Schüler T, Blankenstein T. Immunotherapy: target the stroma to hit the tumor. *Trends in Molecular Medicine* 2005;11:225-231.
18. Hofmeister V, Vetter C, Schrama D. Tumor stroma-associated antigens for anti-cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2006;55:481-494.
19. Mor F, Quintana FJ, Cohen IR. Angiogenesis-inflammation cross-talk: vascular endothelial growth factor is secreted by activated T cells and induces Th1 polarization. *Journal of Immunology* 2004;172:4618-4623.
20. Li C, Hampson IN, Hampson L, et al. CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta1 on human vascular endothelial cells. *Faseb Journal* 2000;14:55-64.
21. Takahashi N, Kawanishi-Tabata R, Haba A, et al. Association of serum endoglin with metastasis in patients with colorectal, breast, and other solid tumors, and suppressive effect of chemotherapy on the serum endoglin. *Clinical Cancer Research* 2001;7:524-532.
22. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nature Reviews Cancer* 2004;4:540-550.
23. Silzle T, Kreutz M, Dobler MA et al: Tumor-associated fibroblasts recruit blood monocytes into tumor tissue. *European Journal of Immunology* 2003;33:1311-1320.
24. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:953-964.
25. Lee JR, Dalton RR, Messina JL, et al. Pattern of recruitment of immunoregulatory antigenpresenting cells in malignant melanoma. *Laboratory Investigation* 2003;83:1457-1466.
26. Di Carlo E, Coletti A, Modesti A, et al. Local release of interleukin-10 by transfected mouse adeno-carcinoma cells exhibits pro- and anti-inflammatory activity and results in a delayed tumor rejection. *European cytokine network* 1998;9:61-68.
27. Sica A, Saccani A, Bottazzi B, et al. Autocrine production of IL-10 mediates defective IL-12 production and NF-kappa B activation in tumor-associated macrophages. *Journal of Immunology* 2000;164:762-767.
28. Luo Y, Zhou H, Krueger J, et al. Targeting tumor-associated macrophages as a novel strategy against breast cancer. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:2132-2141.
29. Hagemann T, Robinson SC, Schulz M, et al. Enhanced invasiveness of breast cancer cell lines upon cocultivation with macrophages is due to TNF-alpha dependent up-regulation of matrix metalloproteases. *Carcinogenesis* 2004;25:1543-1549.
30. Duffy MJ, Maguire TM, McDermott EW, et al. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. *Journal of Surgical Oncology* 1999;71:130-135.
31. Usher PA, Thomsen OF, Iversen P, et al. Expression of urokinase plasminogen activator, its receptor and type-1 inhibitor in malignant and benign prostate tissue. *International Journal of Cancer* 2005;113:870-880.
32. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nature Reviews Cancer* 2004;4:71-78.
33. Ho WY, Blattmann JN, Dossett ML, et al. Adoptive immunotherapy: engineering T cell responses as biologic weapons for tumor mass destruction. *Cancer Cell* 2003;3:431-437.
34. Blankenstein T, Qin Z. The role of IFN-gamma in tumor transplantation immunity and inhibition of chemical carcinogenesis. *Current Opinion in Immunology* 2003;15:148-154.
35. Kopper L, Schaff Zs. *Patológia Medicina* 2004; 327-33,1121-1139.
36. Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:666-675.
37. Gianelli G, Antonaci S. Biological and clinical relevance of Laminin-5 in cancer. *Clinical & Experimental Metastasis* 2000;18:439-443.
38. Chiquet-Ehrismann R. Tenascins. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004;36:986-990.
39. Canen EH, Yamada KM. Fibronectin, integrins and growth control. *Journal of Cellular Physiology* 2001;189:1-13.
40. Kovalszky I, Pogány G, Molnár G, et al. Altered glycosaminoglycan composition in reactive and neoplastic human liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990;167:883-889.
41. Coussens LM, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the development of cancer. *Chemistry & Biology* 1996;3:895-904.
42. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2001;17:463-516.
43. Murray G, Duncan M, O'Neil. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Nature Medicine* 1996;2:461-462.
44. Kurschat P, Wickenhauser C, Groth W, et al. Identification of activated matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) as the main gelatinolytic enzyme in malignant melanoma by in situ zymography. *Journal of Pathology* 2002;197:179-187.
45. Andreasen PA, Egelund R, Petersen HH, et al. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2000;57:25-40.
46. Denhofer R, Kurschat P, Zigrino P, et al. Invasion of melanoma cells into dermal connective tissue in vitro: evidence for an important role of cysteine proteases. *International Journal of Cancer* 2003;106:316-323.
47. Keppler D, Fondaneche MC, Dalet-Fumeron V, et al. Immuno-histochemical and biochemical study of a cathepsin B-like proteinase in human colonic cancers. *Cancer Research* 1988;48:6855-6862.
48. Ulmer A, Korber V, Schmid H, et al. Increased activity of cathepsin B in fibroblasts isolated from primary melanoma in comparison to fibroblasts from normal skin. *Experimental Dermatology* 1998;7:14-17.
49. Matsuo K, Kobayashi I, Tsukuba T, et al. Immunohistochemical localization of cathepsins D and E in human gastric cancer: a possible correlation with local invasive and metastatic activities of carcinoma cells. *Human Pathology* 1996;27:184-190.

50. Sanders DS, Blessing K, Hassan GA, et al. Alterations in cadherin and catenin expression during the biological progression of melanocytic tumours. *Molecular Pathology* 1999;52:151-157.
51. Zigrino P, Löffek S, Mauch C, et al. Tumor-stroma interactions: their role in the control of tumor cell invasion. *Biochimie* 2005;87:321-328.
52. Darvas Zs, László V. *Sejtbológia Semmelweis* 1999;156, 164-171.
53. Tsukita S, Furuse M. Overcoming barriers in the study of tight junction functions: from occludin to claudin. *Genes to Cells* 1998;3:569-573.
54. Schneeberger EE, Lynch RD. Tight junction: a multifunctional complex. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2004;286:C1213-1228.
55. Riitta Palovuori. Regulation of cell-cell adhesion and actin cytoskeleton in non-transformed and transformed epithelial cells. 2003 Academic Dissertation, University of Oulu, Finland.
56. Islam S, Carey TE, Wolf GT, et al. Expression of N-cadherin by human squamous carcinoma cells induces a scattered fibroblastic phenotype with disrupted cell-cell adhesion. *Journal of Cell Biology* 1996;135:1643-1654.
57. Bhowmick NA, Moses HL. Tumor-stroma interactions. *Current Opinion in Genetics & Development* 2005;15:97-101.
58. Tuxhorn JA, Ayala GE, Rowley DR, et al. Reactive stroma in prostate cancer progression. *Journal of Urology* 2001;166:2472-2483.
59. Park CC, Bissel MJ, Barcellos-Hoff MH, et al. The influence of the microenvironment on the malignant phenotype. *Molecular Medicine Today* 2000;6:324-329.
60. Thompson WD, Shiach KJ, Fraser RA. Tumors acquire their vasculature by vessel incorporation, not vessel ingrowth. *Journal of Pathology* 1987;151:323-332.
61. Burri PH, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis - the alternative to capillary sprouting. *Molecular Aspects of Medicine* 2002;23:21-27.
62. Döme B, Tímár J, Paku S. A novel concept of glomeruloid body formation in experimental cerebral metastases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2003;62:655-661.
63. Tímár J, Tóth J, Döme B. Tumor-sinusok avagy vaszkuláris csatornák malignus daganatokban Legacy of B. Kellner (1904-1975). *Magyar Onkológia* 2000;44:105-107.
64. Folberg R, Hendrix MJ, Maniatis AJ. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. *American Journal of Pathology* 2000;156:361-381.
65. Paku S, Döme B. A tumorindukált angiogenesis formái. *Orvosképzés* 2006;3:185-191.
66. Peters BA, Diaz LA, Polyak K, et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature. *Nature Med* 2005;11:261-262.
67. Paku S, Pawletz N. First steps of tumor-related angiogenesis. *Laboratory Investigation* 1991;65:334-345.
68. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Reviews Cancer* 2003;3:401-410.
69. Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2005;7:513-520.
70. van Hinsberg VWM, Engelse MA, Quax PHA, et al. Pericellular proteases in angiogenesis and vasculogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2006;26:716-728.
71. Ahmad A, Hart LR. Mechanisms of metastasis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1997;26:163-173.
72. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-257.
73. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, et al. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor beta. *Journal of Experimental Medicine* 1987;165:251-256.
74. Benoy IH, Salgado R, Elst H, et al. Relative microvessel area of the primary tumour and not lymph node status, predicts the presence of bone marrow micrometastases detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction in patients with clinically non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2005;7:R210-219.
75. Rofstad EK, Halsor EF. Vascular endothelial growth factor, interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor and basic fibroblast growth factor promote angiogenesis and metastasis in human melanoma xenografts. *Cancer Research* 2000;60:4932-4938.
76. Keely P, Parise L, Juliano R. Integrins and GTPases in tumour cell growth, motility and invasion. *Trends in Cell Biology* 1998;8:101-106.
77. Liapis H, Flath A, Kitazawa S, et al. Integrin alpha V beta 3 expression by bone-residing breast cancer metastases. *Diagnostic Molecular Pathology* 1996;5:127-135.
78. White DE, Kurpios NA, Zuo D, et al. Targeted disruption of b1-integrin in a transgenic mouse model of human breast cancer reveals an essential role in mammary tumor induction. *Cancer Cell* 2004;6:159-170.
79. Klein CE, Dressel D, Steinmayer T, et al. Integrin alpha 2 beta 1 is upregulated in fibroblasts and highly aggressive melanoma cells in three-dimensional collagen lattices and mediates the reorganization of collagen I fibrils. *Journal of Cell Biology* 1991;115:1427-1436.
80. Bagnato A, Rosano L, Spinella F, et al. Endothelin B receptor blockade inhibits dynamics of cell interactions and communications in melanoma cell progression. *Cancer Research* 2004;64:1436-1443.
81. Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, et al. Vaccination with hybrids of tumor and dendritic cells induces tumor-specific T-cell and clinical responses in melanoma stage III and IV patients. *International Journal of Cancer* 2004;110:730-740.
82. Slingluff CL Jr, Petroni GR, Yamshchikov GV, et al. Immunologic and clinical outcomes of vaccination with a multiepitope melanoma peptide vaccine plus low-dose interleukin-2 administered either concurrently or on a delayed schedule. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:4474-4485.
83. Todorova K, Ignatova I, Tchakarov S, et al. Humoral immune response in prostate cancer patients after immunization with gene-based vaccines that encode for a protein that is proteasomally degraded. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2005;5:1-8.
84. Colpaert CG, Vermeulen PB. The presence of a fibrotic focus in invasive breast carcinoma correlates with the expression of carbonic anhydrase IX and is a marker of hypoxia and poor prognosis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;81:137-147.
85. Kelly T, Kechelava S, Rozypal TL, et al. Seprase, a membrane-bound protease, is overexpressed by invasive ductal carcinoma cells of human breast cancers. *Modern Pathology* 1998;11:855-863.
86. Hamano Y, Zeisberg M, Sugimoto H, et al. Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha3 chain, are generated by MMP-9 proteolysis and suppress angiogenesis via alphaV beta3 integrin. *Cancer Cell* 2003;3:589-601.
87. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overtotoxicity. *Journal of Clinical Investigation* 2000;105:R15-24.
88. Carson-Walter EB, Watkins DN, Nanda A, et al. Cell surface tumor endothelial markers are conserved in mice and humans. *Cancer Research* 2001;61:6649-6655.
89. Gianani R, Jarboe E, Orlicky D, et al. Expression of survivin in normal, hyperplastic, and neoplastic colonic mucosa. *Human Pathology* 2001;32:119-125.
90. Lewis C, Murdoch C. Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies. *American Journal of Pathology* 2005;167:627-635.
91. Simpson-Haidaris PJ, Rybarczyk B. Tumors and fibrinogen: the role of fibrinogen as an extracellular matrix protein. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2001;936:406-425.

