

KÖSZÖNTŐ

Elnöki köszöntő

KIS CSITÁRI ISTVÁN DR.

A Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópai Társaság (MMKT) elnöke

E-posta: kiscsitari@gmail.com

■ KEDVES BARÁTAIM!

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy Társaságunk III. Nagygyűlésén átvehettem a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság (MMKT) elnöki teendőt. Tagságunk minden tagjának szeretném megköszönni, hogy bizalmukkal megtiszteltek. Együttel köszöntöm az új Elnökségi és Vezetőségi, valamint a Felügyelő Bizottság tagjait, akiknek a munkája elengedhetetlen terveink sikeres végrehajtásához.



A méhnyak és az alsó nemi szervek betegségeivel, gyógyításával, valamint a méhnyakrák szűrésével (kolposzkópia, sejtvizsgálat, HPV-meghatározás) foglalkozó társaság vezetését abban a helyzetben vettem át, amikor a kolposzkópia és méhnyakszűrés alapelveit a nemzetközi szabványokkal egyeztetve, országos szinten kell összehangolni.

- Egységessé és átláthatóvá kell tennünk a méhnyakszűrések, a nem negatív leletek ellenőrző vizsgálatainak, valamint a műtétes beavatkozás elvégzésének legkedvezőbb időpontját.
- A sejtkenetek leletezésénél mindenki számára kötelezővé kell tennünk a Bethesda szerinti nevezéktant.
- A nemzetközi gyakorlatnak megfelelően újra kell gondolnunk a kolposzkópos tevékenységünket, miszerint az szűrő jellegű maradjon-e, vagy a későbbiekben kórismézési módszer legyen.
- A rosszindulatú daganatoknak pedig a kezelési elvét kell meghatározni.

Társaságunk továbbra is háromévenként tartja nagygyűlését, és a közti időben pontértékű továbbképzést fogunk tartani.

Fontosnak tartjuk a tagdíjfizetési fegyelem szigorítását.

Elengedhetetlen feladatunk a jó és gyümölcsöző viszony kialakítása az európai (EFC, European Federation of Colposcopy) és az amerikai (ASCCP, American Society of Cervical Pathology and Colposcopy) hasonló tudományos társaságokkal.

Amennyiben pénzügyi helyzetünk megengedi, honlap indítását kezdeményezzük.

Társaságunk hivatalos lapja a Nőgyógyászati Onkológia, amely továbbra is lehetővé teszi összefoglaló és egyéb tanulmányok, valamint a társasági hírek közlését.

Hazánkban a Magyar Nőorvosok Társaságának Cervixpatológiai Szekciója is ugyanazon témakörrel foglalkozik, mint az MMKT, ezért ismét kezdeményezzük e két tudományos társaság egyesítését. Az egyesülés után, a megnövekedett taglétszámmal már határozatképesebbek leszünk a tisztázatlan és forrongásban lévő szakmai viták lezárására és végleges, egységes irányelvek kidolgozására, és nem utolsósorban egy rangos, nemzetközi kongresszus megrendezését is nagyobb eséllyel tudjuk megpályázni és elnyerni. A két tudományos szervezet életében ezt tartjuk a legnagyobb áttörésnek.

A terveink megvalósításához kívánok mindenkinek nagy elszántságot, hitet és még több kítartást.

A nemzetközi gyakorlat a határok nélküli orvoslás, olyan mint a szabvány kezelés: a többségnek megfelelő. A beteg azonban nem többség, az orvoslás egyedi. Így vagyunk a nemzetközi gyakorlattal is.

BP

A hüvelyi ultrahangvizsgálat és a méhtükrözés kórjelző pontosságának összehasonlítása a szövettani kórisme alapján kóros méhvérzés eseteiben*

HERCZ PÉTER DR., MAKAI ZSOLT DR., SZABÓ ILDIKÓ DR.

Jahn Ferenc Dél-Pesti Kórház és Rendelőintézet Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

E-posta: info@drherczpeter.eu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők a hüvelyi ultrahangvizsgálat és a kórjelző méhtükrözés megbízhatóságát hasonlították össze a szövettani kórisme alapján kóros méhvérzés eseteiben. 2005 és 2011 között 244 (100%) a havi vérzés zavaraiiban szenvedő nőnél hüvelyi ultrahangvizsgálatot és a kórisme felállításához méhtükrözést végeztek szövettani mintavétellel. Hátratekintő (retrospektív) értékelés történt a következő csoportokban: élettani méhnyálkahártya, sorvadás, nyálkahártya alatti izomgöb, méhnyálkahártya-polip, szövetszaporodás és rák. Kóros elváltozást 136 (56%) esetben találtak. A kórisme pontos volt 152 hüvelyi ultrahangvizsgálat, illetve 206 méhtükrözés során ($p = 0,05$), a különbség mérvadó (szignifikáns). Az érzékenység, jellegzetesség (specifitás), a pozitív és negatív (előrejelző) prediktív érték összevetése szerint a méhtükrözés pontosabb leletet adott valamennyi csoportban, mint a hüvelyi ultrahangvizsgálat, kivéve a sorvadást, itt a jellegzetesség és a pozitív előrejelző érték egyaránt 100% volt. A szerzők szerint a hüvelyi ultrahangvizsgálat hasznos első lépés a méhüreg vizsgálatakor, azonban a méhtükrözés pontosabb kórismét ad, így megbízhatóbban készíti elő a méhüri műtétet.

Kulcsszavak: hüvelyi ultrahangvizsgálat, méhtükrözés, szövettan, rendellenes méhvérzés

■ ABSTRACT

The aim of this retrospective study was to compare the accuracy of transvaginal ultrasonography (TVS) and the hysteroscopy on the basis of the histological diagnosis in women with abnormal uterine bleeding. In 2005-2011 244 (100%) patient underwent TVS and hysteroscopy with biopsy. The data were

analysed statistically in groups of functional endometrium, atrophy, submucous fibroma, endometrial polyp, hyperplasia, and carcinoma, respectively. Pathological changes were found in 136 cases (56%). The diagnostic accuracy of hysteroscopy versus TVS was 206 and 152 ($p = 0.05$). In terms of sensitivity, specificity and predictive value (both positive and negative) hysteroscopy yielded more accurate results than TVS in most of the studied groups. In group of atrophy, specificity and PV test results were the same: 100%. TVS showed superior specificity (94,20%) and NPV test (93,00%) in cases of pathological thickness of endometrium. In our view the TVS can be applied as a first step in screening the intrauterine cavity and the endometrium, but hysteroscopy is a reliable tool to make an accurate assessment for a safe operative hysteroscopy.

Key words: histology, transvaginal sonography, hysteroscopy, abnormal uterine bleeding

■ BEVEZETÉS

A méh üregének pontos, műtét előtti vizsgálata a biztonságos méhtükrözés alapvető előfeltétele. Vakon végzett kaparásnál a méhnyálkahártya-polipot és nyálkahártya alatti izomgöböt gyakran nem ismerik fel (1). A méh és petefészek kontrasztanyag röntgenvizsgálata (hysterosalpingographia) során a nyák-, vérrögképződés és a buborékok telődési hibát okozva megváltoztatják az üreg valódi képét (2). A hüvelyi ultrahang (TVS) általánosan alkalmazott eljárás a méh üregének vizsgálatára (3). A kórjelző méhtükrözés közvetlenül láthatóvá teszi a méhüreget (4). Célunk a TVS és a méhtükrözés kórjelző pontosságának összehasonlítása volt a kórszövettani leletek tükrében.

* A közlemény a Nőgyógyászati Onkológiában megjelent tanulmány (Hercz és munkatársai: Vérzészavarok miatt végzett hüvelyi ultrahangvizsgálat és a méhtükrözés (hysteroscopia) kórjelző értéke a szövettani vizsgálat tükrében. 2010;2:43-5.) bővített változata.

■ ANYAG ÉS MÓDSZER

Hátratekintő vizsgálatunkban (kanadai Task Force Osztályozás II-3) 2005. március 5 és 2011. március 5. között osztályunkra utalt 254 nő vett részt. Tíz beteget kizártunk a tanulmányunkból, két esetben nem volt megfelelő a méhnyálkahártya-szövetminta, illetve nyolc esetben hiányoztak a TVS-leletek, így az elemzett esetek száma 244 volt. A 244 (100%) eset megoszlása az alábbi volt: bő vérzés (menorrhagia) 122 (50%), rendszertelen vérzés (metrorrhagia) 50 (20%), bőrendszertelen vérzés (meno-metrorrhagia) 33 (14%) és változókori vérzés (PMB) 39 (16%). A betegek átlagos életkora 44,7 év volt (28–77 év között). A résztvevőknek nem volt kóros a méhnyaki sejtminájuk, és egyikük sem kapott hormonális kezelést. A betegeket tájékoztattuk, és aláírták a belegegyező nyilatkozatot. Minden nőnél 5,0 / 6518 MHz-es

1. táblázat. A szövettani kórisme szemben a TVS és méhtükrözéses leletekkel

Szövettani kórisme (N = 244)	Hüvelyi ultrahangvizsgálat (N = 244)	Méhtükrözés (N = 244)
Élettani méhnyálkahártya (N = 102; 100%)	Élettani méhnyálkahártya (N = 84; 82%)	Élettani méhnyálkahártya (N = 93; 91%)
	Méhnyálkahártya-polip (N = 14; 14%)	Sorvadás (N = 7; 7%)
	Kóros megvastagodás (N = 4; 4%)	Szövetszaporodás (N = 2; 2%)
Sorvadás (N = 6; 100%)	Sorvadás (N = 2; 33%)	Sorvadás (N = 5; 83%)
	Élettani méhnyálkahártya (N = 4; 67%)	Élettani méhnyálkahártya (N = 1; 17%)
Nyálkahártya alatti izomgöb (N = 31; 100%)	Nyálkahártya alatti izomgöb (N = 17; 55%)	Nyálkahártya alatti izomgöb (N = 24; 77%)
	Méhnyálkahártya-polip (N = 11; 35%)	Méhnyálkahártya-polip (N = 7; 23%)
	Kóros megvastagodás (N = 3; 10%)	
Méhnyálkahártya-polip (N = 68; 100%)	Méhnyálkahártya-polip (N = 31; 46%)	Méhnyálkahártya-polip (N = 54; 79%)
	Nyálkahártya alatti izomgöb (N = 31; 46%)	Nyálkahártya alatti izomgöb (N = 14; 21%)
	Kóros megvastagodás (N = 6; 8%)	
Szövetszaporodás (N = 32; 100%)	Kóros megvastagodás (N = 17; 53%)	Szövetszaporodás (N = 26; 81%)
	Méhnyálkahártya-polip (N = 12; 38%)	Méhnyálkahártya-polip (N = 6; 19%)
	Élettani méhnyálkahártya (N = 3; 9%)	
Rák (N = 5; 100%)	Kóros megvastagodás (N = 3; 60%)	Rák (N = 4; 80%)
	Méhnyálkahártya-polip (N = 2; 40%)	Méhnyálkahártya-polip (N = 1; 20%)

hüvelyi vizsgálófejet (Mindray DC-6 kórjelző ultrahangrendszer, Kína) alkalmaztunk. A méhnyálkahártya ultrahanggal mért vastagságát kórosnak értékeltük, ha a még menstruáló nőknél ≥ 15 mm, a változókoriúknál ≥ 5 mm-es volt (5). TVS esetén a kóros méhnyálkahártya-vastagságot a nyálkahártya-túltengés és a nyálkahártyarák kórisméjeként fogadtuk el. A méhtükrözést egynapos sebészeti eljárásként végeztük, alátásban (Propofol). A méhüregen belüli nyomást (Hgmm) és a percenként beáramló folyadékmennyiséget (ml/perc) mértük. Merev hiszteroszkópot (teleszkóp 0°-os, köpeny $\varnothing = 7,5$ cm) használtunk élettani sóoldat folyamatos áramoltatásával (Storz-endoszkóp, Tuttlingen, Németország). Két vagy több helyről vettünk szövetmintát a javallattól és a méhtükrözéses lelettől függően. Szövödmény nem volt, a kórisméző és a műtéti méhtükrözésnél sem. A jóindulatú kóros elváltozásokat műtéti méhtükrözéssel távolítottuk el. A statisztikai elemzést *Steel* és *Torrie* szerint (6) végeztük az érzékenység (szenzitivitás), a fajlagosság (specificitás) és az előrejelző értékek (pozitív [PPV], negatív [NPV]) számításához. A független Chi-négyzet-tesztet alkalmaztuk, hogy összehasonlítsuk a helyes TVS-kórismék számát a méhtükrözésével. A különbségeket statisztikailag mérvadónak (szignifikánsnak) fogadtuk el, ha a p érték $< 0,05$ (kétoldali p értékkel számoltunk).

■ EREDMÉNYEK

A TVS-sel 33 nőnél (100%) mértünk kóros méhnyálkahártya-vastagságot, és 29 nő esetében (88%-uknál) írt le rendellenességet a szövettani vizsgálat [nyálkahártya alatti izomgöb 3 (9%), méhnyálkahártya-polip 6 (18%), nyálkahártya-túlburjánzás 17 (52%) és méhtestrák 3 (9%) esetben]. Négy nőben (12%) szabályos méhnyálkahártyát találtunk. A TVS nem tett pontos különbséget a különböző kóros elváltozások között.

Az 1. táblázat mutatja a szövettani kórismének a TVS- és a méhtükrözéses leletek szerinti összehasonlítását. Kóros elterést a 244 esetből (100%) 137-ben (56%) figyeltünk meg. A TVS-leletek 152 nőnél bizonyultak helyesnek, a méhtükrözéses kórismézés 206 esetben volt helyes ($p = 0,05$). A különbség szignifikáns volt.

A TVS és a méhtükrözés leleteink, a szövettani kórisme szerinti, statisztikai összehasonlítását a 2. táblázatban mutatjuk be. A méhtükrözés nagyobb érzékenységet, fajlagosságot, valamint PPV-t és NPV-t biztosít a TVS-sel összehasonlítva nyálkahártya alatti izomgöb, a méhnyálkahártya-polip és az élettani méhnyálkahártya csoportjaiban. A sorvadásos csoportban (változókoriú nők) a vizsgálatok fajlagossága és az NPV vizsgálati eredménye ugyanaz volt (100% TVS és méhtükrözés esetén), azonban az érzékenység és az NPV-értékek ekkor is magasabbak voltak méhtükrözésnél. A méhtükrözés fajlagossága és a PPV-értéke kiváló volt a nyálkahártya-túltengés (99,1, illetve 99,3%) és a méhtestrák (100, illetve 99,5%) eseteiben. A TVS fajlagossága (94,2%) és NPV-értéke (93%) kitűnő volt a méhnyálkahártya kóros vastagságának megítélésében.

2. táblázat. A TVS és méhtükrözéses leletek statisztikai elemzése szemben a szövettani kórismével

	Érzékenység	Jellegzetesség	Pozitív prediktív érték	Negatív prediktív érték
<i>Élettani méhnyálkahártya</i>				
TVS	82,40%	96,40%	94,10%	88,30%
méhtükrözés	91,20%	99,40%	99,00%	94,00%
<i>Sorvadás</i>				
TVS	33,30%	100%	100%	98,30%
méhtükrözés	83,30%	100%	100%	99,50%
<i>Nyálkahártya alatti izomgöb</i>				
TVS	55,00%	89,80%	43,80%	93,10%
méhtükrözés	77,40%	94,50%	67,20%	96,60%
<i>Méhnyálkahártya-polip</i>				
TVS	45,60%	88,10%	59,60%	80,20%
méhtükrözés	79,40%	94,00%	83,50%	92,10%
<i>Szövetszorodás</i>				
méhtükrözés	81,30%	99,10%	99,30%	97,20%
<i>Kóros megvastagodás</i>				
TVS	53,10%	94,20%	57,80%	93,00%
<i>Rák</i>				
méhtükrözés	80%	100%	100%	99,50%

■ MEGBESZÉLÉS

Eredményeink igazolták, hogy a TVS az esetek többségében helyesen írta le a kóros méhnyálkahártya-vastagságot, de nem tudta azt olyan pontos kórismézni, mint a méhtükrözés. *Dijkhuizen és munkatársai* (7) és *Sousa és munkatársai* (8) hasonló eredményekről számolt be. *Clark és munkatársai* (9) metaelemzése egyezik a méhtükrözés pontosságára vonatkozó adatainkkal méhestráknál, de a nyálkahártya-túlburjánzásnál esetén már csak mérsékelt pontosságot talált. Tanulmányunkban szövetszorodásnál a méhtükrözés kiemelkedő jellegzetességet, emelkedett PPV-t és NPV-t mutatott, az érzékenység némileg csekélyebb volt, de érzékenyebb volt az ultrahangvizsgálat eredményéhez képest. Egyetértünk *Sousa és munkatársaival* (8): ha a méhnyálkahártya vastagsága meghaladja az élettani értéket, akkor a méhtükrözés és a szövettan-mentes mintavétel elengedhetetlen. Azt találtuk – hasonlóan mint mások is (8, 10) –, hogy a TVS pontossága korlátozott a méhnyálkahártya-polip és nyálkahártya alatti izomgöb felismerésében és megkülönböztetésében, ami okozhat némi nehézséget a méhtükrözéssel végzett eltávolításukkor. Eredményeink ellentmondanak *Mukhopadhyay és munkatársai*

(11) észrevételeinek, akik szerint a TVS a legfontosabb a méhnyálkahártya anatómiai elváltozásainak a felismerésében. Szintén nem tudjuk teljesen elfogadni *Fedele és munkatársai* (12) értékelését, nevezetesen azt, hogy a TVS pontosabb az izomgöbök feltérképezésében, mint a méhtükrözés. A méhtükrözés közvetlen és nagyított képet ad a méh üregéről, és némi tapasztalattal megbecsülhetjük a nyálkahártya alatti izomgöb fali (intramuralis) részét is.

Úgy véljük, hogy a TVS első lépésként jól alkalmazható a méh üregének vizsgálatában, de a méhtükrözés megbízhatóbb eszköz arra, hogy pontos leírást kapjunk a műtéti méhtükrözés előtt.

IRODALOM

- Burnett JE. Hysteroscopy-controlled curettage for endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1964;24:621–625.
- Fayez JA, Mutie G, Schneider PJ. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:554–560.
- Ragen G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: A comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynec and Obstet Investig* 2005;59:184–188.
- Hercz P. Hysteroscopic myomectomy. In: Hercz P (ed). *Gynecological Endoscopic Surgery*. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 2011:283–288.
- Pryari JS, Rekha S, PK S, Madhumati G, Pandey M. A comparative diagnostic evaluation of hysteroscopy, transvaginal ultrasonography and histopathological examination in cases of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynecol India* 2006;56:240–243.
- Steel RGD, Torre IG. *Principles and Procedures of Statistics: A biomedical approach*. New York 2nd ed. McGraw Hill; 1980:40–45.
- Dijkhuizen FPHLJ, Brölmann HAM, Potters AE, Bongress MY, Heintz APP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996;87:345–349.
- Sousa R, Silvestre M, Almeida, Sousa L, Falcão F, Dias I, Silva T, De Oliveira HM. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:856–862.
- Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. *JAMA* 2002;288:1610–1625.
- Cincinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino. Transvaginal sonohysterography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1995;85:42–47.
- Mukhopadhyay S, Bhattacharya SK, Ganguly RP, Patra KK, Bhattacharya N, Barman SC. Comparative evaluation of perimenopausal abnormal uterine bleeding by transvaginal sonography and endometrial biopsy. *J Indian Med Assoc* 2007;105:624–628.
- Fedele L, Bionchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Verecellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of submucous myomas. *Obstet Gynecol* 1991;77:45–48.

A halál minden betegséget megszüntet; az ára: néma csend.

BP

Új lehetőség a daganatok immunkezelésében

BAKÁCS TIBOR DR.¹, BÁNHIDY FERENC DR.², TUSNÁDY GÁBOR¹

¹Magyar Tudományos Akadémia Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet Valószínűségszámítási és Statisztika Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: tiborbakacs@gmail.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A daganatkezelés új csodagyógyszerének tekintett ipilimumab (Yervoy; anti-CTLA4-ellenanyag) – a várakozásoknak megfelelően – az előrehaladt melanomás betegekben képes áttörni az immuntűrést. A fejlesztők azt remélték, hogy az ipilimumab felszabadítja a daganatra fajlagos T-sejteket a daganatsejtek gátlása alól, és így azok tartós támadásba lendülnek a ráksejtek ellen. Tizennégy, 1-3. szakaszú klinikai vizsgálatot végeztek 1498 előrehaladt melanomás beteg részvételével. A betegek 64,2%-ában immuneredetű mellékhatások jelentkeztek az immuntűrés áttörésének következményeként. Az azonban nem volt bizonyítható, hogy a daganatsejteknek az ipilimumab által kiváltott CTLA4-zárlattal előidézett elpusztítását a ráksejtek elleni fajlagos T-sejtek okozták. Több klinikai vizsgálat mégis arra utal, hogy van kölcsönös összefüggés a 3-as és 4-es fokú autoimmun mellékhatások és a klinikai hatékonyság között; vagyis a daganat visszafejlődése összefüggésben áll az autoimmunitás kifejlődésével.

Ezért javasoltunk a kezelés biztonságosságának és hatékonyságának növelésére egyféle új szemléletet, úgymond kezelési korszakváltást. Lényege: a nyiroksejtek általános gerjesztését (panlymphocyt-aktiváció) az úgynevezett pretargeting módszerrel előnyössé lehet tenni. Ezt a módszert a daganatok izotópos kórismézésében és kezelésében már régóta sikerrel alkalmazzák. Először a streptavidin (StAv) molekulával egyésített ellenanyagot adunk; ezek a daganatsejtekhez kötődnek. Ezt követi a biotinnal jelzett anti-CTLA4-ellenanyag alkalmazása. Az anti-CTLA4-ellenanyaggal a T-sejtek működése hosszan fenntartható: így azok elérik és elpusztítják a daganatsejteket mielőtt a tervezett sejthalál áldozatai lennének. Ugyanakkor, mivel az StAv rendkívüli érzékenységgel (K_D 10^{-15}) köti a biotint, szinte valamennyi aktív T-sejt a daganatsejtekhez kötődik, az ép sejtekhez jószérivel nem, ezért nem alakul ki autoimmunitás.

A tömeghatás törvényt alkalmazva kiszámítottuk, hogy >1 mg/l ipilimumabbal (ez 70 kg-os betegnél ~ 5 mg) az immunrendszer felszabadított erejét lézerpontossággal lehetne a daganatsejtekre irányítani. Így a szabályos sejteket ért támadást és a mellékhatásokat el lehet kerülni.

Kulcsszavak: a tolerancia áttörése, a hatékonyság és biztonság javítása, ipilimumab, Yervoy

■ ABSTRACT

Ipilimumab (Yervoy; anti-CTLA-4 antibody), the new ‘wonder drug’ of cancer therapy was able to breakdown immune tolerance in advanced melanoma patients, as it was predicted. The developers hoped that tumor specific T cells will be released from tumor induced immune suppression such that they will attack cancer cells. However, the fact is that in 14 phase I-III trials 64.2% of the 1498 advanced melanoma patients suffered from immune-related adverse events (irAEs). These irAEs demonstrate the breakdown of tolerance. There is, however, no evidence that the CTLA-4 blockade induced anti-tumor activity is caused by tumor specific T cells. Several trials suggested that there is a correlation between clinical efficacy and grade 3 and 4 irAEs. In other words, tumor regression seems to be associated with the development of autoimmunity.

In order to increase the safety and efficacy of ipilimumab therapy here we suggest a new therapeutic paradigm. The panlymphocytic activation should be exploited by the so-called pretargeting technology. The latter has been successfully used in cancer radioimmunodetection and radioimmunotherapy since many years. First, an anti-tumor mAb conjugated with streptavidin (StAv) should be administered to be followed by the delivery of biotin-labeled anti-CTLA-4 mAb. This schedule has the virtue of endowing T cells with the ability to travel to tumor sites without prematurely succumbing to apoptosis, while streptavidin’s ultra-high affinity for biotin (K_D , 10^{-15} M) ensures capturing all T cells binding biotin labeled anti-CTLA-4. Using the law of mass action, we calculated that following administration of ipilimumab at >1 mg/L concentration (~ 5 mg per patient ~ 70 kgbw), the immense forces of the immune system liberated by the anti-CTLA-4 antibody blockade would then be focused with laser sharp accuracy on tumor cells without collateral damage to normal host cells.

Key words: breakdown, efficacy, improve, ipilimumab, tolerance, safety, Yervoy

„Az igaz az egész.” Hegel

■ BEVEZETÉS

Daganatok, járványok, oltások, immunológia, daganatimmunológia, „The big picture” Rosszindulatú daganatban szenvedő betegekről több ezer éve tudunk. Hippokratész már leírt több daganatfajtát. Az immunológia kicsit lassabban született meg. A történelemformáló erejű járványokat az ókorban még az istenek büntetésének tartották. A „Fekete halál”, a pestis, a XVII. század végéig állandóan jelen volt Európában, kb. 10 évente pusztított és 25–30 millió ember haláláért felelős. Már ekkor felismerték, hogy a betegség emberről emberre terjed, és hogy megvédjék magukat a pestistől, a tengerparti városok már a XIV. században elrendelték, hogy a tengerészek és az utasok a hajók érkezésétől számított 30 nap várakozási idő után léphettek partra. Ezt később 40 napra terjesztették ki (olaszul: quaranta giorni); a karantén kifejezés innen származik.

Ugyanakkor a 18. században már általánosan ismert volt, hogy a tehénfejő lányok általában nem kapták el a fekete himlőt. Erre a megfigyelésre alapozva Edward Jenner angol sebész elméletet dolgozott ki, hogy a lányokat a tehénhimlő hólyagból származó genny védte meg a fekete himlőtől. Elméletét 1796. május 14-én tesztelte. Kertészének 8 éves fiát egy fejőlány tehénhimlő hólyagjából lekapart gennyel oltotta be, aki később ellenállt a fekete himlőnek. Jenner felfedezését a Londoni Királyi Társaság kétkedve utasította el:

„A Társaság Tagjának óvatosnak kellene lennie, és nem volna szabad kockára tennie megbecsültségét azért, hogy olyasmit nyújt be a tanult testület elé, ami ennyire eltér az elfogadott ismeretektől, ráadásul ennyire hihetetlen.”

A Jenner által kidolgozott oltást máig alkalmazzák. A vakcinázás elnevezést *Louis Pasteur* használta először, így tisztelgett Jenner munkássága előtt.

A mikrobák elleni védekezés kidolgozása tekinthető a korszerű immunológia kezdetének. A kórokozó mikrobáktól az immunrendszer védi meg a saját sejteket, ugyanakkor – az immunfelügyelet elmélet szerint (lásd lejjebb) – védekezik a saját sejtekből folyamatosan keletkező daganatcsírák ellen is (1). Ez az alapja annak a kezelési törekvésnek, miszerint a védőoltásokhoz hasonlóan az immunrendszert a daganatok elleni védekezésre is meg lehet „tanítani”.