92. [www.news-medical.net](http://www.news-medical.net)
93. Iyengar P, Espina V, Williams TW, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *Journal of Clinical Investigation* 2005;115:1163-1176.
94. Elliott BE, Tam SP, Dexter D, Chen ZQ. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone. *International Journal of Cancer* 1992;51:416-424.
95. Tőkés A-M, Kulka J. Tenascin vizsgálata humán emlőtumorokban. *Orvosi Hetilap* 2003;144:1901-1907.
96. Brown LF, Dvorak AM, Dvorak HF, et al. Leaky vessels, fibrin deposition, and fibrosis: a sequence of events common to solid tumors and to many other types of disease. *The American review of respiratory disease* 1989;140:1104-1107.
97. Christensen L, Nielsen M, Andersen J, et al. Stromal fibronectin staining pattern and metastasizing ability of human breast carcinoma. *Cancer Research* 1988;48:6227-6233.
98. Nagy JA, Brown LF, Senger DR, et al. Pathogenesis of tumor stroma generation: a critical role for leaky blood vessels and fibrin deposition. *Biochimica Biophysica Acta* 1989;948:305-326.
99. Gasparini G, Brooks PC, Biganzoli E, et al. Vascular integrin alpha(v)beta3: a new prognostic indicator in breast cancer. *Clinical Cancer Research* 1998;4:2625-2634.
100. Zutter MM, Krigman HR, Santoro SA, et al. Altered integrin expression in adenocarcinoma of the breast. Analysis by in situ hybridization. *American Journal of Pathology* 1993;142:1439-1448.
101. [www.biochemj.org](http://www.biochemj.org)
102. Beauvais DM, Burbach BJ, Papraeger AC, et al. The syndecan-1 ectodomain regulates alphavbeta3 integrin activity in human mammary carcinoma cells. *Journal of Cell Biology* 2004;167:171-181.
103. Mundhenke C, Meyer K, Drew S, et al. Heparan sulfate proteoglycans as regulators of fibroblast growth factor-2 receptor binding in breast carcinomas. *American Journal of Pathology* 2002;160:185-194.
104. [www.glycoforum.gr.jp/science/word/proteoglycan.html](http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/proteoglycan.html)
105. Péterfia B, Hollósi P, Szilák L, et al. A syndecan-1 proteoglikán hatása a HT-1080 fibroszarkóma invazivitására. *Magyar Onkológia* 2006;50:115-120.
106. Madea T, Desouky J, Friedl A, et al. Syndecan-1 expression by stromal fibroblasts promotes breast carcinoma growth in vivo and stimulates tumor angiogenesis. *Oncogene* 2006;25:1408-1412.
107. Baba F, Swartz K, van Buren R, et al. Syndecan-1 and syndecan-4 are overexpressed in an estrogen receptor-negative, highly proliferative breast carcinoma subtype. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;98:91-98.
108. [www.advancedscientifichealth.com](http://www.advancedscientifichealth.com)
109. Ádám V. *Biokémia Medicina* 2001;566-573.
110. Joachim E, Charchanti A, Briasoulis E, et al. Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumour invasion and progression. *European Journal of Cancer* 2002;38:2362-2370.
111. Hirano H, Tsuji M, Kizaki T, et al. Expression of matrix metallo-proteinases, tissue inhibitors of metalloproteinase, collagens, and Ki67 antigen in pleural malignant mesothelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Medical Electron Microscopy* 2002;35:16-23.
112. Iwata H, Kobayashi S, Iwase H, et al. Production of matrix metallo-proteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human breast carcinomas. *Japanese Journal of Cancer Research* 1996;87:602-611.
113. Patarroyo M, Tryggvason K, Virtanen I, et al. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. *Seminars in Cancer Biology* 2002;12:197-207.
114. Nielsen M, Christensen L, Albrechtsen R, et al. The basement membrane component laminin in breast carcinomas and axillary lymph node metastases. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica [A]* 1984;91:257.
115. Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: Structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Developmental Dynamics* 2000;218:235-259.
116. Chiquet-Ehrismann R, Matsuoka Y, Hofer U, et al. Tenascin variants: differential binding to fibronectin and distinct distribution in cell cultures and tissues. *Cell Regulation* 1991;2:927-938.
117. Huang W, Chiquet-Ehrismann R, Moyano JV, et al. Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation. *Cancer Research* 2001;61:8586-8594.
118. Chiquet-Ehrismann R, Kalla P, Pearson CA, et al. Tenascin interferes with fibronectin action. *Cell* 1988;53:383-390.
119. [www.cincinnatichildrens.org](http://www.cincinnatichildrens.org)
120. [www.grad.ucl.ac.uk](http://www.grad.ucl.ac.uk)
121. Skalli O, Pelte MF, Peclat MC, et al.  $\alpha$ -smooth muscle actin, a differentiation marker of smooth muscle cells, is present in microfilamentous bundles of pericytes. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1989;33:315-321.
122. Barth PJ, Moll R, Ramaswamy A, et al. Stromal remodeling and SPARC (secreted protein acid rich in cysteine) expression in invasive ductal carcinomas of the breast. *Virchows Archiv* 2005;446:532-536.

## RÖVIDÍTÉSEK

<b>ADCC</b>	antibody-dependent cellular cytotoxicity / ellenanyag-függő cytotoxicitás
<b>AEC</b>	amino-etil carbasol
<b>APC</b>	antigen-presenting cell / ellenanyagprezentáló sejt
<b><math>\alpha</math>SMA</b>	$\alpha$ -simaizom-aktin
<b>bFGF</b>	basic fibroblast growth factor / bázikus fibroblast növekedési faktor
<b>CAIX</b>	karboanhidráz IX
<b>CAM</b>	cell adhesion molecule / sejtadhéziós molekula / ICAM: intercelluláris ~, V-CAM: vaszkuláris ~, PECAM: vérlemezke-endothel-sejt ~
<b>CSF1</b>	colony stimulating factor-1 / kolóniasztimuláló faktor-1
<b>CTL</b>	CD8 <sup>+</sup> / killer- / cytotoxikus T-sejt / -lymphocyt
<b>DAB</b>	diamino-benzidin
<b>DCIS</b>	in situ duktális carcinómák
<b>ECM</b>	extracellular matrix, sejtközötti állomány
<b>EGF</b>	epidermal growth factor / epidermális növekedési faktor
<b>EMT</b>	epithelial-to-mesenchymal transition / epitheliális-mesenchymális átalakulás
<b>EPC</b>	endothelial progenitor cell / endothelsejt-előalakok
<b>FAP<math>\alpha</math></b>	fibroblast activation protein $\alpha$ / fibroblast aktivációs fehérje $\alpha$
<b>FGF</b>	fibroblast growth factor / fibroblast növekedési faktor
<b>FN</b>	fibronectin
<b>FNG</b>	fibrinogén
<b>GAG</b>	glükózaminoglikánok
<b>G-CSF</b>	granulocyte-colony stimulating factor / granulocyt-kolónia stimuló faktor
<b>GM-CSF</b>	granulocyte-monocyte colony stimulating factor / granulocyt-monocyt-kolónia stimuló faktor
<b>HGF/SF</b>	hepatocyte growth factor/scatter factor / hepatocyt növekedési faktor /
<b>HPC</b>	hematopoetic progenitor cell / haemopoetikuss össejt
<b>HSPG</b>	heparán-szulfát proteoglikánok
<b>IDC</b>	invazív duktális carcinoma
<b>IDO</b>	indolamin-2,-3 dioxigenáz
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	interferon- $\gamma$
<b>IGF</b>	insuline-like growth factor / inzulin-szerű növekedési faktor

<b>IL</b>	interleukin	<b>TAF</b>	tumor associated fibroblast (CAF) / daganathoz társuló fibroblast
<b>ILC</b>	invazív lobuláris carcinoma	<b>TAM</b>	tumor associated macrophage / daganathoz társuló makrofág
<b>LCIS</b>	in situ lobuláris carcinoma, újabban in situ lobuláris neoplázia	<b>TDLU</b>	terminális duktális lobuláris egység
<b>MCPI</b>	monocyte chemotactic protein-1 / monocyta kemotaktikus fehérje-1	<b>TEC</b>	tumor-endothelial cell / daganatos endothelsejt
<b>M-CSF</b>	macrophage-colony stimulation factor / makrofág-kolónia stimuláló faktor	<b>TEM</b>	tumor endothelial marker, daganatendothel-marker
<b>MMP</b>	mátrix-metalloproteináz	<b>TGF<math>\beta</math></b>	transforming growth factor- $\beta$ / transzformáló növekedési faktor- $\beta$
<b>MVD</b>	microvessel densities / kapillárisűrűség, érdenzitás	<b>Th</b>	CD4 <sup>+</sup> / helper T-lymphocyta
<b>NF<math>\kappa</math>B</b>	nekrozis faktor $\kappa$ B	<b>TIL</b>	tumor infiltrating lymphocyte / a daganatot beszűrő lymphocyta
<b>NK-sejtek</b>	natural killer sejtek	<b>TIMP</b>	tissue inhibitors of matrix metalloproteinases / mátrix metalloproteinázok szöveti inhibitora
<b>PAI</b>	plazminogén aktivátor inhibitora	<b>TJ</b>	tight junction / szoros kapcsolat / zonula occludens
<b>PDGF</b>	platelet derived growth factor / trombocyta eredetű növekedési faktor	<b>TN</b>	tenascin
<b>PIDF</b>	placental growth factor / placentális növekedési faktor	<b>TNF<math>\alpha</math></b>	tumor necrosis factor $\alpha$ / daganat-elhalási faktor- $\alpha$
<b>PSMA</b>	prostate specific membraneantigen / prosztataspécifikus membránellenanyag	<b>TSAA</b>	tumor stroma associated antigen / a daganat kötőszöveti alaplományához társuló antigén
<b>PST</b>	primaer systemal therapie / neoadjuváns kemoterápiára	<b>uPA</b>	urokináz plazminogén aktivátor, receptora : uPAR
<b>Sdc</b>	syndecan	<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor / vascularis endothelialis növekedési faktor, -R: receptora
<b>SDF1</b>	stromal cell-derived factor 1 / stromasejt-eredetű faktor-1	<b>ZO</b>	zonula occludens fehérje
<b>SPARC</b>	secreted protein acid rich in cysteine		



# Az első magyarországi HPV-központ

Sobel Gábor dr., Ács Nándor dr., Pajor Attila dr.

Semmelweis Egyetem, II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

**BEVEZETÉS** A humán papillomavírus (HPV) nemi úton terjedő DNS-vírus. Több mint 120 fajtája ismert. A HPV számos daganattal hozható összefüggésbe, ezek többsége a nemi szervek, a végbél és környékének rákja: méhnyak-, hüvely-, végbél-, hímvesztőrák. Nem elhanyagolható azonban a HPV-nek más testrészekben kialakuló rákokkal való kapcsolata sem, amelyek közül a gége és a szájüregi rákok a legjelentősebbek.

A nőknél a méhnyakrák a második leggyakoribb halálok világszerte. Évente 450 000 újonnan felismert eset tartanak nyilván; hozzávetőlegesen 50%-os halálozással (1-2). Magyarországon 2006-ban 1535 új rosszindulatú méhnyakrákot ismertünk fel, és évente átlagosan 500 nőt veszítünk el méhnyakrák miatt. Hazánkban a méhnyakrák halálozási aránya nagyobb, mint a fejlettebb európai országokban. Az Egyesült Államokban a nemi életet folytató nők (15-49 éves korosztály) 75%-a legalább egyszer fertőződik a HPV valamely típusával (3). A fertőzés leggyakrabban a 20. és 24. év közötti korcsoportot érinti, náluk a HPV-fertőzés aránya 44,8% (3). Minden ötödik új kapcsolat során a nők szinte biztos, hogy átesnek HPV-fertőzésen. A nemi kapcsolat, különösen a válogatás nélküli nemi élet, a HPV-fertőzés egyik legfontosabb kockázati tényezője.

A Humán papillomavírusokat kis- és nagy kockázatú típusokra osztjuk. A kiskockázatúak, elsősorban a HPV6 és 11, a szeméremtesti szemölcsöt (condyloma acuminatum) okozzák. A nagy kockázatú típusoknak (HPV16, 18, 31, 33, 45, 56 stb.) a rákos átalakulásban van kóroki szerepük; 99%-ban kimutathatók a méhnyakrákban (4). A HPV16 és 18-as a méhnyakrákok közel 70%-ban, ezen belül is a 16-os az esetek 50%-ában mutatható ki (5). A száj-garat rákoknak 18,3%-ában fedezték fel az előbb említett típusok DNS-ét (6).

**A HPV-KÖZPONT** 2007. március 28-án Budapesten, a Semmelweis Egyetem II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján megnyílt hazánk első HPV-központja. Az első hazai HPV-központ létrehozásában szerepe volt annak, hogy új

*Levelezési cím:*

**Dr. Sobel Gábor**

Semmelweis Egyetem, II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika  
1078 Budapest, Üllői út 78.

Telefon: (36 1) 459-1500 Távmasoló: (36 1) 333-4934

E-posta: soberg@hotmail.com

lehetőségek nyíltak a vírusfertőzés leggyakoribb típusainak felismerésében, megelőzésében, és a már kialakult fertőzés kezelésében, s ezáltal a méhnyakrák, a szeméremtesti szemölcsök többségének, kisebb arányban a szájüregi és fejnyak daganatok megelőzésében. Célkitűzésünk egy teljes ellátást biztosító központ létrehozása volt, ahol nőgyógyászok, urológusok, szájszabályozók és fül-orr-gégészek szorosan együtt dolgoznak a HPV kimutatásában, a HPV-okozta megbetegedések vizsgálatában és kezelésében.

A HPV-központ nőgyógyászati részlegét három hónapja működtetjük. Eddig 163 nő kereste fel a központot, a legfiatalabb 18, a legidősebb 65 éves volt. A HPV-DNS kimutatására 137 esetben vettünk a méhnyakból mintát. A vizsgálatokat a GenoID Full Spectrum tipizáló rendszerrel végeztük. A 137 mintából 48 (35%) bizonyult pozitívnak: 35 (az összes vizsgált nő 25,5%-a) nagy kockázatú típusú fertőzés fordult elő. Leggyakoribb a HPV16-fertőzés volt, amely 23%-ban fordult elő, ezt követte a HPV31 (20%), HPV68 (16%), HPV39 (14%), HPV45, 51, 66 (11%), HPV18, 59 (8%), HPV33, 58, 52 (6%) és a HPV56 (2%). A vizsgált esetekben a 20-24 éves korcsoportban a HPV-DNS-pozitivitást 37,5%-ban találtuk.

Számadatainkból messzemenő következtetés még nem vonható le, sőt ezek nem is tükrözhetik az egyes fertőzések valós gyakoriságát, de bepillantást azért engednek. Célunk, hogy a vizsgálatokat folytassuk, kiterjesszük, a fertőzötteket kövessük, szükség szerint kezeljük, s a HPV-központ segítségével magyarországi adatbázist hozunk létre. Ennek tapasztalatai alapján ellenőrizzük a kezelési, megelőzési irányelveket, és szükség szerint módosítsuk őket.

## IRODALOM

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;10:10.
2. Lowndes CM. Vaccines for cervical cancer. *Epidemiol Infect* 2006;134:1-12.
3. Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(6 Suppl 1):S14.
4. Walboomers JM, et al. Human papillomavirus is necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
5. Bosch FX, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC Study Group). *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
6. Herrero R, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-1783.

# A célzott biológiai kezelés helye az emlőrák kombinált kiegészítő kezelésében

LÁNG ISTVÁN DR., HITRE ERIKA DR.

Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS** A korai emlőrákok közel 20%-a HER2-pozitív. Ezek kórjóslata a szokásosnál rosszabb. A HER2-receptor ellen kifejlesztett monoklonális antitest, a trastuzumab, kemoterápiával együtt adva jelentősen javítja a távoli áttétes emlőrákos betegek túlélését. A legutóbbi években végzett öt sok központi harmadik szakaszú klinikai vizsgálat bebizonyította, hogy a HER2-pozitív korai emlőrákos betegek adjuváns citotoxikus kezelése trastuzumabbal kiegészítve a kiújulás kockázatát mintegy 50%-kal, a halálozás kockázatát közel 30%-kal csökkenti. Az öt tanulmány egybehangzó, első szintű bizonyossága alapján a közelmúltban a HER2-pozitív emlőrákos betegek kiegészítő trastuzumab kezelését világszerte, így hazánkban is törzskönyvezték.

*Kulcsszavak* emlőrák, adjuváns trastuzumab kezelés, kemoterápia

## ABSTRACT

### Targeted biological treatment in the adjuvant therapy of breast cancer

About 20% of early breast cancers are HER2-positive. The prognosis of these tumors is unfavourable. Trastuzumab, a monoclonal antibody againsts HER2 receptor, can improve the outcome of HER2-positive metastatic breast cancer. Recently, five large multicentric phase III adjuvant trials provided level one evidence on the benefit of adjuvant treatment with trastuzumab concerning disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Trastuzumab has decreased the relative risk of recurrence with about 50% and that of mortality with nearly 30% in HER2-positive early breast cancer. Therefore it has been recently approved for the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer in combination with chemotherapy.

*Key words* breast cancer, adjuvant trastuzumab therapy, early stage

*Levelezési cím:*

**Prof. dr. Láng István**  
Országos Onkológiai Intézet  
„B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály  
1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.  
Telefon: (36-1) 224-8763 Távmásoló: (36-1) 224-8744  
E-posta: lang@oncol.hu

**BEVEZETÉS** Az emlőrák nem egységes kórkép, több jól elkülöníthető altípusa van. Közülük különösen rosszindulatúak a HER2-pozitív daganatok, melyek a korai emlőrákok közel 20%-át teszik ki. Ezeket a HER2-protoonkogén kópiáinak nagyszámú előfordulása (amplifikációja) és a sejtfelszíni HER2-receptorok túlzott megjelenése (overexpressziója) jellemzi. Az ilyen daganatok rendkívül erőszakosak, gyakran adnak távoli áttéteket és kiemelkedően nagy a halálozásuk (1). Kezelésükben a hagyományos kemoterápiás kezelések önmagukban csak szerény hatásúak. A hormongátlás lehetőségei is korlátozottak, hiszen az ilyen daganatok mintegy 51%-a hormonreceptor negatív, tehát érzéketlen a hormonokra.

A HER2-pozitív emlőrák gyógyításában az igazi áttörést a HER2-receptor elleni specifikus, monoklonális ellenanyag, a trastuzumab hozta. Ez a HER2-receptor sejthártyán kívüli része (extracelluláris domén) ellen egérben előállított antitest emberi változata (2), amely számos extra- és intracelluláris hatása révén kedvezően befolyásolhatja a HER2-pozitív emlőrákok kimenetelét. Gátolja a receptor sejten kívüli részének a hasítását, akadályozza a receptorcsaládon belüli homo- és heterodimer képződését, és lymphocytafüggő ellenanyagként működve az emlőráksejtek elleni ellenanyagfüggő sejtes citotoxicitást (ADCC) közvetíti, azaz aktiválja a killer (K) sejteket, amelyek a HER2-pozitív emlőráksejteket elpusztítják.

A sejten belüli hatásai közül az apoptosist előidéző, a sejtgazapodást gátló, a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) termelését csökkentő és HER2 kifejeződésének gátlása a legjelentősebb, de számos más módon is megváltoztatja a sejt belseje felé irányuló jelátvitelt.

Míndezek alapján kezdték tanulmányozni hatását a HER2-pozitív emlőrákokban. Az utóbbi évtized vizsgálatai bebizonyították, hogy távoli áttétes HER2-pozitív daganatokban egymagában adva is 30% körüli daganat-visszaféjlődést eredményez, kemoterápiával együtt első kezelésként adva a progresszióig eltelő időt, a daganat választ, a válasz időtartamát és a túlélést egyaránt javítja (3-4). A trastuzumab-kemoterápia kombináció egyetlen számottevő, az antitest adásával összefüggő mellékhatása a szívkárosítás, amely elsősorban antraciklinnel együtt adva jelentkezik (4).

A trastuzumab HER2-pozitív előrehaladott emlőrák kezelésben elért sikere vezetett négy nagy (NSABP-B31, NCCTG-N9831, BCIRG, HERA) és egy kisebb (FinHER) sokközpontú adjuváns klinikai vizsgálat megindításához. Ezek arra a kérdésre keresték a választ, hogy a HER2-ellenes monoklonális antitest képes-e javítani a HER2-pozitív korai emlőrákos beteg betegségmentes (DFS) és teljes túlélését (OS). A következőkben a harmadik szakaszú adjuváns vizsgálatok lényeges eredményeit ismertetjük, összehasonlítjuk következtetéseiket, és összefoglaljuk a HER2-pozitív korai emlőrák kemoterápiával kombinált ellenanyag kezelésére vonatkozó tudnivalókat.

**KIEGÉSZÍTŐ TRASTUZUMAB KEZELÉSEK: SOKKÖZPONTÚ VIZSGÁLATOK** Az öt adjuváns trastuzumab klinikai vizsgálat kezelési formáit az 1. táblázat mutatja. Az elsődleges paclitaxel-trastuzumab kezelés sikere előrehaladott emlőrákban, és a HER2-pozitív korai emlőrák rossz kórjóslata (4-6) indította az Amerikai Nemzeti Rák Intézetet (NCI) arra, hogy 2000 elején egyidejűleg két nagy sokközpontú klinikai vizsgálatot támogasson az adjuváns trastuzumab kezelés hatásosságának a megítélésére.

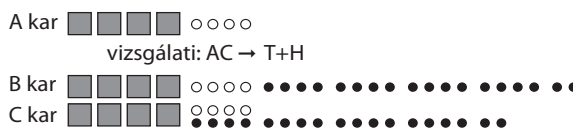
**NSABP-B31 TANULMÁNY** Az NSABP-B31 vizsgálatban négy ciklus AC (Adriamycin-cyclophosphamid) kemoterápiát követően négy ciklus paclitaxel monoterápiát kaptak a betegek, és véletlenszerű besorolás szerint a betegek fele az első taxán infúzióval kezdődően 52 héten át trastuzumab kezelésben is részesült.

**NCCTG-N9831-ES TANULMÁNY** Az NCCTG-N9831-es tanulmányban az összehasonlító csoport kemoterápiája azonos volt a B31-es vizsgálatával, az egyik vizsgálati betegcsoport a B31-es vizsgálatnál azonos trastuzumab kezelést is kapott a kemoterápiával együtt, a másik pedig a kemoterápia befejezését követően kapott 52 héten át antitest kezelést. Kezdetben mindkét vizsgálatba csak nyirokcsomó-pozitív betegek kerülhettek, majd 2003 májusától az N9831-es vizsgálatba a nagy kockázatú (1 cm-nél

### NSABP B-31



### NCCTG N9831

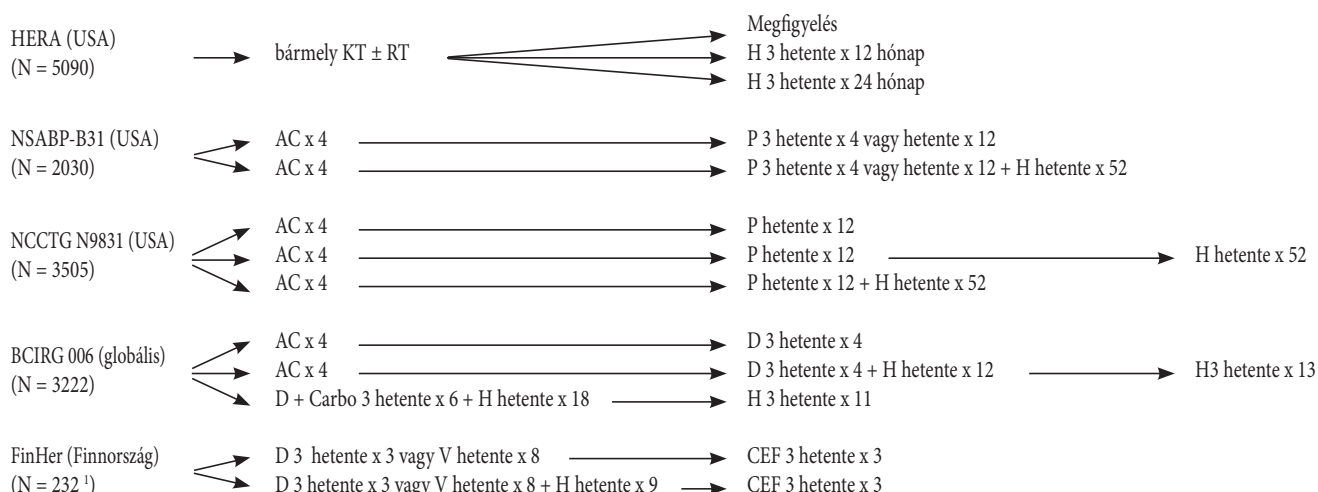


- = doxorubicin/cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m<sup>2</sup> q3 hét x 4
- = paclitaxel (T) 175 mg/m<sup>2</sup> q3 hét x 4
- = paclitaxel (T) 80 mg/m<sup>2</sup>/hét x 12
- = trastuzumab (H) 4 mg/kg telítőanyag +2 mg/kg/hét fenntartó adag x 51

1. ábra. Az adjuváns trastuzumab kezelések amerikai vizsgálatainak elrendezése (Romond et. al. NEJM 2005 (7))

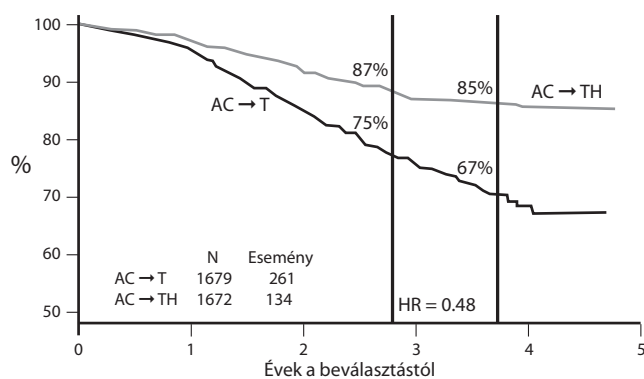
nagyobb hormonreceptor-negatív, illetve a 2 cm-nél nagyobb hormonreceptor-pozitív daganatú) nyirokcsomó-negatív beteget is bevonták. A két vizsgálat elrendezését az 1. ábra mutatja. A kontrollcsoportok azonossága és a paclitaxel adásával egyidejűleg kezdett trastuzumabos csoportok hasonlósága alapján lehetőség nyílt a két vizsgálat közös elemzéséhez. A közös kontrollcsoportba és a közös vizsgálati csoportba egyaránt közel 1600 beteg került. A betegek valamivel több mint a felének daganata ösztrogén (ER-) receptor pozitív, és csaknem 70%-uk kevésbé differenciált volt. Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja a betegségmentes túlélés volt. Az erre vonatkozó összesített eredmény a 2. ábrán látható. A csak kemoterápiával kezelt betegcsoportokban kétéves medián követési idővel 261 esemény, míg a trastuzumabbal is kezelt betegcsoportokban csak 134 esemény következett be (7). Ez 0,48 kockázati aránynak (HR) felel meg, tehát az adjuváns trastuzumab kezelés a betegség kiújulásának viszonylagos kockázatát 52%-kal csökkentette. A szignifikáns betegségmentes túlélés valamennyi alcsoportban kimutatható

1. táblázat. A harmadik szakasz adjuváns trastuzumab kezelési vizsgálatok elrendezése



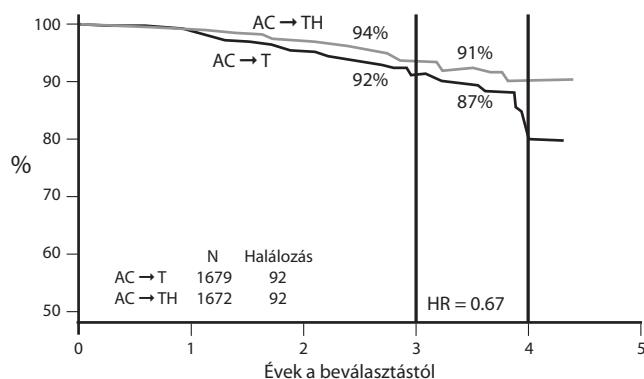
1 HER2+ betegcsoport

H Herceptin A doxorubicin P paclitaxel Carbo carboplatin E epirubicin V vinorelbine D docetaxel



2. ábra. NSABP B31/NCCTG N9831 betegségmentes túlélés (DFS) (Romond et. al. NEJM 2005 (7)) HR kockázati arány

volt, tehát az adjuváns kemoterápia trastuzumabbal kiegészítve az életkortól, a hormonreceptoroktól, a daganat méretétől és az áttétes nyirokcsomók számától függetlenül számottevően javította a betegek gyógyulási eredményeit. A csak kemoterápiával kezelt csoportokban távoli áttét első eseményként 194, míg a trastuzumabbal is kezelt csoportokban 96 betegben alakult ki. Ez 0,47 kockázati aránynak felel meg, tehát az adjuváns trastuzumab kezelés a távoli kiújulás kockázatát 53%-kal csökkentette. Ennek megfelelően a két vizsgálat egyesített eredménye igazolta, hogy trastuzumab hatására a teljes túlélési arány javulása is számottevő (3. ábra). A csak kemoterápiával kezelt betegek közül 92, míg a Herceptinnel is kezelt betegek közül 62 halt meg. Ez 0,67 kockázati aránynak felel meg, tehát az adjuváns kemoterápia trastuzumabbal kiegészítve a halálozás viszonylagos kockázatát 33%-kal csökkentette.