Annak ellenére, hogy ma is az immunológiától várják a daganatok valóban hatékony kezelését, a rosszindulatú daganatok működési folyamatait és az immunrendszer elméleti leírása, valamint a kettő viszonya még mindig kiforratlan. Az egyre pontosabb kórismézési eszközök (például az új generációs szekvenálás) még sok meglepetést tartogatnak. Közben elméletek születnek, és adják át helyüket várhatóan újabbaknak a jövőben is. Az egyes elképzelések inkább a részletekben térnek el.

Bár abban egyetértés van, hogy a T-sejtek feladata felismerni, ki a saját (barát) és ki az idegen (ellenség), még nem tisztázott, hogy ennek a felismerő képességnek mi a pontos molekuláris biológiai alapja. Két elméleti tábor áll szemben egymással. Az egyik szerint az idegen antigének valamilyen teljes jegyzéke jön létre az immunrendszerben. Ha ezen az immunrendszer valakit azonosít, akkor boldogan felkiált, aha, te vagy az ellenség. El kell téged pusztítani. A másik tábor szerint ennek semmi valóságalapja nincs. Arról nem is beszélve, hogy nincs is szükség erre, hiszen ha valaki nem saját és kárt okoz, az csak ellenség lehet. Az a gondolat, hogy az immunrendszer elsődleges feladata a saját antigén-környezetének megismerése („ismerd meg önmagad!”), egyidős az immunológiával.

Tíz évvel a Human Genom ismertetése után a genom működéséről még nagyon keveset tudunk. A Major Histocompatibility Complex (MHC) rendszer talán a kivétel; ezt azonban már jóval a Human Genom megszületése előtt is jól ismertünk. Az MHC úgy képzelhető el, mint egy virágváza, amelybe a sejtek 10–12 aminosavból álló peptideket tesznek ki a sejtthártyára. A T-sejtek dolga ezek felügyelete, ugyanis a bemutatott peptidek alapján különböztetik meg a T-sejtek a sajátot és az idegent. Nem tartjuk hihetőnek azt a feltevést, hogy minden T-sejt minden MHC-molekulában megjelenő peptidet felismerne.

Tíz éve jelentek meg az első elméleti munkák (2, 3), amelyek feldolgozták az időközben összegyűlt kísérleti megfigyeléseket, és bizonyították, hogy a T-sejtek és a saját MHC-molekulák folyamatos kapcsolatára életbevágó szükség van. Viszont mi gondoltuk végig először azt, hogy miként ellenőrizhet egy bonyolult rendszert egy olyan ellenőrökből álló rendszer, amelynek a tagjai csak töredékét ismerik annak, amit ellenőrizniük kell (4-6).

Azt tudjuk, hogy a T-sejtek a csecsemőmirigyben kétféle (pozitív és negatív) kiválogatódáson mennek keresztül. Ennek eredményeként a nyirokkeringésbe csak olyan T-sejtek kerülhetnek, amelyek bizonyos saját peptideket képesek felismerni. A saját peptidek felismerésének jelentősége azonban sokáig rejtély maradt. Az immunológiával először találkozók számára már az is meglepetést jelenthet, hogy az immunrendszernek miért a méhen belüli fejlődés 8–10. hetében kell megtanulni a sajátot *peptidek* alapján felismerni. Ugyanis a saját benne van a DNS-ben. Miért nem képes a szervezet, mint tiszta forrásból, közvetlenül a DNS-ből levezetni, hogy mi a saját és mi nem az? Természetesen a biológiai rendszerek működését nem szabad saját észjárásunk alapján értelmezni. Itt és most nem a mi dolgunk a tiszta ész kritikája épp az immunológiával kapcsolatban, de érintőlegesen megjegyezzük, hogy az idegsejtek és az immunsejtek viselkedésében sok a párhuzamoság (és persze legalább annyi a különbség is). Ma még homályos, hogy a két rendszer között milyen kapcsolat van. Természetesen az emberi testet csak teljes rendszerként szemlélhetjük. Mindenféle merev elválasztás tévedésekre vezethet.

A szervezetet folyamatosan érik génhibát okozó káros hatások. Ennek során állandóan keletkeznek daganatsejtek. Ezeknek

néha sikerül az ellenőrzésen átcúszniuk, és ezért elszaporodnak. Külső segítség nélkül az immunrendszer ilyenkor már tehetetlen. Ezért igyekeznek már több mint 100 éve az immunrendszert a daganatok ellen serkenteni. A legújabb immunösztönző molekula a Bristol-Myers Squibb által kifejlesztett, CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) elleni antitest (Ipilimumab, Yervoy), amelyet távoli áttéteket adó melanomák kezelésre alkalmaznak. A tömegtájékoztató földindulás méretű áttörésről ír (<http://www.msnbc.msn.com/id/37514210/ns/health-cancer/>). Az új kezelés jelentőségét azonban csak a daganatimmunológia korábbi kísérleteivel összevetve ítélni tudjuk meg.

■ FEJEZETEK A DAGANATIMMUNOLÓGIA TÖRTÉNETÉBŐL

A szövetátültetés törvényszerűségeit daganatokkal végzett immunizálás során fedezték fel A védőoltások sikerein felbuzdulva a kutatók már a 20. század elején megpróbálták a daganatok ellen immunizálni. Mivel a kialakuló daganatok ellen ez általában nem sikerült, daganatok átültetésével kísérelték meg, hogy létrehozzanak a daganatra fajlagos ellenszérumot. Beltenyészett állatok hiányában azonban „csak” a transzplantáció törvényeit fedezték fel. Kiderült ugyanis, hogy az átvitt daganatok sorsát az antigének genetikai (és nem szöveti) eredete dönti el (7).

Beltenyészett egerekben a kémiai rákkeltők és a vírusok daganatfajlagos antigének képződését váltották ki Beltenyészett egerekben az immunrendszer válaszol a daganatfajlagos és a daganattársult antigénekre is. Az előbbieket csak a daganatsejteken, az utóbbiak viszont az ép sejteken is megtalálhatók. Rákkeltőkkel létrehozott daganatokban a szabályos gének átalakulása miatt hibás fehérjék, a daganatra fajlagos antigének jelennek meg, és előidézik az immunitást. A vírusok hatására keletkezett daganatok olyan vírusfajlagos antigént hordoznak, amelyek daganatantigénként működnek. Ilyenek például a méhnyakrák kóroki tényezőjének, az emberi papillomavírus E6-os és E7-es génjeinek termékei, vagy az EBNA1, az Epstein-Barr-vírus nukleáris antigénje is, amely a Burkitt-lymphoma és az orrgarati ráksejteken található (8–10).

Monoklonális antitestekkel az emberi daganatokban is találtak fajlagos antigéneket A monoklonális ellenanyagok felfedezése (a hibridoma technológia) (11) tette lehetővé, hogy emberi daganatokon is keressenek fajlagos antigéneket (12–14). A monoklonális ellenanyagokat ma már számos betegség kezelésében alkalmazzuk, mindenekelőtt a daganatos és az immunológiai betegségeknél. A gyógyszerrel vagy izotóppal egyesített ellenanyagokat az irányított rakétákhoz szokták hasonlítani, amelyekben egy irányító egységet és egy hatékony végrehajtó molekulát kapcsolnak össze; ezek ma már a leg-sikeresebb új kezelési lehetőségek közé tartoznak. Az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság (US Food and Drug Administration, FDA) 2010-ig 28 monoklonális ellenanyag klinikai alkalmazását engedélyezte (15–18).

A daganatok több mint 85%-a azonban tömött (solid) növedék; ezekbe, anatómiai helyzetük és rossz vérellátásuk

következtében, a beadott ellenanyagok csupán 0,01%-a jut (19, 20). A hatékonyabb immunkezeléshez ezért további lehetőségeket kellett keresni.

Az immunfelügyelet elmélete szerint az immunrendszer nemcsak a mikrobák, de a daganatok ellen is védelmet biztosít Az 50-es években kidolgozott immunfelügyelet- (immunosurveillance) elmélet feltételezése szerint az immunrendszer sejtjei nemcsak a mikrobákat, de a daganatsejteket is idegen ágensként ismerik fel és pusztítják el (1). Hosszú ideig azonban nem tudták az elméletet kísérletesen igazolni. Csak a T-sejtek tenyésztésére szolgáló módszerek kifejlesztése tette lehetővé, hogy daganatos betegekben daganatfajlagos T-sejteket keressenek (21). Ez a módszer áttörést eredményezett: sikerült ugyanis egy olyan melanomafajlagos antigént (MAGE1) kimutatni, amelyik tenyésztésben működésbe hozta az emberi T-sejteket. Az antigént kódoló MAGE1-gént is azonosították (22). Ezek a vizsgálatok bizonyították, hogy az emberi immunrendszer is képes a daganatok antigénjeire bekapcsolódni. A daganatantigének téra egyre bővül, és ezek az antigének hasznos célpontok lehetnek a daganatok kezelésben (14, 23).

A daganatok elleni immunválasz in vitro szemléltetése Az ép és a daganatsejtek egyaránt rövid peptidláncokra bontják a fehérjéket. Ezeket a peptideket az MHC-molekulák az antigénbemutató sejtek (APC-k) felszínén bemutatják a daganatsejtet elpusztító T-sejteknek. A daganatok hibás géntermékeiből vagy megváltozott fehérjéiből is az MHC-molekulák jelenítik meg a peptideket (24). Daganatfajlagos antigének kimutatására meghatározták a daganatsejtek MHC-molekuláiban megmutatott peptid aminosav-összetételét (25–27). Mivel az APC-k (például a dendritikus sejtek) is tenyészthetők (28), lehetőség nyílt az immunreakció in vitro szemléltetésére. Az APC-k a daganatsejtekből származó peptidekkel feltölthetők és T-sejtekkel együtt tenyészthetők. Így a tenyésztésekben utánozhatjuk az immunválaszt: amelyik peptid hatására a T-sejtek osztódnak, azokat a daganatra fajlagosnak tekintik (29). A vizsgálatok már több mint 100 ilyen peptidet ismertek fel. Ezek kis része egyedi génhibák fehérjeterméke, zömükben azonban a szokványos fehérjékből származnak, de a daganatsejtek megváltozott formában mutatják be őket.

Hatékony fajlagos T-sejt-válasz csak két jeladással váltható ki Az antigén felismerését követően a T-sejt-jelfogón (TCR [T cell receptor]) keresztül, a fajlagos antigénre keletkezik az első jelzés. A T-sejtek gerjesztéséhez azonban egy második jeladásra, az ún. társjelzésre, is szükség van. A mikrobák, illetve a természetes immunválasznál felszabaduló citokinek hatására ilyen kiegészítő jelmolekulák jelennek meg az APC-k felszínén (például a B7-1/B7-2 [CD80/86]). Ha a második jelzés elmarad, nem termelődik megfelelő mennyiségű IL2, és a T-sejtek nem osztódnak. Helyette az „nergianak” nevezett állapot alakul ki, amelyben a T-sejtek érzéketlenek az antigénre. Ennek következtében leáll az IL2-es gén átírása, és az érintett T-sejtek az IL4-re sem válaszolnak (30).

A B7-es jelmolekulák hatása attól függ, hogy a T-sejtek melyik jelfogójához kötődnek:

- A CD28-jelfogóhoz kapcsolódva sejtosztódást indítanak és gerjesztik is a T-sejteket, így gerjesztett T-sejt-halmazok (klónok) jönnek létre,
- A CTLA4-jelfogóhoz kötődve leállítják a T-sejtek működését, a CTLA4 tehát a T-sejtek negatív szabályozója. Szokták mondani, hogy a CD28-jelfogó a T-sejtek gázpedálja, a CTLA4-jelfogó pedig a T-sejtek fékje. A CTLA4-jelfogók csak az érett (az antigénnel már érintkezett) működő T-sejteken jelennek meg; ezek akadályozzák meg, hogy a T-sejt – saját antigén kölcsönhatásokból autoimmunitás alakuljon ki (31–37).

Ha genetikai hiba vagy orvosi beavatkozás miatt a CTLA4-jelfogók nem működnek, a CD28-jelfogók korlátozás nélkül fejthetik ki hatásukat. Ez végül is az immuntűrés áttöréséhez vezet, ezért meghatározó a CD28- és a CTLA4-molekulák kiensúlyozott működése az egészség megőrzésében.

■ VALÓBAN EGYÉRTELMŰ ÁTTÖRÉS A DAGANATOK KEZELÉSÉBEN A CTLA4-JELFOGÓ GÁTLÁSA IPILIMUMABBAL?

Ritkán fordul elő, hogy egy orvosi elképzelést több ezer beteg adatai alapján, rövid időn belül, egyértelműen sikerül igazolni. A CTLA4-jelfogó-gátlás esetében pontosan ez történt, jóllehet az ipilimumab jelenlegi kezelési elve számos megfigyeléssel nem egyeztethető össze.

Az ipilimumab fejlesztői azt remélték, hogy a CTLA4 gátlása csak a daganatfajlagos T-sejtek immuntűrését szünteti meg; feltételezték ugyanis, hogy a daganatos betegben csak a daganatfajlagos T-sejtek gerjesztődnek. Ez a feltételezés azonban nem egyeztethető össze a kezelés alatt fellépő autoimmun mellékhatásokkal, amelyek az adag emelésével súlyosbodnak. Ahogy emelték a gyógyszer adagját 0,3 mg/kg-ról 3 mg/kg-ra, majd 10 mg/kg-ra, az autoimmun mellékhatások is egyre gyakoribbá váltak: 26,4%-ról 64,8%-ra, majd 70,4%-ra emelkedtek (38). Tizennégy befejezett, 1-3. szakaszú klinikai vizsgálatban a betegek 64,2%-ában fordultak elő immuneredetű mellékhatások. Ezekben a vizsgálatokban 1498 előrehaladt melanomás beteg vett részt. A vizsgálatok zömében életveszélyes mellékhatásokat is észleltek, sőt előfordult (<0,1%) a gyógyszerrel összefüggő halálozás is (39). A CTLA4 gátlása tehát a nem daganatfajlagos T-sejtek immuntűrését is módosította, legalábbis az alkalmazott ipilimumab mennyisége mellett.

Kétségtelen a CTLA4-zárlat daganatellenes hatása, de nem bizonyított, hogy ez a daganatfajlagos immunreakció következménye, mint ahogy az sem, hogy az ipilimumab hatására a daganatfajlagos T-sejtek feldúsulnának. Ezzel szemben több klinikai vizsgálatban találtak összefüggést a 3-as és 4-es fokú immuneredetű mellékhatások és a kezelés hatékonysága közt

(40, 41). Ez arra utal, hogy a daganat visszafejlődése összefüggésben áll az autoimmunitás kialakulásával, és ezért a hatékonyság növelése csak a biztonságosság rovására történhet. Összesen egy olyan közleményt találtunk az irodalomban, ahol a daganatos betegség javulása és az immuneredetű mellékhatások között nem volt szignifikáns kapcsolat. De még itt is eredményesebb volt a kezelés az autoimmun mellékhatásokat elszenvedő betegekben, mint akikben nem jelentkeztek autoimmun mellékhatások (42).

A CTLA4-jelfogó-zárlat veszélyét egyelőre csak mi ismertük fel
Úgy tűnik, hogy az irodalomban található 548 ipilimumab témájú cikk szerzői között ma még egyedül csak mi figyelmeztünk a zárlat veszélyeire (43) (PubMed irodalomkutatás 2013. július 3.-án készült, már a 43-as irodalom megjelenése után). A nehézség ugyanis az, hogy a CTLA4-jelfogó egyaránt megtalálható a daganatra fajlagosan és a nem fajlagosan gerjesztett T-sejteken. Ilyen körülmények között az ipilimumab adagjának növelése azért veszélyes, mert az ellenanyag-mennyiség növelésével egyre több nem daganatfajlagos, serkentett T-sejt is megköti az ellenanyagot (44). Valójában a második 3-as szakaszú ipilimumab klinikai vizsgálat (45) mutatta meg egyértelműen, hogy félelmünk megalapozott: a betegek csaknem 80%-ában alakultak ki autoimmun mellékhatások, ezek 42%-a sajnos 3-as és 4-es fokú volt.

Első ipilimumabról szóló cikkünket követően (43), *Curran és munkatársainak* (46) gondolatébresztő megjegyzései nyomán, új kezelési elvet kidolgozva ajánlottunk gyakorlati megoldást, amellyel az ipilimumab biztonságosságát és hatékonyságát egyaránt lehet növelni. Véleményünk szerint ugyanis a T-sejtek mindegyikének serkentésekor, nem az a feladat, hogy kétségbeesett immungátló kezeléssel kíséreljük meg a szellemet visszagyömöszölni a palackba. Sokkal inkább arra lenne szükség, hogy a T-sejteknek a CTLA4-zárlat által felszabadított hatalmas erejét megzabolázza állítsuk a T-sejteket a kezelés szolgálatába. Reméljük, hogy javaslatunk megvalósításával nő a gyógyuló betegek aránya, miközben a kezelés biztonsága is fokozódik.

Az új, egyjelzések T-sejt-elmélet jobban magyarázza az ipilimumabnak a klinikai hatást, mint a hagyományos kétjelzések T-sejt-elmélet
Ebben a közleményünkben szeretnénk bemutatni, hogy az ipilimumab klinikai hatékonyságát jobban lehet magyarázni az általunk leírt új, ún. egyjelzések (egyszignális, one-signal) T-sejt-működési elmélettel (4–6), mint a hagyományos kétjelzések (two-signal) elképzeléssel. Továbbá azt, és ez talán még fontosabb, hogy az egyjelzések elméletre alapozott kezeléssel az autoimmun mellékhatások is jószereivel elkerülhetők. Ekként a jelenlegi kezelés ördögi köréből (a hatékonyság növelésével a mellékhatások is fokozódnak) is ki lehetne törni. Feltételezésünk szerint a csak mérsékelt autoimmun mellékhatásokat okozó, 0,3 mg/kg ipilimumabadagnál jóval kisebb mennyiséggel is hatékonyan gyógyíthatunk az általunk javasolt kezeléssel.

■ AZ IPILIMUMAB ÜGYÉBEN MÉG TÁRGYAL A ZSÚRI

Pardoll és Drake (47) szerint a gyakorló onkológusok nem tudományos elvek alapján ítélnék meg egyes kezelési módszereket, mivel csak azt figyelik, miként válaszol a betegség a kezelésre. Ezzel a megállapítással mi is egyetértünk. Ezért lesz hasznos az ipilimumab klinikai hatékonyságának és mellékhatásának arányát az alábbiakban közelebbről is megvizsgálni.

Az első 3. szakaszú vizsgálatban 3 mg/kg ipilimumabot adtak (48), és 643 beteget kezeltek. Ebben a vizsgálatban 14 gyógyszerrel összefüggő halálozás történt (2,2%), ezek közül 7 immuneredetű mellékhatások miatt. Ugyanakkor az ipilimumab–peptidvakcina-csoport 403 betegéből csak egy betegben (0,2%), míg az ipilimumabcsoport 137 betegéből pedig csak kettőben (1,5%) fejlődött vissza a daganat teljesen (complete response, CR).

A második 3. szakaszú vizsgálatban már 10 mg/kg ipilimumabot adtak (45). Itt az ipilimumab–dacarbazine-csoportban a 250 betegből négyben (1,6%) észleltek teljes hatást, ugyanakkor az immuneredetű mellékhatások viszont 59,7%-ról (N = 301) (47) 77,7%-ra (N = 192) (45) emelkedtek. A placebo–dacarbazine-csoportban a 252 betegből csak kettőnél (0,8%) figyeltek meg teljes választ.

Az első 3. szakaszú vizsgálatban észlelt 3-as és 4-es fokú mellékhatások 12,4%-ról (N = 58) a második vizsgálatban 41,7%-ra (N = 103) emelkedtek. Ahogy az várható volt, a több mint háromszorosra emelt ipilimumabadag csoportjában sokszor kellett megszakítani a kezelést. Az ipilimumab–dacarbazine-kezelési csoportban a 247 betegből (aki legalább egy kezelést kapott) 89 beteg (36,0%) hagyta abba a kezelést. Ugyanakkor a dacarbazine-csoportban a 251 betegből (aki legalább egy kezelést kapott) csak 10 beteg (4%) szakította félbe a kezelést. Fontos megjegyezni, hogy a placebo–dacarbazine-kezeléshez képest az ipilimumab–dacarbazine-kezelés csak 2,1 hónapos túlélési előnyt biztosított (45).

Több ezer beteg kezelése alapján megállapíthatjuk, hogy a gyógyszerfejlesztők legfontosabb elvárását nem igazolják az adatok. A fejlesztők szerint ugyanis a kísérőbetegségben nem szenvedő daganatos betegben a CTLA4-jelfogó-pozitív T-sejtek legnagyobb része vagy a daganat ellen ható fajlagos T-sejt, vagy a fajlagos T-sejteket szabályozó T-sejt (regulatory T cell). Utóbbiak leállítják a daganatfajlagos T-sejtek gerjesztését (46). *Maker és munkatársai* (49) ugyanakkor arról számoltak be, hogy növekvő mennyiségű anti-CTLA4-ellenanyaggal kezelt betegekből izolált CD4+ és CD8+ T-sejteken növekedett a HLA-DR (egyfajta T-sejt működési jelző) kifejeződése. Ezt a megfigyelést később *Sarnaik és munkatársai* (50) is megerősítették. A HLA-DR kifejeződése a CD4+CD25+ és a CD4+CD25- sejtekben egyaránt nőtt. Mindez arra utal, hogy az ipilimumab az aktív T-sejtek mindegyikére hat.

Ezért mi – egyelőre egyedül – kételkedtünk abban, hogy az immunológiai ellenőrzőpontok sikeres, anti-CTLA4-ellenanyag

(ipilimumab, Yervoy) adásával kiváltható gátlásával valaha is biztonságos lehet a daganatellenes kezelés (43). Kétkedésünk legfőbb oka az, hogy a CTLA4-jelfogó nemcsak a célba vett T-sejteken található meg, hanem azokon is, amelyekre nem irányul a kezelés. Mivel a gátlás mennyiségfüggő módon valamennyi CTLA4-pozitív T-sejten létrejön, nyilvánvaló, hogy a jelfogó gátlását nem lehet csak a daganat- (pl. melanoma-) fajlagos T-sejtekre korlátozni. Ahogy az ellenanyag adagja nő, egyre több T-sejt köti meg az anti-CTLA4-et. Ennek következtében ellenőrizhetetlenné válik a T-sejtek működése és szaporodása (44). Az utóbbit jól mutatja, hogy a betegek 77,7%-ában megszűnik az immuntűrés. Ezért figyelmeztettünk arra, hogy a mellékhatások súlyosságát és időtartamát nehéz lesz enyhíteni az immunrendszert visszafogó szerekkel. Ezzel ugyanis a gyógyszer hatékonyságát is csökkentjük. Ezen a helyzeten az sem változtat, hogy idővel az immuneredetű mellékhatások kezelésében klinikai tapasztalatot szerzünk (46).

■ AZ IPILIMUMABKEZELÉS AUTOIMMUN MELLÉKHATÁSAIT JÓL MAGYARÁZZA AZ ÚJ T-SEJT-ELMÉLET

Az ipilimumabkezelés hagyományos T-sejt-elméletének komoly nehézsége, hogy a sejtgerjesztéshez két jelzés szükséges. Ez az elvárás számos fontos kérdést figyelmen kívül hagy, ami csak a biológiai ésszerűség kárára történhet meg (4). Ezek közül is a legfontosabb, hogy a klónalapú immunrendszer nem képes hatékonyan versenyezni a bakteriális és vírusfertőzésekkel. Egy fertőzést megelőzően ugyanis rendkívül kevés olyan T-sejt-klón van, amely egy adott mikrobával fajlagosan képes kapcsolódni, 10^5 vagy 10^6 T-sejt közt lehet találni ilyet. A T-sejt osztódásához viszont legalább hat óra szükséges. Ugyanakkor a baktériumok már 20 perc alatt képesek kettőződni, a vírusok pedig 1000 utódot is létrehozhatnak néhány óra alatt. Ezért egy baktérium vagy vírusfertőzés néhány nap alatt képes a lassan osztódó T-sejt-klónokat túlbuzjantani. Tovább rontja a helyzetet, hogy a mikrobák nemcsak sokkal gyorsabban szaporodnak, de sokkal változékonyabbak is, mint a T-sejtek. Ugyanis az elősök genetikai állományának csak egy parányi (ráadásul nem a változékony) része található a T-sejtekben, miközben a mikrobáknak sokkal hatalmasabb DNS/RNS készletük van; ezek változékonyasága (mutációs rátája) a magasabb rendű sejtekénél akár hét nagyságrenddel is nagyobb lehet. Ezért is gondoljuk úgy, hogy ipilimumab adásával összefüggő, immuneredetű mellékhatások jobban megmagyarázhatók az egyjelzéses, mint a szokványos kétjelzéses szemlélettel (4, 46):

- Összhangban van az egyjelzéses elmélettel az az általános klinikai tapasztalat, miszerint az ipilimumab mennyiségfüggően okoz ellenőrizhetetlen T-sejt-működést.
- Az autoimmun tünetek viszont nehezen magyarázhatók a hagyományos kétjelzéses elmélet alapján, amely szerint egy fajlagos és egy segédjelzés szükséges a T-sejtek gerjesztéséhez. Ebben az összefüggésben lényeges, hogy már a legalacsonyabb (0,3 mg/kg) mennyiségben adott ipilimumab is enyhe-mérsékelt immuneredetű mellékhatásokat okozott.

Ez aggodalomra ad okot, mivel 33-szor kisebb mennyiség, mint amennyit a második 3. szakaszú vizsgálatban alkalmaztak. Másként fogalmazva: az ipilimumab már olyan kis mennyiségben is immuneredetű mellékhatásokat vált ki, amelynek még nincs mérhető gyógyhatása (51).

■ A CTLA4-ZÁRLAT AUTOIMMUN MELLÉKHATÁSAIT A CSAK NEM KATASZTRÓFÁVAL VÉGZÖDÖTT ANTI-CD28-ELLENANYAGGAL VÉGZETT VIZSGÁLAT ELEMZÉSÉVEL ÉRTHETJÜK MEG

Farzaneh és munkatársai (44) hangsúlyozták, hogy a többfajta sejten is megtalálható molekuláris célpontok ellen irányuló ellenanyag-kezelések hatása függ az ellenanyagok töménységétől. Ezért tanulságos az anti-CTLA4-ellenanyag klinikai vizsgálatainak eredményeit az anti-CD28-ellenanyag-kezelés tapasztalataival összehasonlítani. Ennek alapja egyrészt az, hogy sem az anti-CTLA4-ellenanyag, sem az anti-CD28-ellenanyag kötődését nem lehet csak a célba vett T-sejtekre korlátozni. Másrészt az a megfigyelés, miszerint az antitesttöménység növekedésével a folyamat egyre inkább a T-sejtek ellenőrizhetetlen gerjesztődése felé tolódik el (44).

Az anti-CD28-ellenanyag és az anti-CTLA4-ellenanyag klinikai vizsgálata egyaránt megkérdőjelezi a jelenleg érvényes elképzelést, hogy tudnillik a T-sejtek működésének beindításához a két jelzés (egy TCR-fajlagos és egy nem fajlagos) feltétlenül szükséges. Az ipilimumabot kifejlesztők szerint a rendkívül erősen gerjesztő anti-CD28 (szuper agonista TGN1412) ellenanyag a szabályt erősítő kivétel. Szerintük csak a TGN1412-ellenanyag volt képes fajlagos TCR-jelzés nélkül is bekapcsolni a T-sejteket. E téves nézet miatt végződött csaknem katasztrófával a londoni 1. szakaszú klinikai vizsgálat (45). Vitetta és Ghetie (52) mutattak rá, hogy a kezelték sorsát előre lehetett volna látni, ha a vizsgálók a „teljes képet” nézték volna. Szerintük figyelembe kellett volna venni, hogy a CD28-jelfogó szinte valamennyi T-sejten megtalálható, következésképpen az anti-CD28-ellenanyag hatására csaknem az összes T-sejt termel citokineket és kemokineket. Az igaz, hogy az anti-CD28 szuper agonista antitest előszeretettel az úgynevezett szabályzó T-sejteket serkenti, nagyobb mennyiségben azonban, kevésbé hatékonyan, a többi T-sejtet is gerjeszti. Ez a megállapítás összhangban van az egyjelzéses T-sejt-elméletünkkel: a londoni klinikai vizsgálat elemzésével ugyanis megállapítottuk (53), hogy a CD28-jelfogót gerjesztő anti-CD28-ellenanyag telítő mennyiségben pótolta a TCR-jelzést (53).

■ AZ IPILIMUMABOT FEJLESZTŐK TÖBB FELTÉTELEZÉSE AZONOS AZ EGYJELZÉSES T-SEJT-ELMÉLET MEGÁLLAPÍTÁSAIVAL

Az ipilimumabot fejlesztők néhány kulcsfontosságú feltételezést azért tanulságos megismerni, mert azonosak az egyjelzéses T-sejt-elmélet tételeivel (46). Például a klinikai vizsgálatokban észlelt átmeneti, sokszor súlyos autoimmun mellékhatásokat nem újonnan keletkezett T-sejtklónok okozzák, hanem az, hogy a szervezetben jelen lévő, saját antigénekre fajlagos T-sejtek lefojtott (ellenőrzött) működését a CTLA4-jelfogó

gátlása átmenetileg felszabadítja az ellenőrzés alól. Curran és munkatársai (46) azt is megállapították, hogy az anti-CD28-ellenanyag (TGN1412) és a CTLA4-ellenanyag (ipilimumab) között az a különbség, hogy az előbbi a T-sejtek sokaságát serkentő molekula, míg az utóbbi csak a gerjesztett T-sejtek élettartamát nyújtja meg.

A fenti megállapításokkal egyetértünk, de hangsúlyozzuk, hogy a szervezeti egyensúlyt folyamatosan biztosító és a T-sejteket életben tartó TCR–MHC kölcsönhatások miatt sokkal több T-sejt gerjesztődik (ha csak átmenetileg is), mint ahány daganatfajlagos T-sejt van jelen a szervezetben. Jóllehet az ipilimumabot fejlesztők azt állítják, hogy a kezelés „csak a parkoló autók fékjét kapcsolja ki átmenetileg” (46), szerintünk a CTLA4-zárlat nagyon veszélyes:

- A CTLA4-jelfogó ugyanis csökkenti a T-sejtek és az APC-k közötti kapcsolódás időtartamát azáltal, hogy fokozza a T-sejtek mozgását (megszünteti a TCR által kiváltott, a T-sejtek mozgását leállító, úgynevezett stop szignált). A T-sejtek mozgásának leállítása szükséges ugyanis ahhoz, hogy a T-sejtek és az APC-k között stabil kapcsolat alakuljon ki (54). A T-sejtek mozgékonyasága következtében csökken az MHC-peptid bemutatásának hatékonysága; ez viszont emeli a T-sejtek gerjesztési küszöbét, és így véd az autoimmunitás ellen.
- A CTLA4-zárlat során viszont a saját antigénre fajlagos (közepes kötéseerősségű [affinitású]) T-sejtek a fiziológiásnál hosszabb ideig kötődnek az MHC-molekulákhoz, ami viszont fokozza a T-sejtek kötődésének erősségét. Ilyen körülmények között már a T-sejtek túlélését biztosító élettani jeladások is felerősödnek és gerjesztik a saját peptidekhez kötődő T-sejteket. Azt is mondhatjuk, hogy az ipilimumabkezelés nemcsak a daganatelleni fajlagos T-sejtek „szavatossági idejét” hosszabbítja meg, de a saját peptidekkel kapcsolatba lépő T-sejteket is. Ezzel zűrzavart okoz a szervezetben.

Hangsúlyozni kell, hogy a szervezetben jelen levő, a saját antigénnel kötődni képes T-sejtek beindítása az antitest kezelés következménye, mennyiségfüggő, és csak a CTLA4-zárlat fenntartása alatt érvényesül. Ha viszont a CTLA4-zárlat kiterjedt és hosszan tart, akár végzetes autoimmun betegség is kialakulhat. Utóbbit már kóros folyamat, mert egy újonnan kialakult „valódi” (erős kötődésű) autoimmun T-sejtklón okozza. Ez az állapot visszafordíthatatlan – ezért végzetes – és feltételezhetően a szteroidkezelésre is érzéketlen.

■ ÉRDEKES LEHETŐSÉGEK AZ IPILIMUMAB BIZTONSÁGOSÁGÁNAK ÉS HATÉKONYSÁGÁNAK JAVÍTÁSÁRA

A CTLA4-zárlat biztonságosabb és hatékonyabb, ha a kezeléssel allogén T-sejteket vesszünk célba, mintha saját T-sejteket. Véleményünk szerint a Bashey és munkatársai (55) vizsgálatának eredményei, legalábbis a visszatekintés előnyös helyzetéből értelmezve, alátámasztják az általunk javasolt új kezelési

módszert. Kiderült ugyanis, hogy már egyetlen 3,0 mg/kg mennyiségű ipilimumabinfüzió fokozza az allogén T-sejtek által kiváltott, ún. graft-versus-tumor (GVT) immunválaszt. Ezt a kezelést olyan betegekben alkalmazták, akiknél egyedidegen vérképző őssejtátültetést (allo-HSCT [haematopoietic stem cell transplantation]) követően kiújult a daganat.

A szerzők az első szakaszú vizsgálatban mutatták ki, hogy a CTLA4-zárlat biztonságosabb és hatékonyabb az allogén T-sejtek ellen, mint a melanomafajlagos saját T-sejtek ellen. Az ipilimumabzárlat ugyanis nem súlyosította a graft-versus-host (GVH-) reakciót, miközben erősítette a GVT hatást. Csak olyan betegeket választottak be, akiknél a donor T-sejtek száma 50% felett volt, ugyanakkor a korábbi kezelésnél nem alakult ki jelentős GVH-betegség. Az ipilimumab adagját előre tervezetten emelték (0,1 – 0,33 – 0,66 – 1,0 – 3,0 mg/kg), amíg el nem érték a CTLA4-jelfogók telítését. Egyetlen ipilimumabinfüzió (3,0 mg/kg) nem váltott ki GVH-reakciót, illetve nem súlyosította azt, de szervfajlagos immuneredetű mellékhatásokat okozott négy betegben (14%), ugyanakkor a daganat három esetben visszaféldött (17%). Utóbbiak közé tartozott két olyan Hodgkin-betegségben szenvedő beteg, akinél teljes és egy refrakter köpenysejtes lymphomában szenvedő beteg, akinél részleges daganat-visszafejlődést tapasztaltak. Szignifikánsan nőtt a CD4+HLA-DR+ T-sejtek száma, és növekedett a sejtekben a CTLA4-kifejeződése is, ugyanakkor nem változott szignifikánsan a Treg-sejtek száma. Ez a vizsgálat bizonyította, hogy a CTLA4-zárlat biztonságosabb és hatékonyabb az allogén T-sejtekkel szemben, mint saját melanomafajlagos T-sejtek ellen (a hatásosan kezelt betegekben 80% felett volt az allogén T-sejtek száma).

Pretargeting: a streptavidinnal (StAv) egyesített daganatellenes ellenanyagokkal a daganatsejtek felszínéhez lehet kötni a biotinnal kapcsolt anti-CTLA4-ellenanyagot hordozó gerjesztett T-sejteket Sok ezer beteg kezelésével vált nyilvánvalóvá, hogy az ipilimumab mennyiségfüggően fenntartja a CTLA4-pozitív T-sejtek működését. Ráadásul eközben nem vált ki citokin „vihart” (életveszélyes mértékű citokin felszabadulást); ez a CD28-jelfogót serkentő TGN1412-ellenanyaggal szemben klinikailag nagyon előnyös (46). Nagy hátránya viszont, hogy a T-sejtekből, a CTLA4-zárlattal felszabadított hatalmas erőt egyelőre nem lehet szabályozni, amely így súlyos autoimmun mellékhatásokat okoz. Ezt az erőt kellene gyógyításra kihasználni. Ebben a genetikailag módosított T-sejtekkel szerzett újabb tapasztalat segíthet. *Porter és Kalos* (56, 57) ugyanis genetikai változtatással olyan kettős (kiméra) T-sejt antigén jelfogót hoztak létre, amellyel elvileg tetszés szerint lehet a gerjesztett T-sejteket irányítani, és működésüket fenntartani. A kettős antigén jelfogó két jelmolekulából áll:

- Az egyik a B-sejtek CD19-antigénjével szembeni ellenanyag; ez a T-sejtek új fajlagosságát biztosítja.
- A másik a TNF-családba tartozó CD137 társjelző molekula; a T-sejtek megfelelő szaporodásáért felelős (58, 59).

A kettős jelfogót hordozó T-sejtek mindaddig megtartják gerjesztett állapotukat, amíg eléri és elpusztítják a daganatot. Ezek ugyanis ellenállnak az idő előtti tervezett sejthalálnak. *Poter és Kalos* (57) a szokványos kezelésre nem válaszoló krónikus lymphocita leukaemiában (CLL) szenvedő beteg genetikai változtatással módosított, kettős jelfogót hordozó saját T-sejtjeit kis mennyiségben ($\sim 1,5 \times 10^5$ sejt/testsúly kg) visszajutatták a betegbe, és megfigyelték, hogy azok több mint ezerszeresre szaporodtak fel, és körülbelül 10^{12} daganatsejtet pusztítottak el. Utóbbi mintegy 1 kg daganatszövetnek felel meg. Az ilyen T-sejtek tartós jelenléte hosszú időre biztosít daganatmentességet, ezért ismételt ellenanyag-infúzióra nincs szükség (57).

A genetikailag módosított T-sejt-kezelés nehézsége, hogy minden beteg számára lényegében egy új reagenst kell kifejleszteni. Ezért a módosított T-sejt-kezelést az engedélyező hatóságok egyedileg bírálják el. Ez nagyon munkaigényes, és komoly laboratóriumi felszerelést és módszereket kíván következképpen ennek a kezelésnek sem az ipari előállítása, sem a kereskedelmi hasznosítása nem megoldott (60). Ugyanis a gyógyszergyárak és a biotechnológiai cégek sorozatban gyártható termékek előállítására törekednek.

Ezzel szemben a monoklonális ellenanyagot (mAb) könnyű iparilag gyártani, és a kezeléshez szükséges hatékony mennyiségük is kiszámítható. A mAb-alapú gyógyszereket bármilyen T-sejt „átirányítására” fel lehet használni. Ebből adódóan olyan, kereskedelmi forgalomba hozható kezelési módszerre lenne szükség, amellyel a gerjesztett T-sejteket, súlyos mellékhatások nélkül lehetne ráksejtekhez irányítani. Az alábbiakban egy olyan „polcrol levehető” ellenanyag-kezelési módszert javasolunk, amellyel a serkentett poliklonális T-sejteket a B-sejtes daganatokra lehetne irányítani (61). Ezt a módszert számos másfajta, TAAA-t hordozó daganatsejt elpusztítására is lehetne alkalmazni.

Javaslatunk lényege, hogy az izotópvizsgálatokra és -kezelésre kidolgozott, széles körben alkalmazott, úgynevezett pretargeting módszert (két-lépcsős célba juttatás) a T-sejtek irányítására használjuk fel (62, 63). Az elképzelés bizonyítására egy megvalósítható gondolat kísérletet dolgoztunk ki, amelyben a gerjesztett T-sejteket a CLL-sejtekre irányítjuk. A módszer két lépcsője a következő:

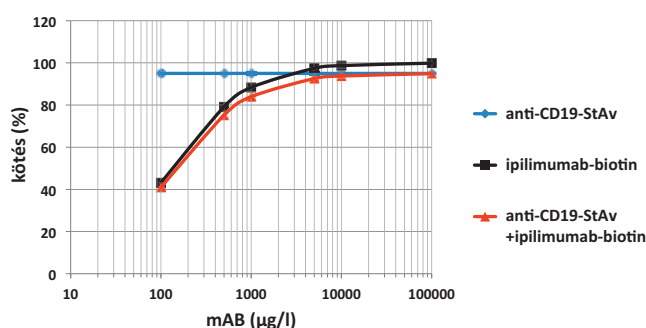
- Először a streptavidinnal (StAv) egyesített anti-CD19-ellenanyagot alkalmazzuk; ezek a CLL-sejtekhez kötődnek.
- Ezt követően adjuk a biotinnal összekapcsolt anti-CTLA4-ellenanyagokat, amelyek a gerjesztett T-sejtekhez kötődnek, és meghosszabbítják azok működési idejét. Az anti-CTLA4-ellenanyagok ugyanis megakadályozzák, hogy idő előtti tervezett sejthalál induljon be a T sejtekben.

Mivel az StAv és a biotinmolekulák egymás iránti vonzása rendkívül magas (K_D , 10^{-15}), a biotinnal kötődött anti-CTLA4-

ellenanyagon keresztül valamennyi gerjesztett T-sejt a StAv-anti-CD19-antitesteket hordozó CLL-sejtek felszínéhez tapad. Így az immunrendszerből, a CTLA4-zárlattal felszabadított hatalmas erőt a daganatsejtekre lehet zúdítani, miközben az ép sejteket nem éri károsodás.

A T-sejtek erejére jellemző, hogy a szervátültetési folyamatokban még a nagyméretű szervek (máj, vese) kilökésére is képesek. Ha figyelembe vesszük, hogy az egészséges egyének körülbelül háromszor annyi T-sejttel rendelkeznek, mint ahány természetes öló sejt (NK-sejt) van a szervezetben, akkor feltételezhető, hogy megfelelő irányítással a T-sejtek képesek lennének valamennyi daganatsejtet eltávolítani a szervezetből.

A tömeghatás törvényét, valamint ismert K_D -értékeket használva (64, 65), egy korábban leírt módszerrel (43, 53) számítottuk ki a T-sejtek irányításának hatékonyságát. Számításaink szerint számottevően kevesebb biotinnal kötődött anti-CTLA4-ellenanyag szükséges a T-sejtek mozgósításához, mint az anti-CTLA4-ellenanyag egyedüli alkalmazásakor (1. ábra).



1. ábra. A gyógyszerfeltétési görbéket a tömeghatás törvényét alkalmazva számoltuk ki, ahogy azt korábban leírtuk (43, 53). 1. lépés: a CLL-sejtek CD19-es antigénjét streptavidinnel (StAv) jelölt anti-CD19-ellenanyaggal telítjük. 2. lépés: a le nem kötődött anti-CD19-ellenanyag kiválasztását követően következik a biotinnal jelölt anti-CTLA4-ellenanyag (Yervoy) alkalmazása, amellyel a gerjesztett T-sejtek CTLA4-jelfogóját telítjük. 3. lépés: az anti-CD19-ellenanyaggal fedett CLL-sejtek és az anti-CTLA4-ellenanyaggal fedett T-sejtek között kialakulnak a kölcsönhatások. Az nyilvánvaló az ábrából, hogy 1 mg/l anti-CTLA-4 ellenanyag töménység felett (ami 70 kg testsúlyú betegenként hozzávetőlegesen 5 mg) a streptavidinnel jelölt anti-CD19 antitesttel fedett CLL-sejtek több mint 80%-a biotinnal jelölt anti-CTLA4 antitesttel fedett T-sejthez kötődik

Ha feltételezzük, hogy a T-sejtek 10%-a CTLA4-pozitív, akkor – számításaink szerint >1 mg/l ipilimumab hatására (ez körülbelül 5 mg ellenanyag betegenként) az anti-CD19-StAv-ellenanyaggal érzékenyített B-sejteknek több mint a 80%-a a biotinnal kapcsolódott anti-CTLA4-ellenanyaggal egyesített T-sejthez kötődik. Számításaink egy klinikailag fontos szempontot is feltártak, nevezetesen: az elméleti telítési görbe lényegében akkor sem tolódik el, ha a CTLA4-pozitív sejtek aránya 10%-ról 100%-ra emelkedik.

Az általunk javasolt módszer alkalmazásának nagy előnye, hogy a betegenkénti ~5 mg ipilimumab lényegesen kevesebb az ipilimumabkezeléseknél alkalmazott legkisebb mennyiségnél

(0,3 mg/kg [~18 mg betegenként]) is. Ismert, hogy már a 0,3 mg/kg ipilimumab adásakor is fellépnek autoimmun mellékhatások. Amennyiben az általunk javasolt pretargeting módszer hatékonyságát a laboratóriumi, az állatkísérleti és a klinikai vizsgálatok is megerősítik, akkor a módszert minden valószínűség szerint számos daganatos betegségben lehet majd alkalmazni, köztük a melanomás betegekben is. Kimutatták ugyanis, hogy az ipilimumab növeli a rák/here fajlagos NY-ESO1-antigén iránti immunitást; ez az antigén a melanomás betegek egy csoportjában megtalálható (66). Ha a pretargeting során először egy StAv-anti-NY-ESO1-antitestet használnak, akkor az ezt követően beadott biotinnal egyesített anti-CTLA4-ellenanyag biztonságossága és hatékonysága javítható.

■ ÖSSZEGEZÉS

Az ipilimumabbal szerzett tapasztalatok alapján megállapíthatjuk, hogy a hagyományos kezelésre nem válaszoló, előrehaladt melanomás betegek elenyészően kis részének állapota ipilimumabkezelésre drámaian javult (a kezelt betegek 0,2%-a) (48), túlnyomó többségükben azonban csak súlyos mellékhatások jelentkeztek. Nyilvánvaló tehát, hogy az ipilimumab immunserkentő hatásának legjobb kihasználásához további vizsgálatok szükségesek (39). Az egyik járható út az általunk javasolt kezelési módszer lehet. Egyetértünk az Amerikai Klinikai Onkológus Társaság (American Society of Clinical Oncology – ASCO) irányelveivel, miszerint, amíg hatékonyabb kezelés nem áll rendelkezésünkre, az előrehaladt daganatban szenvedő betegek kezelésében az életminőség javításának kell elsőbbséget adni (67).

IRODALOM

1. Burnet M. Cancer; a biological approach. I. The processes of control. Br Med J 1957;1(5022):779–86.
2. Stefanova I, Dorfman JR, Tsukamoto M, Germain RN. On the role of self-recognition in T cell responses to foreign antigen. Immunol Rev 2003;191:97–106.
3. Davis MM, Krogsgaard M, Huse M, Huppa J, Lillemeier BF, Li QJ. T cells as a self-referential, sensory organ. Annu Rev Immunol 2007;25:681–95.
4. Szabados T, Bakacs T. Sufficient to recognize self to attack non-self: Blueprint for a one-signal T cell model. Journal of Biological Systems 2011;19(2):299–317.
5. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabados T, Varga L, Szabo M, Tusnady G. T Cells Survey the Stability of the Self: A Testable Hypothesis on the Homeostatic Role of TCR-MHC Interactions. Int Arch Allergy Immunol 2007;144(2):171–82.
6. Bakacs T, Mehrishi J, Szabados T, Varga L, Tusnady G. Some aspects of complementarity in the immune system. A bird's eye view. Int Arch Allergy Immunol 2001;126(1):23–31.
7. Silverstein AM. Transplantation and Immunogenetics. A History of Immunology. New York: Academic Press; 1989: 275. oldal
8. Srivastava PK, Old LJ. Individually distinct transplantation antigens of chemically induced mouse tumors. Immunol Today 1988;9(3):78–83.
9. Melief CJ, Vasmel WL, Offringa R, Sijts EJ, Matthews EA, Peters PJ, et al. Immunosurveillance of virus-induced tumors. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989;54(1):597–603.

10. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol* 2007;25:587–617.
11. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495–7.
12. Hellstrom KE, Hellstrom I, Brown JP. Human tumor-associated antigens identified by monoclonal antibodies. *Springer Semin Immunopathol* 1982;5(2):127–46.
13. Finn OJ. *Cancer Immunology*. *New England Journal of Medicine* 2008 June 19;358(25):2704–15.
14. Graziano DF, Finn OJ. Tumor antigens and tumor antigen discovery. *Cancer Treat Res* 2005;123:89–111.
15. Li J, Zhu Z. Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(9):1198–207.
16. Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. Antibody-Based Immunotherapy of Cancer. *Cell* 2012;148(6):1081–4.
17. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):278–87.
18. Steiner M, Neri D. Antibody-radionuclide conjugates for cancer therapy: historical considerations and new trends. *Clin Cancer Res* 2011;17(20):6406–16.
19. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005;23(9):1147–57.
20. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer* 2007;109(2):170–9.
21. Gillis S, Baker PE, Ruscetti FW, Smith KA. Long-term culture of human antigen-specific cytotoxic T-cell lines. *J Exp Med* 1978;148(4):1093–8.
22. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De PE, Van den Eynde B et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991;254(5038):1643–7.
23. Renkvist N, Castelli C, Robbins PF, Parmiani G. A listing of human tumor antigens recognized by T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2001;50(1):3–15.
24. Rock KL, Shen L. Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. *Immunol Rev* 2005;207:166–83.
25. Appella E, Loftus DJ, Sakaguchi K, Sette A, Celis E. Synthetic antigenic peptides as a new strategy for immunotherapy of cancer. *Biomed Pept Proteins Nucleic Acids* 1995;1(3):177–84.
26. Chesnut RW, Sette A, Celis E, Wentworth P, Kubo RT, Alexander J et al. Design and testing of peptide-based cytotoxic T-cell-mediated immunotherapeutics to treat infectious diseases and cancer. *Pharm Biotechnol* 1995;6:847–74.
27. Slingluff CL, Jr., Hunt DF, Engelhard VH. Direct analysis of tumor-associated peptide antigens. *Curr Opin Immunol* 1994;6(5):733–40.
28. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392(6673):245–52.
29. Kao H, Amoscato AA, Ciborowski P, Finn OJ. A new strategy for tumor antigen discovery based on in vitro priming of naive T cells with dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2001;7(3 Suppl):773s–80s.
30. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 2 ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
31. Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei MG et al. A new member of the immunoglobulin superfamily-CTLA-4. *Nature* 1987;328(6127):267–70.
32. Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174(3):561–9.
33. Freeman GJ, Borriello F, Hodes RJ, Reiser H, Hathcock KS, Laszlo G et al. Uncovering of functional alternative CTLA-4 counter-receptor in B7-deficient mice. *Science* 1993;262(5135):907–9.
34. Lenschow DJ, Su GH, Zuckerman LA, Nabavi N, Jellis CL, Gray GS et al. Expression and functional significance of an additional ligand for CTLA-4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(23):11054–8.
35. Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, Gibson MG, Greene JL, Ledbetter JA et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science* 1992;257(5071):792–5.
36. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, Montag A, Brady W, Gibson MG et al. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg. *Science* 1992;257(5071):789–92.
37. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1(5):405–13.
38. Robert C, Ghiringhelli F. What is the role of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma? *Oncologist* 2009;14(8):848–61.
39. Graziani G, Tentori L, Navarra P. Ipilimumab: A novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacological Research* 2012;65(1):9–22.
40. Attia P, Phan GQ, Maker AV, Robinson MR, Quezado MM, Yang JC et al. Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6043–53.
41. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, Feldman AL, Hughes MS, Roy-al RE et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2283–9.
42. J. Lutzky, J. Wolchok, O. Hamid, C. Lebbe, H. Pehamberger, G. Linette, V. de Pril, R. Ibrahim, A. Hoos, S. O’Day. Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27:15(suppl.; abstr. 9034) (<http://meetinglibrary.asco.org/content/34815-65>)
43. Bakacs T, Mehrishi JN, Moss RW. Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 catastrophe. *Immunobiology* 2012;217(6):583–9.
44. Farzaneh L, Kasahara N, Farzaneh F. The strange case of TGN1412. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(2):129–34.
45. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O’Day S, JW MD, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517–26.
46. Curran MA, Callahan MK, Subudhi SK, Allison JP. Response to “Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 catastrophe”. *Immunobiology* 2012;217(6):590–2.
47. Pardoll D, Drake C. Immunotherapy earns its spot in the ranks of cancer therapy. *J Exp Med* 2012;209(2):201–9.
48. Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23.
49. Maker AV, Attia P, Rosenberg SA. Analysis of the cellular mechanism of antitumor responses and autoimmunity in patients treated with CTLA-4 blockade. *J Immunol* 2005;175(11):7746–54.
50. Sarnaik AA, Yu B, Yu D, Morelli D, Hall M, Bogle D et al. Extended Dose Ipilimumab with a Peptide Vaccine: Immune Correlates Associated with Clinical Benefit in Patients with Resected High-Risk Stage IIIc/IV Melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):896–906.
51. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155–64.

52. Vitetta ES, Ghetie VF. Immunology. Considering therapeutic antibodies. *Science* 2006;313(5785):308–9.
53. Mehrishi JN, Szabo M, Bakacs T. Some aspects of the recombinantly expressed humanised superagonist anti-CD28 mAb, TGN1412 trial catastrophe lessons to safeguard mAbs and vaccine trials. *Vaccine* 2007;25(18):3517–23.
54. Schneider H, Downey J, Smith A, Zinselmeyer BH, Rush C, Brewer JM et al. Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4. *Science* 2006;313(5795):1972–5.
55. Bashey A, Medina B, Corringham S, Pasek M, Carrier E, Vrooman L et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;113(7):1581–8.
56. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;25:365(8):725–33.
57. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3(95):95ra73.
58. Fisher TS, Kamperschroer C, Oliphant T, Love VA, Lira PD, Doyonnas R et al. Targeting of 4-1BB by monoclonal antibody PF-05082566 enhances T-cell function and promotes anti-tumor activity. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(10):1721–33.
59. Melero I, Shuford WW, Newby SA, Aruffo A, Ledbetter JA, Hellstrom KE et al. Monoclonal antibodies against the 4-1BB T-cell activation molecule eradicate established tumors. *Nat Med* 1997;3(6):682–5.
60. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, Morgan RA, Dudley ME. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008;8(4):299–308.
61. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabo M, Moss RW. Interesting possibilities to improve the safety and efficacy of ipilimumab (Yervoy). *Pharmacol Res* 2012;66(2):192–197.
62. Sharkey RM, Goldenberg DM. Cancer radioimmunotherapy. *Immunotherapy* 2011;3(3):349–70.
63. Goldenberg DM, Sharkey RM, Paganelli G, Barbet J, Chatal JF. Antibody pretargeting advances cancer radioimmunodetection and radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(5):823–34.
64. Morse MA. Technology evaluation: ipilimumab, Medarex/Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Mol Ther* 2005;7(6):588–97.
65. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood* 1988;71(1):13–29.
66. Yuan J, Adamow M, Ginsberg BA, Rasalan TS, Ritter E, Gallardo HF et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *PNAS* 2011; 4;108(40):16723–8.
67. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wolins DS et al. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(6):755–60.