3. ábra. NSABP/NCCTG teljes túlélés – B-31/N9831 (OS) (Romond et. al. NEJM 2005 (7)) HR kockázati arány

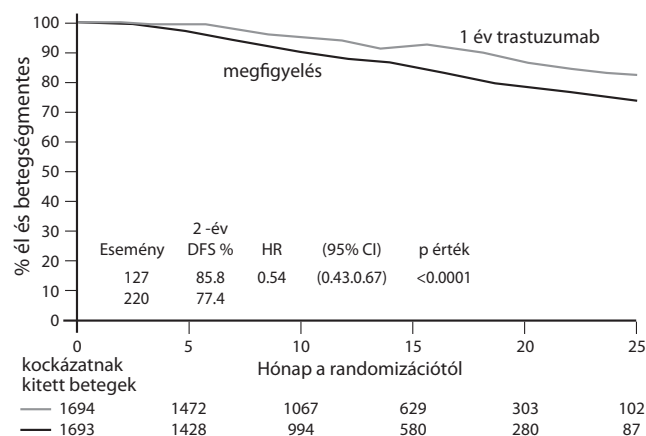
Az egyesített vizsgálatban a trastuzumab legfontosabb mellékhatása az antraciklinalapú kemoterápiával való kombinálásra visszavezethető kardiotoxicitás volt.

Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) 2007. júniusi kongresszusán bemutatottak szerint a trastuzumab által okozott szignifikáns túlélési és betegségmentes túlélési előny négyéves követési idővel is lényegében változatlan mértékben megmaradt (8).

**BCIRG 006 TANULMÁNY** A BCIRG 006 nemzetközi vizsgálatban 3222 HER2-pozitív korai emlőrákos beteget három csoportba soroltak véletlenszerűen. Az összehasonlító csoport négy AC kezelést követően docetaxelt kapott. Az egyik vizsgálati csoport betegei a fenti kemoterápia mellett az első docetaxel infúzióval kezdődően, 1 éven át Herceptin kezelésben is részesültek. A másik vizsgálati csoportban a betegek hat ciklus docetaxel-carboplatin (tehát antraciklinmentes) kemoterápiát kaptak, és már az első kemoterápiás infúzióval egyidejűleg elkezdődött egy éven át tartó trastuzumab kezelésük is. A betegek 30%-a nyirokcsomó negatív, 54%-a hormonreceptor pozitív volt. Az első köztes elemzést 23 hónapos átlagos követési idő után végezték. A daganat az összehasonlító csoportban 147 betegben, az AC → docetaxel-trastuzumab karon 77, a docetaxel-carboplatin-trastuzumab csoportban pedig 98 esetben újult ki. Ez 0,49, illetve 0,61 kockázati aránynak felel meg, tehát az egyéves kiegészítő trastuzumab kezelés a kiújulás viszonyított kockázatát 51, illetve 39%-kal csökkentette. Távoli áttét a kontrollcsoportban 113, az AC → docetaxel-trastuzumab csoportban 52, a docetaxel-carboplatin-trastuzumab csoportban 67 betegben keletkezett, a betegségben meghaltak száma a fenti csoportosítás szerint 36, 20, illetve 28 volt. A legjelentősebb mellékhatás, a szívkárosítás vonatkozásában a kontrollcsoport és az antraciklinmentes trastuzumab csoport között nem találtak értékelhető eltérést, míg az antraciklin és trastuzumab kezelésben egyaránt részesült csoportban a kardiotoxicitás szignifikánsan fokozódott.

A BCIRG 006 vizsgálat az adjuváns trastuzumab kezelés hatásosságát illetően megerősítette az NSABP B-31 és NCCTG N9831 vizsgálatok, valamint a HERA vizsgálat eredményeit.

**A HERA-VIZSGÁLAT** A HERA-vizsgálatba öt világrész 39 országának 478 vizsgálóléhelye 5090 beteget vontak be 2002 és 2005 között. A vizsgálat keretében HER2-pozitív korai emlőrákos, hónaljli nyirokcsomó-pozitív, vagy egy centiméternél nagyobb elsődleges daganatú nyirokcsomó-negatív betegeket kezeltek a vizsgálok által megválasztható adjuváns kemoterápiával, szükség szerint sugárkezeléssel, és a hormonreceptor-pozitív esetekben kiegészítő hormonok adásával. A trastuzumab kezelést a (neo)adjuváns kemoterápia és a sugárkezelés (ha volt ilyen) befejezését követően kezdték meg háromhetenkénti adagolással. A betegeket három csoportba sorolták véletlenszerűen. Az egyik egy éven át, a másik két éven át kapott trastuzumabot, a harmadik csoport betegeit csak megfigyelték. Az első köztes elemzést egyéves, átlagos követési idővel végezték el, és az egyéves trastuzumab kezelésben részesültek adatait hasonlították össze a trastuzumab kezelést nem kaptak adataival. Mindkét csoportban a betegek közel fele változókorú volt, hozzávetőlegesen egyharmaduk volt nyirokcsomó negatív, és csaknem 50%-uk hormonreceptor negatív. A betegek kétharmada antraciklinalapú kemoterápiát kapott taxánok nélkül, és valamivel több, mint a negyede antraciklin-taxán kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja a betegségmentes túlélés volt. Az egyéves trastuzumab kezelés betegségmentes túlélésre gyakorolt hatását a 4. ábra mutatja. Az összehasonlító csoportban 220, míg a trastu-



4. ábra. Betegségmentes túlélés (DFS) a HERA vizsgálatban (Piccard-Gilbert et al. NEJM 2005 (9)) DFS betegségmentes túlélés HR kockázati arány

zumabbal kezelt csoportban 127 esetben újult ki a daganat, ami 0,54 kockázati aránynak felel meg, tehát az egyéves adjuváns trastuzumab kezelés a kiújulás viszonylagos kockázatát 46%-kal csökkentette (9). A trastuzumab mind a távoli áttétek, mind a helyi kiújulások számát jelentősen mérsékelte. Az immunterápia jótékony hatása a nyirokcsomók állapotától, a kemoterápia összetételétől, a hormonreceptorok jelenlététől és az életkortól függetlenül valamennyi alcsoportban érvényesült. A trastuzumab előnye mind a kiújulásmentes túlélés, mind a távoli áttétmentes túlélés tekintetében erősen szignifikánsnak bizonyult. Az első köztes elemzéskor a teljes túlélési előny még nem érte el a szignifikancia határát, de a 2006-os atlantai ASCO-n már e tekintetben is szignifikáns előnyről számoltak be (10). A trastuzumab kezelés a halálozás viszonylagos kockázatát is szignifikánsan, mintegy egyharmadával csökkentette (10). Az egyéves trastuzumab kezelés nem fokozta lényegesen a súlyos mellékhatások számát. Trastuzumabnak tulajdonítható szívhalál az 1677 kezelt beteg egyikében sem következett be.

A HERA-vizsgálat legfontosabb következtetései, hogy az adjuváns kemoterápiát követően egy éven át háromhetente adott elenanyag kezelés szignifikánsan meghosszabbítja a HER2-pozitív korai emlőrákos betegek betegségmentes-, kiújulásmentes-, távoli áttétmentes és teljes túlélését. Klinikai hasznossága független a betegek nyirokcsomó- és hormonreceptor- állapotától, valamint az alkalmazott kemoterápia összetételétől. A pangásos szívbetegség kockázata egyéves trastuzumab kezelés mellett csekély, de ennek végérvényes megítéléséhez hosszabb követési idő szükséges.

Az NSABP B-31, az NCCTG N9831 és a HERA-vizsgálat eredményei alapján a trastuzumabot 2006-ban a HER2-pozitív emlőrákos betegek adjuváns kezelésére is törzskönyvezték.

**FINHER-VIZSGÁLAT** A finnországi sokközpontú, harmadik szakasz vizsgálatba 2000 és 2003 között 1010 korai emlőrákos beteget soroltak be. A betegek egyik csoportja három docetaxel kezelést követően három FEC (fluoruracil-epirubicin-cyclophosphamid)

kezelést kapott, másik csoportja pedig a kétszakaszos kezelés első részeként docetaxel helyett vinorelbint kapott. A résztvevők közül 232 beteg daganata bizonyult HER2-pozitívnak. Ezek fele – további beválasztással – a gyógyszeres kezelés első részével együtt trastuzumabot is kapott kilenc hétig, amelyet a FEC-kezelés előtt befejeztek. A HER2-pozitív betegek másik felének trastuzumabot nem adtak. A trastuzumab kezelésben is részesült betegek kiújulásmentes túlélése lényegesen jobbnak bizonyult, mint a csak kemoterápiával kezeltéké (89,3, illetve 77,6%,  $p < 0,01$ ). Ez arra utal, hogy HER2-pozitív korai emlőrákban már a kilenc hetes kiegészítő trastuzumab kezelés is szignifikáns előnyt jelent a betegség kiújulásának a megelőzésében (11).

**MEGBESZÉLÉS** Az öt kiegészítő trastuzumab kezeléssel végzett, harmadik szakaszú vizsgálat összevetésével a következőket állapíthatjuk meg:

a) A kemoterápiát – véletlenbeválasztás szerint – a HER2-pozitív (IHC+++ , FISH- vagy CISH-pozitív), műtött, korai emlőrákos betegeknek mindegyik vizsgálatban kiegészítették trastuzumab kezeléssel is. A vizsgálatokban való részvétel feltétele többek között a megfelelő szív működés volt. Az NSABP B31 vizsgálatba csak nyirokcsomó-pozitív betegek, az összes többi vizsgálatba ezeken kívül a nagy kiújulási kockázatú nyirokcsomó-negatív betegek is bekerültek.

b) A randomizációt a HERA-vizsgálatban a kemoterápiát (+/- sugárkezelést) követően, a többiben a kemoterápiát (+/- radiotherápiát) megelőzően végezték. A medián követési idő az első köztes elemzéskor a HERA-vizsgálatban egy, a FinHER-vizsgálatban három, a többiben pedig két év volt. Elsődleges végpontként a FinHER-vizsgálat a kiújulásmentes túlélést, a többi a betegségmentes túlélést választotta.

c) A kiegészítő kemoterápia az NSABP B31 és az NCCTG N9831 vizsgálatokban négy AC-t követő 4 ciklus paclitaxel, a BCIRG 006 vizsgálatban négy AC-t követő 4 ciklus docetaxel vagy 6 ciklus docetaxel-carboplatin, a FinHER-vizsgálatban pedig három docetaxelt vagy vinorelbint követő 3 ciklus CEF volt.

d) A különbségek ellenére az elsődleges végpont (kiújulás-, illetve betegségmentes túlélés) tekintetében valamennyi vizsgálatban egyértelműen kimutatható volt az adjuváns trastuzumab kezelés szignifikáns előnye. A trastuzumab kezelés a távoli áttétek kialakulását is szignifikánsan csökkentette. A HERA-, NSABP B31-NCCTG N9831 és a FinHER vizsgálatban a trastuzumab a teljes túlélést (OS) is számottevően meghosszabbította.

Összegezve azt mondhatjuk, hogy az adjuváns trastuzumab kezelés előnye valamennyi klinikai vizsgálatban szignifikánsan megmutatkozott, és valamennyi betegcsoportban kimutatható volt.

A sugárkezelés szükség esetén a trastuzumab adása előtt vagy azal egyidejűleg egyaránt biztonságosan alkalmazható. Trastuzu-

mab kezelés folyamán a betegek gondos kardiológiai ellenőrzése szükséges, különösen, ha a kemoterápia antraciklint is tartalmaz.

A HER2-pozitív emlőrákos betegek adjuváns trastuzumab kezelésének a javallata ún. első szintű bizonyítékon alapul. Ennek megfelelően ezt a kezelést a közelmúltban az Amerikai Egyesült Államokban és az Európai Unióban, így hazánkban is törzskönyvezték.

További vizsgálatok szükségesek a kezelés optimális időtartamának (egy év?, két év?, rövidebb?) meghatározására. A HERA-vizsgálat az egy év vagy két év kérdését az évtized végére várhatóan megválaszolja. További kérdés, hogy a trastuzumab adása szakaszosan vagy kemoterápiával egyidejűleg adva előnyösebb-e? A két amerikai vizsgálat és a FinHER végső értékelése közelebb vihet a válaszhoz. Még nem tudjuk, hogy, ha a kemoterápia ellenjavallt, érdemes-e a trastuzumabot önálló kezelésként adni. Fokozható-e a hatás, ha a trastuzumabot más, a HER-család további tagjait gátló, monoklonális antitesttel vagy receptor tirozin kináz gátlóval kiegészítjük? Mindezen kérdések megválaszolása a közeli jövő kiemelten fontos feladatai közé tartozik. Addig is megállapítható, hogy a HER2-pozitív, korai emlőrákok adjuváns trastuzumab kezelése forradalmi előrelépés a nők legfontosabb rosszindulatú daganatának ellátásában, jelentősége csak a hormonreceptor-pozitív emlőrákok kiegészítő tamoxifen kezeléséhez hasonlítható.

#### IRODALOM

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.

2. Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:255-63.

3. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.

4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

5. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Her-2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol E-5. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1991-8.

6. Schechter AI, Hung MC, Vaidyanathan L, et al. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* 1985;229:976-8.

7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

8. Perez EA, Romond EH, Suman VJC et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl) 6s, Abstr 512).

9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.

10. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2. year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.

11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Petri B, et al. Adjuvant Docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.

Magyarul. Az a tény, hogy anyanyelvem magyar, és magyarul beszélek, gondolkozom, írok, életem legnagyobb eseménye, melyhez nincs fogható. Nem külsőséges valami, mint a kabátom, még olyan sem, mint a testem. Fontosabb annál is, hogy magas vagyok-e vagy alacsony, erős-e vagy gyöngye. Mélyen bennem van, a vérem csöppjeiben, idegeim dúcában, metafizikai rejtélyként. Ebben az egyedülvaló életben csak így nyilatkozhatom meg igazán. Naponta sokszor gondolok erre. Épp annyiszor, mint arra, hogy születtem, élek és meghalok. [...]