„...az idegen szó dédelgetése nem szókincsbeli gazdagodást, hanem éppen ellenkezőleg, szegényedést jelent. Egy sereg magyar szót hagyunk figyelmen kívül, mikor idegen szót használunk.”

Szabó T. Attila (1906–1987)

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A BRCA-gének mint a családi halmozódású emlő- és petefészekrák kóroki tényezői

JOÓ JÓZSEF GÁBOR DR.

Semmelweis Egyetem AOK, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

E-posta: joogabor@hotmail.com

■ BEVEZETÉS

A rosszindulatú daganatok a leggyakoribb halálokok között szerepelnek, 2004-ben világszerte kb. 7 millió ember halt meg daganatos betegség következtében; a jelenlegi irányzatok alapján 2015-ben ez a szám elérheti a 80 milliót (1). A nők halálát okozó daganatok kb. 16%-a az emlőből indul ki. Az összes újonnan kialakuló daganatos betegségnek több mint az ötöde emlődaganat. A betegség véletlenszerű és örökletes formája egyaránt ismert; mindkettő az örökítő anyag megváltozásával jár. Míg az első esetben a testi sejteket érő génhibák összegződése vezet az egészséges sejt rosszindulatú elfajulásához, addig az emlődaganatok örökletes formája esetén bizonyos gének öröklött hibái indítják el a rákképződést.

A családi halmozódást mutató emlődaganatokra a fiatalabb korban való előfordulás mellett – értelemszerűen – a családi halmozódás, a gyakran kétoldali megnyilvánulás, valamint a petefészekrák gyakori társulása jellemző. Elsőfokú rokonságban (anya-leány, leánytestvér) az emlődaganatban szenvedő beteg nőrokonánál az átlagos népességben észlelt kockázathoz képest 2–2,5-szer nagyobb valószínűséggel alakul ki hasonló betegség; ráadásul ez a kockázat annál nagyobb, minél fiatalabb a még nem beteg nő.

A családi halmozódást mutató emlő- és petefészekrákok közötti kapcsolatra már sok évvel ezelőtt felfigyeltek. *Mudersprach és munkatársai* (2), majd *Claus és munkatársai* (3) vizsgálatai bizonyították, hogy emlődaganatban szenvedő betegek elsőfokú rokonai között az átlagos népességben észlelthez képest csaknem kétszer gyakoribb a hámeredetű petefészekrák. Természetesen az összefüggés fordítva is megállja a helyét, vagyis a petefészekrákban szenvedő betegek elsőfokú nőrokonai között gyakoribb a rosszindulatú emlődaganat. *Mary-Clair King és kutatócsoportja* (4) 1992-ben igazolta, hogy a 17. kromoszóma hosszú karján (17q21.3) egy gén jelenléte egyértelműen összefügg a fiatal korban kialakuló emlődaganatra való hajlammal. Később *Wooster és munkatársai* (5) egy újabb locus (13q12-13) vonatkozásában igazoltak hasonló összefüggést.

E két felismerés a BRCA1- (17q21.3) és BRCA2- (13q12-13) gének azonosítását eredményezte, amelyek egyaránt fontosak mind az emlő- és petefészekrákra való együttes, illetve csak az emlődaganatra vonatkozó hajlam kialakulásában.

■ A BRCA-GÉNEK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

BRCA1-GÉN

A 17. kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő gén (17q21) 5592 kódoló nukleotidból, illetve 22 exonból áll, amelyek egy 1863 aminosavból álló fehérjét képeznek. Minthogy az emlő- és/vagy petefészekrákban szenvedő nők többségében a BRCA1-gén hibája igazolódott, világossá vált, hogy daganatgátló génről van szó. A BRCA1-gén vizsgálatai során 500-nál több olyan aminosavsorrend-változatot azonosítottak, amelyek kb. 80%-a ún. frameshift mutáció [frameshift mutáció: egy vagy több bázis beépülése (inzerciója) vagy elvesztése (deléciója) megváltoztatja a leolvasási keretet, vagyis a bázishármasok határait – az ilyen génhiba a láncvég irányába új aminosav-sorrendet okoz], amelyek a fehérjék kódolásának és ezzel a létrejött fehérjének a „megrovidülését” és működészavarát/-vesztését idézik elő. Az emlődaganatra való fogékonyság kialakulása során – feltehetően – az egyik (daganatgátló) BRCA1-allél inaktiválódása mellett a másik génváltozat „elveszik” az emlő szövetében. Az egyes génhibák előfordulási gyakorisága a különböző népességek nagy kockázatú családjában meglehetősen változatosak. Az egyes népcsoportokra jellemző, különösen gyakran előforduló BRCA1-BRCA2 génhibákat az adott közösségre jellemző, ún. „alapító mutációknak” nevezzük (1. táblázat), melyek vizsgálatának egyszerűsítésére hozták létre az ún. BRCAPRO-modellt, amelyet az európai ősökkel rendelkező askenázi zsidó közösség BRCA1/BRCA2 hibák vizsgálatainak részletes elemzése alapján alakítottak ki (6).

A génhibák ún. alapító hatása különösen jól vizsgálható az askenázi zsidó népességben. Ennek oka az, hogy e közösség Közép-Kelet-Európából (Németország, Lengyelország, Ukrajna, Oroszország stb.) származik, ám időközben a világban szétszóródva (Egyesült Államok, Izrael, Dél-Amerika, Ausztrália) kb. 10 milliós lélekszámmal van jelen. Az askenázi népességben

a BRCA1-gén hibáinak kb. 10%-a 185delAG-nek, illetve 5382insC-nek felel meg. Ha ehhez hozzávesszük a BRCA2-gént érintő 6174delT-eltérést, a népességben előforduló, ún. korai („early-onset”) emlődaganatos esetek kb. egynegyedének kórereditét azonosítottuk. Amennyiben a családi halmozódású

1. táblázat A legjelentősebb, ún. alapító génhibák európai és Európán kívüli népcsoportokban

Népcsoport	BRCA1-gén-mutáció	BRCA2-gén- mutáció
Askenázi zsidó	185 delAG 5832insC	
Izlandi		6174delT 995delG
Norvég	1675delA 816delGT 334delGT 1135insA	
Finn	IVS11 + 3A>G	9345 + 1G>A C7708T T8555G
Svéd	3171ins5	
Francia	3600del11	
Holland	2804delAA IVS12-1643del3835	5579insA 6503delTT
Olasz	5083del19	8765delAG
Francia-kanadai	C4446T R1443X	8765delAG 3398delAAAAG
Latin (Dél-Kalifornia)	S995X 2552delC	
Latin (Kolumbia)	3450delCAAG A1708E	3034delACAA
Afroamerikai	943ins10 1832del5 5296del4	IVS13 + 1G>A
Dél-afrikai	E881X	
Iraki/iráni zsidó	Tyr978X	
Kínai	1081delG	
Japán	Q934X L63X	5802delAATT
Maláj	2846insA	
Filippinó		4265delCT 4859delA 5454delC
Pakisztáni	S1503X	
Magyar	exon 2-mutáció exon 20-mutáció exon 5-mutáció	exon 11/6174delT exon 23/9326insA

eseteket vizsgáljuk, úgy e három alapító génhiba kóroki szerepe az esetek közel 70%-ában igazolható (7). E génhibák népességi gyakorisága 2,6%, amely 13-szor magasabb, mint az egyéb népcsoportoknál átlagosan igazolható 0,2%-os gyakoriság. További vizsgálatok tanúsága szerint az askenázi népcsoportban a 185delAG-hiba kifejeződése (penetranciája) nagyobb, mint a 6174delT-hibáé, vagyis a genetikai változatok daganatra hajlamosító hatása minden valószínűség szerint különböző.

Izlandon a BRCA2-gén 999del5-hibája a népesség kb. 0,4%-ában fordul elő, ám az emlő-, illetve petefészekrákos esetek kb. 8%-ának kialakulásáért felel. A norvég népességben a négy alapító mutáció (1675delA, 816del GT, 3347delAG és 1135insA) az összes BRCA1 génhibának csaknem 70%-a. Svédországban a leggyakoribb alapító mutáció a 3171ins5, amely az összes BRCA1/BRCA2 génhibának csaknem 70%-a; az emlő- és petefészekrákok kialakulásáért 70 éves korig az esetek 59, illetve 93%-ában tehető felelőssé. Hollandiában és Belgiumban a leggyakoribb alapító hibájának a BRCA1-gén 2804delAA változata tekinthető, amely az összes BRCA-géneket érintő hibák kb. 24%-át teszi ki, s amely feltehetőleg több mint 200 éve (32 generáció) jelen van e közösségek genetikai anyagában. Magyarországon a BRCA-gének ún. alapító eltérései a következők (8):

- BRCA2 gén exon 11/6174delT;
- BRCA2 exon 23/9326insA;
- BRCA1 exon 2-hiba;
- BRCA1 exon 20-hiba;
- BRCA1 exon 5-hiba.

Számos tanulmányban vizsgálták, hogy a BRCA1-gén hibáit hordozó nőknél milyen eséllyel alakulhat ki rosszindulatú emlődaganat; 80 éves korig ennek az esélye nagyjából 80–85%-ra tehető. Abban az esetben, ha valamely betegnek már volt emlőrákja, az ellenoldali elváltozás kialakulásának valószínűsége 50 éves korig 50, míg 70 éves korig 65% körüli (9). A petefészekrákot illetően, BRCA1-gén hibája esetén 80 éves korig a rosszindulatú daganat kialakulásának kockázata kb. 60%, ugyanakkor az átlagos népességi kockázat mindössze 1%. Megjegyzendő, hogy a BRCA1-gén hibája férfiakban is hajlamosít bizonyos rosszindulatú daganatok kialakulására; a vastagbélrák 70 éves korig kb. 6–7, míg a dűlmirigyrák kb. 5–6%-os valószínűséggel alakul ki (2. táblázat). Az eltérés

2. táblázat A BRCA1/BRCA2 génhiba-hordozóinak kockázata nem emlő-, illetve petefészek-daganatra vonatkoztatva (12)

Gén	Daganat	Relatív kockázat
BRCA1	vastagbél	3,30
	dűlmirigy	4,11
BRCA2	gyomor	2,59
	hasnyálmirigy	3,51
	epehólyag	4,97
	melanoma	2,58
	dűlmirigy	4,65

gének belüli elhelyezkedését illetően megfigyelték, hogy a gén 3' vége felé eső harmadban található génhibák esetén petefészekrák ritkábban alakul ki, mintha az a gén más területén van.

BRCA2-GÉN

A BRCA2-gén a 13. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (13q12-13); 11 385 kódoló nukleotidból, valamint egy 3418 aminosavból álló fehérjét képező 27 exonból épül fel (10). A BRCA2 a korábban leírt génektől teljesen eltérő szerkezetű; az általa kódolt fehérjének semmilyen korábban ismert funkcionális része nincs. A génnek idáig közel 300 eltérését fedezték fel, ám ezek nagy részének kóroki szerepe nem igazolódott. A BRCA2-gén hibája 80 éves korig a rosszindulatú emlődaganat kb. 80, míg a rosszindulatú petefészek-daganat kb. 25–30%-os kockázatát jelenti. Miként a BRCA1-gén esetén, itt is – bár kisebb mértékben – egyéb rosszindulatú daganatokra való fokozott hajlam jelenik meg. A BRCA2-gén hibájához kötődve nagyobb gyakorisággal fordul elő férfiak emlőrákja (5). Ami a petefészekrák kialakulását illeti, a BRCA2-gén hibáinak kóroki szerepe minden valószínűség szerint csekélyebb, mint a BRCA1-géné: 50 éves korig a petefészekrákban szenvedő nők kb. 3%-ában azonosítható BRCA2-génhez kötődő kóroki háttér (11).

■ A BRCA-GÉNEKEN KÍVÜLI GENETIKAI TÉNYEZŐK A CSALÁDI HALMOZÓDÁSÚ EMLŐ- ÉS PETEFÉSZEKRÁK HÁTTERÉBEN

Ford és munkatársai (12) 1998-as kutatásai azt igazolták, hogy a családi emlőrák 52%-ában a BRCA1-, míg 35%-ában a BRCA2-gén áll a háttérben. Ez alól kivételt jelentenek azok a családok, ahol a rosszindulatú emlődaganat férfiaknál fordult elő, mivel ezekben az esetekben a BRCA2-gén érintettsége gyakoribb. Előfordul ugyanakkor, hogy emlőrákra nézve nagy kockázatú családokban sem a BRCA1-, sem a BRCA2-génhez kötődő terheltség nem igazolható; ezekben az esetekben más genetikai tényezők kóroki szerepére derülhet fény.

A BRCA1- és BRCA2-géneken kívül az emlődaganat kialakulásának nagyobb kockázata társítható a Tp53- (PTEN) (locus: 19p13.3), valamint a CDH1-génekhez (locus: 16q22.1). Méréskeltebb kockázatemelkedés a PALB2- (locus: 16p12.2), BRIP1- (locus: 17q22.2) és ATM-génekhez (locus: 11q22.3) kapcsolható. A kevésbé megnyilvánuló, nagyobb kockázatú gének közül a CASP8 (locus: 2q33.1), az FGFR2, a TOX3 (locus: 16q12.1), valamint a MAP3K1 (locus: 5q11.2) érdemel említést.

■ A BRCA-GÉNEKHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

A BRCA1-GÉNHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

Az örökletes emlődaganatok általában súlyosabbak, mint a véletlenszerű esetek (13-14). Eisinger és munkatársai 1996-ban közzétett vizsgálatai eredményei nagyobb esetszám alapján a BRCA1-gén hibájához köthető esetekben súlyosabb (többnyire grade III. besorolású) folyamatot igazoltak, mint a szokványos elváltozásoknál. Ezt erősítették meg Marcus és munkatársai (14) vizsgálati eredményei is, azzal a kiegészítéssel, hogy a

BRCA1-gén-hibával társult daganatok többször voltak kevésbé elkülönültek, mint az ellenőrző csoport véletlenszerűen beválasztott eseteiben. A *Breast Cancer Linkage Consortium* (15) által szervezett nagy, többközpontú tanulmány arról számolt be, hogy míg a nem specifikus ductalis emlőrák előfordulása a BRCA1-gén-hibához kötődő, illetve véletlenszerű esetekben gyakorlatilag megegyezett, addig az ún. velős rákok a genetikai háttérű esetekben gyakoribbak voltak. A helyi lobularis és ductalis rákoknál a BRCA1-gén hibája ritka.

A BRCA2-GÉNHEZ KÖTÖDŐ EMLŐDAGANATOK

Ellentétben a BRCA1-génnel foglalkozó tanulmányok számával, a BRCA2-gén hibáit feldolgozó vizsgálatok száma meglehetősen szűkös, ráadásul a közzétett eredmények is időnként egymásnak ellentmondóak. Marcus és munkatársai (14) korábban említett vizsgálatai a BRCA2-gén hibáihoz kötődő esetekben kevésbé áttörőképes, csekélyebb elkülönültséget igazoltak, mint BRCA1-génhiba esetén, ugyanakkor Agnarsson és munkatársai (16) izlandi népességen végzett vizsgálatai ennek lényegében az ellentétét bizonyították.

Míg a BRCA1-génhez köthető esetekben a rosszabb differenciáltság a három vizsgált tényező egyidejűleg magasabb pontszámértékéhez köthető, addig a BRCA2-génhez kötött esetekben kizárólag a csatornaképződés „kap” nagyobb pontszámot, mint a véletlenszerű (ellenőrzött) esetekben, a többalakúság (pleiomorphismus) foka, illetve az osztódási arány érdemi eltérést a két csoportban nem mutat.

Ami a helyi daganatokat illeti, a tejjárat daganatai egyformán fordulnak elő BRCA2-gén-mutációhoz kapcsolódó, illetve véletlenszerű esetekben. A hámbeli lebenyrák gyakrabban fordul elő a véletlenszerű esetekben, mint azokban, amelyekben a BRCA2-gén mutációja figyelhető meg.

A BRCA1- ÉS BRCA2-GÉNHEZ TÁRSULÓ EMLŐDAGANATOK MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

Az emlődaganatok ösztrogénjelfogóinak (estrogene receptor – ER) évtizedekkel ezelőtti (1960) felfedezése kórjólzeti és előrejelző szempontból jelentős jelzővel bővítette a kórismzési lehetőségeket (17). Minthogy az előrehaladott (és rosszszul elkülönült) daganatokhoz többnyire az ösztrogénjelfogók (ER- α ; ER- β) kisebb száma társul, igazolódott, hogy a BRCA-gén-hibákhoz társuló rákoknál gyakoribb az ún. ösztrogénjelfogó-negatív állapot (18), mint a nem örökítőknél. Az ösztrogénjelfogók tényleges szerepe a hozzájuk kapcsolódó gének gerjesztésében rejlik. A BRCA-gén hibáihoz társuló emlődaganatokban a progeszteronjelfogók (PgR), illetve az ún. PS2-fehérje kifejeződése összefügg az ösztrogénjelfogók átírási (transzkripciós) tevékenységével, vagyis a kórjólzeti pontosabb meghatározását teszik lehetővé, mintha azt csak az ösztrogénjelfogók tulajdonságára, helyzetére alapoznák (19).

A HER2/neu (c-erb-B2) az EGF-fel (epidermal growth factor) egy csoportba tartozó tirozinkinázjelfogó. Jelenléte általában

kedvezőtlen kórjóslatra utal; az előrehaladott (rosszul elkülönült) emlőrákok kb. 20–30%-ában fokozott kifejeződése figyelhető meg. A HER2/neu-állapot általában a daganat ösztrogénellenes, illetve sejtpusztító kezeléssel szembeni érzékenységről is árulkodik. A HER2/neu-fehérjével szemben 1999-ben létrehozott egy sejtvonalból származó ellenanyag, a Herceptin nagy figyelmet kapott, mint a kezelés egyik lehetséges új és hatékony eszköze (20). Az elmúlt években végzett vizsgálatok alapján a HER2/neu-receptorra „épülő” kórismézési és kezelési lehetőségek igen óvatos derűlátásra adnak csak okot. Szemben a korábban közölt, sokat ígérő vizsgálati eredményekkel (18, 20): egyes kutatócsoportok megkérdőjelezték a HER2/neu-állapot egyértelmű fajlagosságát a családi halmozódású emlőrák vonatkozásában (21). Abban az esetben, ha a vizsgált daganat ER, PgR, illetve HER2/neu szempontjából egyaránt negatív, ún. háromszoros negatív tumorról beszélünk (triple negative tumour) (22). Ennek előfordulása az említett csoportban meglehetősen ritka.

■ A BRCA-GÉNEKHEZ KÖTŐDŐ PETEFÉSZEKRÁK

Több vizsgálat valószínűsítette, hogy a családi halmozódást mutató petefészekrák átlagosan kb. 5 évvel korábban alakul ki, mint a nagyobb populációkban előforduló petefészekrák. További kutatási eredmények annak a lehetőségét is felvetették, hogy a BRCA1-gén hibáját hordozó betegekhez képest a BRCA2-gén-mutációt hordozó nőkben néhány évvel később lehet petefészekrák kialakulására számítani. Egyes vizsgálatok tanúsága szerint a BRCA-gén hibáihoz köthető petefészekrák csak igen ritkán alakul ki 45 évnél fiatalabb életkorban, noha ezt számos kutató megkérdőjelezi.

A családi halmozódású petefészekrákok szövettani típusokat tekintve leggyakrabban szemölcsös (papillaris) savós (serosus) mirigyrákok, ritkábban nyákos (mucinosus) vagy határeseti (borderline) daganatok. Bizonyos tanulmányok szerint a nyákos jellegű daganatok számottevően gyakoribbak a véletlenszerű, mint a családi halmozódású eredetű petefészekrákok esetén (23). A BRCA2-gén mutációit hordozó betegekben a daganat szövettani típusai nagyjából hasonló eloszlást mutatnak, mint amilyen a BRCA1-gén hibái esetén megfigyelhető (24).

A BRCA1- ÉS BRCA2-GÉNHEZ KÖTŐDŐ PETEFÉSZEKRÁK MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

A BRCA1-gén mutációjához társuló petefészekrákok csaknem négyszer gyakoribbak, mint a BRCA2-gén-hibához társulók (25). BRCA1-gén-mutációhoz társulóan a hámeredetű petefészekrákok mind az öt altípusa (1. savós daganatok; 2. nyákos daganatok; 3. méhnyálkahártya-szerű daganatok; 4. előveseszerű/világossejtes daganatok; 5. Brenner-tumorok) előfordulhat, sőt, még olyan ritka szövetszerkezetű daganatok is társulhatnak e genetikai változathoz, mint a rosszindulatú, átmeneti sejtes daganat (26). A szakirodalom egységesnek tekinthető abban, hogy a BRCA1-génhez kapcsolt világossejtes és méhnyálkahártya-szerű petefészek-daganatok előfordulási

gyakorisága nagyjából megfelel az e daganattípusok véletlenszerű esetek kapcsán igazolható előfordulásnak (26). Az ilyen jellegű vizsgálatok kivitelezését ugyanakkor nehezíti, hogy bizonyos esetekben a hámeredetű (epithelialis) petefészekrákok szövettani besorolása meglehetősen bizonytalan; *Pharoah és munkatársai* (27) vizsgálatai BRCA1-gén-hiba esetén a daganatok 59%-át, míg BRCA2-gén-hiba esetében 36%-át nem találta egyértelműen besorolhatónak, vagyis ezekben az esetekben a daganatok „osztályozatlan” elváltozásnak minősültek.

Abban csaknem minden közlemény megegyezik, hogy a leggyakoribb családi halmozódású petefészekrák a szemölcsös savós mirigyrák (adenocarcinoma). Azt is valószínűsítik, hogy e szövettani forma valamivel gyakrabban fordul elő BRCA-gén-hibához társultan, mint véletlenszerűen. Ugyanakkor a nyákos petefészekrákok inkább véletlenszerűen fordulnak elő (26, 28).

A BRCA2-gén-hibához társulva petefészekrák előfordulására lényegesen ritkábban lehet számítani; amennyiben mégis, leginkább szemölcsös-savós daganat előfordulására van esély.

■ AZ EMLŐRÁK SZÜRÉSE A TELJES NÉPESSÉGBEN, ILLETVE A NAGY KOCKÁZATÚ CSOPORTOKBAN (BRCA-GÉN-HIBÁT HORDOZÓ NŐK)

A 40 év feletti nők egy-másfél évente történő mammográfiás (alacsony sugárterheléssel járó emlőrontgen-) szűrése javasolt, noha költséghatékonysági szempontból ez erősen kérdéses. E szűrőmódszer gazdaságossági szempontból elsősorban a változó kor utáni időszakban tűnik hatékonynak. Azzal is tisztában kell lenni, hogy az alacsony sugárterheléssel járó emlőrontgen-szűrés hatékonysága nem 100%-os, vagyis negatív lelet birtokában sem zárható ki teljes biztonsággal a rosszindulatú emlődaganat fennállása; ez főleg a genetikai szempontból nagy kockázatú, BRCA-gén-hibát hordozó nők számára döntő fontosságú. Ennek megfelelően az emlőrontgen-szűrés elsősorban a változó korhoz közelítő és átlagnépességi kockázattal rendelkező nők tekintetében lehet hatékony.

Pozitív családi kórelőzmény esetén a szűrendő csoport fiatalabb. BRCA-gén-hibát hordozó nők esetén a rendszeres szűrés a 30. életévtől kezdődően tanácsos. Minthogy az e csoportba tartozó nők csaknem felénél az 50. életévig rosszindulatú emlődaganat fejlődik ki, a szoros követés és a rendszeres ellenőrzés feltétlenül indokolt (3. táblázat).

Rosszindulatú emlődaganat szempontjából a nők kockázatait tekintve három csoportba oszthatók (29):

Átlagos kockázatú nők: sem a családi, sem a saját előzményben a betegségre hajlamosító tényező nem azonosítható.

Ajánlás: 40 éves életkor felett évente egy alkalommal emlőrontgen-vizsgálat; az emlő rendszeres önvizsgálata mellett. Egészséges életmód, továbbá az elhízás, túlzott alkoholfogyasztás, dohányzás kerülése.

3. táblázat Szűrővizsgálati ajánlások BRCA-gén-hibát hordozó nők számára (10)

Vizsgálat	Gyakoriság	Hány éves kortól javasolt?
Emlőrák		
Az emlő önvizsgálata	havonta egyszer	20–25 éves kortól
Klinikai (orvosi) emlővizsgálat	4–6 havonta	25 éves kortól
Emlő-röntgenvizsgálat	6–12 havonta	25–30 éves kortól
Emlő-ultrahangvizsgálat	egyéb leletek függvényében	
Emlő-MRI	egyéb leletek függvényében	
Petefészekrák		
Nőgyógyászati (bimanualis) vizsgálat	évente egyszer	szexuális aktivitás kezdetétől
TVS (transvaginalis, hüvelyen keresztüli) ultrahangvizsgálat és Doppler-vizsgálat	6–12 havonta	25–35 éves kortól
A szérum-CA125-szint meghatározása	6–12 havonta	25–35 éves kortól

Nagy kockázatú nők:

- két vagy több elsőfokú rokon, akinél rosszindulatú emlődaganatot kórisméztek,
- egy rokon, akinél fiatal életkorban (40 év alatt) kórismézték a betegséget,
- háromnál több érintett családtag (akár távolabbi rokonok),
- hormonpótló kezelés 10 évnél hosszabb időn keresztül,
- saját kórelőzményben nem típusos tejjárat-szövetszaporo-dás vagy hámbeli lebenyrák (LCIS) egyebekben negatív családi előzmény mellett.

Ajánlás: tünetmentes esetekben az emlő rendszeres önvizsgálatán túl 40 éves életkor felett évenként 1 alkalommal, többszörösen terhelő családi előzmény esetén 40 éves kor felett pedig 6 havonta emlőrontgen-vizsgálat.

Igen nagy kockázatú nők:

- BRCA-gén-hibát hordozók,
- saját előzményben nem típusos tejjárat-szövetszaporo-dás vagy hámbeli lebenyrák (LCIS),
- nagyobb mennyiségű besugárzás (pl. kezelési céllal),
- családban BRCA-gén-hibát hordozó állapot (a nőnél nem történt vizsgálat).

Ajánlás: a 30. életév után félévente szakorvosi kontroll, amelynek keretében a tapintásos vizsgálaton kívül emlő-röntgen-vizsgálat, esetleg MRI indokolt. Igazolt BRCA-gén-hibát hordozó állapot esetén a beteg részletes tájékoztatása az esetleges sebészi megelőző kezelés lehetőségeiről. A családterv mielőbbi lezárásának szükségességéről való tájékoztatás.