*Kosztolányi Dezső, Ábécé a nyelvről és a lélekről*

# Megfontolások az „Idiopathias menorrhagia kezelésének költséghatékonyasága fogamzó képes nők körében” című közlemény alapján

A közlemény szerzői: Paul D. Blumenthal, James Trussell, Rameet H. Singh, Amy Guo, Jeffrey Borenstein, Robert W. Dubois, Zhimei Liu – *Contraception* 74 (2006) 249–258.

**Összeállította: Margitai Barnabás dr.**

Bayer Hungária Kft., Orvosi Osztály

A tanulmány összehasonlítja az idiopathias menorrhagiák kezelésének lehetőségeit költséghatékonyaság szempontjából. Elemzi a fogamzásgátló tabletták, a levonorgestrelt kibocsátó méhen belüli rendszer (LNG-IUS; Mirena®) és a sebészeti megoldások költségeit foganni már nem kívánó betegeknek.

Az elemzést a Markov-modellen végezték a finiszírozó szemszögéből. Öt éves időtávlatban vizsgálták a költségek változását. A kezelések sikerességére vonatkozó adatokat az irodalom áttekintésével állapították meg.

Az idiopathias menorrhagia a felnőttkorú nők mintegy 10-30%-át érinti, megkeseríti napjaikat, és jelentős közvetlen és közvetett költségekkel is társul. Ezek egy része az ellátással kapcsolatos költség, más részük a munkától való távolmaradásból ered.

Mivel a költségkihatások jelentősek, joggal merül fel az alkalmazott módszerek, lehetőségek költséghatékonyaságának összehasonlítása. Alapvetően a gyógyszeres és sebészeti lehetőségek között választhatunk, a gyógyszeres kezelésnél pedig a fogamzásgátló tabletták és a progeszteron tartalmú készítmények között. A sebészeti beavatkozásoknál az endometrium ablációját és a méheltávolítást vetjük össze egymással.

Az alkalmazott terápiás lehetőségek klinikai hatékonysága és költséghatékonyasága eltér egymástól. Mivel a rendelkezésre álló placeboval összehasonlított, véletlenbeválasztá-

sos tanulmányok vizsgálati időtartama általában nem több, mint egy év, a kezelések több éves költségkihatásaira csak modellek felépítésével kaphatunk választ.

Ha a fogamzásgátló tabletták terápiás hatása nem megfelelő, a sebészeti kezelés hatékonyabb, mint a gyógyszeres kezelés vagy LNG-IUS alkalmazása (95.5% vs. 92%). A sebészeti beavatkozások költségei magasabbak, mint a gyógyszeres kezelés költségei (4853 USD vs. 2796 USD). Akik reagálnak fogamzásgátló tablettára, azok kezelése LNG-IUS-sel folytatható. Ebben az esetben a LNG-IUS költsége alacsonyabb, mint a fogamzásgátló tablettáké (2796 USD vs. 4895 USD). A fogamzásgátló tablettákkal 12 hónapon belül 37,5%-os, Mirena alkalmazásával 66%-os a sikeres kezelések aránya. Megállapítható, hogy a LNG-IUS (Mirena®) az ismeretlen eredetű vérvészavar/bőseges havivérzés legköltséghatékonyabb kezelési módja.

Nemzetközi egészség-gazdasági elemzések, modellek átvétele és alkalmazása csak korlátozottan lehetséges, az eltérő költségintek és arányok miatt. Az elemzések kiinduló pontja mindig a vizsgált betegség gyakorisága és a kezelési módszerek közvetlen és közvetett költségei.

A mellékelt adatokat kiinduló pontnak tekinthetjük Magyarországon az idiopathias vérvészavarok kezelése és költségei szempontjából:

A kórismézési és/vagy kezelési célból végzett méhkaparások száma 2005-ben 20 605, a méhnyálkahártya-leválasztások száma 163, a hasi méheltávolítások száma 9985, a hüvelyi méheltávolításoké 2502 volt. Az elvégzett méhkaparások költsége 2005-ben elérte a 620 millió Ft-ot, a méheltávolítások, ablációk költsége a 2 028 millió Ft-ot. A beavatkozások 25%-át 46-50, 17%-át 41-45, további 11%-át pedig 36-40 életév között végezték. A hasi méheltávolítás HBCS alapján elszámolt értéke 145 731 Ft, a hüvelyi méheltávolításé

*Levelezési cím:*

**Dr. Margitai Barnabás**

Bayer Hungária Kft., Orvosi Osztály

1123 Budapest, Alkotás u. 50.

Telefon: (36 1) 487-4100 Távmasoló: (36 1) 212-1574

E-posta: barnabas.margitai@bayerhealthcare.com

124 817 Ft, a méhnyálkahártya-leválasztásoké 123 279 Ft, a méhkaparásé 30 131 Ft volt. Az elvégzett beavatkozások teljes értéke 2005-ben meghaladta a 2,6 milliárd forintot. A Mirena® LNG-IUS ára 40 582 Ft. Az alkalmazása jelentős költségmegtakarítást tesz lehetővé.

#### **IRODALOM**

Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291:1456–63.

Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:273–7.

Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 1997;90:257–63.

Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001;76:304–9.

Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Puolakka J, et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998;316:1122–6.

Rauramo I, Elo I, Istre O. Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004;104:1314–21.

Margita B. A Mirena® alkalmazásának egészségügyi és gazdasági elemzése. *Nőgyógy Onkol* 2007;12:17-18.



# Véletlenbeválasztásos, esetenlőrzött tanulmány a hormonszerű hatású szerek használata és az emlőrák-kockázat összefüggéseiről

Timothy R. Rebbeck, Andrea B. Troxel, Sandra Norman, Greta R. Bunin, Angela DeMichele, Mona Baumgarten, Michelle Berlin, Rita Schinnar, Brian L. Strom, *International Journal of Cancer* (2007;120:1523-1528)

Összeállította: Dr. Csikós Júlianna

Phytotec Hungária

**KÖVETKEZTETÉS** A változókori panaszokra használt poloskavész (*Cimicifuga racemosa*) kifejezetten védő hatású az emlőrákkal szemben.

**BEVEZETÉS** Az amerikai WHI- (Women Health Initiative) tanulmány eredményeinek megismerése óta világszerte jelentősen visszaesett a változókori tünetek hormonpótló kezelését vállaló nők aránya. Bár az eltelt évek alatt sok jogos szakmai kritika érte az említett tanulmányt, azt azóta sem vonták kétségbe senki, hogy a tartós, több éves hormonpótló kezelés, különösen az ösztrogént és progeszteront is tartalmazó készítmények, fokozzák az emlőrák kialakulásának kockázatát. Ez a tény nem csupán a nők körében, hanem a hormonpótlással foglalkozó szakemberekben is felvet bizonyos aggályokat. Ezzel is magyarázható, hogy az utóbbi években egyre több nő fordul más kezelési lehetőségek felé, és, hogy az orvosok is az ún. alternatív kezelési módok alaposabb megismerésére törekednek. Már csak ezért is fokozott érdeklődés kíséri az egyik amerikai munkacsoportnak – a közleményben közölt – kutatását, melyben az ún. hormonszerű hatású szerek (hormone related supplements – HRS) használata, valamint az emlőrák kockázat közötti lehetséges összefüggéseket vizsgálták.

**A HORMONSZÉRŰ HATÁSÚ SZEREK (HRS)** közül legelterjedtebbek a poloskavész (*Cimicifuga racemosa*), a dong quai (*Angelica sinensis*), a ginzeng (*Panax quinquefolius*), a vöröshere (*Trifolium pratense*), valamint a yam (*Discorea alata*)

Levelezési cím:

Dr. Csikós Júlianna  
Phytotec Hungária  
1026 Budapest, Lotz Károly u. 3.  
Telefon: (36 1) 392-0385  
E-posta: info@phytotec.hu

névű növények kivonatai. Az USA-ban különböző márkanevek alatt forgalmazott készítmények közül jó néhány ezeknek a növényi eredetű hatóanyagoknak változatos összetételéből áll. Az összetevők jelentős minőségi és mennyiségi eltéréseit az egyes termékekben a szabványosítás és az egészségügyi hatósági szabályozás híjával magyarázhatjuk.

**A TANULMÁNY RÉSZLETEI** A véletlenbeválasztásos, népességi esettanulmányt, Philadelphia körzet három megyéjében végezték, 949 újonnan kórismézett emlőrákos (esetcsoporthoz) és 1524 emlőrákban nem szenvedő nő (összehasonlító csoport) bevonásával. Az esetcsoporthoz olyan 50-79 éves betegek közül állt, akiknek emlőrákját újonnan (1999. július 1. és 2002. június 30. között) állapították meg. A betegek akkor tettek eleget az „emlőrákos eset” feltételének, ha a szövettani vizsgálat elsődleges, invazív emlőrákot írt le, lett légyen az bármely stádiumú (I, II, III), bármilyen fokozatú, és bármely szöveti típusú (ductalis, lobularis, mucinosus, papillaris vagy kevert). Az összehasonlító csoport tagjait véletlen számhívással (Random Digit Dialing – RDD) választották be, az esetcsoporthoz igazítva: életkor, faj (europid – vagy afro-amerikai) és a vizsgálat további fontos szempontjai szerint. A statisztikai értékelést esetlegesen torzító tényezők esetében korrekciós módszereket alkalmaztak.

A vizsgálat elindítására a szakembereket számos tényező sarkallta: mindenekelőtt az, hogy bár a HRS-t a változókori nők egyre szélesebb körében adják a jellegzetes tünetek enyhítésére, a szerek hatásmódja és esetleges kockázata nem teljesen tisztázott. Az efféle szerek többsége fitoösztrogéneket és egyéb olyan alkotóelemeket tartalmaz, melyekről feltételezzük, hogy hatásuk a szervezet saját ösztrogénjeihez hasonló.

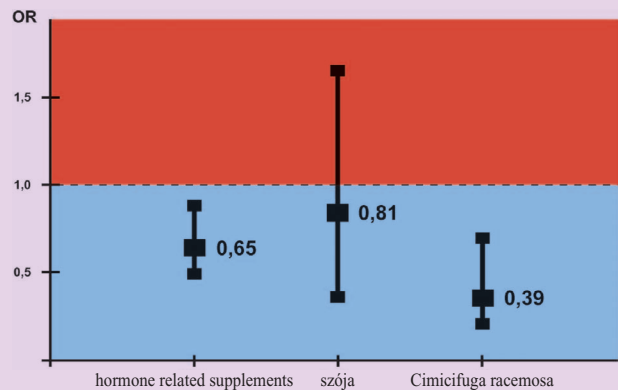
A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy fitoösztrogénekben gazdag táplálékot fogyasztó, elsősorban az ázsiai

ai országokban élő nők körében alacsonyabb az emlőrák kockázata, talán éppen ez az oka annak, hogy sokan bátran választják a szójaalapú készítményeket a változókori tüneteik kezelésére is. Ugyanakkor a fitoösztrogén fogyasztásával összefüggő rákkockázat-csökkenés, a népességi tanulmányok szerint kizárólag a táplálékra korlátozódik, és egyelőre nincs biztos adat arra vonatkozóan, hogy a fitoösztrogének valamelyik összetevője összefüggésben lenne az emlőrákkal szembeni védelemmel. Sőt, a feltételezett védőhatás mibenléte, módja is tisztázatlan. Feltehetőleg, a fitoösztrogének viszonylag gyengébb ösztrogén hatásukkal kompetitívek lehetnek az ösztradiollal, emellett sejtosztódást gátló tulajdonságúak is, ami csökkenti az emlőrák kockázatát. Ugyanakkor, arra is van bizonyíték, hogy az összetevők némelyikének ösztrogén-aktivitása, beleértve az ösztrogénreceptorokhoz való kötődést, élettani töménységben serkentőleg hat az emlőráksejtek osztódására, és fokozhatja a szteroidok képződését.

Noha a komponensek merőben eltérő molekuláris szerkezete, továbbá eddig megismert hatásai alapján a poloskavészt (Cimicifuga racemosa) inkább fito-SERM-nek mondhatjuk, a szerzők a fitoösztrogén tartalmú szerek közé sorolják. Megemlítik, hogy poloskavész számos korábbi tanulmányban következetesen antiösztrogén, antiproliferatív, antioxidáns tulajdonságúnak bizonyult. Azonban összetevőinek hatásmódja a változókori tüneteket illetően, vagy lehetséges kapcsolata a hormon által fokozott emlőrák kockázattal, még nem teljesen világos. Az amerikai kutatók éppen azért végeztek el a széleskörű, lakossági, esetellenőrzött tanulmányukat. Arra kerestek választ, hogy a változókori tünetek enyhítésére általánosan használt HRS-nek van-e valamilyen hatása az emlőrák kockázatra, vagy esetleg véd-e annak kialakulásával szemben.

Az emlőrák kockázata szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a HRS-t szedők körében, mint a soha nem használókban (tisztított esélyarány [OR, odds ratio] 0,65; 95% CI [confidence interval] 0,49; 0,87). A poloskavész alkalmazása kifejezetten védő hatásúnak bizonyult az emlőrákkal szemben (OR: 0,39; 95% CI: 0,22-0,70). Ez az összefüggés hasonló volt a poloskavész, illetve a Remifemin (poloskavész kivonatot tartalmazó növényi készítmény; OR: 0,47; 95% CI: 0,27-0,82) használók körében (1. ábra).