GENETIKAI ELEMZÉS; A GÉNHIHABORDOZÓ ÁLLAPOT VALÓSZÍNŰSÉGE

A mellrák előfordulási valószínűségét illetően a legpontosabb kockázatbecslés a BRCA1-, BRCA2-gének hibáinak

vizsgálatával végezhető el. A génhibahordozó állapot pontos megállapítása nemcsak a kórképben érintett, hanem az attól mentes családtagok kockázatának méréséhez is jelentős mértékben járul hozzá. A BRCA-gének öröklött hibái – függően a népességtől, illetve az adott család főbb jellemzőitől – 40–85% közötti kockázatot jelentenek emlőrák kialakulására (30). A rosszindulatú petefészek-daganat kialakulására inkább a BRCA2-, míg a férfiak rosszindulatú emlődaganatára inkább a BRCA1-gén hibái hajlamosítanak (31). Egy emlődaganatra nézve a terhelő előzményű család génhibát nem hordozó tagjának az adott népességre (európai ország esetén) jellemző, kb. 7–12%-os kockázattal kell számolnia.

A legtöbb ország klinikai genetikai gyakorlatában a BRCA-gén-hibák szűrését valamilyen, az átlagos népesség kockázatát meghaladó veszélyességi tényező birtokában javasolják. A kis kockázatú családokból származó betegek esetén a szűrés ritkán ad pozitív eredményt, ugyanakkor a negatív szűrési eredmény sem feltétlenül nyújt valós képet az emlő- és/vagy petefészekrák tényleges kockázatáról (32). Génhibahordozó állapot gyakrabban áll fenn akkor, ha a családban előfordult 50 éves kor alatt emlőrák. Ugyancsak valószínűbb azokban az esetekben, amelyekben az emlődaganathoz petefészekrák is társult, illetve ha az emlőrák férfiban fordul elő. A családfelemzés segít a génhiba előfordulási valószínűségének megbecslésében. Ezen állítást támasztják alá azok a többközpontú tanulmányok, amelyek terhelő családi előzménnyel rendelkező nők génhibahordozó állapotának valószínűségét nagy esetszámú népességi mintákhoz hasonlították (33). Az ún. Easton-modell szerint a rosszindulatú emlődaganatra való hajlalmot egy autoszomális domináns allél közvetíti, amelynek össznépességi előfordulása 0,0033, s ennek megfelelően 70 éves életkorra a betegség 67%-os esélyét valószínűsíti (30). A Narod-modell 70 éves korban az emlőrák kapcsán 71%-os, míg a petefészekrák vonatkozásában 42%-os előfordulási kockázatot valószínűsít (33).

A BRCA-GÉN-HIBÁT HORDOZÓ ÁLLAPOT ELŐFORDULÁSÁNAK ISMÉTLŐDÉSE KÜLÖNBÖZŐ NÉPESSÉGEKBE; MEGNYILVÁNULÁSVÁLTOZÁS

Izlandon a családi halmozódást mutató emlődaganat kapcsán mindkét BRCA-génben 1-1 hiba előfordulását észlelték nagyobb gyakorisággal. A BRCA1-gén 17. exonjában egy ritka, ún. splice-mutáció fordul elő, amely a fehérjeszerkezetben egy aminosavnyi változást (D1692→N) idéz elő (34). A BRCA2-gén esetén a 99del5 génhiba érdemel említést, amely a 9. exonban a 999. nukleotidnál kezdődő törlés (delécio), amely ugyancsak a kódolt fehérje szerkezetének megváltozásához vezet. Ez utóbbi génhiba az izlandi nők kb. 6–8%-ában mutatható ki, míg az emlőrákban megbetegedett 40 évesnél fiatalabb nőkben előfordulása csaknem 25% (35). Az Izlandon előforduló családi halmozódást mutató emlőrákos megbetegedések hátterében csaknem 40%-os előfordulási gyakorisággal valószínűsíthető e két génhiba valamelyike. *Tryggvadottir és munkatársai* (34) vizsgálataikkal igazolták, hogy 1921 és

2001 között e két génhiba előfordulási gyakorisága az izlandi népességben közel 4-szeresére nőtt, miközben a mellrák kapcsán megfogalmazható halálozási arány csupán megduplázódott (34). E megfigyelés alapján igazolták, hogy a BRCA-gén-hibák vonatkozásában végzett statisztikai elemzésekben a változó megnyilvánulás lehetőségével mindig számolni kell.

King és kutatócsoportja (36) 2003-ban a New York-i askenázi zsidó közösség vizsgálata során igazolta, hogy – miközben a BRCA-gén hibáját hordozó állapot tekintetében jelentéktelen változás figyelhető meg az új esetek előfordulásának gyakoriságában – az 1940 után született génhibahordozó nők esélye az emlőrákra döntően nagyobb, mint az idősebbek esetén.

A legnagyobb ázsiai népességet illetően, míg a kínai és indiai népességben a BRCA1- és BRCA2-géneket érintő változások lényegében egyforma gyakorisággal fordultak elő, addig Malaysiában a BRCA2-gén hibái számottevően magasabb gyakoriságot mutattak, mint a BRCA1-gén-hibák (37).

Ahogy korábban említettük, a megnyilvánulás alakulásának figyelembe vétele érdemben befolyásolhatja a BRCA-gének hibaelemzése alapján született statisztikai eredmények magyarázatát. A BRCAPRO számítógépes program népességre fajlagos formában ad módot a megnyilvánulásértékek változásának vizsgálatára, s ezzel a családi halmozódású emlő- és petefészekrák tekintetében még pontosabb eszköz a kockázatbecslésre (38).

■ A BRCA-GÉN-HIBA KAPCSÁN KIALAKULÓ EMLŐRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

ELSŐDLEGES EMLŐRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

Életmódbeli szempontok A hagyományos és széles körben ismert életviteli tanácsokon (zsírszegény, rostgazdag táplálkozás, dohányzás mellőzése, rendszeres testmozgás stb.) túl, a BRCA1-, BRCA2-gén-hibát hordozó nők esetében néhány egyedi szempont van, amelyek a nem családi halmozódású emlő- és petefészekrák tekintetében nem fogalmazhatók meg. Míg az előzményben előforduló várandósság az átlagos népességben valamelyest csökkenti az emlőrák kialakulásának valószínűségét, addig BRCA-gén-hibát hordozók esetén – mérsékeltén bár, de – növeli azt (39). Az emlőrák kialakulására hajlamos nők körében a dohányzás kismértékben csökkenti a betegség létrejöttének esélyét (40). Érdekes, hogy ugyanezen „fordított hatást” a méhnyálkahártya és a pajzsmirigy rákja kapcsán is észlelték (41).

A változókorban levő nők hormonpótló kezelésének (hormonal replacement therapy – HRT) hatása ugyancsak nem egyértelmű. Az általános népességet tekintve, az 5 évnél hosszabb ideig alkalmazott hormonpótló kezelés mérsékelt, de meghatározó (szignifikáns) mértékben emeli az emlőrák kialakulásának kockázatát (42). BRCA-gén-hibát hordozó nők körében a HRT hatása ismeretlen, egyértelmű adatok nem állnak rendelkezésre.

Ezzel együtt melldeganatra való genetikai hajlam esetén a hormonpótló kezelés nagyon alapos megfontolása javasolt.

Gyógyszeres megelőzés (kemoprevenció) Számos tanulmány vizsgálta már az belső és külső ösztrogénhatást az emlődegenat kialakulására és növekedésére; ezek szinte kivétel nélkül arra a következtetésre jutottak, hogy szoros összefüggés állhat fenn az ösztradiol hatása és a BRCA1 és BRCA2 gének hibája által kialakult genetikai hajlam megvalósulása között (43, 44).

A nemszteroid ösztrogénellenes hatású tamoxifent 1966-ban fejlesztették ki, az emlőrák bizonyos eseteinek kezelésében hatásosságát 1973-ban igazolták (45). Az is hamar világossá vált, hogy az ösztrogénjelfogó-pozitív emlőrákban szenvedő betegek azok, akiknek kezelésében a tamoxifen valóban hatékony lehet. Az *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (46) által 1998-ban közölt nagy esetszámot feldolgozó elemzés igazolta, hogy kiegészítő kezelésként alkalmazva a tamoxifen 2-5 évvel növeli az emlőrákos betegek túlélési idejét. Ugyanezen tanulmány azt is bizonyította, hogy a gyógyszer alkalmazása csaknem 50%-kal csökkentette a 10 éven belüli kiújulás valószínűségét. Ez alapján világszerte számos intézetben kezdték a tamoxifent megelőző kezelésként alkalmazni (47). Természetesen az a kérdés is rövid időn belül megfogalmazódott, vajon gyakorol-e a tamoxifen bármilyen megelőző hatást azon esetekben, ahol az emlőrák kialakulására nézve (azonosított BRCA1- vagy BRCA2-gén-hiba miatt) örökletes hajlam áll fenn? Az egyik legnagyobb esetszámú tanulmányt e témában, 2001-ben *King és munkatársai* (36) közzölték, akik arra a következtetésre jutottak, hogy a tamoxifen BRCA1-gén mutációja esetén nem befolyásolja a kórkép kifejlődésének valószínűségét, ám BRCA2-gén-hiba mellett csökkentheti annak kialakulási kockázatát. E megfigyelést támasztja alá *Karp és munkatársai* (48) 1997-es tanulmánya is, amely szerint a BRCA1-gén-hiba talán kialakult daganatok között az ösztrogénjelfogó-negatív állapot számottevően gyakoribb, mint a BRCA2-gén-mutációhoz köthető esetekben. Mindezek dacára a tamoxifen egyértelmű megelőző hatását a BRCA-gén-mutációkhoz kötődő emlőrák vonatkozásában nem sikerült igazolni.

A raloxifent a klinikumban elsődlegesen a posztmenopauzában levő nők csontritkulásának kezelésére használták. A szer – mint ún. szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (selective estrogen receptor modulator – SERM) – alkalmazása során világossá vált, hogy a csontritkulás és szövődeményei megelőzésén túl érdemben csökkentheti az emlőrák előfordulását is (49).

Sebészi megelőzés A megelőző céllal végzett emlőeltávolítás napjainkban is vita tárgyát képezi, mivel a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak. Az egyik legnagyobb, a megelőző mastectomia (melleltávolítás) hatását elemző tanulmányt az amerikai Mayo Klinika szakemberei közzölték, akik az 1960 és 1993 közötti időszakból összesen 639 nőnél az emlőrákra nézve mérsékelt vagy kifejezett kockázatemelkedés miatt (családi előzmény alapján) végzett műtéti emlőeltávolítás

hatékonyaságát elemezték (50). Átlagosan 14 éves követési időszak mellett a kockázatszökkenés a közepes kockázatu csoportban (425 beteg) 89,5%-nak, míg a nagy kockázatu csoportban (214 beteg) 92%-nak bizonyult. A halálozási mutatók csökkenése az első betegcsoportban 100%-nak, az utóbbiban 94%-nak adódott. BRCA-gén-hiba esetén megelőző műtétként az irodalom elsősorban a teljes emlőeltávolítást javasolja, elsősorban azért, mert e műtétnél a teljes mirigyállományt eltávolítják, ellentétben a nem teljes (subtotalis) műtéti eljárásokkal, amelyek az emlőszövet kisebb-nagyobb részének megkímélésével járnak (51).

Hosszú ideje ismert, hogy a petefészek eltávolítása csökkenti az emlőrák előfordulásának valószínűségét (52). Több tanulmány azt is megerősítette, hogy BRCA-gén hibáját hordozó állapot esetén a 40. életév előtt végzett, megelőző petefészek-eltávolítás akár 60%-kal is csökkentheti az emlődaganat kialakulásának valószínűségét. Minden esetleges pozitív hatást figyelembe véve is nagy körültekintéssel kell mérlegelni a megelőző sebészi beavatkozás elvégzését, hiszen a beteget a műtét következményei kapcsán érő lelki terhelés rendkívül nagy lehet (53). Ennek megfelelően csak igen kifejezett genetikai kockázat esetén, nagyon alapos tájékoztatást követően tanácsos a műtét elvégzése.

MÁSODLAGOS EMLŐRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

Az irodalom a BRCA-gén-hibát hordozó, korábban emlőrákban megbetegedett nők esetén a daganat ismételt kialakulását az ellenoldali emlőben sokkal valószínűbbnek tartja, mint a korábban érintett oldalon. Ennek megfelelően tehát, ha egy beteg kórelőzményében 50 éves életkora előtt emlőrák fordult elő, megfontolandó az ellenoldali emlő megelőző jellegű eltávolítása (15).

■ A BRCA-GÉN-HIBA KAPCSÁN KIALAKULÓ ELSŐDLEGES PETEFÉSZEKRÁK KIALAKULÁSI KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSE

A gyógyszeres kezelés lehetősége A fogamzásgátló tablettákkal kapcsolatban régóta bizonyított, hogy a petefészekrák kialakulásának valószínűségét csökkentik. Ugyanez a hatás a BRCA-gén-hibát hordozó nők körében is igazolódott, ráadásul az is világossá vált, hogy minél hosszabb a fogamzásgátlás alkalmazása, annál jobb a megelőzés hatékonysága (54). Egyes tanulmányok a szájon át szedhető fogamzásgátlók kismértékű, emlődaganat kialakulási valószínűségét növelő hatásáról számoltak be. E kockázatemelő hatás – noha egyértelműen nem bizonyították – feltételezhető BRCA-gén-hibát hordozó nők esetén is. Így BRCA1-, illetve BRCA2-gén-hibát hordozó nők esetén a hormonális fogamzásgátlás a megelőzés eszközeként szóba jön ugyan, ám az emlőrák kapcsán valószínűsíthető kockázata miatt alapos megfontolást igényel.

Sebészi megelőzés Mivel – ellentétben az emlőrákkal – a petefészekrák esetén hatékony szűrőműszerek nem állnak rendelkezésre, a megelőző sebészi kezelés realitásos kezelési

lehetőséget jelent, mint az emlő megelőző jellegű eltávolítása. Az eljárás hasmetszés és hastükrözés útján egyaránt elvégezhető. Tekintettel a műtét megelőző jellegére, az utóbbit kell előnyben részesíteni. A beavatkozás során eltávolított petefészek-alapos szövettani vizsgálata javasolt. A műtét legmegelőzőbb időpontja a 35. életév után – a családterv lezárultával –, még lehetőleg a 45 éves életkor előtt van. A beavatkozás korai vérzésmaradást idéz elő, ennek megfelelően az esetleges ilyen jellegű szövödmények teszik a műtét javallatát különösen megfontolandóvá.

Egyes intézetekben a megelőző jellegű petefészek-eltávolítás mellett méheltávolítást is javasolnak, mivel hormonpótló kezelés esetén a progeszteron adása szükségtelemmé válik, s nem kell számolni a méhestrák kialakulásával sem.

Érdekes módon néhány tanulmány igazolta, hogy a petevezetékek lekötése szintén csökkenti a petefészekrák kialakulásának valószínűségét, különösen akkor, ha 30 éves életkor előtt történik (55). Ez a hatás a BRCA1-gén-hibát hordozó nők esetén szintén igazolódott, ugyanakkor a beavatkozás BRCA2-hémutációt hordozó állapot esetén nem volt hatással a petefészekrák kialakulásának valószínűségére.

IRODALOM

1. World Health Organization. World Health Organization Statistics, 2008.
2. Mundersprach LI. In: Cameron RB (ed.). Practical Oncology. London: Prentice-Hall International, 1995.
3. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the Cancer and Steroid Hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232–242.
4. Hall JM, Friedman L, King MC, et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet* 1992;50:1235–1242.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789–792.
6. Huo D, Senie RT, Daly M, et al. Prediction of BRCA mutations using the BRCAPRO model in clinic-based African-American, Hispanic and other minority families in the United States. *J Clin Oncol* 2009;27:1184–1190.
7. Johannesdottir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, et al. High prevalence of the 995del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996;56:3663–3665.
8. www.matud.iif.hu/05aug/08.html
9. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1980–1995.
10. Chappuis PO, Foulkes WD. Management of BRCA1/2 mutation carriers. In: Morrisson PJ, Hodgson SV, Haites NE (eds.). *Familial Breast Cancer and Ovarian Cancer*. Cambridge University Press, UK, 2002;237–274.
11. Peto PJ, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943–949.
12. Ford D, Easton DF, Stratton MR, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–689.
13. Edwards E, Yearwood C, Sillibourne J, et al. Identification of a de novo BRCA1 mutation in a woman with early onset bilateral breast cancer. *Fam Cancer* 2009;8:479–482.

14. Marcus JN, Watson P, Page DL, et al. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996;77:697–709.
15. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310–1316.
16. Agnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, et al. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:121–127.
17. Skliris GP, Leygue E, Curtis-Snell L, et al. Expression of oestrogen receptor-beta oestrogen receptor alpha negative human breast tumors. *Br J Cancer* 2006;95:616–626.
18. Johansson OT, Idvall I, Anderson C. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:362–371.
19. Ioakim-Liossi A, Karakitsos P, Markopoulos C, et al. Expression of P2-protein and estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. *Acta Cytol* 1997;41:713–716.
20. Ross JS, Fletcher JA. HER2/neu (c-erb-B2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1999;112(1 Suppl):S53–S67.
21. Arnes JB, Trute L, White D, et al. Distinct molecular pathogenesis of early-onset breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation-carriers: a population-based study. *Cancer Res* 1999;59:2011–2017.
22. Silva E, Gatalica Z, Snyder C, et al. Hereditary breast cancer: Part II. Management of hereditary breast cancer: implications of molecular genetics and pathology. *Breast J* 2008;1:14–24.
23. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2002;85:9–17.
24. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Canc Res* 2004;10:2473–2481.
25. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260–2265.
26. Werness BA, Ramus SJ, Whitemore AS, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Hum Pathol* 2000;31:1420–1424.
27. Pharoah PDP, Easton DF, Stockton DL, et al. Survival in familial BRCA1-associated and BRCA2-associated epithelial cancer. *Cancer Res* 1999;59:868–871.
28. Aida H, Takakuwa K, Nagata H, et al. Clinical features of ovarian cancer in Japanese women with germline mutations of BRCA1. *Clin Cancer Res* 1998;4:235–240.
29. Willey SC, Cocilovo C. Screening and follow-up of the patient at high risk for breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:1404–1416.
30. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52:679–701.
31. Stratton MR. Recent advances in understanding of genetic susceptibility to breast cancer. *Hum Mol Genet* 1996;5:1515–1519.
32. Hopper JL, Southey MC, Dite GS, et al. Population-based estimate of average age-specific cumulative risk of breast cancer for a defined set of protein-truncating mutations in BRCA1 and BRCA2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:741–747.
33. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665–676.
34. Tryggvadottir L, Sigvaldason H, Olafsdottir, et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920–2000. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:116–122.
35. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet* 1998;352:1337–1339.
36. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA 1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643–646.
37. Thirthagiri E, Lee SY, Kang P, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutations and risk-prediction in a typical Asian country (Malaysia) with a relatively low incidence of breast cancer. *Breast Canc Res* 2008;10:R59–R70.
38. Beckmann MW, Bani MR, Fasching PA, et al. Risk and risk assessment for breast cancer: molecular and clinical aspects. *Maturitas* 2007;57:56–60.
39. Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;54:1846–1850.
40. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:761–766.
41. Rossing MA, Cushing KL, Voigt LF, et al. Risk of papillary thyroid cancer in women in relationship to smoking and alcohol consumption. *Epidemiology* 2000;11:49–54.
42. Schurmann AG, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control* 1995;6:416–424.
43. Gudas JM, Nguyen H, Li T, et al. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995;55:4561–4565.
44. Hilakivi-Clarke L. Estrogens, BRCA1 and breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:4993–5001.
45. Jordan VC. Tamoxifen: a personal perspective. *Lancet Oncol* 2000;1:43–49.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–1467.
47. Cuzick J. A brief review of the current breast cancer prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer* 2000;36:1298–1302.
48. Karp SE, Tonin PN, Begin LR, et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 1997;80:435–441.
49. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4 year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125–134.
50. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77–84.
51. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Longy M, et al. Germline mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:471–474.
52. Parazzini F, Braga C, la Vecchia C, et al. Hysterectomy, oophorectomy in premenopause and risk of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1997;90:453–456.
53. Wagner TM, Moslinger R, Langbauer G, et al. Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counselling in families with BRCA mutations. Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer* 2000;82:1249–1253.
54. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Lancet* 2001;357:1467–1470.
55. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. A prospective study. *J Am Med Assoc* 1993;270:2813–2818.

A medencefal sebészete*

PÁLFALVI LÁSZLÓ DR., UNGÁR LÁSZLÓ DR.

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

E-posta: palfal@t-online.hu

■ BEVEZETÉS

A medencefalon leggyakrabban a nőgyógyász-onkológus operál. Általános sebész, érsebész, urológus ritkábban találkozik ennek a területnek a sajátosságaival, és akkor sem végez teljes medencefali dissectiót.

Ernst Wertheim és Friderich Shauta óta a nőgyógyászok között folyamatos vita tárgya a parametrectomia és lymphadenectomia radikalitásának mértéke és módszere. Tapasztalati tény azonban, hogy méhnyakrák esetén a kiújulások kb. 80% a kismedencében történik, és mint később látni fogjuk, ott is a medencefal közepső, ún. „acetabularis” részén. Ebből következik, hogy a lokális daganatkontroll javítása a túlélést is javítani fogja.

■ KLASSZIKUS MEDENCEFAL-SEBÉSZET

Klasszikusan a medencefal sebészetét két fejezetre oszthatjuk: a lymphadenectomia és a parametrectomia különböző változatai.

ELMÉLETI MEGFONTOLÁSOK

- A radikális méheltávolítás *célja* nemcsak a méhnyakdaganat (centrális tumor) ép széllel történő eltávolítása, hanem a daganatterjedés lehetséges útjainak az eltávolítása is: méhszalagok, kismedencei nyirokcsomók. Két nagy tanulmány is bizonyította, hogy amennyiben a tumor kilép a méhnyakból, a kismedencei nyirokcsomókban és a parametriumokban bárhol keletkezhet áttét (1, 2).

Annak a valószínűsége, hogy mikroszkopikus áttéteket találjunk a parametriumban, ugyanakkora annak medialis vagy lateralis részén (1). Ezért a mi felfogásunkban, hasonlóan számos nagy európai dagnatsebészeti központhoz, a részleges parametrectomiának nincs helye.

- A kismedencei kötőszövetnek vannak lazább és tömörebb részei, ezek az ún. szalagok. A kismedencei kötőszövetet egy egységes szervként lehet felfogni, ez az ún. „*corpus intrapelvinum*” (*Burghardt* által idézett *Hafferl*) (3). A lymphadenectomia és a parametrectomia közötti határ

mesterséges, és úgy, ahogy a különböző kismedencei nyirokrégiók közötti határ sem éles és azt a sebészi dissectio során határozzuk meg, a parametrium és a medencefali nyirokcsomó-régiók közötti határt is a sebész szabja meg. Valójában ugyanazt – a nyirokutakat és nyirokcsomókat tartalmazó – kötőszövetet távolítjuk el.

SEBÉSZI MÓDSZEREK

Vannak iskolák, ahol Wertheim-műtétet a méh eltávolításával és így a parametrectomiával kezdik. Tapasztalataink szerint viszont könnyebb és átláthatóbb a műtét, ha a kismedencei lymphadenectomia megelőzi a radikális hysterectomiát.

Az anatómiai határok és a daganatterjedés meghatározására az ureterek látótérbe hozása után hasznos, de nem kötelező feltárni a paravesicalis és pararectalis spatiumokat. Ily módon láthatóvá és tapinthatóvá válik a két terület között a parametrium, melyet el akarunk távolítani. Ezt követi a kismedencei lymphadenectomia.

A nyirokcsomó-eltávolítás lehet „sampling” jellegű, amely csak részleges, a nagyobb nyirokcsomók eltávolítását jelenti, és lehet teljes, kuratív jellegű. Műtéteink során mi mindig teljes kismedencei lymphadenectomiát végzünk. Eltávolítjuk az iliaca communis, externa, obturator, az arteria iliaca communistól lateralisán eső, ún. „mély” iliaca és a praesacralis vagy „subaorticus” nyirokcsomókat. A szakirodalomban hosszas vita folyik a különböző kismedencei nyirokcsomó-területek pontos meghatározásáról és anatómiai határainak tisztázásáról. Ezen írásnak nem feladata e vita eldöntése, ráadásul a szempontunkból nincs jelentősége. Mint láttuk, a különböző nyirokcsomó-régiók közötti határ nem éles, felosztásuk mesterséges. A lényeg, hogy a lymphadenectomia végén ne maradjon kötőszövet a nagyerek mentén, és az anatómiai határok tisztára preparálva látszódnak. A lymphadenectomiát el lehet végezni nyirokcsomó-régióként, de el lehet végezni egyben, „blockdissectio” formájában is. Az elmúlt években inkább ez utóbbi módszert alkalmaztuk.

* A szerzők kérésére a magyarítástól eltekintettünk, a közleményt változtatás nélkül adjuk közre.

Lymphadenectomia – technikai részletek Lényeges, hogy a preparálás közvetlenül az anatómiai határokon – erek, idegek, medencefal – történjen, és azok tisztán látszódnak. Hibát követ el az a sebész, aki fél ezektől a képletektől, és a zsírszövetben vagdalkozik. Ilyenkor a lymphadenectomia nem lesz teljes, és a fontos képletek sérülésének az esélye is nagyobb. Fontos továbbá, hogy a preparálás szisztematikusan, és egy megadott forгатatókönyv szerint történjen. Ezek az alapelvek a nyitott, és a laparoszkópos műtétekre egyaránt vonatkoznak.

Az általunk ajánlott sorrend a következő: a nagyereket leválasztjuk a psoas izomról. A nagyerektől lateralisán ez általában egy könnyen preparálható réteg. Az a. iliaca communis bifurcatiója magasságában általában van egy a psoas izomhoz futó ér, ezt el kell látni. Ettől a szinttől distalisán egészen az os pubisig, a Cooper-szalagig nincs több ér a psoas irányába, így a nagyerek tompán leválaszthatók az izomról. A nervus genitofemoralis az erektől lateralisán fut az izmon. Törekedjünk az ideg megkímélésére, ha átvágjuk, a beteg a combhajlat bőrének érzéketlenségére fog panaszkodni.

A nagyerek psoasról történő leválasztása után azokat medialisán eltartjuk, és tompán preparálunk a mélybe (laza kötőszövet), amíg láthatóvá válik a n. obturatorius. A lateralis vagy „mély” ilica externa nyirokcsomók és az obturator nyirokcsomók között egyáltalán nincs határ, ezért mindenképpen jó azokat egy blokkban eltávolítani. A preparálást az erektől lateralisán azon a ponton kezdjük, ahol az obturator ideg megjelenik a psoas izom alatt. (Az obturator ideg a lumbalis plexusból és a nem a sacralis idegfonatból ered.) Distalis irányba preparálunk, követve és lecsupaszítva az ideget. Általában láthatóvá válik a sacralis plexus első ága is (vastag ideg az obturator ideg alatt). Ha nem tervezünk lateralisán kiterjesztett parametrectomiát, a sacralis plexus ágait nem kell kireparálni. Distalis irányban haladva a n. obturator alatt, arra merőlegesen helyezkedik el az a. és v. glutealis superior. A preparálás során ritkán sérülnek. Ha mégis, hemoklippekkel lássuk el a vérzést, és semmiképpen ne koaguláljunk, mert az erek alatt futó, már említett sacralis plexus felső ága igen közel van. Az ideg minimális koagulálása is lassan javuló, hosszas neurológia kezelést igénylő, a beteg (és az orvos) számára is igen kellemetlen n. peroneus paresis okoz. A preparálás során lecsupaszítjuk a v. ilica communis lateralis felszínét, valamint a v. hypogastrica (v. iliaca interna) proximális szakaszának lateralis felszínét is. Itt a preparálást abbahagyjuk, mert eddig a pontig könnyebb a dissectiót felülről – a nagyereket medialisán eltartva – végezni, ettől a ponttól distalisán az obturator fossa tartalmát könnyebb alulról, a nagyereket felfelé és lateralis irányban eltartva végezni. A félig kireparált blokkot nem távolítjuk el, hanem ott hagyjuk az erektől lateralisán, mert így könnyebb majd folytatni az obturator fossa dissectióját.