A poloskavész és/vagy Remifemin emlőrákot kivédő lehetséges hatásmódjának további tisztázására megvizsgálták azt is, hogy vajon ezek emlőrák kockázatát csökkentő hatása összefüggésben van-e a daganat hormonreceptor jellegével, nevezetesen az ösztrogén- (ER), illetve progesteron-receptor (PR) jelenlétével. Az eredmények azt sugallják, hogy a poloskavész és/vagy Remifemin hatása kifejezettebb lehet



1. ábra. Emelőrák előfordulásának tisztított esélyaránya (OR, 95% CI) a HRS valamelyik változatát, szója-készítményt, illetve Cimicifuga racemosa készítményt szedő nők körében, a HRS-t soha nem használó nőkhöz viszonyítva (OR = 1)

ER-pozitív és PR-pozitív daganatoknál, mint az ER-, és PR-negatív esetekben, azzal együtt, hogy a különbségek nem nagyok. Tekintve, hogy a poloskavész és/vagy Remifemin ilyen szempontból hatásosabbnak bizonyult a PR-pozitív daganatok esetében, mint a PR-negatívokban, a kutatást végző szakemberek szerint az eredmények arra utalnak, hogy a poloskavész és/vagy Remifemin emlőrákkal szembeni védő hatása PR-aktivitással függhet össze.

Ismert tény, hogy a tamoxifen vagy raloxifen szedése csökkentheti az emlőrák kialakulásának kockázatát, ugyanakkor menopauzatünetek kialakulását okozhatja. Éppen ezért a tanulmányban figyelembe vették az emlőrák kórismézése előtti HRS, valamint tamoxifen/raloxifen kemopreventív szerként, nem pedig rákkezelésre való szedését. A tamoxifent vagy raloxifent szedő nők változókori tünetek csökkentésére használhatnak HRS-t. Az alacsony eset-szám azonban kevés volt ahhoz, hogy a szerzők lényegi összefüggéseket tudjanak megállapítani. Mindössze 35 nő használt egyidejűleg tamoxifent/raloxifent és valamilyen növényi készítményt, és csupán 8 esetben nyilatkoztak tamoxifen/raloxifen és poloskavész párhuzamos alkalmazásáról. A tamoxifen/raloxifen és növényi készítmények ( $p = 0,997$ ), illetve poloskavész ( $p = 0,469$ ) együttes szedése mellett semmiféle jellemző kölcsönhatást nem tapasztaltak. A tamoxifent/raloxifent soha nem használó nők csoportelemzésében megállapított összefüggések azonban a tamoxifent/raloxifent és HRS-t együtt alkalmazó nők csoportjában ugyanúgy fennálltak.

**ÖSSZEGEZÉS** A szerzők megállapítják, hogy az irodalmi adatok szerint a poloskavész hatásos lehet a változókori tünetek kezelésében, és antiösztrogén, antiproliferatív, valamint antioxidáns tulajdonságú. További tanulmányok szükségesek annak megállapítására, hogy a poloskavész alkalmas lehet-e az emlőrák kialakulásának megelőzésére.

# A HPV (humán papillomavírus) ábécéje

## A HPV-fertőzéseket befolyásoló ún. környezeti/külső tényezők

Bősze Péter dr.

**A NEMI TÁRSAK SZÁMA, VISELKEDÉSE** Több tanulmány is bizonyította, hogy a nők HPV-fertőzése annál gyakoribb, minél több férfivel volt/van kapcsolatuk. Meghatározó azonban a társaik nemi élete is: korábbi kapcsolataik más nőkkel, egyidejűleg mással is közösjenek-e stb. Ezek nemcsak a HPV-fertőzések kialakulását, megmaradását, de a méhnyakrák – mirigy- és laphámrák egyaránt – keletkezését is elősegítik. Korábbi vizsgálatok a nemi élet korai kezdését szintén a méhnyakrák kockázati tényezőjének találták, és a serdülő korúaknál gyakori, kiterjedt átmeneti sávval magyarázták. Am a további vizsgálatok az összefüggést nem erősítették meg: ha a korai kezdést nem követi kapcsolat sok férfival, a méhnyakrák veszélye nem nagyobb.

**KÖRÜLMETÉLÉS (CIRCUMCISIO)** A körülmételt férfiak társainál ritkább a HPV-fertőzés, különösen a tartós HPV-fertőzések száma sokkal kisebb, és a méhnyakrák is kevésbé gyakori. A fityma eltávolítása tehát véd a HPV-fertőzésektől.

**DOHÁNYZÁS** A dohányzás független kockázati tényező: legalább kétszeresére növeli a méhnyaklaphámrák kialakulásának valószínűségét a HPV-vel fertőzötteknél. Különösen nagy a veszély a dohányzóknál, de azok is veszélyeztetettek, akik korábban dohányoztak (1). Az összefüggés egyenes arányban áll a naponta elszívott cigaretták számával. Ennek lehetséges magyarázata: a dohányzás az immunfolyamatokat visszafogja, befolyásolja a nemi hormonok anyagcseréjét, és genetikai károsodásokat okoz. Hasonló kapcsolatot a méhnyak mirigyhámrákja és dohányzás között nem állapítottak meg. Újabb megfigyelések arra is utalnak, hogy a dohányzás a HPV-k kiürülését kedvezőtlenül befolyásolja, sőt a vírusfertőzés megmaradását is elősegítheti (2). A HPV-vel fertőzött sejtekben további génhibák kialakulását segíti elő.

**TÁPLÁLKOZÁS** A vitaminok (A-, C-, E-, B12-vitamin), a folsav, a retinols, retinoid acids stb. valamint különböző étkezési szokások és HPV-fertőzés, CIN kapcsolatát sokan ta-

nulmányozták. Az eredmények eltérők, vitathatatlan összefüggést nem állapíthatunk meg, jöllehet az antioxidánsokat tartalmazó ételek föltehetően védenek a méhnyakráktól, a vírusfertőzés leküzdését elősegítik.

**HORMONHATÁSOK** Az ösztrogének valószínűleg csökkentik a HPV-fertőzés kialakulását, maradandó fertőzésnél viszont a nemi hormonok elősegítik a rákelőző állapotok, a méhnyakrák kifejlődését (3).

### FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTÁK ÉS AZ EGYEDÜLI PROGESZTERON

**ALKALMAZÁSA** HPV-vel fertőzött nőknél a fogamzásgátlók tartós (több mint öt év) szedése jelentősen (OR: 2,72; tíz évnél hosszabb szedésnél 4,48) növeli a méhnyakrák kialakulásának veszélyét (4). Leginkább a CIN-méhnyakrák átalakulást viszik előre. A veszély a csak progeszteront tartalmazó készítmények (progeszteron-injekció) adásánál is fennáll, de kisebb mértékben. Lehetséges magyarázat: az ösztrogének és a progeszteron is fokozza a HPV génjeinek (többek között az E2, E6 és E7) kifejeződését, amely minden bizonnyal a progeszteron-jelfogókon (receptorokon) keresztül érvényesül, ámbár a hormonok a vírus-DNS-re közvetlenül is hatnak (1). A progeszteronnak elsősorban a mirigyrákok képződésében van szerepe. A HPV-fertőzést a fogamzásgátló készítmények szedése nem segíti elő.

### VÉDŐGUMI (CONDOM) HASZNÁLATA

A korábbi vizsgálatokkal ellentétben a mostanság végzett tanulmányokban megállapították: a védőgumi rendszeres használata fokozza a kis- és nagy kockázatú HPV-k kiürülését, csökkenti a megmaradó fertőzések veszélyét, a súlyos CIN kialakulását HPV-pozitív nőkben, gyorsítja a CIN visszafejlődését (5-6). A HPV-fertőzéssel szembeni védő hatását egyes megfigyelések, felmérések nem igazolták, aminek hátterében a szerzők szerint egyéb körülményeknek lehet szerepe: a védőgumit alkalmazók általában több kapcsolatuk van, a HPV nemcsak hüvelyi nemi érintkezés útján terjedhet (átvitel kézzel, szájjal) stb. Az irodalmi adatok azonban ellentmondók. Nemrégiben közzét vizsgálati eredmények szerint – jöllehet ha nem is olyan mértékben, mint a HIV-nél – a condom bizonyos mértékig véd a HPV-fertőzésektől is: azok a nők, akiknek társai állandóan használták a védőgumit, 70%-kal ritkábban fertőződtek (7), és véd a CIN3 és a méhnyakrákkal szemben is (8)). Még figyelemre méltóbb, hogy a nők HPV-fertőzése és a CIN is gyorsabban és gyakrabban

Levelezési cím:

**Prof. Dr. Bősze Péter**

Fővárosi Szent István Kórház

Nőgyógyászati Osztály

1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

Telefon: (36-1) 275-2172 Távmásoló: (36-1) 398-0288

E-posta: bosze@eage.eu

fejlődött vissza, ha a nemi társak rendszeresen használták a gumióvszert.

**SZÜLÉSEK SZÁMA, ÉLETKOR AZ ELSŐ SZÜLÉSKOR** Az IARC-tanulmány (4) szerint a hét vagy több gyermeket szült HPV-pozitív asszonyoknál a méhnyakrák (laphámrák) képződésének kockázata 3,8-szor (OR) nagyobb, mint a HPV-pozitív nem szült nőké. Az ICESCC is egyértelmű összefüggést állapított meg a szülések száma (RR szülésenként = 1.10) és a méhnyakrák között. Kétségtelenül nagyobb a méhnyakrák kialakulásának kockázata a fiatal első szülőknél is (RR = 1.07). Valószínű magyarázat: mindkettő elősegíti az átmeneti sáv – a HPV-fertőzések helye – létrejöttét és hosszabb idejű megmaradását. Ezt alátámasztja az is, hogy a szülések a méhnyak mirigyrákjának keletkezését feltehetően nem befolyásolják.

**EGYÉB NEMI ÉRINTKEZÉssel TERJEDŐ BETEGSÉGEK TÁRSULÁSA**

A korábbi irodalmi adatok meglehetősen ellentmondásosak. Az IARC-tanulmány (10) viszont arra utal, hogy a chlamydia trachomatis és a herpes simplex 2-es típusú fertőzés is valamegyest fokozza a súlyos CIN és a méhnyakrák veszélyét a HPV-vel fertőzött nőknél. Oka inkább a gyulladásoos folyamatokban, mint a korokozókban rejlik. A gyulladás ugyanis szabad gyökök képződésével és a genetikai egyensúly megbomlásával társulhat. A chlamydia trachomatis fokozza a nagykockázatu HPV-k megmaradását is (9). A trichomonas vaginalis és HPV fertőzések közötti kapcsolatot nem igazolták. A humán immunodeficiencia vírus (HIV-) fertőzésben – az immunrendszer tompult működése miatt – a CIN, méhnyakrák veszélye lényegesen nagyobb, mint a népességben általában.

**IRODALOM**

1. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix, and 23,017 women without carcinoma of the cervix, from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;118:1481-95.
2. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du BR, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1149-56.
3. Tjalma WAA, Van Waes TR, Van den Eeden LEM, Bogers JJPM. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:469-483.
4. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
5. Hogewoning CJ, van den Bruel AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomised clinical trial. *Int J Cancer* 2003;107:811-6.
6. Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, et al. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:151-6.
7. Winer RL, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *NEJM* 2006;354:2645-54.
8. Manhart LE et al. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts and cervical neoplasia? *Sex Trans Dis* 2002;29:725-735.
9. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005;116:110-5.

„Most még ... a magyar a világ azon (nem nagyszámú) nyelvei közé tartozik, amelyeken minden tudományt művelni lehet. ... Ha azonban a szaktudományok anyanyelven való művelését nem szorgalmazzuk, menthetetlenül a nagy tudományos világfolyam partjára sodródunk.”

*Fábián Pál*

# A vizeelési zavarok kórismézése és kezelése (10)

## A vizeletelvezető rendszer sérülései: nőgyógyászati vonatkozások

BŐSZE PÉTER DR., PÁLFALVI LÁSZLÓ DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

**BEVEZETÉS** A húgycső, a húgyhólyag és a húgyvezeték sérülése a nőgyógyászati műtétek leggyakoribb szövődménye, a műtéti jogi esetek hat százalékát ezek teszik ki (1). Máskor a betegség terjed túl a nemi szerveken, s a sebészi megoldásuk csak a húgyutak kisebb-nagyobb részének eltávolításával lehetséges.

A sérülések kezelése elviekben a nőgyógyász feladata, de ha nem elég jártas az efféle műtétekben, kérje az urológus szakorvos segítségét. A húgyhólyag szokásos sérüléseinek elvárása viszonylag egyszerű, ezeket általában a nőgyógyászok is elvégzik. A húgycső sérülése ritka, kezelése szintén nem túl bonyolult. Nem így az ureterek sérüléseinek megoldása, mert sok buktatója van: ezek kezelése az urológusokra és a nőgyógyász daganatsebészekre tartozik.

**A HÚGYHÓLYAG SÉRÜLÉSEI (CYSTOTOMIA)** Hasi méheltávolításnál leginkább a hólyag teteje sérül, legtöbbször, amikor a húgyhólyagot, élesen vagy tompán, elválasztjuk a méhnyaktól; úgy mond „a hólyagot letoljuk”. A hólyagháromszög, a trigonum sérülése kivételes. Kiterjesztett méheltávolításnál már a húgyvezetékek hólyagba szájazásánál is előfordul sérülés. Hüvelyi műtéteknél is inkább a hólyagfal sérülhet, a trigonum területe vajmi ritkán.

**A HÓLYAGFAL SÉRÜLÉSEINEK KÓRISMÉZÉSE** A húgyhólyag sérülései rendszerint könnyen felismerhetők a jellegzetes hólyagnyálkahártya és a vizeletcsorgás alapján. Ha a sérülés kétséges, metilénkék oldatot fecskendezünk a hólyagba, s így győződjünk meg, hogy a hólyagfal valóban sérült-e vagy sem.

Ha a sérülés a húgyvezeték beszájazásánál vagy annak közelében van, az ureterkatéter felvezetése mindig előnyös: segítségével könnyen tisztázhatjuk a helyzetet.

**A HÓLYAGSÉRÜLÉSEK ELLÁTÁSA** Sebészi kezelést csak az áthatoló hólyagsérülés igényel, felszínes sérüléseknél legfeljebb a hó-

lyagot tehermentesítjük katéter behelyezésével 7-10 napra. Az áthatoló sérüléseket viszont mindig varrjuk el; záródásukra nem nagyon van remény.

A sebészeti kézi- és tankönyvekben nagyon sokféle megoldást javasolnak, kezdve a hagyományos kétrétegű, túlzottan pontos, fal-fal egyeztetéstől – hangsúlyozva, hogy a hólyag nyálkahártyáját nem szabad átölteni – egészen a legegyszerűbb eljárásokig. Szerencsére a hólyagfal nagyszerűen gyógyul, ezért teljesen megfelelő, ha a hólyagsebet egy rétegben, tovaftató öltéssel, légmentesen zárjuk, úgy, hogy a hólyagfal minden rétegét átöltjük. Késleltetett felszívódású, 00-ás fonállal varrjunk, a fonalat a hólyagfalon kívül csomózzuk. Ekként járunk el kiterjedtebb hólyagfali sérüléseknél is. A módszer teljesen megbízható, a régebben javasolt megoldások (többrétegű zárás, csomós varratok, nemfelszívódó varrófonal stb.) semmivel nem jobbak, egyesek inkább hátrányosabbak, meg idő- és munkaigényesebbek is.

Általában javasolják, hogy a hólyagfal elvarrását követően valamilyen festékkoldatot vagy csíramentes tejet fecskendezzünk a hólyagba a varratsor esetleges áteresztésének felismerése végett. Tapasztalataink szerint ez nem feltétlen szükséges, legfeljebb, ha kételyeink vannak.

A hólyagfalat mindig feszülésmentesen varrjuk, a varratok ne feszüljenek. Ha szükséges, a hólyagot szabadítsuk fel, így biztosítsuk a sebszélek feszülésmentes egyesítését.

A hólyagfali sérülés elvarrása után a hólyagba állandó csapcsövet, rendszerint Foley-katétert helyezünk 7-14 napra. Ha a sérülés nem volt kiterjedt, a csapcsövet a 10. napon biztonsággal eltávolíthatjuk. Ellenőrizzük, hogy a beteg képes-e megfelelően vizelni, hólyagját teljesen kiüríteni: a maradékvizet mennyiségét a vizelés utáni csapolással és/vagy ultrahangvizsgálattal állapíthatjuk meg. Az első alkalmakkor mérjük, de legalább is érdeklődünk az ürített vizelet mennyisége felől. Ha a vizelet mennyisége kevés, a varratelégtelenség lehetőségét ki kell zárni: a hólyagba festékanyagot (metilénkék, csíramentes tej stb.) fecskendezünk, és a sebvonalat ellenőrizzük. Hasüregi hólyagsérülésnél a hasi drén jelezheti a varratelégtelenséget, alkalomadtán azonban hólyag-, esetleg hastükrözésre is szükség lehet.

**A HÚGYCSŐ SÉRÜLÉSEI** Nőgyógyászati műtéteknél a húgycső sérülése egészen kivételes. Hólyagsérv vagy a vizeletcsepegés

Levelezési cím:

**Prof. Dr. Bősze Péter**  
Fővárosi Szent István Kórház  
Nőgyógyászati Osztály  
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
Telefon: (36-1) 275-2172 Távmásoló: (36-1) 398-0288  
E-posta: bosze@eagc.eu

sebészi kezelésénél előfordulhat, hogy a húgycsőbe belevágunk, máskor a húgycső megemlése lehet túlzott: a húgycső megtörik, vizeletelési nehézséget okoz. A húgycső sebzését egy vagy két (000-ás vicryl) öltéssel elegendő egyesíteni. A hólyagba katétert vezetünk 12-14 napra.

Ha a húgycső megemlésekor megtörik, a vizeletelési nehézséget kíséreljük meg katéterezéssel megoldani. Ha ez eredménytelen, elegendő a húgycsövet megemelő varratot kivágni.

**A HÚGYVEZETÉK (URETER) SÉRÜLÉSEI** A húgyvezeték sérülései szokásosan kiterjesztett méheltávolításnál, bonyolult petefészekrák és más hasi, hashártya mögötti daganatok műtéteinél, kiterjedt endometriosisnál és összenövéseknél, sugárkezelés, illetve előzetes hasi sebészi beavatkozások utáni műtéteknél fordulnak elő. De nem ritkák nagyon kövér betegeknek a nehéz feltárás és a rossz látási viszonyok miatt, valamint erős vérzéseknél, különösen, ha a vérzéscsillapítást kapkodva és nem megfontoltan végezzük. Az ureter sérüléseinek arányát egyszerű hasi, illetve hüvelyi méheltávolításoknál az irodalmi adatok átlagosan 0,5-2%-ban adják meg. Előfordulhatnak császármetszésnél is.

A húgyvezetékek sérüléseinek több formája ismert (1. táblázat). Ezeket a kiterjesztett nőgyógyászati műtéteknél rendre már a műtét alatt észre vesszük. Nem így az egyszerű, jobbára jóindulatú betegség miatt végzett méheltávolításoknál előforduló leköttéseket, amelyek többségét a műtét utáni napokban, első hetekben, derék-, vesetáji fájdalmak miatt végzett vizsgálatokkal ismerjük fel.

1. táblázat A húgyvezetékek sérüléseinek formái

A húgyvezeték	kettévágása részleges átvágása összenyomása, roncsolása leköttése kiszakítása (avulsio) megtöretése részleges hiánya hőkárosodása
---------------	--

A húgyvezeték vérellátásának károsítása

Elterjedt nézet, hogy a műtét alatt felismert és ellátott sérülések gyógyulása lényegesen jobb, mint a később felismerteké, ám bár összehasonlító vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre (2). A nőgyógyász sebész mindig gondoljon a húgyvezetékek sérülésének lehetőségére, a legkisebb gyanúnál is tárja fel az uretereket, és győződjön meg épségükről. A húgyvezetékek feltárása rém egyszerű, minden műtétet végző nőgyógyásznak tudnia kell. A módszer korábban már ismertettük (3). A legfontosabb mégis a húgyvezetékek sérüléseinek elkerülése: a veszély a nőgyógyászati műtéteknek csak bizonyos szakaszaiban jelentős. Ezekről és az ureterek sérülésének elkerülési lehetőségeiről is korábban már részletesen írtunk a Nőgyógyászati Onkológiában (4).

**A SÉRÜLÉSEK ELLÁTÁSÁNAK ÁLTALÁNOS MEGGONDOLÁSAI** A húgyvezetékek sérüléseinek sebészi megoldásainál mindenkor kívánatos, hogy az öltéseket ureterkatéter bevezetése után, annak védelmében helyezzük be. Ennek előnyei:

- rögzíti a sebvégeket, segítve a gyógyulást;
- biztosítja a vizeletelvezetést a gyógyulás ideje alatt, így csökkenti a vizeletszivárgás lehetőségét;
- csaknem teljesen megakadályozza a húgyvezeték megtöretését;
- csökkenti a szűkület kialakulásának veszélyét;
- segítségével adott esetben a húgyvezeték kiemelhető a fertőzött vagy hegesedő területről.

Hasonlóan célszerű, hogy a műteti területhez – közvetlenül a húgyvezeték mellé –, a műtét végén elvezető csövet (drént) helyezzünk, nemcsak az esetleges vizeletáteresztés észlelése, hanem a netán kialakuló gennygyülem felfedezése, elvezetése végett is.

Enyhe (nem áthatoló) sérülések nem igényelnek sebészi ellátást; a húgyvezeték katéterezésével általában megoldhatók. A hasüreg drénezése ilyenkor is előnyös. Az ureter leköttetésénél, ha a húgyvezeték súlyosan nem sérül, illetve – a tartós leköttetés miatt – nem károsodik, elegendő az öltést átvágni, és a húgyvezetékbe katétert vezetni.

**MŰTÉT ALATTI SEBÉSZI ELLÁTÁS** Az idetartozó műteti megoldásokat (2. táblázat), a károsodások helyétől függően, két csoportra oszthatjuk: a húgyvezeték alsó és felső szakaszának sérülései.

2. táblázat A medencei húgyvezeték sérüléseinek, hiányának kezelési lehetőségei

- A húgyvezeték hólyagba ültetése (ureterocystostomia, ureteroneocystostomia)
- A húgyhólyag és a húgyvezeték közötti távolság áthidalásának lehetőségei:
  - A hólyag megnyújtása (elongatio vesicae urinae)
    - Psoas hólyag
    - Boari flap
  - A húgyvezeték pótlása
    - csípőbéllel (ileal ureter)
    - vastagbéllel
    - feregnyúlvánnyal
  - A vese lejjebb helyezése (mobilisatio renis)
- A húgyvezeték végeinek egyesítése (ureteroureterostomia)
- Az egyik húgyvezeték másikba ültetése (transureteroureterostomia)
- A húgyvezeték kiszáraztatása (ureterostomia, cutaneous ureterostomy)
- A húgyvezeték bélbeültetése (ureteroenterostomia)
- Bélhólyagkészítés
- Veseeltávolítás

**A HÚGYVEZETÉK ALSÓ SZAKASZÁNAK (DISTALIS URETER) SÉRÜLÉSEI** Ide sorolhatjuk azokat az eseteket is, amikor a rosszindulatú folyamat – például méhnyakrák, ritkábban előrehaladt petefészekrák – a húgyvezeték körüli kötőszövetet is beszűri, s a daganat az épen csak úgy távolítható el, ha az ureternek a daganaton keresztül haladó részét is kivágjuk (5).

Megjegyzés: a húgyvezeték kivágásánál gondosan ügyeljünk arra, hogy biztosan daganatmentes területen vágjuk át, de túl hosszú szakaszt se vágjunk ki, mert a hólyag és a magmaradt húgyvezeték közötti távolság túl nagy lesz. Végeredményben a húgyvezeték átvágásánál meg kell találni azt a pontot, amely az adott esetben a legmegfelelőbb. Irányadóként azt mondhatjuk, hogy a húgyvezeték a daganatos növedék szélétől legkevesebb egy cm-re kell átvágni. A daganatos növedék hólyag felé eső részét a hólyag sarkának kivágásával választjuk el. A húgyvezeték a kivágott hólyagrésznél ültetjük be.

A húgyvezeték alsó – medencei (ún. pelvic brim alatti) – részének (hózzávetőlegesen 5-6 cm hosszú szakaszának) sérüléseinek – az irodalmi adatok szerint is – a leghelyesebb a sérült szakaszt eltávolítani, és az uretert a hólyagba ültetni (ureterot neocystostomia) (6). Ennek több oka van:

- a húgyvezeték alsó szakasza viszonylag nehezen szabadítható fel a vég a véghez egyesítéshez;
- vérellátása igen bőséges, a beültetés gyógyulását biztosítja;
- a beültetés könnyű és rendre sikeres;
- szűkület kivételes.

1. A húgyvezeték beültetésének módszerei. A beültetést a bélhólyagnál ismertetett elvek szerint végezzük: sokan az alagút-képzéses módszert részesítik előnyben, különösen, ha a beteg még szülni akar (7-8), mások az egyszerű szájaztatást is megfelelőnek tartják (9). Magunk ilyenkor is a *Turner-Warwick és Worth* (10) módszerét alkalmazzuk.

A visszaáramlás (antireflux) kérdése – a bélhólyagokhoz hasonlóan – a hólyagba ültetésnél is meghatározó szempont. Az elvek lényegében egyeznek, az alagút-képzés valamelyik módosítását kiváltképp ezért javasolják.

Bármelyik módszert is válasszuk, arra mindig ügyeljünk, hogy a húgyvezeték vérellátása megfelelő, a beültetés pedig mindenkor feszülésmentes legyen. A feszülő összeköttetés könnyen átereszt, nehezen gyógyul, kiszakadhat, a húgyvezeték vérellátása károsodhat, fala elhalhat, benne szűkület keletkezhet. Ha a vérellátás nem megfelelő, a gyógyulás nehezített, elhalás, sipoly alakulhat ki. A megfelelő vérellátáshoz az arteria vesicalis superior megőrzése kívánatos.

A húgyvezetéknek a hólyagfali, sérülés alatti végét mindig kössük le. Az ép végződését a hólyagnak abba a részébe ültessük, amelyik legközelebb van az ureterhez, hogy a feszülést elkerüljük.

2. A húgyvezeték és a húgyhólyag közötti távolság áthidalásának lehetőségei. Ha a húgyvezetékben olyan hosszú részt távolítunk el, hogy az ép vég nem ér feszülésmentesen a húgyhólyagig, a hiányzó részt valamilyen módszerrel át kell hidalni. Ennek több lehetősége is van (2. táblázat), amelyek közül a nőgyógyászati gyakorlatban a hólyagmegnyújtás valamelyik módszerét (psoas hólyag, Boari flap) választjuk. A hólyag megnyújtás lehetősége azonban véges – legfeljebb 3-5 cm áthidalására alkalmas –, mert túlzott megnyújtással a hólyag vizeletgyűjtő képességét csökkentjük. Ilyenkor a hólyag nemcsak, hogy kevesebb vizelet tárolására képes, de benne a nyomás fokozódhat, és megnő a visszaáramlás veszélye is. A hólyag

megnyújtása, ha a hólyag nem tágulékony (zsugorodott hólyag, besugárzás utáni állapot stb.), kérdéses, biztonsággal nem lehetséges. Ilyenkor bélhólyag készítésére kényszerülhetünk. A húgyvezetékek hiánya, hosszú szakaszának elvesztése pótlással vagy valamilyen más eljárással oldható meg (2. táblázat).

a) Az ún. psoas hólyag (ágyéki hólyag). A hólyag és a húgyvezeték közti távolság áthidalására mi rendszeresen a hólyagot felszabadítjuk és a húgyvezeték felé húzzuk, azaz az ún. psoas hólyag műtétet (ágyékihólyag-műtét) végezzük. Az angol nyelvű irodalomban erre a műtetre a psoas hitch (vesicopsoas hitch, a psoashoz rögzítés) kifejezést használják. Az eljárást *Zimmerman és munkatársai* (11) írták le 1960-ban. A műtét egyszerű, néhány centiméternyi távolság áthidalására nagyon megfelelő:

- A húgyhólyagot mellől és az átvágott húgyvezetéknek megfelelő oldalán, máskor mindkét oldalán a medence faláról leválasztjuk, felszabadítjuk, s a beültetendő húgyvezeték felé húzzuk, „megnyújtjuk”. Ha megfelelően elér az ureterig, rajta haránt irányban nyílást készítünk, s a húgyvezeték szájajzatjuk. A kihúzott hólyagszél végét, egy-két felszívódó öltéssel (000-ás vicryl) a psoas izom pályájához rögzítjük, azért, hogy a hólyag-húgyvezeték varratok feszülését csökkentjük, a varratokat tehermentesítsük. A hólyag-izompólya varrat ne feszüljön, a hólyagot ne feszítse. Az öltést lehetőleg a hólyag falában vezessük, a nyálkahártyát ne öltjük át.
- A hólyagon ejtett sebet felszívódó varrattal (0000-ás PDS), egy rétegben, hosszanti irányban összevarrjuk. A haránt metszés hosszanti irányú varrásával is elősegítjük a megnyújtását. A hólyagba 12-14 napra állandó csapcsövet helyezünk.

b) Boari flap. Sokan az ún. Boari flap műtétet választják, amelyet először a 19. század végén végeztek (12). Ezzel a műtéttel hózzávetőlegesen 3-4 centiméteres hiányt hidalhatunk át; hosszabb lebeny kivágása a hólyag tároló képességét veszélyezteti (13). Gyakorlatunkban nem alkalmazzuk, mert a psoas hólyag műtét egyszerűbb és biztonságosabb: a Boari-lebeny vége könnyen elhalhat.