Ezt követően visszatérünk az a. iliaca communisra, és fölötte meghasítjuk a kötőszövetet, caudalis irányban tovább haladva az a. iliaca externa mentén, egészen a preparálás distalis

pontjáig, a Cooper-ligamentumig, a lacuna vasorum kezdetéig, vagyis addig a pontig, ahol az iliaca erek kilépnek a medencéből. Ezt követően az iliaca ereket körbepreparáljuk mintegy „kiemelve” őket a blokkból. Természetesen a két eret szétválasztjuk a közöttük lévő kötőszövetet is eltávolítva.

Az iliaca communis és externa erek lecsupaszítása után azokat felfelé és lateralis irányban eltartjuk. (Az ereket nem szabad teljesen komprimálni, és időnként, 2-3 percenként el kell engedni őket az embolia és thrombosis kialakulásának veszélye miatt!) A v. hypogastrica (iliaca interna) mögül előhúzzuk a már kireparált lateralis, „mély” ilica communis blokkot, és az obturator ideg mentén distalis irányba folytatjuk a preparálást az os pubis, illetve az obturator internus izom belső felszínéig, addig a pontig, ahol az obturator ideg kilép a medencéből. A preparálás itt általában könnyű. Egyetlen ér képezhet itt akadályt, a nem mindenkinél előforduló, ún. „corona mortis” véna, mely összeköti a v. iliaca externát az obturator vénával. (A középkorban a sérvmetszők néha elvágták, és ez a beteg halálához vezetett.) Ha találkozunk az érrel, jobb leklippelni és átvágni, de körbe is lehet preparálni. A gondos preparálás vége általában az, hogy a véna megsérül, és végül mégis csak le kell klippelni és átvágni. A preparálás során megsérülhet az a. és v. obturatoria is. Ilyenkor szintén klippekkel lássuk el a vérzést, vigyázzva az idegre. A teljes kismedencei blokkot eltávolítjuk.

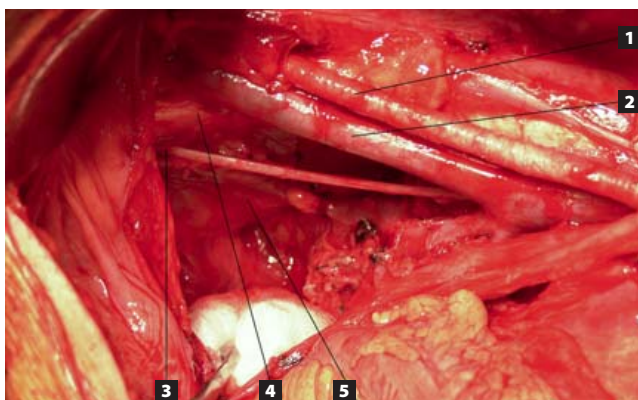
A lymphadenectomiát a praesacralis nyirokcsomók eltávolításával egészítjük ki. Az iliaca communis erektől medialisán a rectum mindkét oldalán kireparáljuk a promontoriumot és a v. cava bifurcatióját. A promontorium előtt egyetlen ér fut, a v. sacralis medialis (vagy „ima”). Általában el kell látni. Vigyázzunk azonban, hogy nehogy a cava bifurcatiójából szakadjon ki, mert kellemetlen vérzést kapunk. Számos centrumban a praesacralis nyirokcsomókat nem távolítják el, holott ezek a nyirokcsomók is első stációnak számítanak a cervixcarcinoma trejedésében.

Összefoglalva: a kismedencei lymphadenectomia akkor teljes és kuratív jellegű, ha a műtét végén a következő képletek látszanak tisztán proximális irányból distalisán haladva: az a. és v. iliaca communis, medialisán a promontorium és a v. cava bifurcatiója, lateralisán a m. psoas és a n. genitofemoralis, az obturator ideg kilépési pontja a m. psoas alól, vékonyabb betegnél a sacralis plexus felső ága, a glutealis superior erek kilépése. Distalisán: a teljesen körbepreparált a. és v. iliaca externa, az obturator ideg kilépési pontja a medencéből, a Cooper-ligamentum, az os pubis belső felszíne és az obturator internus izom (1., 2., 3. ábra).

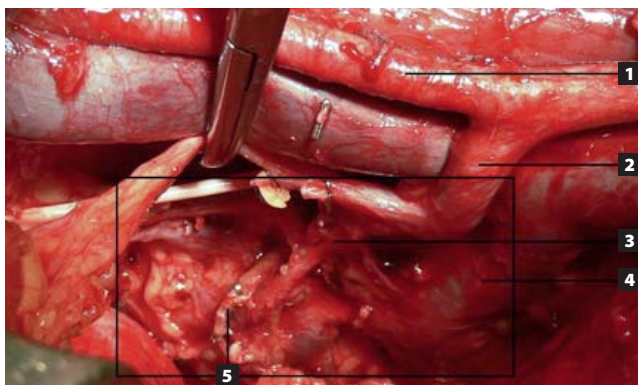
Parametrectomia – technikai részletek Ha eddig nem nyitottuk meg a paravesicalis és pararectalis spatiumot, akkor most tompán nyissuk meg. Ha ez teljesen vértelenül történik, akkor jó rétegben vagyunk. A parametrium a két spatium között, az uterustól a medencefalig fut. Az erek a ligamentum középső részén helyezkednek el, ezért jó, ha az ollóval tompán preparálva



1. ábra. A nagyerektől lateralis terület lymphadenetomia után. 1. Az obturator ideg és a kilépési pont a psoas izom alatt. 2. A sacralis plexus felső ága az obturator ideg alatt. 3. V. iliaca communis. 4. A. iliaca communis



2. ábra. Lymphadenetomia után a medencefal első része. 1. A. iliaca externa. 2. V. iliaca ext. 3. Az obturator ideg kilépési pontja a medencéből. 4. Az os pubis belső felszíne. 5. Az obturator internus izom



3. ábra. A medencefal középső része egy klasszikus Piver III-IV, Querleu C radikalitású Wertheim-műtét után. A téglalappal jelölt terület jelzi a lateralis kiterjesztett parametrectomia során eltávolításra kerülő szövetrészt. 1. A. iliaca communis. 2. A. hypogastrica (iliaca interna). 3. A. pudenda. 4. V. hypogastrica (iliaca interna). 5. A parametrium eredése, hemoklippek a medencefalon

kétoldról „elvékonyítjuk” a parametriumot, könnyebb lesz a hypogastrica erek zsigeri ágainak ellátása. Az első ér, amellyel találkozunk és eredésénél ellátjuk, az a. uterina. Klippek között átvágjuk, a lateralis klippet mindig közvetlenül az eredésre helyezve. Újabb parametrectomiához a hagyományos hemoklippek helyett modern, a szövetet koaguláló és átvágó eszközöket használunk. Egyre tökéletesebb az ereket lezáró,

ultrahanggal vagy beépített késsel átvágó eszközök jelennek meg a piacon. Praktikusak, gyorsítják a műtétet, és csökkentik a vérvesztést, s mind nyitott hasi, mind laparoszkoos kivitelben léteznek. Elterjedésüknek csak az árak szab határt. A hatvanas-hetvenes években a parametriumot lefogások között vágják át, majd ezeket leöltötték, s a csonkokat lekötötték. Ez a módszer ma már teljesen elavult. A parametrium lateralis harmada ilyenkor benmarad, a lekötendő erek törékenyek, vérzés esetén nehéz ellátni őket.

Az a. uterina ellátása után a cervicovaginalis ágakat eredésük-nél, illetve beszájadásuknál egyenként tisztára preparáljuk és ellátjuk őket, leválasztva a parametriumot a medencefalról. Praktikus, ha bal kezünk mutató- és középső ujjá közé fogjuk a parametriumot, és enyhén medialis irányba húzzuk. Így az erek megfeszülnek, és könnyebben preparálhatóvá válnak. Mélységben a levator izmokig, illetve a sacrum vájulatáig haladunk.

A parametrectomia akkor teljes, ha proximális irányból distalisán haladva a következő képletek látszanak tisztára preparálva a medencefalon: a piriformis izom, az a. és v. hypogastrica, a véna ágainak mediális felszíne, az a. pudenda. Mellől és distalisán az obturator izom és a levator izmok (1., 2., 3. ábra).

■ LATERALISAN KITERJESZTETT PARAMETRECTOMIA (LEP)

A kiterjesztett parametrectomia célja a hagyományos Wertheim-műtét során a medencefalon maradó nyirok-kötőszövet eltávolítása. IIB és nyirokcsomó-pozitív, korai stádiumú méhnyakrák esetén ajánlott. A műtét Budapesten fejlesztették ki, azóta a világ több pontján is végzik, és a radikális hysterectomiák új, Querleu és Morrow szerinti felosztásában egy külön osztályt, a D-típust képviseli (4).

ELMÉLETI MEGFONTOLÁSOK

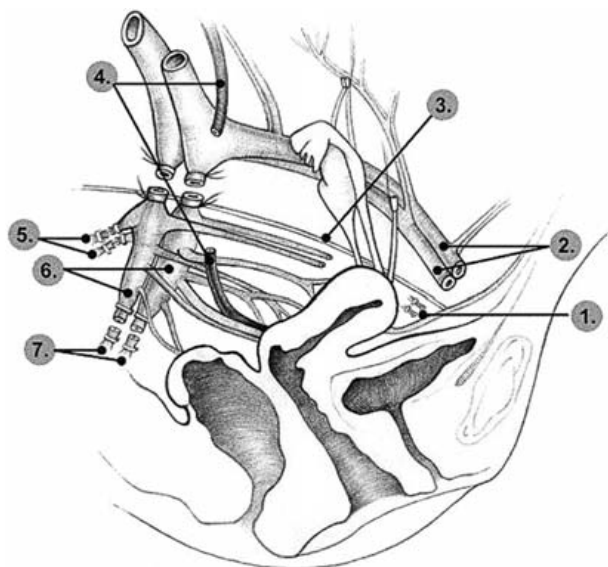
Mint láttuk, a méhnyakrák-recidívák az esetek többségében a kismedencében és azon belül is a medencefalon alakulnak ki. Reiffenstahl (5) a klasszikusnak számító, a női belső nemi szervek nyirokhálózatát leíró tanulmányában meghatároz a méhnyaktól a glutealis nyirokcsomókhoz vezető nyirokereket. A tanulmány ezeket a nyirokcsomókat a méhnyakrák terjedésében szintén elsődleges állomásnak tekinti. A hagyományos Piver-III-IV vagy az új beosztás szerint C-típusú radikális műtét során ezeket a nyirokcsomókat nem távolítják el, hiszen ezek a nyirokcsomók az a. és v. hypogastricától (a. és v. iliaca interna) lateralisán, a valódi medencefalon helyezkednek el.

Höckel (6) 138 recidív méhnyakrákos beteg boncolási adatai alapján kimutatta, hogy radikális műtétet követően, függetlenül attól, hogy a beteg kapott vagy sem posztoperatív sugárkezelést, a recidívák 80%-a a medencefalon, az ún. „acetabularis” régióban keletkezik. Ez a gyakorlatban a lateralis medencefal középső részének, a parametrium lateralis tapadásának felel meg, ahol a hypogastrica erektől lateralisán helyezkednek el a fent említett nyirokcsomók.

Adataink alapján a parametrectomia lateralis kiterjesztése önmagában, IB nyirokcsomó-pozitív esetekben legalább olyan jó, de a retrospektív adatok összehasonlítása alapján jobb túlélést biztosít, mint a kevésbé kiterjedt, sugárkezeléssel kombinált műtét (7-9). Adataink alapján a késői súlyos szövődmények és a kezelést követő második rákos folyamat kialakulásának valószínűsége egyértelműen kisebb a LEP-műtét után, mint a kombinált – műtét és sugár – kezelést követően (7, 8, 11).

MŰTÉTI MÓDSZER

A műtétnél eltávolítjuk az a. és v. hypogastrica (iliaca interna) teljes ágrendszerét, így nem marad nyirok- és kötőszövet a medencefalon (12). A lateralisan kiterjesztett parametrectomia esetén a preparálás síkja hypogastrica erekől lateralisan van, szemben a hagyományos kiterjesztett méheltávolítással, ahol a preparálás síkja a hypogastrica erek medialis felszíne. Piver-III-IV. vagy C-típusú műtét esetén a hypogastrica erek zsigeri ágait (a. uterina és a. cervicovaginalis ágak) látjuk el, leválasztva a parametriumot a két nagyér belső felszínéről (lásd az első részben), míg LEP esetén lekötjük és átvágjuk az a. és v. hypogastricát, majd a hypogastrica erek parietalis ágait (iliolumbalis ág, glutealis superior, glutealis inferior, pudenda erek) látjuk el azon a ponton, ahol a medencéből kilépnek (4. ábra).



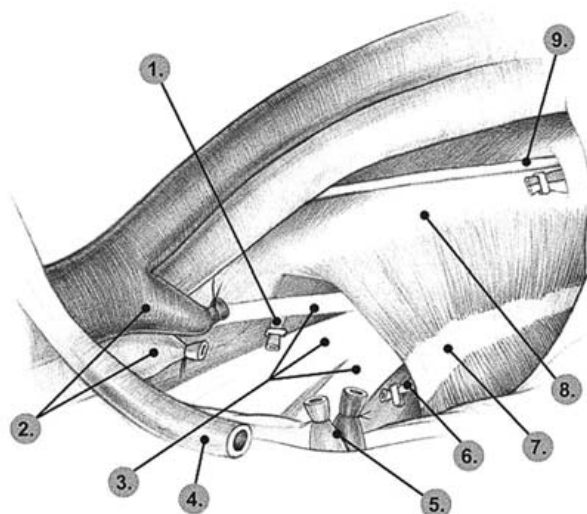
4. ábra. A hypogastrica erek parietalis ágainak ellátása: 1. Obturator erek. 2. Iliaca externa erek. 3. Obturator ideg. 4. Ureter. 5. Glutealis superior erek. 6. Hypogastrica – iliaca interna – erek. 7. Glutealis inferior erek

A lateralis parametrectomiát D-típusú Wertheim-műtét esetén lehet egyszerre végezni magával a radikális hysterectomiával, ez elegánsabb, de veszélyesebb, és lehet külön végezni. Vagyis egyszer történik egy hagyományos kiterjedésű radikális méheltávolítás, majd amikor üres a kismedence és a hypogastrica erek jól látszanak, második ütemben, mintegy az előző műtét kiegészítéseként, eltávolítjuk a hypogastrica ágrendszerét. Kezdőknek mindenképpen ez utóbbi eljárás ajánlott, mert nagy medencefali vérzés esetén azt sokkal könnyebb ellátni, mint ha a méh és a szalagok a helyükön lennének. Természetesen

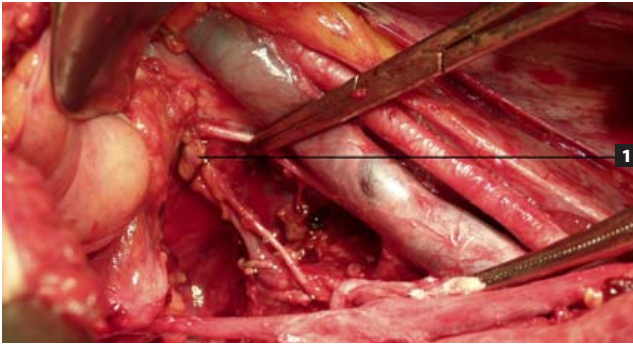
exenteratio esetén, ahol gyakran a parametrium lateralis széle is daganatos és az előzetes sugárkezelés miatt heges, a LEP két ütemben ritkán végezhető.

A műtétnél a már lecsupaszított a. és v. iliaca communis medialis elvágjuk. Dissectorral preparálva leválasztjuk a glutealis superior ereket a sacralis plexus felső ágáról, majd ezeket elvágjuk. Általában hemoklippeket használunk, de a már említett modern ereket elzáró és átvágó készülékek itt a medencefalon igazán hasznosak, nagy vérzéseket előzhetünk meg velük, használatukat mindenképpen ajánljuk. A glutealis erek ellátása után általában a blokk már annyira eltávolodik a medencefaltól, hogy biztonságosan ki lehet preparálni és át lehet vágni nemcsak az a. hypogastricát, hanem beömlésénél a v. hypogastricát is. Ez utóbbihoz néha igen közel van az általában jelentős lumenű sacralis ág, ami fokozott vérzésveszélyt jelen. Ha itt nem teljesen tiszta a vénás ágak helyzete, inkább hagyjuk a végére a v. sacralis ágának vagy ágainak az ellátását, és haladjunk tovább distalis irányba. Óvatosan preparálunk a sacralis plexus középső ágán, itt találkozunk a glutealis inferior erekkel, melyeket szintén ellátunk. Mellől ellátjuk az obturator ideg kilépésének szintjében az obturator ereket (ezt korábban is megtehetjük), majd végül tovább preparálva végsőként ellátjuk a pudenda ereket azon a ponton, ahol kilépnek a medencéből. Ha még nem láttuk el a vena hypogastrica első, a sacrumhoz menő ágait, akkor most biztonságosabban megtehetjük. Ha itt vérzést kapunk, azt most, a már lecsupaszított medencefalon könnyebben ellátjuk.

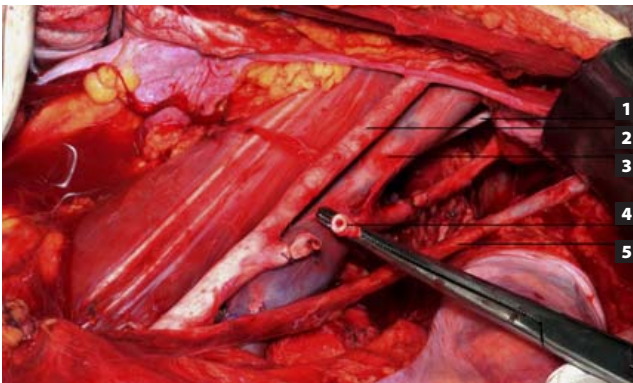
A műtét végén a medencefalon a következő képleteket látjuk tisztára preparálva distalis irányból felfelé haladva: a levator és obturator izmok, az obturator ideg medencéből történő kilépése. A medencefal középső részén a sacralis plexus ágai, melyek a medencéből való kilépéskor a n. sciaticust képezik, az ágak között a piriformis izom, ezek fölött a linea arcuata és a psoas izom. Posterior és superior irányba pedig a sacrum (5-12. ábra).



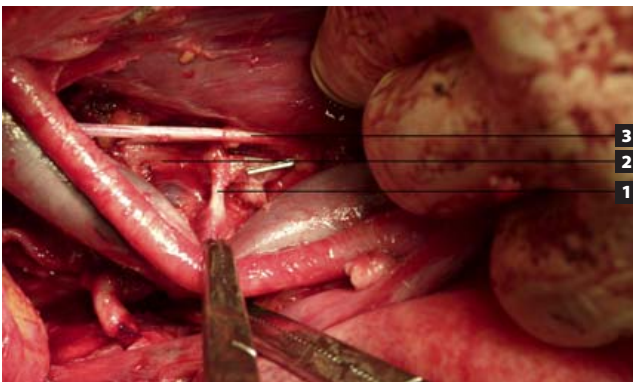
5. ábra. A medencefal képletei: 1. A. glutealis superior. 2. A lekötött hypogastrica erek. 3. A sacralis plexus ágai. 4. Ureter. 5. Hypogastrica erek. 6. A. pudenda. 7. Arcus tendineus. 8. Linea arcuata. 9. Obturator ideg



6. ábra. LEP: az obturator erek leklippelése a medencéből történő kilépés szintjében. 1. Az obturator erek az ideg alatt



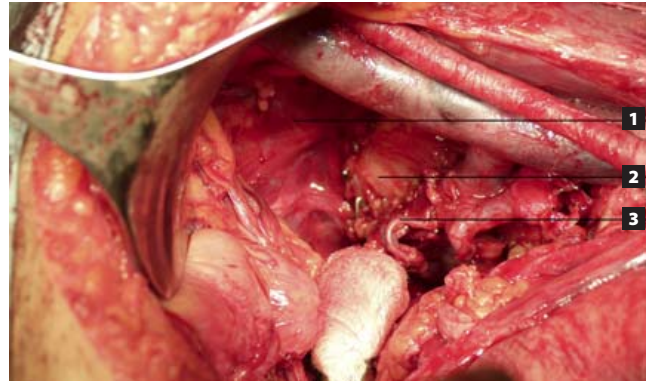
7. ábra. LEP: az a. hypogastrica leköttése. 1. Obturator ideg. 2. A. iliaca externa. 3. V. iliaca externa. 4. A. hypogastrica. 5. Ureter



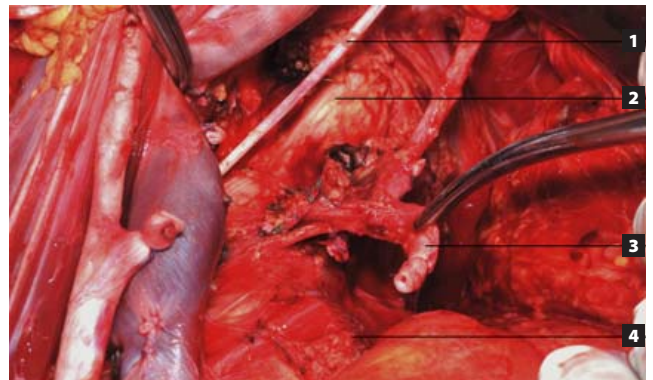
8. ábra. LEP: a nagyerek medialis irányba történő eltartásával a glutealis superior ereket lehet ellátni. Ezek ellátása után ki lehet preparálni a sacralis plexus felső ágát



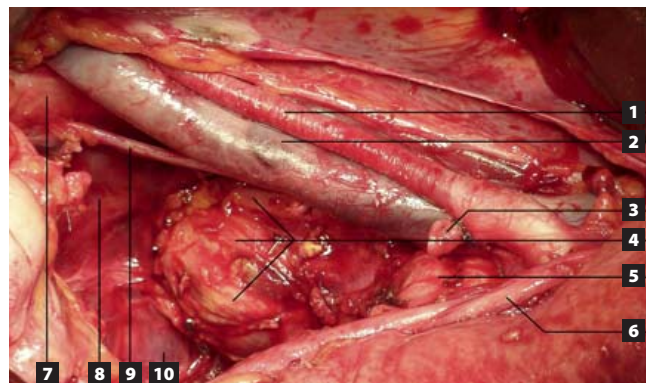
9. ábra. LEP: az a. glutealis inferior ellátása a medencefalon. Vérzés esetén a sacralis plexus közelében a koagulálás tilos! 1. A. glutealis inferior. 2. Obturator ideg. 3. Az a. hypogastrica lateralis felszíne



10. ábra. A medencefal első része a dissectiót követően. 1. Obturator internus izom. 2. A sacralis plexus ágai egyesülnek és n. sciaticusként kilépnek a medencéből. 3. A kiperparált és átvágott pudenda erek



11. ábra. A medencefal posterior részének a kiperparálása. 1. Obturator ideg. 2. A sacralis plexus felső ága. 3. A. hypogastrica. 4. Promontorium



12. ábra. A medencefal a lateralisan kiterjesztet parametrectomia (LEP) után. 1. A. iliaca externa. 2. V. iliaca externa. 3. Lekötött a. hypogastrica. 4. A sacralis plexus konvergáló ágai. 5. Promontorium. 6. Ureter. 7. Az os pubis felső szára. 8. Obturator internus izom. 9. Obturator ideg. 10. Levator izmok

■ A SZÖVŐDMÉNYEK ELLÁTÁSA

A bél-, a hólyag- és az uretersérülések ellátása meghaladja a jelen közlemény kereteit. A medencefallyal kapcsolatos közvetlen szövődmények a vérzés és az idegsérülések.

VÉRZÉS

Közhely, de a műtét közbeni szövődményeket jobb megelőzni, mint ellátni. A preparálás technikájáról már tettünk említést. A vérzés megelőzése érdekében fontos a leköttendő erek

ellátásnak technikája. A megfogalmazás hibás, ugyanis klaszszikus lekötéseket és „alóltéseket” csak kivételes helyzetben használunk a medencefalán. Lekötni és átvágni csak az a. iliacát és v. hypogastricát szoktuk. A parametriumban és a medencefalán lévő számos kisebb ér ellátásánál vigyázzunk, hogy csak akkor klippeljük le őket, ha ollóval vagy dissectorral már körbepreparáltuk a képletet. Ha ez nem történt meg, és a klipp felhelyezésénél nem látjuk annak alsó részét szabadon az ellátandó ér alatt, előfordul, hogy az alatta futó másik ér is félig leklippeljük. A klippek közötti szövet átvágásakor jelentős vérzést kaphatunk. A parametriumban ilyen formán keletkező vérzések viszonylag könnyen elláthatók, a medencefalán azonban nem.

Lateralisán kiterjesztett parametrectomia esetén a medencefalán futó nagy vénákból jelentős vérzést kaphatunk. Ellátásuk nehéz, különösen, ha nincs elég hely (emlékezzünk a két ütemben végzett kiterjesztett parametrectomiára). Az erek visszahúzódhatnak a sacralis plexus ágai közé, és a vérzés igen jelentős lehet, pillanatok alatt megtelik a kismedence vérrrel. Ilyenkor a folyamatos szívó használat helyett az ujjunkat rátesszük a vérző pontra, és ideiglenesen megállítjuk a vérzést. Ekkor a területről felszívjuk a vért, és tájékozódunk, hogy mi vérzik, és hogyan lehetne azt ellátni. Ne felejtsük: amíg az ujjunkkal ellállítottuk a vérzést, van időnk előkészülni. Nagy vérzés közben ne próbáljunk meg „vakon” feltenni nagy fogásokat a vérzés vélt forrására, mert ezzel csak további nagyvénákat sérthetünk meg, és olyan helyzetbe kerülhetünk, amiből már tényleg nehéz kilábalni. A törlésekkel is vigyázzunk, nehogy további vénákat szakítsunk el. Ha tisztáztuk a vérzés forrását, próbáljuk meg azt célzottan egy vékony egyenes Pean-nal lefogni, és ha lehet, egy hemoklippel felhelyezni. Mint már említettük, az ideg közelében koagulálni tilos. Ha a klippel nem sikerül felhelyezni és az ér visszahúzódik a sacralis plexus ágai közé, koagulálás helyett inkább öltünk alá egy „8”-as öltéssel oly módon, hogy vékony fonállal és atraumatikus tűvel beleöltünk az ideg mindkét ágába is. Ezt az ideg jól tűri, a koagulálást nem.

A csigolya közti lyukakból történő vérzés esetén jó szolgálatot tesz a csontviasz (ortopéd kollégáktól lehet beszerezni), esetleg steril rajzszög vagy a kettő kombinálása.

Érdemes a műtőben tartani humán fibrinogén és trombin bevonatú kollagénszivacsot (Tachosil). Elsősorban szívsebészek használják, de nehéz helyzetekben a medencefalán is igen jó szolgálatot tehet. Nagy erővel tapad az alatta lévő felületre, és így nagy vérzéseket is percek alatt lehet csillapítani vele.

Ha semmiképpen sem sikerül uralni a vérzést, és a beteg élete kockán forog, ne feledkezzünk meg a kismedence tamponálásáról. Radikális hysterectomia kapcsán egy ilyen esetünk volt, amikor a kismedencét 9 (!) nagykendővel tömtük ki, és a hasat zártuk. Ilyen esetben antibiotikus védelemben legalább 3 napig hagyjuk bent a kendőket, amíg a beteg alvadási paraméterei

rendeződnék. A kendők korai eltávolításakor ismételt vérzést kaphatunk, ami ilyen körülmények között halálos lehet. Az említett esetben a beteget 4 nap után nyitottuk ki újra, és távolítottuk el a kendőket. Ilyenkor, ha már nincs vérzés, már egyáltalán ne törölgessünk. Helyezzünk be egy drainsövet, és zárjuk ismét a hasat.

IDEGSÉRÜLÉSEK

Az obturator ideg részleges vagy teljes átvágása esetén azt lassan felszívódó vékony monofil fonállal varrjuk meg (PDS). Az obturator ideg sérülését a betegek viszonylag jól tűrik, járás közben általában néhány nap alatt megtanulják kompenzálni a kiesett adductor izmokat.

A medencefalhoz tapadt sacralis plexus ágai igen vastagok, nehéz megsérteni őket. Mint említettük koagulálásra igen érzékenyek – n. peroneus paresis. Különösen a felső két ág érzékeny. Az alsó, harmadik ágat már többször átvágtuk klinikai következmények nélkül medencefal-resectióval egybekötött exenteratio esetén.

IRODALOM

- Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;34:206–11.
- Benediti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19–24.
- Hafferl A. *Lehrbuch der topographischen Anatomie*. Berlin: Springer, 1953.
- Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297–303.
- Reiffenstahl G. *The lymphatics of the female genital organs*. Philadelphia, JB Lippincott, 1964.
- Höckel M. Pelvic recurrences of cervical cancer. *J Pelv Surg* 1999;5:255–66.
- Ungár L, Pálfalvi L, Tarnai L, Horányi D, Novák Z. Surgical treatment of lymph node metastases in IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: experience with a 5 year follow-up. *Gynecol Oncol* 2011;123:337–341.
- Ungár L, Pálfalvi L. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:647–651.
- Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts DS. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606–13.
- Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350: 535–40.
- Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg C D, Stovall M, Ron E. The proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a prospective cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2011;12:353–60.
- Pálfalvi L, Ungár L. Laterally extended parametrectomy (LEP), the technique for radical pelvic side wall dissection: Feasibility, technique and results. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:914–17.

Biostatisztikai alapismeretek gyakorló orvosoknak (3.)

HAJTMAN BÉLA DR.

Klinikai Biostatisztikai Társaság, Budapest

E-posta: hajtman@stu.hu

A biostatisztika egyik legrégebb és leghatékonyabb módszere a varianciaanalízis, amelynek magyar elnevezése (szórás-elemzés) mindmáig nem tudott meghonosodni. Csaknem 90 éve dolgozták ki a módszert, de mind a mai napig gyakran és eredményesen alkalmazzák különféle vizsgálati és kísérleti adatok elemzésére.

A módszer lényege a következő: Az adatok közti eltérések mérőszámát, az úgynevezett varianciát bontják fel összetevőkre, és ennek segítségével igyekeznek meghatározni az eltérések okát.

Az adatok közti eltérések (különbségek) mérőszáma valójában a szórás. Ezt a fogalmat mindenki ismeri, és sokan tisztában vannak számítási és alkalmazási módjával is. A variancia a szórás négyzete. Tulajdonképpen formai okai vannak annak, hogy ezt és nem magát a szórást elemezzük. (A „négyzetgyök alatt” nem végezhető el semmiféle részekre bontás.)

Visszatérve a varianciaanalízisre, a legegyszerűbb esetet a következőképpen képzelhetjük el: Vannak csoportjaink (pl. betegcsoportok), akik különböző kezelést kapnak ugyanarra a betegségre. A statisztika szempontjából mindegy, hogy milyen kezelésekről van szó, de gondoljuk egyszerűség kedvéért azt, hogy mindegyik csoport más-más gyógyszert szed. Valamilyen alkalmasan megválasztott paramétert mérünk meg mindegyik csoport esetében, amely a „gyógyulás” mértékét mutatja; pl. a testhőmérsékletet, a pulzusszámot, esetleg egy vérvizsgálat során kapott laboratóriumi eredményt. Ezek lesznek azok az adatok, amelyeknek elemzését el kívánjuk végezni.

Az adatok ugyanazon csoporton belül sem egyformák: a betegség sem egyformán súlyos az egyes betegeknél és a gyógyulás mértéke is különbözik, bár a betegek ugyanazt a kezelést kapják – és egyáltalán: a különböző személyeken mért adatok (sőt az azonos személyen különböző időben mért adatok) mindig különböznek valamennyire. Ezeket a különbségeket szokás a statisztikában véletlen ingadozásnak nevezni. Véletlen, mert bár biztosan van valamilyen oka (sőt nem is egy oka), ezeket az okokat nem ismerjük és befolyásolni sem tudjuk.

Az adatok közti különbözőséget „méri” – vagy inkább: egyetlen számba sűrítve jellemzi – a variancia (és természetesen

annak négyzetgyöke, a szórás). Az összes adatból számolva kapjuk a „teljes” varianciát, és ezt bontjuk fel azután összetevőkre. Az említett egyszerű példa esetében két összetevőre: a csoporton belüli és a csoportok közti részre. A csoporton belül csak a „véletlen” működik: a csoport minden tagja ugyanazt a kezelést kapja. A csoportok közt azonban lehet különbség: mindegyik csoport más kezelést kap, és ha a kezelés hatásos, ez befolyásolja a gyógyulás mértékét jellemző, általunk mért paraméter értékét.

Végül a két komponenst – a két varianciát – összehasonlítjuk. Ha a csoportok közt nagyobb az eltérés, mint azt a véletlen ingadozás indokolná (ez utóbbiról a csoporton belüli variancia ad felvilágosítást), akkor bebizonyosodott (?), hogy a kezelések valamelyikének – vagy talán valamennyinek – hatása van a gyógyulásra.

De mennyivel kell ehhez a csoportok közti varianciának nagyobbak lennie? Hiszen az, hogy „kicsit nagyobb”, ismét lehet a véletlen műve! Ennek eldöntésére – az eljárás befejezésekképp – egy statisztikai próbát végzünk, amely megmutatja, hogy okozhat-e a két variancia közt ekkora eltérést a véletlen, vagy a kapott eltérések valamilyen oka van; ez az ok pedig mi lenne más, mint a kezelések különbözősége, hiszen ez az egyetlen különbség a csoportok között.

A „statisztikai próba” szintén közismert fogalom, és azt is tudjuk, hogy az eredményben egy p -vel jelölt valószínűség áll. Általában a $p < 5\%$ a „kritikus” érték. Ez azt jelenti: kicsi (5%-nál kevesebb) annak valószínűsége, hogy a varianciák különbözőségét csupán a véletlen okozza; valószínű, hogy annak más oka van. Ezért tettünk korábban kérdőjelet a „bebizonyosodott” szó után: nem biztos, csak 95%-nál valószínűbb, hogy a kezelések közt valamelyik (vagy valamennyi) hatásos. (Hogy melyik és mennyire, ezt újabb statisztikai elemzésekkel kell majd ezek után kideríteni.)

A varianciaanalízisnek csak a legegyszerűbb esetét említettük, szemléltető példaként. Nemcsak egy-, hanem többféle kezelésben is részesülhetnek a betegek (pl. gyógyszerek mellett – vagy nélkülük – műtét, kórházi vagy ambuláns kezelés stb.), és ezek hatását egyenként is megismerhetjük a variancia most már több komponensre (vígyázat: ezek a komponensek nem „részek”,

nem összeadandók!) bontásával. Mérhetünk nem egy, hanem több paramétert, és vizsgálhatjuk viselkedésüket együttesen is, nemcsak külön-külön. Mindez – és még sok más finomítás, általánosítás – a varianciaanalízishez tartozik, és a modern számítógépek igénybevételével pillanatok alatt elvégezhető. Csak éppen azt kell tudni, hogy esetünkben a gép által felkínált modellek közül melyik a megfelelő, és mit jelentenek a kapott – sokszor tömegesen ránk zúdított – eredmények.

A fenti bekezdésekben több olyan statisztikai fogalom is szerepelt (pl. a szórás), amelyet nem magyaráztunk meg, vagy pedig csak hevenyészett, nehezen érthető magyarázatát adtuk (pl. a statisztikai próbák). Nem meglepő, ha az olvasóban kérdések merülnek föl, vagy ha értetlenül áll ennek az – egyébként a megértés könnyítését célzó – kis eszmefuttatásnak láttán.

Kérjük, hogy ha lehet, ne vágják dühösen sarokba az egészet, hanem tegyék fel kérdéseiket, és mi igyekszünk azokra a következő lapszámokban képességeink szerint válaszolni. Biztos, hogy nem ez a kérdezgetősi, kiegészítősi a legjobb módszer. De jobbnak tűnt, mint az a szokásos eljárás, hogy az egyetemen tanultakat már elfelejtett, de érdeklődő orvosok számára a biostatistika rövid összefoglalóját adjuk, módszeresen, az alapfogalmakkal kezdve. Úgy gondoltuk, hogy mire pl. a varianciaanalízisig eljutnánk (nem jutnánk!), olvasó és szerző egyaránt rég ráunna az egészre, és nem lenne belőle más, mint eggyel több hamvába holt próbálkozás.

Bizakodva bocsátjuk az olvasó elé ezt a próbálkozást, és várjuk a visszajelzéseket! Azokból majd kiderül, hogy érdemes-e folytatni, és hogyan.

Bősze Péter

GONDOLATOK A MAGYAROS ÍRÁSMÓDRÓL

A magyaros írásmód az idegen szavak magyar helyesírás szerinti írásformája: az idegen szavak szokásos kiejtését a magyar hangjelölés szabályai szerint tükröztetjük (*mikroszkóp, izotóp, hisztamin, digitális*). Ennek értelmében az alapszó magánhangzójának kiejtés szerinti megnyúlását a magyarosan írt idegen szóban – ellentétben az idegesen írttal – jelöljük (*incurabilis/inkurábilis, incretio/inkrécio*). Ám kivételek előfordulnak: egy-egy magyarosan írt alakban, a hagyomány szerint, a magyar kiejtéstől eltérő elemek is megmaradhatnak (*millió, futball*). A magyarosítás az idegen szavak magyar formájává öltöztetése. A magyarosan írt idegen szavak és a magyar szavak írásmódjának, toldalékolásának, képzésének és az elő-, utótagok csatlakoztatásának helyesírási szabályai megegyeznek.

Magyarosan csak a latin betűs idegen szavakat írhatjuk, a nem latin betűs szavak a magyar nyelvben nem ismert és nem is értelmezhető betűkből állnak (görög, japán, kínai, cirill stb. betűk). Ezek nem építhetők be nyelvünkbe, ezért mindegyik szavát – a közsavakat és a tulajdonneveket is – átírjuk a magyar ábécé betűivel. Néhány idegen, nem latin betűs nyelvből – elsősorban a görög ábécéből (α , β , δ stb.) – származó betűt nyelvünk mégis megtartott; ezeket az orvosi nyelvben többnyire kiegészítő betűként (l. tartozékbetűk) alkalmazzuk. Hasonlóan megmaradtak a római számok is.

A Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság (MMKT) munkája

PASZTUHOV ÁGOSTON DR.

A Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság 2012. október 12–13-án rendezte meg III. Nagygyűlését Salgótarjánban. A főszervező a társaság soros elnöke, *Dr. Kis Csitári István* volt. Az erdő közepén lévő hotelben, szemet-lelket gyönyörködtető természeti környezetben egy rangos tudományos eseményen vehettünk részt, ahol fontos – a további munkánkat is érintő – szakmai megállapításokra került sor. A szervezők az azonos tárgyban, az ellenkező véleményeket megfogalmazó előadások lezárásaként helyt adtak a széles körű véleménycserének, és lehetőséget biztosítottak a közös megállapodás megfogalmazására. A társaság jelenlegi – *Dr. Siklós Pál* – és az elmúlt nagygyűlésen megválasztott, mostantól működő elnöke – *Dr. Kis Csitári István* – köszöntötték a nőgyógyászati onkológia iránt érdeklődő több mint hatvan résztvevőt. Sajnálkozásukat fejezték ki, hogy a méhnyakkórtan területén működik egy párhuzamos társaság, a Magyar Nőorvos Társaság szekciójaként, megosztva ezzel az egyébként is határokkal bíró, az előnyök-kapcsolatok kiépítéséhez és fenntartásához szükséges erőnket, amire pedig igazán nagy szükségünk lenne a szakma fejlődésének követését illetően a gazdasági kérdések terén.

■ ELŐADÁSOK

2012. október 12., péntek

12.30–13.00 Megnyitó

Dr. Siklós Pál MMKT elnöke

Dr. Kis Csitári István MMKT megválasztott elnöke

13.00–15.00 Citológia és kolposzkópia

Üléselelnök: *Prof. dr. Paulin Ferenc, Dr. Kis Csitári István*

13.00–14.00 Citológia vagy HPV DNS teszt, mint elsődleges szűrővizsgálati eljárás

Prof. dr. Bánhidý Ferenc, Dr. Szalai László, Dr. Koiss Róbert

Megbeszélés

14.00–15.00 A kolposzkópia mint elsődleges szűrővizsgálati módszer, vagy mint diagnosztikai eljárás

Prof. dr. Bösze Péter, Dr. Siklós Pál – Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti-nőgyógyászati Osztály

A hurokkimetszés javallatai és a szövettani eredmények összehasonlítása.
Dr. Horányi Dániel, Dr. Siklós Nóra, Dr. Koiss Róbert, Dr. Siklós Pál
Egyesített Szent István és Szent László Kórház
Szülészeti-nőgyógyászati Osztály

Megbeszélés

15.00–15.30 szünet, frissítők, kávé

15.30–17.30 HPV elleni vakcináció

Üléselelnök: *Prof. dr. Bösze Péter, Dr. Koiss Róbert*

HPV elleni vakcináció – kinek és mikor. Kerekasztal

Dr. Major Tamás, Dr. Mészáros Gyula, Dr. Máté Szabolcs, Dr. Pete Imre

Megbeszélés

17.30–18.30 MMKT közgyűlése

Vezeti: *Dr. Kis Csitári István* MMKT megválasztott elnöke

19.00–21.30 Közös vacsora

2012. október 13., szombat

8.30–10.30 Molekuláris diagnosztika

Üléselelnök: *Dr. Nagy Gábor, Dr. Hetényi Gábor*

A molekuláris diagnosztika jelentősége a méhnyak rákmegelőző állapotainak differenciáltabb kimutatásában. Igen – Nem

Dr. Benczik Márta¹, Dr. Koppan Miklós²

¹GENOID Kft. ²PTE Női klinika

Conisatiók számának változása a HPV-érában

Dr. Szalmás Attila, Dr. Lőkös Béla, Dr. Hardonyi András

Miskolci Semmelweis Ignác Nonprofit Kft. Miskolc

Megbeszélés

10.30–11.00 szünet, frissítők, kávé

11.00–12.30 Méhnyakon végzett műtétek

Üléselelnök: *Dr. Pálfalvi László, Dr. Artner Attila*

A méhnyakrák kezelése: minimál sebészeti – kiterjesztett sebészeti ellátás

Dr. Tarnai László, Dr. Lintner Balázs

Budapest Nőgyógyászati Onkológiai Központ

Méhnyakon végzett műtétek

Dr. Cziáky Tamás, Dr. Györfi Gyula, Dr. Zarándi Adrienn,

Dr. Kovács Judit, Dr. Nagy Gábor

BAZ Megyei Kórház, Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Miskolc

Méhnyakrákos esetek igazságügyi orvosszakértő szemével

Dr. Márkus László

Szent László Megyei Kórház Szülészeti-nőgyógyászati Osztály, Salgótarján

Megbeszélés

12.30–13.00 Vizsga (tesztírás)

13.00 A nagygyűlés bezárása

■ ÖSSZEFOGLALÁS

Elsőként a méhnyakrákszűrés elsődleges szűrőmodszere terén kerültek az érvek egymással szembe. A résztvevők hangsúlyozták, hogy a nagyon gyakori és egyre növekvő HPV-fertőzések miatt a méhnyak szövettani vizsgálatának hazánkban elsődleges szerepe van, melyet – szemben a világban uralkodó gyakorlattal és a FIGO ajánlással – elsősorban a hazai egészségügyi személyzet alacsony ára tart életben.

A második – indulatoktól és markáns véleményalkotásoktól sem mentes – vita a kolposzkópia helyének meghatározása körül alakult ki. *Bősze* professzor úr állást foglalt amellett, hogy csak egyféle kolposzkópia létezik, a kellően tájékozott, képzett szakember által elvégzett vizsgálat; ez minden nőgyógyászati vizsgálatnál elvégzendő, és kórjelző is. Ezzel szemben *Siklós* főorvos úr a kolposzkópos vizsgálat magas fajlagosságát hangsúlyozva azt főként a második vonalban, tehát a betegség felismerésében, a kiszűrt esetek igazolása terén találja hatékonynak. Mindkettőre vannak bizonyítékok, és abban egyetértettek, hogy a vizsgáló képzettsége fogja végső soron meghatározni a vizsgálat értékét.

A vita a szünetben kisebb csoportokban folytatódott, és csak a HPV elleni védőoltásról szervezett kerekasztal kezdetén kapott új irányt. A beszélgetést irányító szerepében *Koiss* doktor gyakorlati esetek kapcsán kérte a résztvevők véleményét, akik a témában járatos, hasonló témájú közleményekből, esetbemutatókból is ismert munkatársak voltak. Egybehangzóan foglaltak állást a HPV-védőoltások hatékonyságáról, ami álláspontjuk szerint gyakorlatilag a nyilvánvaló tünetekkel járó méhnyakrákot, illetve a védőoltások általános ellenjavallatait leszámítva, szinte mindenkinek adható és adandó. Beszámoltak a két támadáspontú oltással végzett, lezárt vizsgálatok eredményeiről, hangsúlyozva a nem 16,18 fajtájú HPV-k elleni hatékonyságot is.

Az első nap zárásaként a Társaság közgyűlését tartott. Az elnök ismertette a szervezeti szabályzat módosítására tett javaslatot, beszámolt a Társaság legutóbbi rendezvénye óta végzett munkájáról. A pénztárostól megismerhettük a Társaság gazdasági helyzetét, végül tisztújítás keretén belül megválasztottuk a Társaság következő elnökét, *Dr. Koiss Róbertet*, valamint a vezetőséget, az ellenőrző bizottság tagjait.

Az ízletes és igazán kiadós vacsora koronázta meg az első nap tudományos programját.

A molekuláris genetikai vizsgálatokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatokat *Benczik Márta* a Genoid laboratórium munkatársai, illetve *Koppan Miklós* jövőt előrevetítő előadásából ismerhettük meg. A két előadás annak ellenére is nagy érdeklődésre tarthatott számot, hogy az ismertett vizsgálati anyagok egyelőre csak klinikai vizsgálatokra hozzáférhetők.

A nagygyűlés utolsó főtémája, a tesztvizsga előtt, a méhnyakrák sebészi kezelését érintette. Az előadók – *Tarnai László* és *Lintner Balázs* – ismertették a minimális beavatkozású műtétek és a kiterjesztett műtéti megoldások helyét és eredményességét. A vita és a megbeszélés a résztvevők egyetértésével zárult.

A csatlakozó előadások szervesen illeszkedtek a főtémákhoz, amelyeket a gyakorlat oldaláról közelítették meg.

Hallgatva *Dr. Kis Csitári István* főorvos úr záró szavait – viszszagondolva az oldott hangulatú, néha szenvedélyes vitákra, a téma legismertebb szakértőinek megnyilatkozásaira, a baráti hangulatú beszélgetésekre a vacsoránál és a kávészünetekben –, az a benyomásunk, hogy nemcsak tartalmas, de egyben kellemes hétvégi programon vehettünk részt Salgótarjánban.

„A magyarság Európának államilag és vallásfelekezetiileg legmegosztottabb államalkotó népe, de értékelveit, szemléletmódját, politikai nézeteit stb. tekintve is erősen megosztott és differenciált közösség. Ebben a helyzetben az anyanyelv az egyetlen, ezért a legáltalánosabb közösségegyesítő tényező, melyet a magukat magyarnak vallók az összes számba jöhető identitásalkotó tényező közül minden fenntartás nélkül közös tulajdonukként, örökségüként tekintenek, s összetartozásuk legnyilvánvalóbb kifejezőjének tartanak. Ebből következik, hogy a magyar nyelv a magyar nemzethez tartozás legfőbb kritériuma, a magyarság legnyilvánvalóbb, leginkább azonosító szerepű és erejű jele, ily módon pedig a magyar nemzeti lét folytonosságának a legegységértelműbb jele. Azaz a magyarok fenntartások nélkül nyelvükben lelhetnek egymásra.”

Kiss Jenő: A magyar nyelv és nyelvközösség

A női és a férfi alsó nemi szervi, a végbél és a végbél környéke laphámsejtes rákosodásának új nevezéktana

The lower anogenital squamous terminology (LAST)

BŐSZE PÉTER DR.

bosze@eagc.eu

Az Amerikai Patológusok Kollégiuma (College of American Pathologists) és az Amerikai Méhnyakkórtani és Kolposzkópiai Társaság (American Society of Cervical Pathology and Colposcopy [ASCPC]) egységesítette a női és a férfi alsó nemi szervi, valamint a végbél és környéke (LAT [Lower Anogenital Tract]) laphámsejtes rákosodásának nevezéktanát 2012-ben. Meghatározta továbbá a felszíni laphámrák (superficially invasive squamous cell carcinoma [SISCCA]) fogalmát is. Ez az ún. The Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) – Standardization Project for HPV-Associated Lesions (1).

A LAT a méhnyakat, a hüvelyt, a szeméremtestet, a hímvesszőt, a herezacskót, a végbélszatórnat és a végbélnyílás környékét (perianus) foglalja magába.

A LAST összeállítói öt munkacsoportot alakítottak: három az irodalmi adatokat dolgozta fel, és ennek alapján fogalmazott meg javaslatokat. Szemrevételezték, hogy a korábbi szövettani elnevezések miként befolyásolták a betegek ellátását, továbbá vizsgálták, a legapróbb részleteiben is, hogy a HPV-fertőzések kórformája-e a LAT-szerveiben, és kialakítható-e közös nevezéktan. A negyedik munkacsoport a szövettani háttérrel tanulmányozta, az ötödik pedig az új nevezéktan gyakorlati alkalmazását elemezte, illetve tanulmányozza a továbbiakban is. A végső nevezéktant közös megállapodással szerkesztették meg.

A szabványosított nevezéktan létrehozásának céljai a következők voltak:

- A kórformák (HPV-fertőzések) biológiáját tükröző osztályozás
- A LAT-szervek laphámjában kialakuló rákosodás, valamint a hámbeli (intraepithelialis neoplasia [-IN], in situ carcinoma) és a felszíni rák nevezéktanának az egységesítése
- Az egységes nevezéktan nemcsak a közös nyelv miatt lényeges, hanem azért is, mert a jelenlegiek szétágaztak – mintha különböző kórformákról lenne szó –, és nem mindig tükrözik az emberi papillomavírus (HPV) és

a rákosodás összefüggésére, valamint a kórformák kialakulására vonatkozó újabb ismereteinket. Lényeges továbbá, hogy a szervektől független szabványosított szaknevek elősegítik a közös kezelési irányelvek kidolgozását is

- A hámbeli rákosodás, a hámbeli és a felszíni rákra vonatkozó, a különböző orvosi szakmákhoz (sejtan, szövettan, urológia, nőgyógyászat stb.) tartozó, nagyon is eltérő szövettani szakkifejezések szabványosítása a szövettani leletek összehangolt megfogalmazására
- A sejtvizsgálatok és a szövetvizsgálatok elnevezéseinek egyeztetése: mindkettőben azonos szakfogalmak használata
- Az azonos nyelv megteremtése a klinikai vizsgálatok (jelzőmolekulák, irányelvek stb.) eredményeinek a közreadására és az elváltozások biológiájára utaló, ún. jelzőmolekulák alkalmazásához

■ AZ ÚJ NEVEZÉKTAN JOGOSULTSÁGA

A HPV-fertőzések kétféle folyamata A HPV kétféle kapcsolatba léphet a laphámsejtekkel:

- A vírus, megmaradását biztosítandó, dolgoztatja a sejteket, átalakítja a sejtek működését virionok képzésére. Ilyenkor enyhe és átmeneti (low-grade) hámváltozások keletkezhetnek (rejtett HPV-fertőzés, CIN1 [enyhe dysplasia], függőly stb.).
- Az alapsejtek kromoszómaiba beépülve, a vírusfehérjék ellenőrizetlenül képződnek (nincs meg a sejt-vírus együttélés összhangja), és kóros sejtszaporodást váltanak ki. Viszonylag éretlen sejtekből sejthalmazok, sejtklónok keletkeznek, ún. rákelőző elváltozások (high-grade lesions) formálódnak, amelyek rákká alakulhatnak. Az ilyen hámtérések felismerhetők kolposzkóppal és sejtvizsgálattal – minél súlyosabbak, annál inkább –, bennük a vírusok folyamatosan jelen vannak (persistent infection), de nem képződnek virionok.

A HPV-fertőzések biológiájának kétfélesége nem tükröződik a laphámsejtes rákosodás háromszintű felosztásában (-IN1,

-IN2 és -IN3 [például CIN1,2,3]). A javasolt új felosztás (enyhe [low-grade] és súlyos [high-grade] elváltozás [-IN]) viszont teljes összhangban van.

A laphám rákosodása a LAT szerveiben azonos A női-férfi alsó nemi szervi és a végbél-végbéltáji laphám rákosodása HPV-fertőződés következménye, kórki alakulásuk is egyforma, és szövettani megjelenésük is jórészt azonos. A szokványos szövettani metszetekben a laphám-beli rákosodás mindig egyforma: egymástól sem a nemek, sem az elhelyezkedésük szerint nem különböztethetők meg. Ennek ellenére nevük az orvosi szakok (bőrgyógyászat, nőgyógyászat stb.) területén más és más; ennek következménye, hogy ugyanazokat a kórfolyamatokat különbözőképpen és félrevezetően értelmezik, és kezelik. A nevezéktani egységesítés tehát a kórfolyamatok megegyező volta miatt is nagyon helyénvaló.