A műtét lényege: a beültetendő ureternek megfelelő oldalon, a hólyag falából hózzávetőlegesen 2-3 cm hosszú és széles lebenyt (Boari-lebeny) szabunk ki. A kivágást a hólyagnak felett három centiméterrel kezdjük, és a hólyag boltozatáig folytatjuk. A lebeny a hólyag boltozatától hajlik ki. A lebeny kihajtott (hólyagnyaki) végébe csatlakoztatjuk a húgyvezeték, és a sebszéleket összevarrjuk.

A kétféle módszer – a psoas hólyag és a Boari-lebeny – együttesen is végezhető: társításuk jelentős távolság áthidalását is lehetővé teszi (14).

c) A húgyvezeték pótlása. A bélből képzett húgyvezeték magyarul bélvezetéknek nevezhetjük. A legelterjedtebb az ún. ileal ureter, amely módszert a húgyvezeték teljes vagy rész-

leges pótlására dolgozták ki (15-16). Kezdetben a kivágott csípőbélszakaszt eredeti formájában egyesítették a vese üregével, illetve a hólyaggal, később, *Yang* (17), valamint *Monti és munkatársai* (18) ajánlatára a belet átszabták, rendre haránt irányban. Az ekképp kialakított bélvezeték alkalmasabb, szövődményei ritkábbak, mint az eredeti állapotban kialakított bélvezeték. A módszert *Yang-Monti* eljárásnak nevezik. Ezzel az eljárással a vastagbélből is készítenek bélvezetékét (19). Mások a feregnyúlványból (appendixből) kialakított bélvezetékkel szereztek kedvező tapasztalatokat. Úgy vélik, hogy a feregnyúlvány a jobb és a bal húgyvezeték legkülönbözőbb szakaszainak pótlására is alkalmas, mert a mesoappendix széles felszabadításával szabadon áthelyezhető. Előnyös, hogy az appendixnek saját vérellátása van (a belek többi részének vérellátásától független); az ureterrel azonos vastagságú; nem kell átszabni, mint a csípőbelet; és szövődményei (nyák-, köképződés stb.) elenyészők (20-21). A bélvezeték készítésének részleteire nem térhetünk ki, az eljárást gyakorlatunkban eddig nem alkalmaztuk. A húgyvezeték pótlására sok mással (erek, méhkürt, hashártya, műanyag stb.) is kísérleteztek, de egyik sem volt eredményes. Magunk szokásosan a csípőből megfelelő hosszúságú, nem átszabott – eredeti szerkezete szerinti – szakaszával pótoljuk a húgyvezeték hiányzó részét. Szükség esetén a csípőbélvezetékbe mindkét ureter beültethető a Bricker-hólyagnak megfelelően.

d) Elviekben közelíthetjük a rövid húgyvezetékét a hólyaghoz a vese felszabadításával, lejjebb hozásával is. A módszert nem alkalmazzuk.

3. Egyéb kezelési lehetőségek. A medencei húgyvezeték sérüléseinek, hiányának kezelésére kidolgozott egyéb lehetőségeket is a 2. táblázatban foglaltuk össze. Ezekre nőgyógyászati műtétknél legfeljebb kivételesen kényszerülünk, leginkább urológiai betegségeknel alkalmazzák őket.

A húgyvezeték pótlása helyett választhatjuk a rövid ureter mássikba ültetését (transureteroureterostomia). A megmaradt felső húgyvezetékét felszabadítjuk, és a hashártya alatt, az arteria mesenterica inferior előtt átvezetjük az ép húgyvezetékhez, amelyen hosszanti metszést ejtünk. A rövid uretert vég az oldalhoz formában csatoljuk. Alapvető a vérellátás biztosítása és a feszülésmentes anastomosis. Szükség szerint az ép húgyvezetékét is, bizonyos határig felszabadíthatjuk, így a két húgyvezeték könnyebben és feszülés nélkül közelíthető (22). A módszer bevált, egyszerű és a késői eredményei is megfelelők; önálló műtétként hastükrözéssel is végezhető (23). Hátránya az ép húgyvezeték kockázata: szűkület stb. képződése rendkívül súlyos helyzetet teremt, jóllehet nagyon gondos egyesítés után szövődmény elvélve fordul elő.

A legegyszerűbb, de legfeljebb csak ideiglenes megoldásként választható, az ureter kivezetése a bőrön keresztül (ureterostomia). Hasonlóan nem javasolt a megmaradt húgyvezeték bélbe szájaztatása (ureteroenterostomia), a már ismertetett veszélyei

miatt (24). Bélhólyag készítésére legfeljebb a húgyvezeték mindkét oldalán károsító betegségnél vállalkozunk, ha a vizelet elvezetésének más javallata is van. A veseeltávolítás csupán elvi lehetőség, nem indokolt.

**A HÚGYVEZETÉK FELSŐ SZAKASZÁNAK (PROXIMALIS URETER) SÉRÜLÉSEI** A felső szakaszt többé-kevésbé a medence felső szélétől számítjuk. Az itteni sérülések kezelésére különböző megközelítéseket ajánlanak, az irodalmi álláspont távolról sem egységes. Ha sérülés a húgyvezeték vérellátását jelentősen nem károsította, a sérült széleket célszerű összevarni: a húgyvezeték átvágását vég a véghez egyzetéssel (end to end anastomosis) oldjuk meg (ureteroureterostomia). Ennek feltétele, hogy az egyesítendő végeket feszüléstől mentesen lehessen összevarni.

A húgyvezeték vég a véghez egyesítésének is több formája ismert, gyakorlatunkban a végződéseket egyetlen tova futó, fel szívódó (000-0000-ás vicryl) öltéssel varrjuk egymáshoz. Az öltésekbe általában a húgyvezeték falát teljesen bele vesszük, a nyálkahártyát is átöltjük, ámbar a tankönyvek javasolják, hogy a nyálkahártyát ne öltjük át. Elviekben ez célszerű, de az ureterek fala nagyon vékony, a rétegek szerinti fonalvezetés majdhogynem csak mikrosebészeti módszerekkel lehetséges. Ajánlatos a sérült végeket „átszabni” ovális formára. Ha ferde, úgymond egymásra ráfekvő végződéseket egyesítünk, a szűkület veszélye kisebb.

A húgyvezeték átvágott végeit is mindig ureterkatéter felett egyesítjük, a katétereket szokásosan 4-6 héttel a műtét után húzzuk ki.

Ha a vérellátás is károsodik, a gyógyulás bizonytalanra válhat, sipoly keletkezhet. A húgyvezeték sajátos vérellátása miatt a vég a véghez egyesítést a szokottnál is körültekintőbben végezzük. Az öltések legyenek vízelzárók, de ne okozzanak vérellátási zavart.

Ha a két vég nem ér össze könnyen és feszülés nélkül, az egyesítés helyett más módszert alkalmazzunk (2. táblázat). Pótolható a húgyvezeték rövid szakasza béllal; erre a feregnyúlványt többen is ajánlották (20-21).

**A MŰTÉT UTÁN FELISMERT HÚGYVEZETÉK-SÉRÜLÉSEK** Ha a húgyvezeték károsodását a műtét, a sebgyógyulás után hetekkel, hónapokkal fedezzük fel, a sebészi beavatkozást tapasztalt szakember hastükrözéssel is biztonsággal végezheti (25). A kezelési elvek nagyjából megegyeznek a műtét alattiakkal.

**A HÚGYVEZETÉK SZŰKÜLETÉNEK KEZELÉSE** A húgyvezeték szűkületének (strictura ureteris) számos oka lehet, ezek többsége urológiai betegség. A nőgyógyászathoz legfeljebb a nőgyógyászati műtétek, vagy az ureterek nőgyógyászati műtétek alatt végzett sebészeti kezelésének következményeként kialakult szűkületek tartoznak. A húgyvezeték szűkületeit, ha azok nem külső összenyomatás következményei, először ureterkatéterrel kísérlik meg kitágítani; műtéti megoldás csak akkor javasolt, ha a tágítási törekvések sikertelenek. A sebészeti kezelés a beszűkült rész kivágásából és – a



szűkület helyétől függően – a végek, illetve a húgyvezeték-hólyag újraegyesítéséből áll. A húgyvezetékek helyreállításánál a húgyvezetékek sérülésénél leírt elveket követjük. Az efféle műtéteket a hastükrözésben kellőképp jártas szakemberek laparoszkóppal is eredményesen, biztonsággal végzik (14).

#### IRODALOM

1. Preston JM. Iatrogenic ureteric injury: common medical/legal pitfalls. *BJU Int* 2000;86:313-7.
2. De Cicco C, Dávalos MLR, Van Cleynenbreugel B, Vergust J, Koninckx PR. Iatrogenic ureteral lesions and repair: a review for gynecologists. *J Min Inv Gynecol* 2007;14:428-35.
3. Bősze P. Kiterjesztett méheltávolítás. *Nőgyógy Onkol* 1996;1:57-69.
4. Bősze P. A hasi méheltávolítás. *Nőgyógy Onkol* 2002;7:217-233.
5. Harada KK, Sakai II, Muramaki MM, et al. Reconstruction of urinary tract combined with surgical management of locally advanced non-urologic cancer involving the genitourinary organs. *Urol Int* 2006; 76:82.
6. Francis SL, Magrina JF, Novicki DE, Cornella JL. Intraoperative injuries of the urinary tract. *CME J Gynecol Oncol* 2002;7:65-77.
7. Mendez LE. Iatrogenic injuries in gynecologic cancer surgery. *Surg Clin North Am* 2001;81:897-923.
8. St. Lezin MA, Stoller ML. Surgical ureteral injuries. *Urology* 1991;38:497-506.
9. Hoffman MS, Tebes SJ. Ureteral surgery performed by a university gynecologic oncologic service. *Obstet Gynecol* 2006;195:562-7.
10. Turner-Warwick R, Worth P. The psoas bladder hitch procedure for the replacement of the lower third of the ureter. *Br J Urol* 1969;41:701-11.
11. Zimmerman I, Precourt W, Thompson C. Direct uretero-cystostomy with the short ureter in the cure of uterovaginal fistula. *J Urol* 1960;83:113.
12. Rutigliano DN, Georges A, Wolden SL, Kayton ML, Meyers P, La Quaglia MP. Ureteral reconstruction for retroperitoneal tumors in children. *J Ped Surg* 2007;42:353-8.
13. Bowsher W, Shah P, Costello A. A critical appraisal of the Boari flap. *Br J Urol* 1982;682.
14. Rassweiler JJ, Gözen AS, Erdogru T, Sugiono M, Teber D. Ureteral reimplantation for management of ureteral strictures: a retrospective comparison of laparoscopic and open techniques. *Eur Urol* 2007;51:512-523.
15. Goodwin WE, Winter CC, Turner RD. Replacement of the ureter by small intestine: Clinical application and results of the „ileal ureter”. *J Urol* 1959;81:406-419.
16. Mattos RM, Smith JJ. Ileal ureter. *Urol Clin North Am* 1997;24:813-25.
17. Yang WH. Yang needle tunneling technique in creating antireflux and continent mechanism. *J Urol* 1993;150:830-4.
18. Monti PR, Lara RC, Dutra MA, et al. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urology* 1997;49:112-5.
19. Castellan M, Gosalbez R. Ureteral replacement using Yang-Monti principle: long-term follow-up. *Urology* 2006;67:476-9.
20. Esteveao-Costa J. Autotransplantation of the vermiform appendix for ureteral substitution. *J Pediatr Surg* 1999;34:1521-3.
21. Richter F, Stock JA, Hanna MK. The appendix as right uretral substitute in children. *J Urol* 2000;63:1908.
22. Noble J, Lee K, Mundy A. Transureteroureterostomy: a review of 253 cases. *Br J Urol* 1997;79:20-3.
23. Piaggio LA, González R. Laparoscopic transureteroureterostomy: a novel approach. *J Urol* 2007; 177:2311-4.
24. Bősze P. A vizeletelvezetés módszerei a nőorvosi daganatgyógyászatban. *Nőgyógy Onkol* 2007;1:21-31.
25. Nezhad CH, Malik S, Nezhad F, Nezhad C. Laparoscopic ureteroneocystostomy and vesicopsoas hitch for infiltrative endometriosis. *JSL* 2004;8:3-7.