A szövettani és sejttani fogalmak nem fedik egymást A nemi szervi és a végbélkörnyéki sejtvizsgálatok elnevezései – hasonlóan, mint a szövettaniak – szétágazóak és átfedőek voltak a Bethesda-nevezéktan (Bethesda System [TBS]) bevezetése előtt. A TBS elterjedésével azonban kialakult az orvosi szakmák közötti párbeszéd közös nyelve, kiküszöbölődtek a félreértések, az átfedések. A TBS a gyakorlatban teljesen bevált, olyannyira, hogy ennek alapján fogalmaztak és fogalmaznak meg közös kezelési irányelveket. Ésszerű tehát a szövettani nevezéktant a sejttanihoz igazítani, hasonlóan egységesíteni.

■ NEVEZÉKTANI AJÁNLÁSOK

A LAST Project sokféle ajánlást, javaslatot fogalmazott meg. Ezek közül az új nevezéktan szempontjából a következőket emelem ki:

Laphám-beli szövettani elváltozások A laphám-ban keletkező átalakulásokat, megegyezően a laphám-sejtek sejttani eltéréseivel, egyszerű, kétfokozatú: enyhe (low-grade) és súlyos (high-grade) formákra osztjuk a LAT-szervek mindegyikében.

Tükörfordításban *kis* és *nagy* (nem alacsony és magas!) *kockázati/fokozati* elváltozásokat is mondhatnánk, és gyakran tesszük is, jóllehet az *enyhe* és a *súlyos* jelzőkkel, sokkal egyszerűbben, magyarul fogalmazva és ugyanolyan pontosan fejezhetjük ki a *low-* és *high-grade* fogalmát.

- Az enyhe elváltozások szokásosan gyulladáások, leginkább *kis* és *nagy* kockázatú HPV-fertőzések következményei; ide tartozik az -IN1 is (CIN1, VIN1 [vulva intraepithelialis neoplasia], VAIN1 [vaginalis intraepithelialis neoplasia] stb.). Ritka a nem gyulladásozó kóreredet, például kóros hámalakulás (metaplasia).
- A súlyos elváltozások az -IN2-t és az -IN3-at foglalják magukba. Ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy az -IN2 (méhnyaknál CIN2) az esetek legalább felében nem alakul rákká, rendszerint visszaféjldik, ezért az -IN2 esetekben javasolják p16 immunhisztokémiai festés elvégzését. Az egyenesen pozitívan festő CIN2-t súlyos, a többi enyhe elváltozásként kell értékelni.

Megjegyzés: Miután a LAT-szervekben a hámbeli folyamatok azonosak, szűkessé vált az -IN (intraepithelialis neoplasia) betűszavas elnevezés bevezetése. Ezt a szervek szerint egészítjük ki: CIN, VIN, PIN stb.

Biológiai jelzőmolekulák (biomarkerek) A laphám-ban zajló rákosodás biológiájára utaló, ún. jelzőmolekulák irodalmának mélyreható tanulmányozása szerint elegendő bizonyíték csak a p16-fehérje immunhisztokémiai festésének gyakorlati alkalmazását támasztja alá. Több más jelzőmolekula (Ki67, ProEx-C stb.) is hasonlóan viselkedik, mint a p16, de nem gyűlt össze még elegendő tapasztalat, hogy ezeket szokványosan használjuk, még a p16-festés kiegészítésére sem. Javasolják a p16-festés elvégzését a következő esetekben:

- ha a szövettan -IN2 (I. feljebb);
- ha bizonytalan az -IN2 és az -IN3 megkülönböztetése;
- ha valamilyen más laphám-átalakulás (éretlen, sorvadt vagy helyreállítódó laphám) szöveti képe utánozza a rák-előző elváltozást – az elkülönítésük bizonytalan;
- a ferde síkú metszéseknél a határok esetleges bizonytalansága miatt;
- és amikor a szövettanászok vélekedése valamely szöveti metszet megítélésében nem egyforma (interobserver variation).

Szükségtelen a p16 immunhisztokémiai festés az egyértelmű CIN1 vagy CIN3 szövettani leleteknél. A CIN3 eseteknek jóformán mindegyike (99%) p16-pozitív.

Eddigi ismereteink szerint a p16-pozitivitás csak az -IN2/3 átalakulásoknál értékelhető rákelőző elváltozásként. A CIN1 is festődhet a p16-ellenanyaggal – kivált a CIN2/3 mellett előforduló –, és nem kizárt az, hogy a p16-pozitív CIN1 biológiája más, mint a p16-negatív CIN1-é, vagyis külön csoportba tartoznak; ez azonban még nem bizonyítható, ámbar utalások már vannak rá (2–4). Kézenfekvő lenne a p16-festés alkalmazása az olyan súlyos elváltozásra utaló sejtkenet (HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV16 vagy AGC) eseteiben, amelyeket a célzott mintavétel nem magyaráz, vagyis a szövettan CIN1. Ilyenkor óhatatlanul az elhibázott mintavétel lehetősége; elvileg a p16-pozitivitás utalhat erre, de ennek igazolására sincs elegendő adatunk. Hasonlóan nem bizonyítható, hogy önmagában a p16-festéssel biztonsággal megkülönböztethető az enyhe és a súlyos hámelváltozás, ezért jelenleg a p16-immunhisztokémia mindig csak a H–E-festéssel együtt értékelhető.

A felszíni rák (superficially invasive squamous cell carcinoma [SISCCA]) fogalma A felszíni rák a LAT-szervek laphám-rájkjának az alaphártyát éppen csak áttörő (minimal invasive) formája, amely kezelhető az elváltozás egyszerű, de teljes eltávolításával. A pozitív metszési sík kizárja a felszínes rák kórisméjét. A szövettani leletben azonban a rákos növedék méreteit ilyenkor is pontosan meg kell adni: előfordulhat ugyanis, hogy a kimetszett részben a méretek eleve meghaladják a felszíni rák határait, és kizárják ennek lehetőségét. Sem a többgócúság, sem a ráksejtek jelenléte az érresekben (LVSI [lymphovascular space involvement]) nem befolyásolja a felszíni rák fogalmát, de a szövettani leírásokban mindegyik megemlíthető.

Az egyetlen kivétel a hímveszűrők; ennél az LVSI része a meghatározásnak. A felszíni rák szabad szemmel nem látható. A LAT-szervek szerinti részleteket az *1. táblázat* összegzi.

1. táblázat. A LAT-szervek felszíni laphámrákjának meghatározásai

Méhnyak, végbélszatorna és környéke	A mélységbe terjedés az alaphártyától (a daganat áttörési pontjától) nem több három milliméternél, szélességben pedig legfeljebb 7 mm, a szélek daganatmentesek. A méhnyak esetében ez teljesen megfelel a FIGO* IA1-stádiumnak (AJCC** T1a).
Szeméremtest	Azonos a T1A-stádiummal: a szeméremajkakon vagy a gáton helyezkedik el, nagysága ≥ 2 cm, a mélységi terjedése (stroma invázió) ≥ 1 mm. A mélységbe terjedés a legfelszínesebb papillának a laphám-kötőszöveti határa és a kötőszövetbe terjedés legmélyebb pontja közötti távolság.
Hímveszű	Azonos az AJCC szerinti T1a-stádiummal: a rák csak a hám alatti kötőszövetbe terjed, nincs érresekbe terjedés, és a daganat jól vagy viszonylag jól differenciált (grade 1–2)
Hüvely és herezacskó	A daganatok ritkasága miatt nem lehet pontosan meghatározni

* FIGO International Federation of Obstetricians and Gynecologists

** AJCC American Joint Committee

■ ÖSSZEGRÉS

A LAST Project résztvevői egybehangzóan úgy vélekednek, hogy a laphám-beli elváltozásoknak az egyszerű, kétfokozatú (enyhe és súlyos) osztályozása ugyanúgy megfelelő, mint a sejtvizsgálatoknál, sőt a betegek ellátásában még előnyösebben is alkalmazható, mint a háromfokozatú, továbbá összhangban van a sejtelváltozások csoportosításával, valamint a HPV-fertőzések biológiájával. Ennek alapján javasolják a hámbeli rákosodás/rák e szerinti felosztását, kórismézését, és remélik, hogy ezzel a betegek ellátása is javul. A biológia jelzők közül a p16 hisztokémiai festés szokványos alkalmazását tartják megalapozottnak, és indítványozzák a gyakorlati alkalmazását. Nagyon fontos, hogy az -IN2-nek (például CIN2) csak a p16-festéssel kifejezetten festődő formáját vélik súlyos elváltozásnak; ezzel nagyon sok felesleges kezelés elkerülhető. A felszíni rák fogalma főleg a szétágazó és zavartkeltő megnevezések egy-ségesítése miatt kívánatos.

IRODALOM

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(3):205–42. and *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1266–97.
2. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004;445:616–20.
3. Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions. *HumPathol* 2011;42:1007–12.
4. Del Pino M, Garcia S, Fuste V, Alonso I, Fuste P, Torne A, et al. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1–7.

MEGHÍVÓK

Semmelweis Fórum 11.

PROF. DR. RIGÓ JÁNOS

■ KEDVES KOLLÉGÁK!

A Semmelweis Fórum legközelebb a női nemi szervi daganatok szűrésével és megelőzésével foglalkozik. A kérdés nagyon is időszertű: a HPV-védőoltás hazai terjedése és a molekuláris jelzők gyakori használata miatt is. Mind többen javasolják a HPV-meghatározás beépítését a méhnyakrák szűrésének rendszerébe világszerte, sőt, több országban már át is szervezték a szűrési gyakorlatot. A hazai tapasztalatok ezzel szerényebbek, ennek ellenére, érdemes vitát nyitni róla, melyre az előadásokban ki is térünk. Meggyőződésem, hogy hasznos délutánunk lesz. Mindenkit szeretettel várunk.

Prof. dr. Rigó János

■ HELYSZÍN

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Előadóterem

■ IDŐPONT

2013. szeptember 19., 16.00–20.00

■ ELŐADÁSOK

Megnyitó

*Dr. Rigó János az MTA doktora, egyetemi tanár; igazgató
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

A megelőzés jelentősége és típusai a nőgyógyászati onkológiában (15 perc)

*Dr. Szánthó András PhD, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

A méhtest rosszindulatú daganatainak megelőzése és szűrése (20 perc)

*Dr. Bősze Péter az MTA doktora, egyetemi tanár
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

A daganatjelzők és a genetikai vizsgálatok jelentősége a petefészekrák előrejelzésében (15 perc)

*Dr. Sipos Norbert klinikai szakorvos
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

Képző eljárások a függelékrák korai felismerésében (15 perc)

*Dr. Artner Attila főorvos
Egysített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest*

A rosszindulatú méhnyakdaganatok szűrésének szövettani háttere (15 perc)

Dr. Szalay László főorvos, Cytologiai Laboratórium, Győr

FOGADÁS (20 perc)

A HPV-meghatározás jelentősége (15 perc)

*Dr. Máté Szabolcs klinikai szakorvos
Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

Semmelweis Fórum

11.

Nőgyógyászati daganatok megelőzése és szűrése



*A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
szakmai továbbképző és tudományos rendezvénye*

Új molekuláris biológiai lehetőségek a méhnyakrák szűrésében (15 perc)

*Dr. Sobel Gábor PhD, egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem II. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest*

A kolposzkóppal irányított szövettani mintavétel helye a méhnyakrák kialakulásának előrejelzésében (15 perc)

*Dr. Balega János főorvos
Pan-Birmingham Gynaecological Cancer Centrum City Hospital*

Mi várható a védőnők által végzett onkológiai vizsgálatoktól? (15 perc)

*Dr. Döbrössy Lajos egyetemi tanár
Országos Tisztifőorvosi Hivatal*

A HPV elleni védőoltások legújabb eredményei (15 perc)

*Dr. Koiss Róbert Sándor PhD, főorvos
Egysített Szent István és Szent László Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest*

Vita, hozzászólások, megbeszélés, tesztírás

■ A RENDEZVÉNYT TÁMOGATJA

A korszerű szülészeti és nőgyógyászati alapítvány.

Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága IX. Kongresszusa

NAGY GÁBOR DR.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya



■ TISZTELT KOLLÉGANŐK, KOLLÉGÁK!

Nagy megtiszteltetés számunkra, hogy a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága IX. Kongresszusának rendezési jogát a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya kapta meg. Méltó elismerése annak a másfél évtizedes munkának, melyet a nőgyógyászati onkológiai betegek ellátásában végeztünk.



A gyógyító jellegű tudományok között az utóbbi évtizedekben az onkológia produkálta a leggyorsabb és leglátványosabb fejlődést, a kezelések eredményessége folyamatosan javul. Míg néhány évtizede a rákos betegek öt éves túlélése csak 50% körüli volt, mára egyre több a túlélő és gyógyult betegek száma, s ez az arány 80%-ra változott.

A kongresszus tudományos programját úgy állítottuk össze, hogy a társaság vezetőségi tagjait kértük fel a megadott témakörök átfogó és irányadó referátumainak megtartására. A kapcsolódó előadások – melyre várjuk a jelentkezéseket – tovább gazdagítják azt a tudást, amit eddig elértünk a nőgyógyászati daganatok szűrésében, diagnosztizálásában és terápiájában.

Őszintén reméljük, hogy a kongresszus helyszínétől szolgáló, a Bükk lábainál elterülő természeti csoda, Lillafüred, ami a világirodalom legszebb szerelmi vallomásának megírására ihlette a Szinva egyik szikláján József Attilát, bennünket is megérint. A tudományos gondolatok kicserélésén túl lelkileg is feltöltődünk és a hallottakból erőt merítve térünk haza.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház
és Egyetemi Oktató Kórház
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya

Dr. Nagy Gábor
osztályvezető főorvos

■ A KONGRESSZUS FŐVÉDNÖKE

Dr. Mengyi Roland
a Borsod-Abaúj-Zemplén megyei Közgyűlés elnöke

■ KONGRESSZUS ELNÖKE

Prof. Dr. Póka Róbert

■ A SZERVEZŐBIZOTTSÁG

Dr. Nagy Gábor osztályvezető főorvos
Dr. Papp Gyula szakmai vezető főorvos
Dr. Gyórfi Gyula főorvos
Dr. Farkas László főorvos
Bársony Istvánné főnővér
Juhász Ildikó főnővér h.
Taskó Lászlóné

■ A TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNY TERVEZETT TÉMAKÖREI

1. Képpalkotó eljárások jelentősége a rosszindulatú daganatok kórismezésében és a betegek követésében
2. Daganatjelzők a nőgyógyászati daganatok felismerésében és követésében
3. Sokszakmás onkológiai bizottságok szerepe a nőgyógyászati onkológiai betegek ellátásában
4. A nőgyógyászati onkológiai betegek központosított ellátásának jelentősége
5. Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok sokoldalú kezelése (műtétek, sugárkezelés, kemoterápia első és második vonalbeli lehetőségek, célzott kezelések)
6. Endoscopia térnyerése a nőgyógyászati onkológiában
7. Thrombosis megelőzésének lehetősége daganatsebészeti műtéteknél
8. Nőgyógyászati onkológiai betegek műtét alatti és utáni szövődeményeinek ellátása

■ A TUDOMÁNYOS RENDEZVÉNY HELYSZÍNE:

Miskolc-Lillafüred, Palotaszálló

■ IDŐPONTJA

2013. szeptember 20-21.

■ TERVEZETT ELŐADÁSOK, IDŐBEOSZTÁS

2013. szeptember 20. (péntek)

08.00-tól	Jelentkezés
09.30-10.00	Megnyitó, üdvözlések
10.00-12.30	Tudományos előadások
12.30-14.00	Ebédpszünet
14.00-15.30	Tudományos előadások
15.30-16.00	Kávészünet
16.00-17.30	Tudományos előadások
20.00-tól	Gálavacsora

2013. szeptember 21. (szombat)

09.00-10.30	Tudományos előadások
10.30-11.00	Kávészünet
11.00-12.30	Tudományos előadások
12.30-13.30	Kongresszus zárása, utazás Garadnára kisvasúttal
13.30-tól	Ebéd Garadnán (Pisztrángtelep)

■ JELENTKEZÉSI HATÁRIDŐ

2013. július 15.

■ RÉSZVÉTELI DÍJ

	2013. július 15-ig	2013. július 15. után
Társasági tagoknak	32.000 Ft	36.000 Ft
Nem MNOT tagoknak	35.000 Ft	38.000 Ft
Kísérőknek	20.000 Ft.	25.000 Ft
Nyugdíjas, ill. 30 év alatti orvosoknak	20.000 Ft	25.000 Ft

A részvételi díjban közvetített étkezésként 15.000 Ft kerül továbbszámolásra.

■ A RÉSZVÉTELI DÍJ TARTALMAZZA

- Tudományos programokon való részvételt, programfüzetet
- Tudományos ülés szüneteiben kávé és üdítő fogyasztását
- Szeptember 20-i ebédet
- Szeptember 20-i Gálavacsorát
- Szeptember 21-i ebédet
- Kisvasút jegyárait

■ JELENTKEZÉS

A jelentkezés elektronikus úton lehetséges a rendezvény honlapján keresztül a www.szerviziroda.hu címen.

A jelentkezési lapok, előadás bejelentő, kiállítói tájékoztatás itt megtalálhatók.

■ ELŐADÁSOK BEJELENTÉSE

A rendezvény fő témaköreihez előadások jelenthetők be, összefoglalóit legkésőbb az alábbi e-mail címre: www.szerviziroda.hu kérjük eljuttatni 2013. július 15-ig.

Az előadások elfogadásáról a szervezőbizottság dönt és erről az érintettek külön értesítést kapnak.

■ SZÁLLODAI ELHELYEZÉS

Hunguest Hotel Palotaszálló****

3517 Miskolc-Lillafüred, Erzsébet sétány u. 1.

1 ágyas szoba: 22.250 Ft

2 ágyas szoba: 30.800 Ft

A feltüntetett árak szoba/éj díjat jelölnek, tartalmazzák a reggelit és az adókat. A kedvezményes szállodai díj csak a résztvevők számára érvényes, és igénybe vehetőek a nagygyűlést követően is további ott tartózkodás esetére.

■ SZERVEZŐBIZOTTSÁG CÍME

Tudományos információk

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

Dr. Nagy Gábor

Telefon: 30/633-8724 v. 46/515-319;

E-posta: nagy.korhig@bazmkorhaz.hu

■ SZERVIZ IRODA CÍME

(Bejelentkezés, szállásügyek, szakmai kiállítás)

Szerviz Iroda Utazásszervező Kft. – Miskolc, Mártírok u. 1.

Ócsai Ágnes

Telefon/távmásoló: 46/509-979, 509-980; 30/9951-671;

E-posta: a.ocsai@szerviziroda.hu

Meghívó: A félezer éves magyar orvosi nyelv

BŐSZE PÉTER

Magyar Tudományos Akadémia, Budapest, 2013. október 18., 9–15 óra

A tudományos ülést az MTA Orvosi Tudományok és a Nyelv és Irodalomtudományi Osztálya, az MTA területi és szakbizottságai (élettudományok, nyelv- és irodalomtudomány, orvostudomány, gyógyszerészet, mezőgazdaság); az MTA Nyelvtudományi Intézete és Magyar Nyelvi Bizottsága; a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat; az Erdélyi Múzeum Egyesület; a Semmelweis Egyetem; a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár; a Magyar Orvostörténelmi Társaság; a Magyar Nyelvtudományi Társaság; a Magyar Orvosi Nyelv c. folyóirat; az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia és a Beythe István Pannon Történeti Természetismereti Társaság szervezésében rendezzük.

FŐVÉDNÖK

Vizi E. Szilveszter akadémikus, az MTA volt és a TITF jelenlegi elnöke, Lencsés György-díjas

A RENDEZVÉNY NESZTORA

Schultheisz Emil

ELNÖKÖK

Bősze Péter és Szabó T. Attila

MEGNYITÓ ÉS ELŐADÁSOK

09.00–10.00 MEGNYITÓ Schultheisz Emil, Vécsei László és Vizi E. Szilveszter

ÜDVÖZLETEK

Az MTA Nyelv és Irodalomtudományi Osztálya (Paládi-Kovács Attila), az MTA Nyelvtudományi Intézete (Váradai Tamás), a Magyar Orvostörténelmi Társaság (Sótonyi Péter), Magyar Nyelvtudományi Társaság (Kiss Jenő), Sapientia Egyetem – Róma (Savoia Úbrizsy Andrea), Bornemisza Társaság és Bécsi Magyar Orvostársaság (Bartók Miklós), Selye János Egyetem Komárom, valamint a Pozsonyi Egyetem (Nagy Melinda), Semmelweis Egyetem (Szél Ágoston), Semmelweis Orvostörténeti Múzeum, Könyvtár és Levéltár (Varga Benedek), Sapientia Egyetem – Kolozsvár (Tonk Márton), Orvosegyetem, Marosvásárhely és Erdélyi Múzeum Egyesület Orvosi Szakosztálya (Egyed Imre), MTA Kolozsvári Akadémiai Bizottság és TERMINI magyar szaknyelvi hálózat (Péntek János)

10.00–12.10 Orvosi nyelv a XVI. században

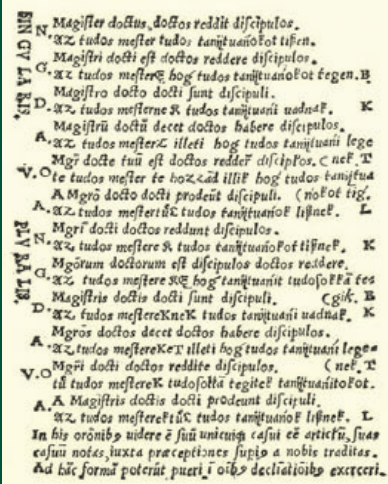
10.05–10.30 Az orvosi nyelv a XVI. században Európában
Magyar László András (Budapest)

10.30–11.55 Sylvester János Grammaticája (1539) és a magyar természettudományi szaknyelv
Bartók István (Budapest)

11.00–11.25 Paulus Kyr egézség tankönyve (1551) és az erdélyi szász orvosok nyelve a XVI. században
Offner Robert (Speichersdorf/Regensburg)

Meghívó

A FÉLEZER ÉVES MAGYAR ORVOSI NYELV



A master and his students' responsibility is highlighted in the original image.

A mester és tanítvány egymás iránti felelősségének hitvallása
Sylvester János 1536-ból Sárovarról kelezett Grammaticájában (megjelent 1539-ben),
az első magyar nyelvű szakszavakat is oktató tankönyvben.

Magyar Tudományos Akadémia, Budapest
2013. október 18., 9–15 óra

11.30–12.10. Lencsés György (1530–1593) és a magyar orvosi-élettudományi szaknyelv a XVI. században, az *Egész orvosságról való könyv*, azaz *Ars Medica* tükrében
Szabó T. Attila (Balatonfüred)

12.10–12.35 Kávészünet

12.35–15.10 Magyar orvosi nyelv fejlődése a XVII. századtól napjainkig
12.35–13.00 Magyar orvosi nyelv a XVII. században
Keszler Borbála (Budapest)

13.00–13.25 Magyar orvosi nyelv a XVIII. században
Kapronczay Károly (Budapest)

13.25–13.45 Bugát Pál (1793–1885) és a magyar orvosi nyelv
Bősze Péter és Kapronczay Katalin (Vászőly, Budapest)

13.45–14.00 A magyar orvosi nyelv a XIX. században
Kiss Jenő (Budapest)

14.00–14.20 Helyesírás a magyar orvosi nyelvben: múlt és jelen
Laczkó Krisztina (Budapest)

14.20–14.45 A magyar orvosi nyelv jelene
Gaál Csaba (Ehingen)

14.45– Kérdések, feladatok, tervek (kerekasztal)

A Lencsés György-émlékelőadások célja az első magyarul írt orvosi könyv, Váradi Lencsés György (1530-1593) *Egész orvosságról való könyv, azaz Ars medica* (1577 körül) című munkájával kapcsolatos alábbi kerek évfordulók méltó megünneplése.

- 515 éve született és 450 éve hunyt el Nádasdy Tamás (1498–1562), aki a XVI. század egyik legjobb magyar nyelvtudósát (Sylvester Jánost) és kiváló magyar orvosát (Szegei Fraxinus Gáspárt) alkalmazta udvarában, és akinek közvetve vagy közvetlenül az első magyarul nyomtatott természettudományos szövegeket, kézikönyveket köszönhetjük.
- 450 éve hunyt el Pozsony városi orvosa, Szegei Fraxinus Gáspár, aki az első igazolt magyar méhdaganat-kezelő, Lencsés György feltételezett mestere, a testi és lelki betegségek közötti szoros kapcsolat hirdetője.
- 435 éve jelent meg Kolozsvárott az első magyar nyelvű természettudományi kézikönyv, Melius Juhász Péter *Herbárium az fáknak, füveknek nevekről, természetekről és hasznairól* című orvosbotanikai munkája, és ekkor került nyomdába Lencsés György *Egész orvosságról való könyve*.
- 420 éve hunyt el Gyulafehérvárott Váradi Lencsés György, aki a párizsi Jean Fernel, a padovai Andreas Vesalius, illetve a sárvári és pozsonyi Szegei Fraxinus Gáspár által képviselt orvoslás szellemében összeállította és 1577 táján Heltai Gáspár kolozsvári nyomdájába beadta az első magyarul írt orvosi könyv, az *Egész orvosságról való könyv, azaz Ars medica* 6 kötetének kéziratát.

- 220 éve, 1793. április 12-én született Bugát Pál akadémikus, a magyar orvosi szaknyelv meghatározó személyisége, a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat jogelőde, a Királyi Magyar Természettudományi Társulat és az első magyar orvosi folyóirat, az *Orvosi Tár* alapítója. 170 éve jelent meg a negyvenezer szót tartalmazó *Természettudományi Szóhal-maz*, amely jelentős mértékben befolyásolta a magyar nyelv fejlődését, elsősorban az orvostudomány által használt magyar szavak kialakulását.
- 100 éve fedezte fel Marosvásárhelyen Gulyás Pál Lencsés György kiadatlanul maradt kéziratát.
- 70 éve adta ki először az esztergomi Varjas Béla Lencsés munkájának akkor ismert részeit Kolozsváron.

Ezeket és további, témánk szempontjából fontos évfordulókat (Andreas Vesalius, 1514–1562; Beythe István, 1532–1612; Jean Fernel, 1497–1558 stb.) több helyszínen, de egy szellem – az európai és magyar tudomány újjáéledése – köti össze.

■ TOVÁBBI TUDNIVALÓK

A részvétel ingyenes, de a szervezők előzetes jelentkezést kérnek. A 2013. június 30-ig beérkezett (felkért és/vagy felajánlott) üdvözléseket és előadásokat közreadjuk a Magyar Orvosi Nyelv című folyóiratban.

■ JELENTKEZÉS

bosze.monika@orvosinyelv.hu

■ RÉSZLETEK

www.orvosinyelv.hu

A rendezvényre minden érdeklődött szeretettel várunk.

Bősze Péter
és
Szabó T. Attila

